

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und  
Gastroenterologische Onkologie  
des Städtischen Klinikums München Bogenhausen  
Chefarzt: Prof. Dr. Wolfgang Schepp

**„Verlauf von Serum-Elektrolyten, Serum-Osmolalität und  
Nierenretentionsparametern während der  
Coloskopievorbereitung mit Macrogol 3350 plus Ascorbat  
(Moviprep®)“**

Anna Maria Schatke

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Arne Schneider

2. Prof. Dr. Hana Algül

Die Dissertation wurde am 18.10.2019 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.05.2020 angenommen.

Meinen Eltern und Großeltern  
in Liebe und Dankbarkeit

# Inhaltsverzeichnis

<b>V Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
Allgemeine Abkürzungen.....	6
SI-Einheiten.....	7
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>8</b>
1.1 Möglichkeiten der Coloskopievorbereitung.....	10
1.2 Ablauf der Coloskopievorbereitung mit PEG-EL plus Ascorbat.....	16
<b>2 Hintergrund für die Initiierung der Studie.....</b>	<b>17</b>
<b>3 Material und Methoden.....</b>	<b>19</b>
3.1 Studienprotokoll.....	19
3.2 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien der Studie.....	24
3.3 Endpunkte der Studie.....	24
3.4 Statistik.....	26
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>27</b>
4.1 Patientencharakteristika.....	27
4.2 Biographische Daten.....	27
4.3 Indikation zur Coloskopie.....	27
4.4 Betrachtung der Intubationstiefe.....	29
4.5 Betrachtung der Trinkmenge.....	30
4.5.1 Trinkmenge „Moviprep®“- 2 Liter PEG-EL plus Ascorbat.....	30
4.5.2 Trinkmenge “Freie Flüssigkeit”.....	32
4.5.3 Die Gesamtrinkmenge.....	33
4.6 Endoskopische Bewertung der Sauberkeit der Colonschleimhaut anhand der Ottawa Bowel Preparation Scale (OBPS).....	34
4.7 Die Beziehung zwischen Trinkmenge und Sauberkeit.....	36
4.8 Sauberkeit bei stationärer und ambulanter Vorbereitung.....	41

4.9 Sauberkeitsergebnis und Alter.....	41
4.10 Coloskopievorbereitung – Unterschiede zwischen den Geschlechtern?.....	42
4.11 Betrachtung der Serumelektrolyte unter der Coloskopievorbereitung.....	43
4.11.1 Natrium .....	45
<u>Natrium und Trinkmenge</u> .....	47
4.11.2 Osmolalität.....	49
<u>Osmolalität und Trinkmenge</u> .....	51
4.11.3 Chlorid.....	52
<u>Chlorid und Trinkmenge</u> .....	54
4.11.4 Übersicht der restlichen untersuchten Serumelektrolyte.....	55
<u>Kalium</u> .....	56
<u>Magnesium</u> .....	57
<u>Calcium</u> .....	58
<u>Phosphat</u> .....	58
4.11.5 Nierenretentionsparameter: Creatinin, Harnstoff, Cystatin C und Cystatin C Clearance.....	59
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>61</b>
5.1 Allgemeine Parameter.....	61
5.2 Sauberkeitsergebnisse nach OBPS.....	62
5.3 Die Trinkmenge: 2 Liter PEG-EL plus Ascorbat und freie Flüssigkeit.....	64
5.4 Elektrolytveränderungen unter der Coloskopievorbereitung mit 2 Liter PEG 3350 plus Ascorbat.....	68
5.4.1 Natrium und Serumosmolalität.....	68
5.4.2 Chlorid.....	75
5.4.3 Kalium.....	76
5.4.4 Magnesium.....	78
5.4.5 Calcium.....	80
5.4.6 Phosphat.....	82
5.4.7 Nierenretentionsparameter.....	83

<b>6 Zusammenfassung.....</b>	<b>87</b>
<b>7 Anhang.....</b>	<b>89</b>
<b>8 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>97</b>
<b>9 Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>108</b>
<b>10 Danksagung.....</b>	<b>109</b>

# Abkürzungsverzeichnis

## Allgemeine Abkürzungen

ACE-Hemmer – **A**ngiotensin **C**onverting **E**nzyme- Hemmer

ACG – **A**merican **C**ollege of **G**astroenterology

ADH – **A**ntidiuretisches **H**ormon

ASGE – **A**merican **S**ociety for **G**astrointestinal **E**ndoscopy

AT1 – **A**ngiotensin1

ATP - **A**denosin**t**ri**p**hos**h**at

β- Blocker – **B**etarezeptor-Blocker

C. – **C**olon

CED – **C**hronisch **E**ntzündliche **D**armerkrankung

COPD – **C**hronic **O**bstructive **P**ulmonary **D**isease

CRC – **C**olorectales **C**arcinom

DGVS – **D**eutsche **G**esellschaft für **G**astroenterologie **V**erdauungs- und **S**toffwechselkrankheiten

EDTA - **E**thylend**a**minotetra**a**acetat

EL – **E**lektrolytlösung

et al. – et alii

EU – **E**uropäische **U**nion

FDA – **F**ood and **D**rug **A**dministration

GFR – **G**lomeruläre **F**iltrationsrate

GmbH – **G**emeinschaft **m**it **b**eschränkter **H**aftung

GIT – **G**astrointestinaltrakt

IBM – **I**nternational **B**usiness **M**achines **C**orporation

KHK – **K**oronare **H**erzkrankheit

LJ – **L**ebensjahr

MDRD – **M**odification of **D**iet in **R**enal **D**isease

Min. – **M**inimum

Max. – **M**aximum

MW – **Mittelwert**

NaP – **Natriumphosphat**

NordICC – **Nordic- European Initiative on Colorectal Cancer**

NYHA – **New York Heart Association**

OBPS – **Ottawa Bowel Preparation Scale**

p (-Wert) - Signifikanzwert

PEG – **Polyethylenglykol**

RKI – **Robert-Koch-Institut**

SPSS – **Statistic-Superior Performing Software System Statistics**

StAbw - **Standardabweichung**

STKM – **Städtisches Klinikum München**

TUM – **Technische Universität München**

### **SI- Einheiten**

dl – Deziliter

kg – Kilogramm

l – Liter

min – Minute

ml – Milliliter

mmol – Millimol

mosmol – Milliosmol)

# 1 Einleitung

Die Coloskopie ist eine der häufigsten Untersuchungen in der Klinik und im niedergelassenen Bereich. Sie weist die höchste Sensitivität in der Diagnostik der Dickdarmerkrankungen auf und wird sowohl aus diagnostischen als auch aus therapeutischen Gründen eingesetzt. Sie ermöglicht die Behandlung bestimmter Pathologien des gesamten Dickdarms bis ins terminale Ileum.

Zu den primär diagnostischen Indikationen zählen in erster Linie Vor- und Nachsorgeuntersuchungen. Das colorektale Carcinom ist eines der weltweit am häufigsten auftretende Carcinome bei Männern und Frauen und nach dem Lungencarcinom die zweithäufigste, krebssbedingte Todesursache in Europa (<http://www.euro.who.int/de/what-we-do/data-and-evidence/databases/european-health-for-all-database-hfa-db2/>, eingesehen 25. Februar 2013). In Deutschland wurde die Darmspiegelung im Jahr 2002 als Vorsorgeleistung der Krankenkassen für alle Personen ab dem 55. Lebensjahr eingeführt, bei familiärer Prädisposition bereits je nach Art der Erkrankung eher.

Die absolute Zahl der neu diagnostizierten colorektalen Carcinome war seit den 1970er Jahren in Deutschland leicht steigend, wahrscheinlich einhergehend mit der Etablierung der flexiblen Endoskopie als diagnostischem Goldstandard. Seit etwa 2004 lassen sich wiederum abnehmende Inzidenzraten für die Neuerkrankungen an Dickdarmkrebs bei beiden Geschlechtern ab dem 55. Lebensjahr verzeichnen; ein positiver Zusammenhang mit der Früherkennung potentieller Krebsvorstufen und Frühcarcinome in der Vorsorgecoloskopie lässt sich vermuten (Robert-Koch-Institut, RKI). Auch ein vermehrter und großzügigerer Einsatz der Coloskopie zur Diagnostik unspezifischer abdomineller Beschwerden wie Stuhlunregelmäßigkeiten, Schmerzen ohne anderweitiges Korrelat sowie der Einsatz bei der Anämieabklärung könnte zum Rückgang der Inzidenz des colorektalen Carcinoms beitragen (RKI).

Um den Benefit der Screening-Coloskopie zu objektivieren, wird seit 2012 die *Nordic- European Initiative on Colorectal Cancer (NordICC)*-Studie durchgeführt. Es werden als primäre Endpunkte kumulativ die CRC-Inzidenz sowie die CRC- bedingten Todesfälle im Verlauf (follow-up) von 15 Jahren untersucht. Ob die Hypothese einer 50% Reduktion der durch das colorektale Carcinom bedingten Mortalität durch die Vorsorgecoloskopie und zudem eine 25%ige Reduktion der Mortalität der Studienpopulation (bei angenommen 50%iger Compliance) sich bewahrheitet, wird sich in den ersten Auswertungen nach 10 Jahren zeigen (Kaminski et al., 2012).

Die *American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)* und das *American College of Gastroenterology (ACG)* haben als Task Force zur Qualitätssicherung der Coloskopie ganz bestimmte, weltweit gültige Kriterien festgelegt. Die optimale Coloskopievorbereitung, die Intubation des Coecum, die Rückzugszeit und die Adenomdetektionsrate beziehungsweise Polypendetektionsrate (Johnson et al., 2014).

Für eine aussagekräftige endoskopische Diagnostik und für die Sicherheit des Patienten ist neben einem erfahrenen Untersucher (Macken et al., 2018) die Qualität der Darmlavage ganz entscheidend. Um die Mucosa vom Analkanal bis ins terminale Ileum gründlich beurteilen zu können und keine pathologischen Läsionen oder Polypen zu übersehen, sollte nach Abschluss der Vorbereitung kein solider Reststuhl und nur wenig bis keine Flüssigkeit im Colon verbleiben.

Eine suboptimale Beurteilbarkeit der Schleimhaut verlängert die Untersuchungszeit oder lässt den Untersucher vor Erreichen des Coecum abbrechen, erhöht das Risiko potentieller Komplikationen und führt zu einer verminderten Polypendetektionsrate (Froehlich et al., 2005; Harewood et al., 2003). Wie relevant eine ungenügende Vorbereitung ist, zeigten Harewood et al. 2003: in einer Review von 93.004 Coloskopien zeigte sich eine ausreichend gute Vorbereitung bei 76,9% der untersuchten Patienten, das heißt nahezu ein Viertel war nicht zufriedenstellend vorbereitet. Weitere Konsequenzen einer

unzureichenden Darmlavage betreffen dann neben der klinischen Problematik mit zum Beispiel erhöhter Perforationsgefahr auch die Kosteneffektivität: eine Wiederholungsuntersuchung oder ein verkürztes Intervall bis zur nächsten Darmspiegelung (Rex et al., 2002; Hong et al., 2012).

Eine schlechte Vorbereitung ist wiederum assoziiert mit der Art der Indikation, Komorbiditäten, Vormedikation, Alter, männlichem Geschlecht und dem Zeitintervall von Ende der Vorbereitung bis zum Untersuchungsbeginn (Ness et al., 2001; Chan et al., 2011). Der wesentlich entscheidende Faktor ist aber die Mitarbeit des Patienten (Ness et al., 2001; Cohen SM et al., 1994).

## **1.1 Die Möglichkeiten der Coloskopievorbereitung**

Die heutige Coloskopievorbereitung geht eigentlich aus Vorbereitungsmethoden für chirurgische Eingriffe (präoperative Darmreinigung) oder radiologische Untersuchungen hervor. Es handelte sich um zeitlich und mechanisch aufwendige Verfahren. Bis zu mehreren Tagen vor der Untersuchung mussten zudem strenge dietätische Vorschriften eingehalten werden, da eine Nahrungskarenz von 1-5 Tagen die Stuhlproduktion reduziert (Beck, 2010). Ab 72-48 Stunden vor der Untersuchung war die Diät dann oft auf die Einnahme klarer Flüssigkeiten beschränkt. Ab dem Vortag der Untersuchung mussten Laxantien eingenommen und am Untersuchungstag mehrfach rektale Einläufe verabreicht werden.

In den 1970er Jahren wurde dann eine Abführmethode zeitlich geringeren Aufwands entwickelt. Neu entwickelte orale Abführlösungen auf saliner oder elektrolytbalancierter Basis erzielten einen guten Reinigungseffekt - allerdings mussten 7-12 Liter getrunken werden, was häufig die stationäre Aufnahme erforderte und teilweise nur unter Zuhilfenahme nasogastraler Sonden möglich war (Adamcewicz et al., 2011). Für die Patienten war dies

eine äußerst unangenehme und anstrengende Prozedur, abgesehen von bedrohlichen Elektrolytverschiebungen und der hohen Volumenbelastung. Die Koloskopie war zur damaligen Zeit beschränkt auf gesundheitlich weitgehend unbelastete Patienten ohne fortgeschrittene kardiale, renale oder hepatische Komorbiditäten.

Ein weiterer Entwicklungsschritt waren dann Vorbereitungslösungen, die den Zuckeralkohol Mannitol enthielten. Mannitol wird im Verdauungstrakt nicht absorbiert und wirkt hyperosmotisch. Die Trinkmenge konnte ebenso wie der zeitliche Aufwand der Coloskopievorbereitung reduziert werden. Nachdem aber in mehreren Studien über interventionsbedingte Explosionen im Rahmen von Polypektomien oder darmchirurgischen Eingriffen nach Mannitolvorbereitung berichtet wurde, wurde dies zunehmend zurückhaltender angewandt, insbesondere in Europa und Nordamerika (Paulo et al., 2016). Ursächlich scheint die teilweise Fermentierung von Mannitol durch die Bakterienflora im Darm mit Abbau zu Methangas und Wasserstoffverbindungen. In Kombination mit Strom kann dies eine hochexplosive Mischung darstellen (Avgerinos et al., 1984; Bigard et al., 1979).

Im Jahr 1980 entwickelten dann Davis et al. eine isoosmotische Polyethylenglykol- Elektrolytlösung (PEG-EL).

Polyethylenglykol (PEG) trägt die allgemeine chemische Summenformel „ $C_2n H_{4n+2} O_{n+1}$ “. Es ist ein je nach Länge der Molekülkette festes oder flüssiges, wasserlösliches, nichttoxisches Polymer. Die Molekülmasse (g/mol) kann als Zahlenwert hinzugefügt werden, so zum Beispiel das hochmolare „PEG 3350“ bzw. „Macrogol 3350“.

Die für die Coloskopievorbereitung genutzten PEG sind mit den Molekulargewichten 4000 und 3350 Dalton und in unterschiedlicher Elektrolytzusammensetzung (PEG-EL) im Handel, es ließen sich diesbezüglich keine Unterschiede im Reinigungseffekt zeigen (Belsey et al., 2007; Chaussade et al., 2003; Leitao et al., 2014).

Diese hochmolaren Polyethylenglykole haben eine starke Affinität zu Wassermolekülen und halten beim Abfuhrvorgang Flüssigkeit im

Darmlumen zurück. Der Stuhl wird aufgeweicht, verflüssigt und das Stuhlvolumen vergrößert. Die Erhöhung des Stuhlvolumens wirkt zudem durch Druck auf die Darmwand peristaltik- und motilitätsfördernd.

Der Einsatz von PEG-haltigen Präparaten gilt mittlerweile als Goldstandard in der Coloskopievorbereitung. PEG-ELs sind elektrolytbalanciert und erzeugen bei der Darmpassage keine Sekretion, werden weder aktiv noch passiv resorbiert und verursachen in der Regel keine Elektrolyt- oder Volumenverschiebungen (Lichtenstein, 2009; Davis et al., 1980). Sie gelten daher auch bei Risikogruppen der älteren und komorbiden Patienten, bei kardioresnalen Erkrankungen, die keine ausgedehnte Volumenzufuhr tolerieren, aber auch bei Schwangeren, stillenden Müttern und Kindern als sicher anwendbar (*Positionspapier der Sektion Endoskopie der DGVS vor Koloskopie*, Ell C, Friedrich-Rust M, Schmitt W, 2007). In der Literatur finden sich nur wenige Fallbeschreibungen zu schweren Nebenwirkungen der PEG-EL. Hervorzuheben, da Hauptpunkt dieser Arbeit, sind Elektrolytverschiebungen. Trotz oben erwähnter Sicherheit (Lichtenstein 2009; Davis et al., 1980) beschreiben Einzelkasuistiken klinisch relevante Hyponatriämien bis hin zu hierdurch bedingten Todesfällen. Die Patienten litten aber teils unter fortgeschrittenen anderen Erkrankungen, wie beispielsweise einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz mit Dialysepflicht (Belsey et al., 2009; Windpessl et al., 2017). Als potentielle Nebenwirkung wurden auch erhöhte Plasmavolumina durch die ausgedehnte Einnahme von Flüssigkeit beschrieben (Turnage et al., 1994), wobei sich aber nur zwei Fallberichte mit klinisch in Erscheinung tretenden kardialen Dekompensationen finden (Parikh et al., 2011; Granberry et al., 1995). Ebenfalls vereinzelt wurde über Aspirationen oder sogar Mallory-Weiß-Risse und Ösophagusperforationen durch Erbrechen bei Coloskopievorbereitung berichtet, wobei sich alle diese Patienten vollständig erholten (Adamcewicz et al., 2011; Belsey et al., 2009). Wie auf jedes Medikament können auch auf PEG allergische Reaktionen auftreten. Je einen Einzelfall beschreibt die bisherige Literatur zu einer vermutlich PEG-induzierten akuten Pankreatitis (Franga et al., 2000) und

zu einer perforierten Sigmadivertikulitis - wobei letztere nicht mit Sicherheit auf die Coloskopievorbereitung zurückzuführen war (Belsey et al., 2009).

Die Vorbereitung mit PEG-EL erforderte früher immer eine Trinkmenge von mindestens 4 Litern. Eine Reduktion der Trinkmenge auf 3 Liter Lavagelösung wurde in einigen Studien untersucht, zeigte jedoch schlechtere Ergebnisse (Eil et al., 2003). Neben der erforderlichen hohen Flüssigkeitsaufnahme hat PEG auch noch einen leicht salzigen und – durch den ebenfalls laxativ wirkenden Zusatz Natriumsulfat im Elektrolytgemisch – leicht fauligen Geschmack. Auch Kaliumchlorid verschlechtert den Geschmack, ist aber nötiger Zusatz der Elektrolytlösung. Einige Studien zeigten, dass 5-15% der Patienten aufgrund von Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen nicht in Stande waren, diese Art der Vorbereitung vollständig durchzuführen (Adamcewicz et al., 2011).

Seit 2006 ist PEG-EL als Kombinationspräparat mit Ascorbinsäure/Natriumascorbat (Vitamin C- Derivat) im Handel. Vitamin C wird zu einem geringen Anteil (10%) im Dünndarm absorbiert und erzeugt dann im Dickdarm zusätzlich zu PEG einen osmotischen bedingten Reinigungseffekt (Adamcewicz et al., 2011). Der Zusatz von Ascorbat zur PEG-EL erlaubt dadurch eine Volumenreduktion auf nurmehr 2 Liter Trinkmenge an Abführlösung. Für einen ausreichend guten Reinigungseffekt ist es aber erforderlich, noch (mindestens) einen weiteren Liter frei wählbarer, klarer Flüssigkeit zusätzlich zu trinken. Ein weiterer positiver Effekt des Vitamin C- Zusatzes ist eine Geschmacksverbesserung. Es existieren Präparate mit zusätzlichem Orangen- oder Zitronenaroma.

Wird PEG-EL plus Ascorbat in Split-Dosen zur Coloskopievorbereitung verabreicht, verbessert dies zum einen den Reinigungseffekt und zum anderen das Nebenwirkungsprofil und somit die Toleranz. „Split-Dosing“ bedeutet eine zeitlich versetzte Einnahme der beiden Liter Abführlösung: ein Teil am Vorabend, ein Teil frühmorgendlich am Untersuchungstag. Bei „single dose“- Einnahme der 2 Liter PEG-EL plus Ascorbat kommt es häufiger zu Übelkeit, Blähungen und Bauchschmerzen und der

Tagesablauf und Nachtschlaf der Patienten sind häufiger gestört (Ell et al., 2008; Corporaal et al., 2010; Horton et al., 2016).

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde das in westlichen Ländern seit 2006 erhältliche und weltweit gängig verschriebene Abführpräparat Macrogol 3350+Ascorbat (Handelsname: Moviprep®) zur Coloskopievorbereitung eingesetzt. Hersteller ist die Firma Norgine GmbH; Moviprep® ist in Deutschland rezeptpflichtig.

Die chemische Zusammensetzung ist wie folgt:

- **Beutel A** beinhaltet: Macrogol 3350 100 g, sowie wasserfreies Natriumsulfat 7,5 g, Natriumchlorid 2,691 g, Kaliumchlorid 1,015 g.
- **Beutel B** beinhaltet: Ascorbinsäure 4,7 g und Natriumascorbat 5,9 g.  
Ergänzend als Hilfsstoffe finden sich in Moviprep®: Aspartam (E951), Acesulfamkalium (E950) und Zitronenaroma.

Für die Zubereitung des Abführmittels werden je ein Beutel A und B in 1000 ml Wasser gelöst, dies ergibt einen der beiden Teile der Abführlösung.

Belastend für den Anwender bleibt trotzdem die erforderliche relativ hohe Flüssigkeitseinnahme sowie der schlechte Geschmack, sodass eine zuverlässige Mitarbeit des Patienten zur Coloskopievorbereitung erforderlich ist.

Die zweite große Hauptgruppe an Abführpräparaten, die aktuell zur Coloskopievorbereitung auf dem Markt erhältlich ist, sind natriumphosphathaltige Laxativa (NaP).

Vanner et al. wiesen NaP- Lösungen 1990 als Alternative zu den PEG-ELs aus (Vanner et al. 1990). Natriumphosphathaltige Präparate wirken im Darm hyperosmotisch. Über die Darmwand entsteht ein osmotisch wirksames Gefälle, das zum Flüssigkeitseinstrom nach intraluminal führt und den Reinigungseffekt bewirkt. Es werden in der Regel 2x (am Vorabend und am Morgen der Untersuchung) je 45 ml Natriumphosphatlösung gelöst in 250 ml Wasser eingenommen. Die erforderliche Volumenmenge ist also deutlich geringer als die bei Einnahme der PEG-EL und zeigte auch eine bessere Akzeptanz (Belsey

et al., 2009; Cohen SM et al., 1994; Vanner et al., 1990). Eine Variante ist die Tablettenform, hier müssen allerdings 30 Tabletten auf Dosen verteilt eingenommen werden. Problematisch erwiesen sich bei der Vorbereitung mit NaP allerdings Exsikkosen und schwere Elektrolytverschiebungen; am häufigsten Anstiege des Serumphosphats und ein Abfall der Serumcalciumkonzentration sowie Hypokaliämien. Bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung, Patienten mit Einnahme von ACE-Hemmern oder AT1-Blockern oder vorbestehender Hypercalcämie aber auch bei gesunden Patienten mit Dehydrierung im Rahmen der Abführmaßnahmen sind Fälle von schweren Nierenschäden aufgrund der Einnahme von NaP beschrieben. Durch die Ablagerung von Calciumphosphatkristallen in den Nierentubuli kann eine Phosphatnephropathie mit konsekutiver Gefahr des Nierenversagens mit Dialysepflicht kommen (Markowitz et al., 2005; Harrison et al., 2016). Natriumphosphathaltige Abführlösungen erhielten aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils daher im Jahr 2008 in den USA ein „Black Box Warning“ durch die Food and Drug Administration (FDA) und sollten nicht bei Patienten mit Komorbiditäten oder Exsikkosegefahr verschrieben werden (Parra-Blanco et al., 2014; Adamcewicz et al., 2011). Es finden sich außerdem Berichte über makroskopische und mikroskopische Veränderungen der Darmmukosa nach einer Coloskopievorbereitung mit Natriumphosphathaltigen Abführprodukten (Zwas et al., 1996). Es wurden viele klinische Vergleichsstudien bezüglich der Effektivität, der Nebenwirkungen und der Akzeptanz von PEG- mit NaP-basierten Vorbereitungsregimes durchgeführt. Die Ergebnisse waren teils widersprüchlich und wurden in Metaanalysen nochmals ausgewertet. Belsey et al. kamen 2012 unter kritischer Betrachtung der jeweiligen Studienlimitationen zu dem Schluss, dass bezüglich der *Effektivität* der Darmreinigung insgesamt keines der beiden Präparate überlegen ist. Betrachtete man aber den segmentalen Reinigungseffekt, so erzielte PEG die höhere Sauberkeit. Dies ist insbesondere für die Vorsorgeuntersuchung des Colocarcinoms relevant ist, da im Colon ascendens und Coecum gehäuft flache Adenome und somit mögliche Präkanzerosen zu finden sind (Hurlstone et al., 2003; Okamoto et al.,

2005). Bezüglich einer sicheren Anwendung auch beim komorbiden Patienten sind, wie vorhin erläutert, PEG-EL im Gegensatz zu NaP deutlich sicherer anwendbar.

Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgte bei allen Probanden die Coloskopievorbereitung mit PEG-EL plus Ascorbat.

## **1.2 Ablauf der Coloskopievorbereitung mit PEG-EL plus Ascorbat**

Um ein optimales Vorbereitungsergebnis zu erreichen, sind mehrere Faktoren maßgeblich. Für die bessere Übersicht und das Verständnis wird eine einfach zu lesende, strukturierte Anleitung als sinnvoll erachtet. In einer von Spiegel et. al. durchgeführten Studie zeigten Probanden, die eine bebilderte Broschüre zum genauen Ablauf der Vorbereitung erhielten, eine höhere Prozentzahl einer ausreichenden Vorbereitung als Patienten mit lediglich einer schriftlichen Standardinstruktion (68% vs. 46%) (Spiegel et al., 2011).

Zunächst werden diätetische Empfehlungen gegeben, die den Entleerungsprozess erleichtern. Da Körner die Instrumentierkanäle der Endoskope verstopfen können, sollten ab drei Tagen vor der Untersuchung kern- und schalenhaltiges Obst, Gemüse und Brot gemieden und ab dem Vortag der Untersuchung auf eine ballaststoffarme Ernährung geachtet werden. Der erste Liter der Abführlösung sollte ab dem frühen Nachmittag innerhalb von 1 bis 2 Stunden vollständig getrunken werden. Ziel wäre, alle 10-15 Minuten ein Wasserglas à ca. 250 ml zu leeren. Zusätzlich sollten mindestens 500 ml an freier Flüssigkeit getrunken werden (z.B. Wasser, Tee, klare Säfte, Softdrinks oder Brühe, schwarzer Kaffee).

Sobald mit der Einnahme der Moviprep®- Lösung begonnen wurde, darf keine feste Nahrung mehr gegessen werden.

Der zweite Liter Moviprep®- Lösung muss dann in den frühen Morgenstunden des Untersuchungstages nach demselben Schema und ebenfalls mit mindestens einem zusätzlichen halben Liter freier Flüssigkeit eingenommen werden.

Die Vorbereitung muss bis spätestens eine Stunde vor Untersuchungsbeginn beendet sein; aufgrund der Aspirationsgefahr bei Sedierung wird aber meist eher auf ein wenigstens zweistündiges Zeitintervall zwischen Trinkende und Untersuchungsbeginn geachtet. Für den Patienten gilt: sobald sich beim Toilettengang nur noch klare, „kamillenteartige“ Flüssigkeit aus dem Darm entleert, kann von einem guten Vorbereitungsergebnis ausgegangen werden.

## **2 Hintergrund für die Initiierung der Studie**

Eine der häufigsten Indikationen zur Durchführung einer Coloskopie ist die Darmkrebsvorsorge. Gerade bei elektiven Untersuchungen muss eine besondere Sicherheit für den Patienten gewährleistet sein – nicht nur durch den Untersucher selbst, sondern auch bezüglich der Vorbereitung des Patienten.

Die Coloskopievorbereitung ist eine anstrengende und unangenehme Prozedur und greift aufgrund des zeitlichen Aufwands in den Alltag des Patienten ein. Um die Compliance zu gewährleisten, sollte das Abführmittel möglichst verträglich, die Trinkvolumina klein, der Zeitraum der erforderlichen Vorbereitung kurz und der Geschmack akzeptabel sein. Weitere Anforderungen sind die schonende und patientensichere Reinigung des Darms, möglichst ohne Auftreten von Nebenwirkungen, außerdem dürfen keine mucosalen Schäden durch die Lavage entstehen. Ein ideales Präparat, das alle diese Kriterien erfüllt und zudem noch kostengünstig ist, gibt es bisher nicht (Brown et al., 2004; Lee et al., 2014). Durch die Entwicklung von PEG-Elektrolytlösungen mit Zusatz von Vitamin C scheint aber ein Präparat gefunden, das relativ nahe an diese Ansprüche herankommt: trotz eines niedrigeren Trinkvolumens als die klassische 4- Liter PEG-Elektrolytlösung werden gute Vorbereitungsergebnisse in allen Darmabschnitten erzielt, es weist ein sicheres Nebenwirkungsprofil auch bei Patienten mit Komorbiditäten auf und ist durch den Zusatz von Vitamin C auch im Geschmack akzeptabel (Harrison

et al., 2016; Ell et al., 2008). Nach derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen stellt das Präparat PEG-EL plus Ascorbat eine gute Alternative zur 4 Liter-PEG-Elektrolytlösung dar (Ell et al., 2008).

Komplikationen der Coloskopievorbereitung mit den elektrolytausgeglichenen PEG-Lösungen sind beim gesunden Patienten äußerst selten, in bestimmten Situationen sind aber schwere bis lebensbedrohliche Elektrolytverschiebungen beschrieben worden. Fallbeschreibungen finden sich insbesondere zu Störungen der Natriumhomöostase, aber auch für andere Serumelektrolyte wurden signifikante Änderungen durch die Darmlavage nachgewiesen - ohne symptomatisch in Erscheinung zu treten (Lee KJ et al., 2015; Mouly, 2005). In der vorliegenden Studie wurde die Auswirkung einer Coloskopievorbereitung mit PEG 3350 plus Ascorbat („Moviprep®“) im „Split-Dosis-Regime“ auf den Elektrolythaushalt, die Serumosmolalität und die Nierenretentionsparameter unter „real life“- Bedingungen untersucht. Das Sauberkeitsergebnis des Colons wurde anhand der von Rostom et al. 2004 publizierten „Ottawa Bowel Preparation Scale“ (OBPS) durch den Untersucher standardisiert bewertet (Rostom et al., 2004).

Berücksichtigt wurde neben der von der Firma Norgine GmbH vorgegebenen Trinkmenge von 2 Litern PEG 3350 plus Ascorbat auch die Trinkmenge an freier Flüssigkeit, die die Studienteilnehmer zu sich nahmen. Die Einnahmeanleitung des Präparates empfiehlt eine Mindestmenge von 500 ml freier Flüssigkeit zu jedem der beiden Liter Moviprep®. Dies lässt dem Patienten offen, den Anteil freier Flüssigkeit bei der Coloskopievorbereitung weiter zu erhöhen. In der Literaturrecherche finden sich bisher nur wenige Studien, die die exakte gesamte Trinkmenge der Patienten ab dem Beginn der Coloskopievorbereitung verzeichnen, also nicht allein die Menge an Abführpräparat, sondern auch die Aufnahme an freier Flüssigkeit.

Ziel der vorliegenden („investigator initiated“), nicht gesponserten Untersuchung war es, die oben genannten Aspekte in der klinischen Routine zu dokumentieren und im Hinblick auf die Ergebnisqualität sowie die Patientensicherheit in Beziehung zueinander zu setzen.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Studienprotokoll

Die vorliegende Studie ist eine prospektive klinische Kohortenstudie. Die Registrierung erfolgte unter *Clinicaltrial.gov* (Reg.NR. NCT01841138). Es handelt sich um eine nicht-kommerzielle Studie („investigator-initiated trial“). 191 Patienten, bei denen die Indikation für eine Coloskopie gestellt worden war, wurden untersucht. Die Coloskopievorbereitung erfolgte entweder ambulant nach Vorstellung und Aufklärung über die gastroenterologische Ambulanz oder im Rahmen eines stationären Aufenthalts in der Klinik für Gastroenterologie im Städtischen Klinikum Bogenhausen in München.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt und war im Einklang mit den Prinzipien der aktuellen Fassung der Deklaration von Helsinki.

Die für den Eingriff nötige mündliche und schriftliche Aufklärung des Patienten erfolgte sowohl bei ambulanten als auch bei stationären Patienten 24 bis 48 Stunden vor der Untersuchung. Anschließend wurde über den Ablauf der Studie in einem eigens hierfür angefertigten Aufklärungsbogen aufgeklärt und zusätzlich ein für medizinische Laien verständlicher Informationsbogen über Sinn und Zielsetzung der Studie ausgehändigt. Die schriftliche Einwilligung war Voraussetzung für die Studienteilnahme. Jeder Studienteilnehmer erhielt zudem einen speziell angefertigten Protokollbogen, der eigenständig während der Coloskopievorbereitung ausgefüllt werden musste (s. *Anhang*). Hier wurden Alter und nominal das Geschlecht erfasst. Zudem erfolgte die Erfassung der Trinkmenge.

Die Coloskopievorbereitung erfolgte mit Polyethylenglykol 3350 (PEG 3350) mit dem Zusatz Ascorbat (Vitamin C). Es wurde das in Pulverform vorliegende Präparat Moviprep® der Firma Norgine GmbH verwendet.

Moviprep® ergibt mit Wasser gelöst zwei Liter Lavagelösung, die im Split-Dosis-Regime in zwei Portionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten eingenommen wurden: alle Patienten bekamen 1000ml PEG-EL plus Ascorbat (Moviprep®) am Vortag der Untersuchung gegen 15 Uhr zu trinken. Die zweite Menge an Vorbereitungslösung wurde gegen 5 Uhr des Untersuchungstages verabreicht. Ergänzend waren klare Flüssigkeiten wie z.B. Wasser und Tee erlaubt; die Trinkmenge an freier Flüssigkeit war entsprechend der Packungsbeilage von Moviprep® mit mindestens 500ml pro Liter Lavagelösung empfohlen worden, war aber daher individuell unterschiedlich. Während die Menge an Moviprep® bei ambulanten Patienten nicht überschritten werden konnte (die Originalpackung enthält eine fixe Dosis zur Zubereitung von 2x1 Liter Trinkmenge), war dies in Einzelfällen bei stationären Patienten der Fall, wenn eine trotz der 2 Liter Standardgesamtmenge fortbestehende, eindeutig unzureichende Darmentleerung beim Toilettengang am Untersuchungstag bestand. In diesen seltenen Fällen wurden Patienten gebeten, eine weitere Dosis von Moviprep® zusammen mit der korrespondierenden Menge freier Flüssigkeit zu trinken, um das Abführergebnis möglichst weiter zu verbessern.

Die ambulanten Studienteilnehmer richteten die Trinklösung gemäß der von der Firma Norgine GmbH vorgegebenen Anleitung selbst an, da hier die Coloskopievorbereitung im häuslichen Umfeld erfolgte. Bei stationären Patienten wurde die Spüllösung vom Pflegepersonal vorbereitet und dem Patienten in Literkrügen ausgehändigt.

Auf dem Protokollbogen wurde der zeitliche Verlauf der Coloskopievorbereitung mit Angabe der Uhrzeit und der Trinkmengen an Moviprep®-Lösung und freier Flüssigkeit verzeichnet. Der Patient vermerkte in einer zusätzlichen Spalte die Art der freien Flüssigkeit (z.B. Suppe, Tee, Saft, Kaffee). Zur Vereinfachung der Mengenerrechnung bei stationären Patienten waren folgende Parameter festgelegt: 1 Glas = 200 ml, 1 Tasse = 250 ml, 1 Wasserkrug = 600 ml, 1 Thermoskanne = 900 ml. Ambulante Patienten konnten sich bei Mengenangaben an den Vermerk z.B. auf Wasserflaschen halten. Auf dem Bogen war auch Platz für jegliche individuelle „Anmerkungen“ des Studienteilnehmers.

Nach Einholung der Aufklärung erfolgte bei jedem Studienteilnehmer die Entnahme eines Blutserum- und eines EDTA-Vollblutröhrchens. Untersucht wurden Veränderungen der Serumelektrolyte Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Phosphat, Magnesium, der Nierenretentionsparameter Creatinin, Harnstoff und Cystatin C (GFR) sowie Veränderungen der Serum-Osmolalität.

Letztlich erfolgte die Coloskopievorbereitung wie üblich, nur wurde bei jedem Probanden einmal zusätzlich Blut abgenommen. Die erste Blutentnahme erfolgte vor Beginn der Coloskopievorbereitung – im Rahmen des Aufklärungsgesprächs – die zweite Blutentnahme dann am Ende der Vorbereitung. Eine Blutentnahme (Blutserumröhrchen, EDTA-Vollblutröhrchen, sowie Citratröhrchen) ist in unserer Klinik vor jeder Coloskopie Standard, sodass dies keine zusätzliche Belastung für den Patienten darstellte; die zweite Blutentnahme erfolgte meist im Rahmen der Anlage der für die Sedierung erforderlichen Venenverweilkanüle.

Die Indikationen zur Coloskopie wurden unterschieden in „Screening“, Frage nach „Blutungsquelle“ und alles Weitere als „sonstige Indikation“.

Berücksichtigt wurden Vorerkrankungen Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, COPD und eine koronare Herzkrankheit.

Verzeichnet wurde außerdem eine bestehende Vormedikation mit potentiell Einfluss auf Änderungen der Serumelektrolyte oder Nierenretentionsparameter. Hierzu zählen das Schleifendiuretikum Furosemid, Thiaziddiuretika, der Aldosteronantagonist Spironolacton, ACE-Hemmer bzw. Angiotensin-1-Antagonisten (AT-1-Hemmer), Betablockern, Calcium-Antagonisten und Neuroleptika.

Bei der Coloskopie wurde zunächst die Intubationstiefe erfasst, dies ist Qualitätsstandard.

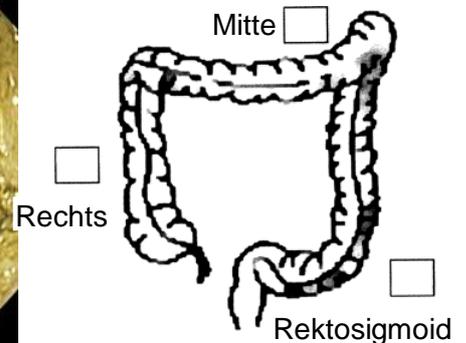
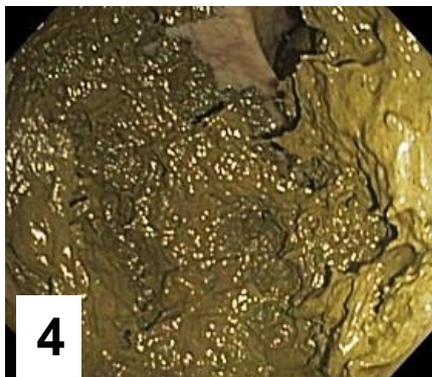
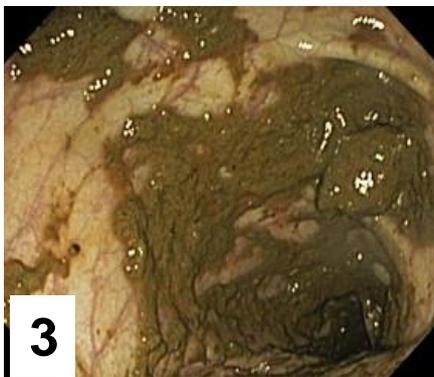
Zu Beurteilung des Vorbereitungsergebnisses wurden die Untersucher in der Handhabung eines Bogens zur Beurteilung der Sauberkeit der Darmschleimhaut entsprechend den Kriterien der „Ottawa Bowel

Preparation Scale“ eingewiesen. Diese validierte Skala zeigte eine hohe Übereinstimmung im Vergleich zwischen den Untersuchern und gilt als zuverlässig (Rostom et al., 2004; Kim et al., 2014; Parmar et al., 2016).

Die Ottawa Bowel Preparation Scale (OBPS) lässt den Untersucher das Reinigungsergebnis des Colons in drei Abschnitten – rechtes Hemicolon (Coecum und Colon ascendens), Colonmitte (Colon transversum und Colon descendens) und rectosigmoidales Colon – klassifizieren. Es wird eine Skala von 0 - 4 verwendet, wobei „0“ eine vollkommen saubere und uneingeschränkt einsehbare Schleimhaut zeigt und „4“ ein sehr schlechtes Vorbereitungsergebnis mit einem noch mit semisoliden oder soliden Stuhl gefülltes Colon zeigt. Zur Veranschaulichung waren auf dem Score-Bogen je ein Beispielbild zur entsprechenden Skalierung abgebildet, der Bogen hing zudem in jedem Untersuchungsraum aus (s. Abb. 1).

## Sauberkeit in den 3 Kolonbereichen (Rechts, Mitte, Rektosigmoid)

Score	Beurteilg.	Definition
0	Sehr gut	Kolon leer und sauber
1	Gut	Geringe Flüssigkeitsmengen im Darmlumen, die jedoch vollständig abgesaugt werden können
2	Mäßig	Flüssigkeit oder semisolide Stuhlanteile, die jedoch vollständig abgesaugt oder verschoben werden können
3	Schlecht	Flüssigkeit oder semisolide Stuhlanteile, nur teilweise entfernbar; eingeschränkte Sicht
4	Sehr schlecht	Kolonabschnitt voll mit semisolidem oder solidem Stuhl; Koloskopie inkomplett oder Abbruch an bezeichneter Stelle



## Flüssigkeit im gesamten Kolon:

Score	Definition
0	wenig
1	mäßig
2	Viel

## Totaler Score (maximal 14 Punkte):

Rechts: \_\_\_ + Mitte: \_\_\_ + Rektosigm.: \_\_\_ + Flüssigkeit: \_\_\_ = \_\_\_\_\_

**Abb. 1:** Abbildung des Aushangs in den Coloskopieräumen. Veranschaulichung des Skalierungssystems nach Ottawa Bowel Preparation Scale zur systematischen Bewertung des Vorbereitungsergebnisses. *Gastrointest Endosc* 2004;59:482-6.

### **3.2 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien der Studie**

Sämtliche Daten der Studie wurden im Städtischen Klinikum Bogenhausen in München erhoben.

Einschlusskriterien waren die Volljährigkeit des Teilnehmers und eine schriftlich vorliegende Einwilligungserklärung zur Coloskopie und zur Studienteilnahme.

Als Ausschlusskriterien wurden eine fehlende Einwilligung oder Einwilligungsfähigkeit sowie schwere Grunderkrankungen oder Notfalluntersuchungen festgelegt. Als schwere Grunderkrankungen zählten: eine höhergradige Herzinsuffizienz (NYHA III und IV), eine höhergradige Niereninsuffizienz (GFR<40ml/min nach MDRD-Formel oder Cystatin C-Clearance), eine ausgeprägte (chronisch) entzündliche Darmerkrankung (CED), eine akute gastrointestinale Blutung mit Transfusionsbedarf und eine veränderte Dünndarmanatomie (z.B. bei Zustand nach Dünndarmteilresektion, Billroth-II-Operationen, Y-Roux-Anastomosen). Bei anatomischen Veränderungen insbesondere der Dünndarmanatomie wären die Untersuchungsergebnisse unter Umständen verfälscht aufgrund der geringeren Resorptionsfläche. Notfalluntersuchungen wie die akute Blutung, aber auch schwere Schübe einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung fielen unter die Ausschlusskriterien. Ein Studieneinschluss wäre in der Situation einer akuten Blutung mit potentiell rascher klinischer Verschlechterung des Patienten nicht sinnvoll gewesen. Bei hochinflammatorischen Geschehen der Schleimhaut wie bei einer CED sind unter Umständen die Peristaltik und der Elektrolythaushalt bereits initial verändert und daher schwierig mit anderen Probanden vergleichbar.

### **3.3 Endpunkte der Studie**

Als primärer Endpunkt der Studie wurde der Anteil der Patienten festgelegt, welcher nach Coloskopievorbereitung mit PEG-EL plus

Ascorbat eine signifikante Änderung der Elektrolyte, Osmolalität und Nierenretentionsparameter aufwies.

Ziel der Studie war es, die Häufigkeit dieser Veränderungen zu analysieren. Als zusätzliche Parameter wurden Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Dauermedikation untersucht; auch um eventuelle Risikogruppen an Patienten in der Coloskopievorbereitung festzustellen.

Bewirkt eine erhöhte Trinkmenge an Moviprep® oder eine große Trinkmenge freier Flüssigkeit eine bessere Beurteilbarkeit der Schleimhaut aufgrund optimierter Sauberkeit? Führen hohe Trinkmengen vermehrt zu Elektrolytverschiebungen, Änderungen der Serumosmolalität und der Nierenretentionsparameter?

Ein weiteres Ziel der Studie war es, die Effektivität der Coloskopievorbereitung zu analysieren in Anbetracht der getrunkenen Mengen an PEG-EL plus Ascorbat und der Menge an freier Flüssigkeit. Die Menge Abführpräparat war hier stets festgesetzt mit insgesamt 2000 ml. Nur in Einzelfällen der Coloskopievorbereitung unter stationären Bedingungen- makroskopisch noch ungenügend saubere Entleerung beim Toilettengang - wurden zusätzliche Litermengen an Spüllösung verabreicht. Hat die in Einzelfällen erhöhte Menge an Moviprep® einen Einfluss auf die Sauberkeit des Colons? Ist das Vorbereitungsergebnis abhängig von der Menge der Gesamttrinkmenge an Moviprep® und freier Flüssigkeit oder einer erhöhten bzw. verminderten Menge an Moviprep® oder freier Flüssigkeit? Haben zudem die Parameter Alter und Geschlecht einen Einfluss auf das Ergebnis der Vorbereitung?

Weiterhin wurde untersucht, ob die Coloskopievorbereitung unter stationären Bedingungen einen Vorteil im Endergebnis der Sauberkeit gegenüber einer eigenverantwortlichen Vorbereitung im häuslichen Umfeld hat.

### 3.4 Statistik

Für die statistische und graphische Auswertung der erhobenen Daten wurde die IBM® SPSS® Statistics 24 für Windows verwendet. Die zur Evaluation eingesetzten statistischen Testverfahren umfassten den T-Test auf Mittelwert-Unterschiede, den Korrelationskoeffizienten nach Pearson (bzw. Pearson-Bravais), den Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman sowie multiple Regressionsanalysen. Die Korrelation nach Pearson untersucht den linearen Zusammenhang zweier Variablen. Der ermittelte Korrelationskoeffizient liegt zwischen +1 (perfekter positiver Zusammenhang) und -1 (perfekter negativer Zusammenhang). In Anlehnung an Cohen 1992 wird eine Korrelation von (betragsmäßig)  $\geq 0,5$  als Indiz für einen starken Zusammenhang interpretiert, ein Wert zwischen 0,3 und 0,5 reflektiert einen Zusammenhang mittlerer Stärke, und ein Wert  $< 0,3$  deutet auf einen schwachen Zusammenhang hin (Cohen J, 1992). Im Gegensatz zu Pearsons Korrelationskoeffizient ist der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient ein parameterfreies Maß für monotone Zusammenhänge; er benötigt nicht die Annahmen normalverteilter Variablen und einer linearen Beziehung zwischen den betrachteten Variablen. Er ist robust gegenüber Ausreißern, doch bringt seine Orientierung allein an der Rangordnung der Variablen einen gewissen Informationsverlust mit sich. Die multiple Regression nach der Methode der kleinsten Quadrate erlaubt es, den (linearen) Zusammenhang zweier Variablen unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Einflusses weiterer Variablen zu ermitteln.

Bei den Auswertungen werden zweiseitige Hypothesentests durchgeführt. Ob eine Korrelation beziehungsweise Regression statistisch signifikant von Null verschieden ist, wird auf den Signifikanzniveaus von  $p < 0,01$  (hochsignifikanter Zusammenhang, Irrtumswahrscheinlichkeit  $< 1\%$ ) und  $p < 0,05$  (signifikanter Zusammenhang) getestet.

Mithilfe dieser Testverfahren wurden jeweils Änderungen verschiedener Laborwerte univariat bzw. bivariat analysiert. Erhoben und verglichen wurden deren Ausgangs- und Endwerte, die Trinkmenge an Koloskopie-

Vorbereitungslösung und an freier Flüssigkeit, das Sauberkeitsniveau, Vorbereitung unter ambulanten oder stationären Bedingungen sowie persönliche Merkmale der Probanden wie Alter, Geschlecht und Indikation.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Patientencharakteristika**

An der Studie nahmen insgesamt 219 Patienten teil. Statistisch auswertbar mit ausreichenden Datensätzen waren 191 Patienten. Alle Patienten wurden im Städtischen Klinikum Bogenhausen in München untersucht und führten die Coloskopievorbereitung mit 2 Litern PEG plus Ascorbat nach einer standardisierten Anleitung durch.

Die Vorbereitung erfolgte bei 161 Patienten (84,3%) unter stationären Bedingungen und bei 30 Patienten (15,7%) im häuslichen Umfeld.

### **4.2 Biographische Daten**

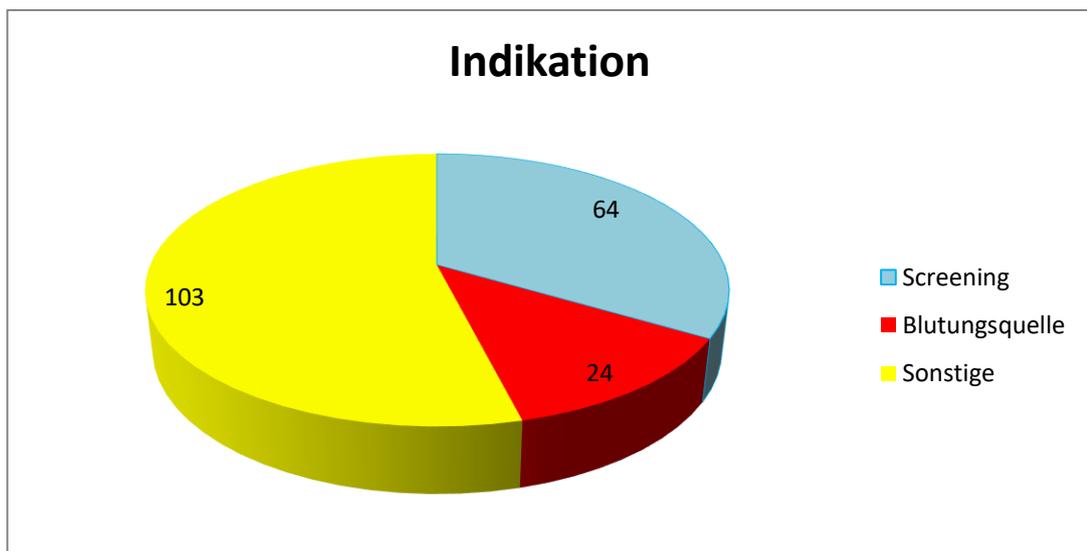
Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 59,1 Jahre bei einer Standardabweichung von 15,8 Jahren, wobei der jüngste Teilnehmer 21 Jahre und der älteste Teilnehmer 89 Jahre alt war.

91 Studienteilnehmer waren weiblichen Geschlechts, 100 Studienteilnehmer männlich. Bei den Frauen betrug das durchschnittliche Alter 58,0 Jahre und bei den Männern 60,1 Jahre.

### **4.3 Indikation zur Coloskopie**

Die Indikation zur Coloskopie wurde in der vorliegenden Studie unterteilt in „Screening“ (Vorsorgeuntersuchung), Suche nach Blutungsquelle und in „sonstige Indikationen“ (vgl. Diag. 1, Tab. 1). Von 191 untersuchten Patienten stellten sich 64 zur Vorsorgeuntersuchung vor und bei 24

Patienten wurde eine Blutungsquelle im unteren Gastrointestinaltrakt gesucht. Am häufigsten waren jedoch andere Indikationen („sonstige“, 103 Patienten). Zu diesen zählten unter anderem: elektive Polypektomien bereits im niedergelassenen Bereich diagnostizierter Polypen, die nur unter anschließend stationärer Überwachung abgetragen werden sollten, coloskopische Verlaufskontrollen nach großen Polypektomien, Abklärung abdomineller Schmerzen und unspezifischer abdomineller Beschwerden sowie Tumorsuchen.



**Diag. 1:** Indikationen zur Coloskopie

	Anzahl	Anteile in Prozent
<b>Screening</b>	64	33,5
<b>Blutungsquelle</b>	24	12,6
<b>Sonstige</b>	103	53,9
<b>Total</b>	191	100,0

**Tab. 1:** Indikationen zur Coloskopie

#### 4.4 Betrachtung der Intubationstiefe

Bei 185 (96,9%) der untersuchten Studienteilnehmer gelang eine totale Coloskopie, hiervon bei 155 (81,2%) eine Ileocoloskopie, also die Untersuchung des gesamten Colons mit Einsicht in das terminale Ileum.

Bei 6 Patienten wurde die Untersuchung vorzeitig vor Einsicht des Coecum beendet. Eine ausgeprägte Restverschmutzung der Colonmucosa (Score 10 bzw. 12 auf der Ottawa Bowel Preparation Scale, „OBPS“) führte bei 2 Patienten zum Abbruch der Coloskopie (je einmal Colon transversum und Sigma), bei 3 Probanden war die Passage aufgrund einer hochgradigen Lumenstenose nicht möglich (stenosierender Befund am rectosigmoidalen Übergang, im Colon ascendens und in der rechten Colonflexur/Colon transversum). Einmal musste aufgrund einer ausgeprägten ischämischen Colitis im Colon sigmoideum die Untersuchung aufgrund der hohen Perforationsgefahr abgebrochen werden. Eine Übersicht über die Intubationstiefen ist in Tabelle 2 dargestellt.

	Anzahl	Anteil in Prozent
<b>Terminales Ileum</b>	155	81,2
<b>Coecum</b>	30	15,7
<b>C. ascendens</b>	1	0,5
<b>C. transversum</b>	2	1,0
<b>Sigma</b>	3	1,6
<b>Gesamt</b>	191	100,0

**Tab. 2:** Intubationstiefe bei Coloskopie (Häufigkeit und Prozent)

## 4.5 Betrachtung der Trinkmenge

### 4.5.1 Trinkmenge “Moviprep® - 2 Liter PEG-EL plus Ascorbat”

Jeder Studienteilnehmer erhielt zur Coloskopievorbereitung das in Pulverform vorliegende Produkt Moviprep® der Firma Norgine GmbH.

Eine Übersicht über die Trinkmenge von PEG-Ascorbat findet sich in Diagramm 2.

147 Patienten (77,4%) vermerkten auf ihrem zur Erfassung der Trinkmenge ausgehändigten Notizbogen, exakt die empfohlenen 2 Liter Moviprep®-Lösung getrunken zu haben. Weniger als zwei Liter nahmen 22 Patienten (11,7%) zu sich; davon aber nur zwei, die lediglich die halbe Menge an Vorbereitungslösung (ein Liter) tranken.

Auswirkungen auf das Vorbereitungsergebnis zeigte sich nur in einem dieser beiden genannten Fälle (Score 8), der Proband hatte lediglich am Vorabend einen Liter PEG 3350 plus Ascorbat getrunken, also nur die Hälfte der angeordneten Menge.

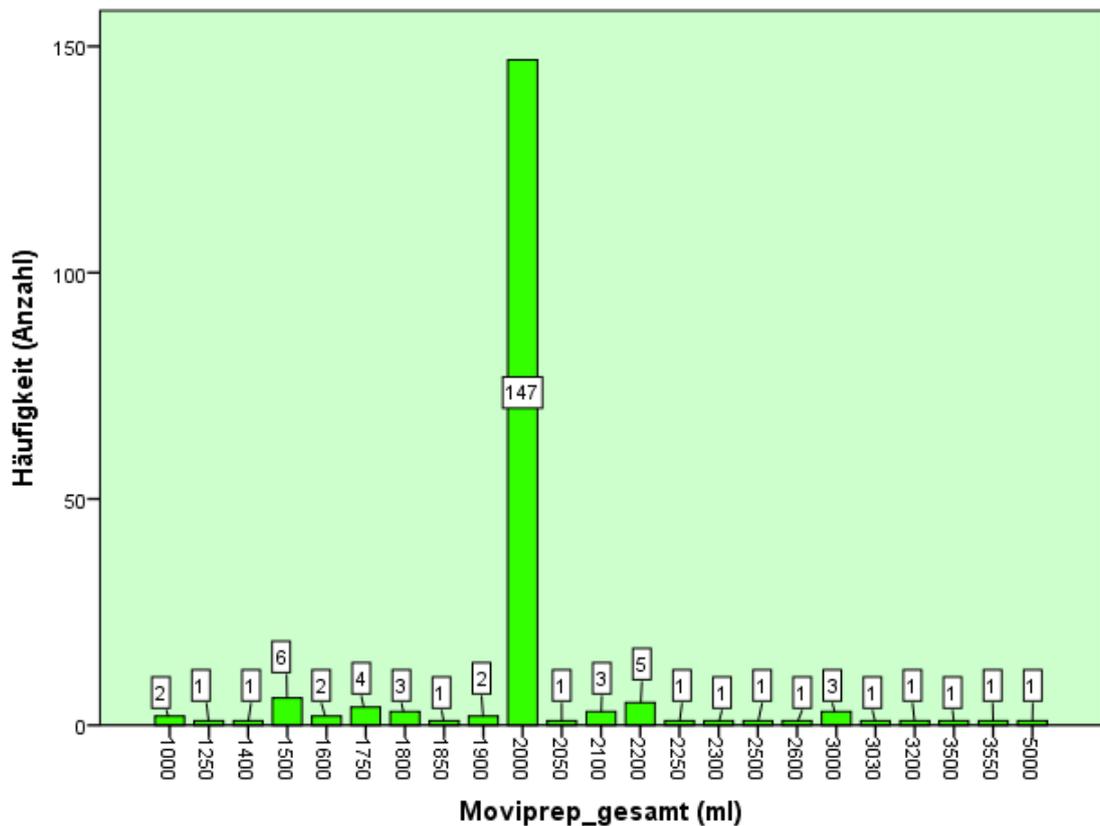
Bei stationären Patienten wurde in Einzelfällen die Erhöhung der Trinkmenge empfohlen, sofern am frühen Morgen des Untersuchungstages kein ausreichendes Abführergebnis dokumentiert werden konnte.

Eine erhöhte Menge Abführlösung nahmen 21 Patienten zu sich (10,9%), davon tranken 12 Probanden zwischen 2-3 Liter Moviprep®, 3 Patienten genau 3 Liter (also ein zusätzliches Päckchen Moviprep®) und 4 Patienten 3 bis 3,5 Liter. Ein Proband bereitete sich mit 5 Litern Abführlösung vor, wobei die erste Dosis wie empfohlen 1000 ml betrug, die frühmorgendliche zweite Dosis aber offensichtlich nicht ausreichte, sodass die Abführmaßnahmen eskaliert wurden. Das in diesem Fall dann vorliegende Vorbereitungsergebnis wurde mit Score 3, also „gut“, bewertet.

Zusammenfassend wurden im Median 2 Liter Moviprep® eingenommen, wobei minimal 1 Liter und maximal 5 Liter getrunken wurden (Mittelwert 2027 ml).

Als zeitliche Struktur der Vorbereitung war das Splitdosisregime durchgeführt worden. Ein Patient trank die gesamte Menge an Abführpräparat bereits am Vorabend der Untersuchung mit einer Menge von 3750 ml freier Flüssigkeit am Vorabend und dann lediglich 650 ml freier Flüssigkeit am Tag der Untersuchung. Das Vorbereitungsergebnis war in diesem Falle gut und wurde mit Score 2 bewertet.

Der restliche Teil der Patienten bereitete sich nach Vorschrift vor.



**Diag. 2:** Trinkmenge Moviprep® (in ml) nach Häufigkeit.

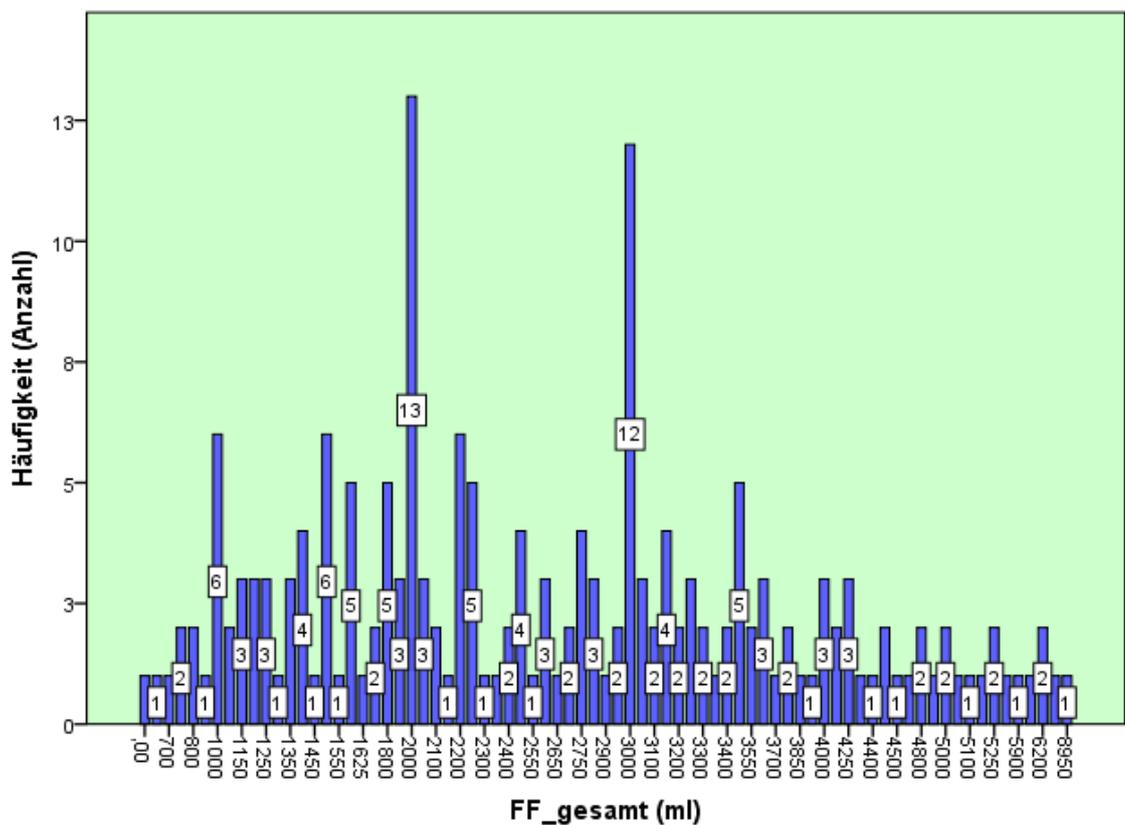
<2 Liter Moviprep®: 22 Probanden (11,7 %)

2 Liter Moviprep®: 147 Probanden (77,4 %)

>2 Liter Moviprep®: 21 Probanden (10,9 %)

#### 4.5.2 Trinkmenge "Freie Flüssigkeit"

Um ein optimales Vorbereitungsergebnis zu erreichen, wird vom Hersteller eine zusätzliche Mindesttrinkmenge von mindestens 500 ml freier Flüssigkeit pro Liter Moviprep® empfohlen. Die statistische Auswertung zeigt jedoch, dass diese Menge von nahezu allen Probanden überschritten wurde. Im Median tranken die Studienteilnehmer 2500 ml freie Flüssigkeit (Mittelwert 2714 ml, Standardabweichung 1389 ml). Die minimale Trinkmenge an freier Flüssigkeit war 0 ml (das heißt lediglich Einnahme von Moviprep®) und die maximale Menge 8950 ml.



**Diag. 3:** Trinkmenge der freien Flüssigkeit in Millilitern nach Häufigkeit

Etwa 50% der Patienten nahmen bis maximal 2500 ml an freier Trinkmenge zu sich und 50% mehr als diese. Bei 90% der Patienten lag die Menge aber dann letztlich bis maximal 4500 ml. In 9 Fällen wurden mehr als 5000 ml und in 3 Fällen etwas mehr als 6 Liter getrunken. Ein Teilnehmer trank 8000 ml und ein weiterer sogar 8950 ml freie Flüssigkeit.

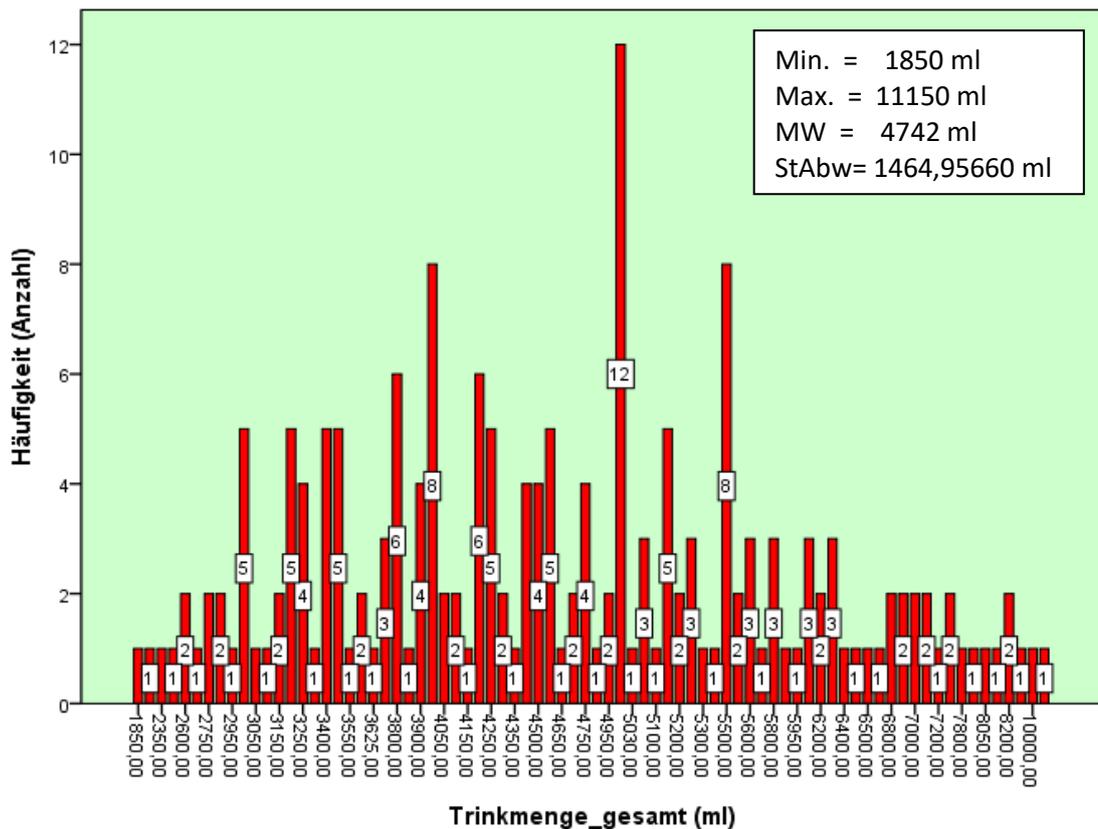
Greift man Letzteren aus dem Datensatz hervor, so handelt es sich um einen 82-jährigen Diabetiker, der die Trinkmenge mit 2200 ml Moviprep® und die freie Flüssigkeit mit 8950 ml angab. Die Sauberkeit des Colons wurde trotz dieser deutlich höheren Trinkmenge mit einem mittelgradigen Sauberkeitsscore von 4 bewertet.

Im Falle der Trinkmenge von 8000 ml freier Flüssigkeit (Moviprep® 2000ml) handelte es sich um einen 71-jährigen Probanden mit einem Dolichocolon, hier war das Ergebnis der Vorbereitung mit Score 7 angegeben – also trotz hoher oraler Spülmenge mäßig.

#### **4.5.3 Die Gesamttrinkmenge**

Nachdem der überwiegende Anteil der Patienten die vorgegebene Menge von 2 Litern PEG-EL plus Ascorbat getrunken hat, ist demzufolge die Gesamttrinkmenge vor allem von der Trinkmenge an freier Flüssigkeit abhängig. Den Probanden war entsprechend der Maßgabe des Herstellers eine Aufnahme von „mindestens 500 ml klarer Flüssigkeit pro Liter Moviprep®“ gestellt worden. Wir gingen von einer Mindesttrinkmenge von jeweils 1000 ml freier Flüssigkeit aus. Erfahrungsgemäß ist dies die Mindestmenge um den meist als unangenehm empfundenen Geschmack der Abführlösung auszugleichen. Im Mittel wurden ca. 4742 ml getrunken.

Eine Übersicht über die Gesamttrinkmengen ist in Diagramm 4 dargestellt.



**Diag. 4:** Gesamte Trinkmenge (in ml): Moviprep® + freie Flüssigkeit

#### 4.6 Endoskopische Bewertung der Sauberkeit der Colonschleimhaut anhand der OBPS

Das qualitative Vorbereitungsergebnis musste durch den Untersucher beurteilt werden. Zur Objektivierung diente die Ottawa Bowel Preparation Scale (OBPS). Diese besteht in einem Grading von 0-14 Punkten, das sich aus der Mucosabeurteilbarkeit in den Darmabschnitten (rechtes Hemicolon, Quercolon, Rectosigmoid) sowie dem Flüssigkeitsinhalt des Dickdarmes zusammensetzt.

Zur statistischen Klassifizierung wurde folgende weitere Einteilung für die Gesamtpunktzahl auf der OBPS festgelegt:

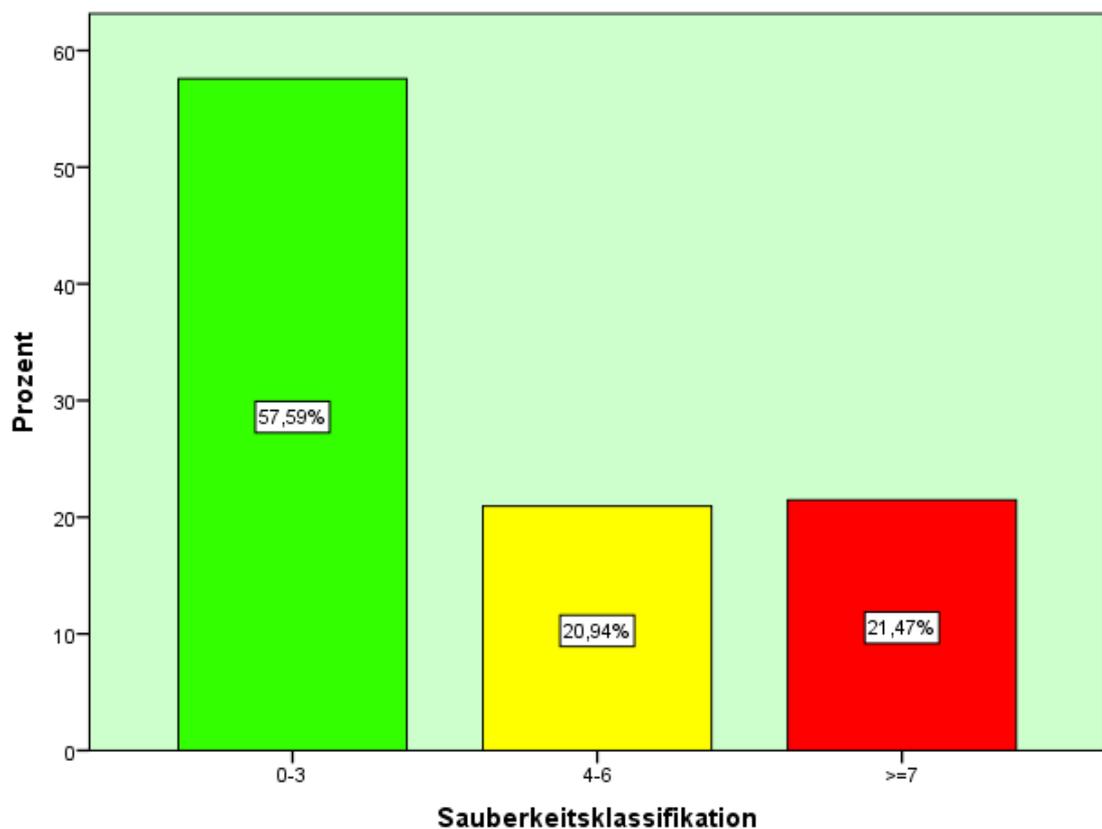
Score 0-3 entsprach einem sehr guten,

Score 4-6 einem ausreichenden und

Score  $\geq 7$  einem schlechten Reinigungsergebnis.

Nach der Untersuchung beurteilten die Endoskopiker in 57,6% der Fälle das Ergebnis der Darmlavage als sehr gut und in 21,0% als ausreichend. Bei ebenfalls 21,5% war die Beurteilbarkeit nicht zufriedenstellend bis ungenügend.

Somit waren bei durchschnittlich gleicher Gesamttrinkmenge von 2 Litern Moviprep® 110 Patienten (57,6%) optimal und zusammengenommen 78,5% einer qualitativ adäquaten Coloskopie genügend vorbereitet.



**Diag. 5:** Häufigkeit der Sauberheitskategorien nach OBPS

**0-3:** sehr gutes Reinigungsergebnis: 110 Probanden

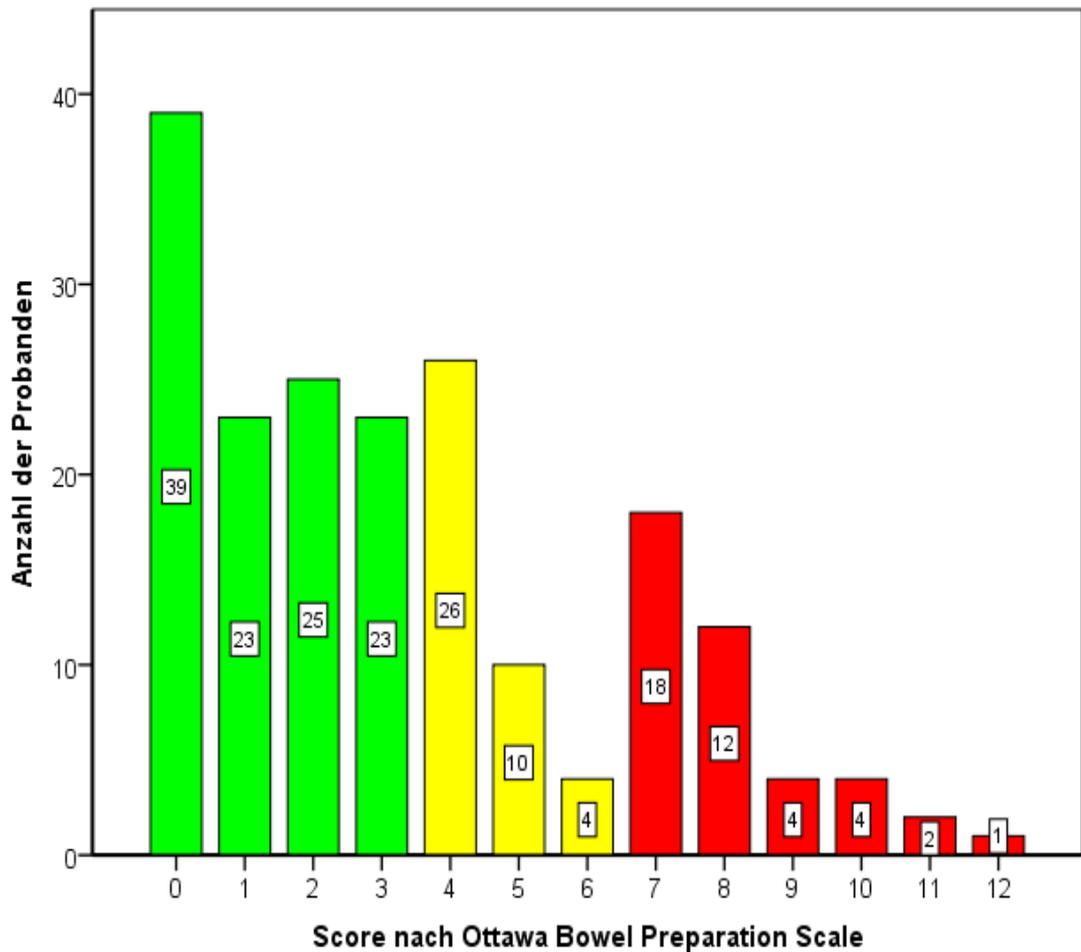
**4-6:** ausreichendes Reinigungsergebnis: 40 Probanden

**$\geq 7$ :** schlechtes Reinigungsergebnis: 41 Probanden

Kumulativ sind 78,5% der Patienten adäquat vorbereitet.

#### 4.7 Die Beziehung zwischen Trinkmenge und Sauberkeit

Eine ausführliche Darstellung der Häufigkeit (Anzahl) der im Einzelnen von den 191 Probanden erreichten Sauberkeitsscores findet sich ergänzend in Diagramm 6 (Diag. 6).



**Diag. 6:** Darstellung der absoluten Sauberkeitsergebnisse aller 191 Probanden nach Bewertung auf der OBPS.  
Zur besseren Übersicht sind die einzelnen Ergebnisgruppen farblich markiert:  
grün = sehr gute Vorbereitung,  
gelb = ausreichende Vorbereitung,  
rot = schlechte Vorbereitung.

Wir untersuchten dann, ob eine Beziehung zwischen der Menge der individuell variierenden Gesamttrinkmenge und dem qualitativen Ergebnis der Coloskopievorbereitung (nach Score auf der Ottawa Bowel Preparation Scale) besteht.

Nachdem die vorgegebene Trinkmenge mit 2 Litern PEG-EL plus Ascorbat festgelegt war und diese von 147 Probanden (77,4%) genau eingehalten wurde, wurde die Höhe der gesamten Trinkmenge ganz überwiegend von der individuell unterschiedlichen Aufnahmemenge an freier Flüssigkeit bestimmt.

Sowohl bei der Korrelation nach Pearson als auch bei der Rangkorrelation nach Spearman zeigte sich ein statistisch signifikanter, aber relativ schwach ausfallender positiver Zusammenhang zwischen der gesamten Trinkmenge und dem Sauberkeitsscore ( $r=0,175$ ,  $p<0,05$ ,  $\rho=0,191$ ,  $p<0,01$ ). Entsprechend fand sich auch ein positiver Zusammenhang mit der freien Flüssigkeit.

Es lässt sich somit feststellen, dass eine höhere Trinkmenge an freier Flüssigkeit (somit auch an gesamt Trinkmenge) bei der Coloskopievorbereitung mit einem eher höheren OBPS-Score, das heißt einer schlechteren Sauberkeit des Colons einherging.

<i>Pearson</i>		Trinkmenge gesamt	Freie Flüssigkeit	Moviprep®	Score
Trinkmenge gesamt	Korrelation n. Pearson	1	,969**	,328**	,175*
	Sig. (2-seitig)	.	,000	,000	,016
	N	189	189	189	189
Freie Flüssigkeit	Korrelation n. Pearson	,969**	1	,083	,198**
	Sig. (2-seitig)	,000	.	,257	,006
	N	189	189	189	189
Moviprep®	Korrelation n. Pearson	,328**	,83	1	-0,49
	Sig. (2-seitig)	,000	,257	.	,503
	N	189	189	190	190
Score	Korrelation n. Pearson	,175*	,198**	-,049	1
	Sig. (2-seitig)	,016	,006	,503	.
	N	189	189	190	191

**Tab. 3:** Korrelation nach Pearson. Es zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen der gesamten Trinkmenge bzw. der freien Flüssigkeit und dem Sauberkeitsscore (nach OBPS).

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitiger Test).

\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant (zweiseitiger Test).

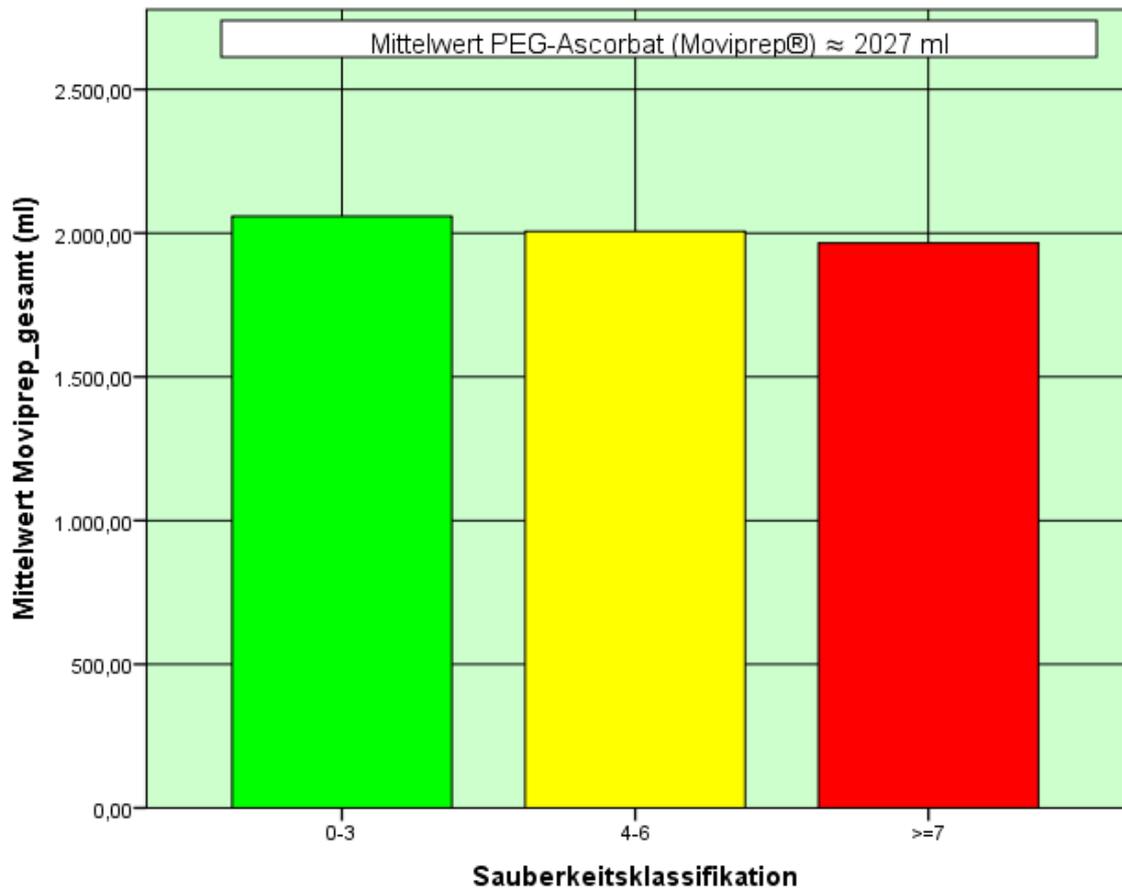
<i>Spearman-Rho</i>		Trinkmenge gesamt	Freie Flüssigkeit	Moviprep®	Score
Trinkmenge Gesamt	Korrelationskoeffizient	1,000	,969**	,289**	,191**
	Sig. (2-seitig)	.	,000	,000	,008
	N	189	189	189	189
Freie Flüssigkeit	Korrelationskoeffizient	,969**	1,000	,107	,199**
	Sig. (2-seitig)	,000	.	,144	,006
	N	189	189	189	189
Moviprep®	Korrelationskoeffizient	,289**	,107	1,000	,010
	Sig. (2-seitig)	,000	,144	.	,890
	N	189	189	190	190
Score	Korrelationskoeffizient	,191**	,199**	,010	1,000
	Sig. (2-seitig)	,008	,006	,890	.
	N	189	189	190	191

**Tab. 4:** Rangkorrelation nach Spearman.

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant (zweiseitiger Test).

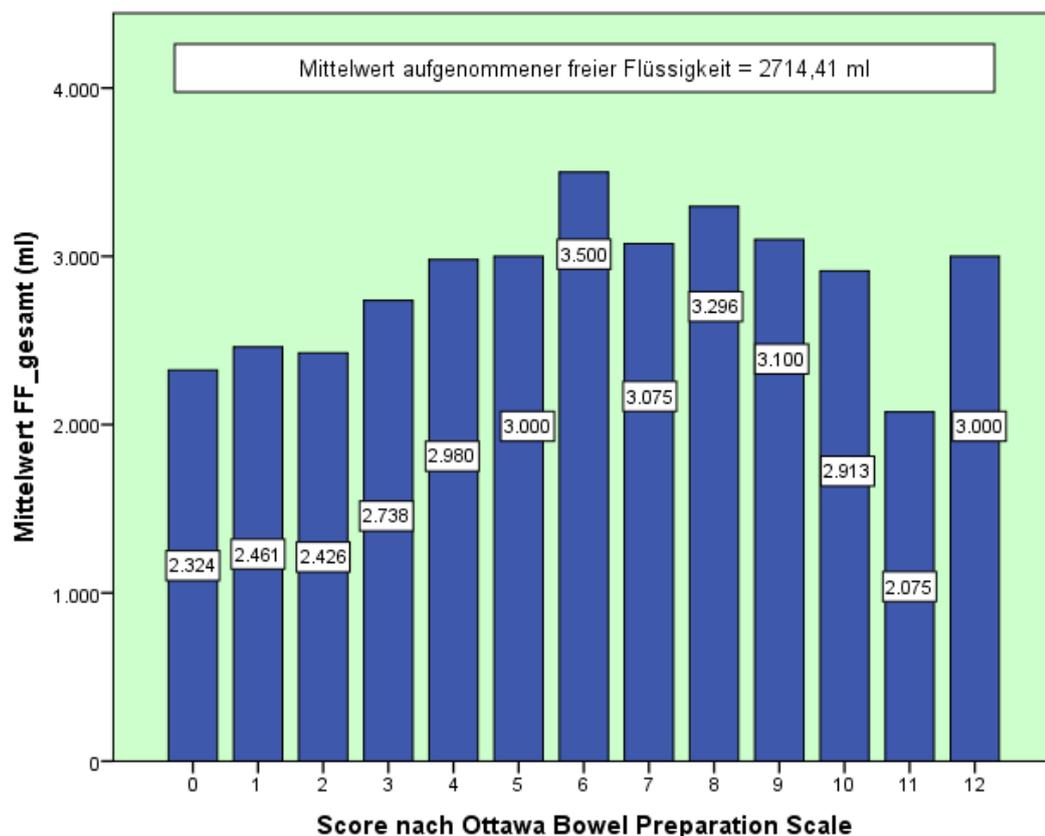
Dagegen war eine adäquate (2 Liter) oder vermehrte Menge Moviprep®-Vorbereitungslösung eher mit einem besseren Sauberkeitsergebnis assoziiert, wie in Diagramm 7 dargestellt.

Die geringen Unterschiede in den Mittelwerten waren jedoch nicht statistisch signifikant.



**Diag. 7:** Mittelwert der eingenommenen Menge an Abführlösung PEG-Ascorbat (Moviprep®, in ml) im Verhältnis zur Sauberklassifikation

Betrachtete man dann die Trinkmenge an freier Flüssigkeit in Bezug auf das Reinigungsergebnis, so ließ sich feststellen, dass die Einnahme einer höheren Menge freier Flüssigkeit keine Besserung des Vorbereitungsergebnisses erbrachte.



**Diag. 8:** Darstellung des Mittelwerts an freier Flüssigkeit und des Reinigungsergebnisses.  
0-3: gut, 4-6: ausreichend, ≥7: schlecht vorbereitet.

Exemplarisch lässt sich dies an den beiden Studienteilnehmern mit den höchsten Gesamttrinkmengen zeigen. Ein Proband trank zu den regulären 2 Litern PEG-EL plus Ascorbat noch 8 Liter Flüssigkeit, der Sauberkeitsscore nach Ottawa Bowel Preparation Scale wurde aber mit 7 bewertet, also einem eher schlechten Ergebnis. Die maximale in dieser Studie erfasste Trinkmenge mit 11,15 Litern (1200 ml Moviprep® und 8950 ml freie Flüssigkeit) nahm ein 71-jähriger, männlicher Proband zu sich. Hier wurde ein Sauberkeitsscore von 4 erreicht und somit nur eine mittelgradig zufriedenstellende Beurteilbarkeit.

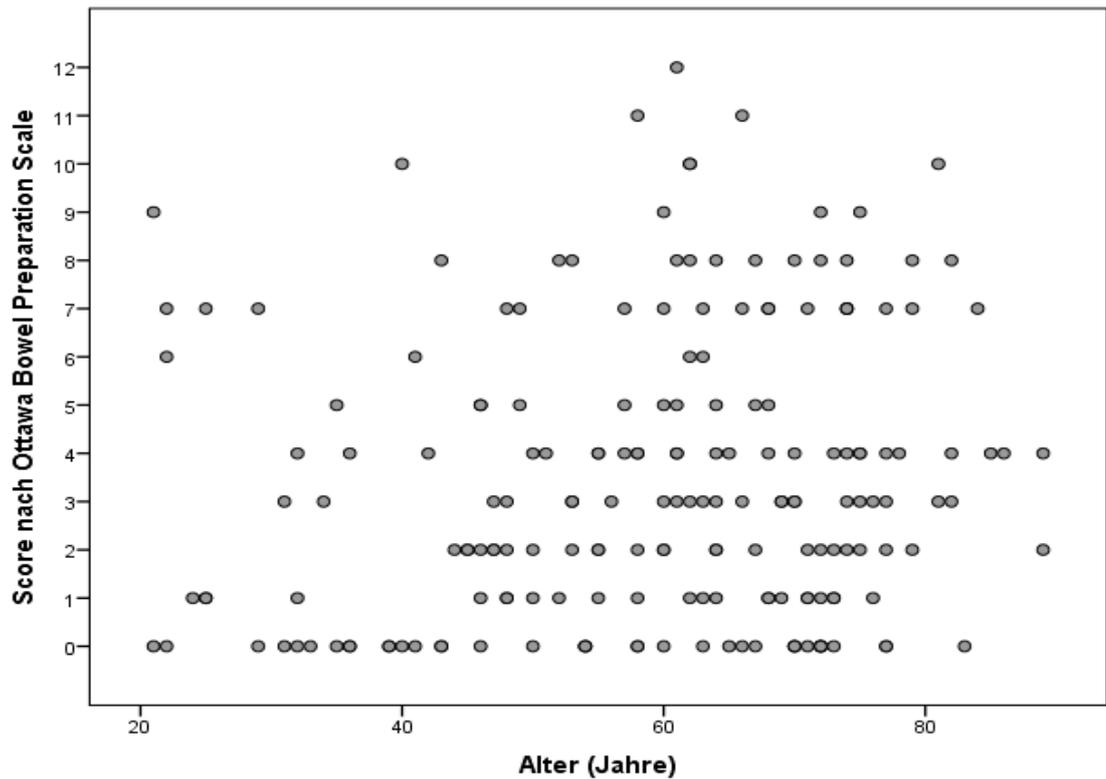
## **4.8 Sauberkeit bei stationärer und bei ambulanter Vorbereitung**

Im Rahmen der vorliegenden Studie bereiteten sich deutlich mehr Patienten unter stationären Bedingungen als ambulant im häuslichen Umfeld vor (161 stationär versus 30 ambulant).

Bei den 30 ambulanten Patienten war der Sauberkeitscore im Mittelwert 4 nach OBPS, bei den stationären Patienten lag er bei 3. Es gab keinen signifikanten Unterschied auf dem 0,01 oder 0,05 Signifikanzniveau. Dies bedeutet, dass eine stationär kontrollierte Coloskopievorbereitung keinen signifikanten Vorteil für das Resultat der Darmlavage ergab.

## **4.9 Sauberkeitsergebnis und Alter**

Untersucht wurde, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Studienteilnehmer und dem Vorbereitungsergebnis nach Darmlavage mit PEG-Ascorbat (Moviprep®) und freier Flüssigkeit besteht. Die Pearson-Korrelation zeigte keinen auf dem 5%-Niveau signifikanten Zusammenhang. Der Spearman-Korrelationskoeffizient ist zwar auf dem 5%-Niveau statistisch signifikant, der geringe Wert von 0,148 deutet allerdings auf einen nur schwach ausgeprägten Zusammenhang hin. Dementsprechend lässt sich auch im Streudiagramm (Diag. 9) kein klarer Zusammenhang erkennen. Man könnte lediglich vermuten, dass ältere Probanden bei der Coloskopievorbereitung tendentiell zu etwas verminderter Sauberkeit neigten.

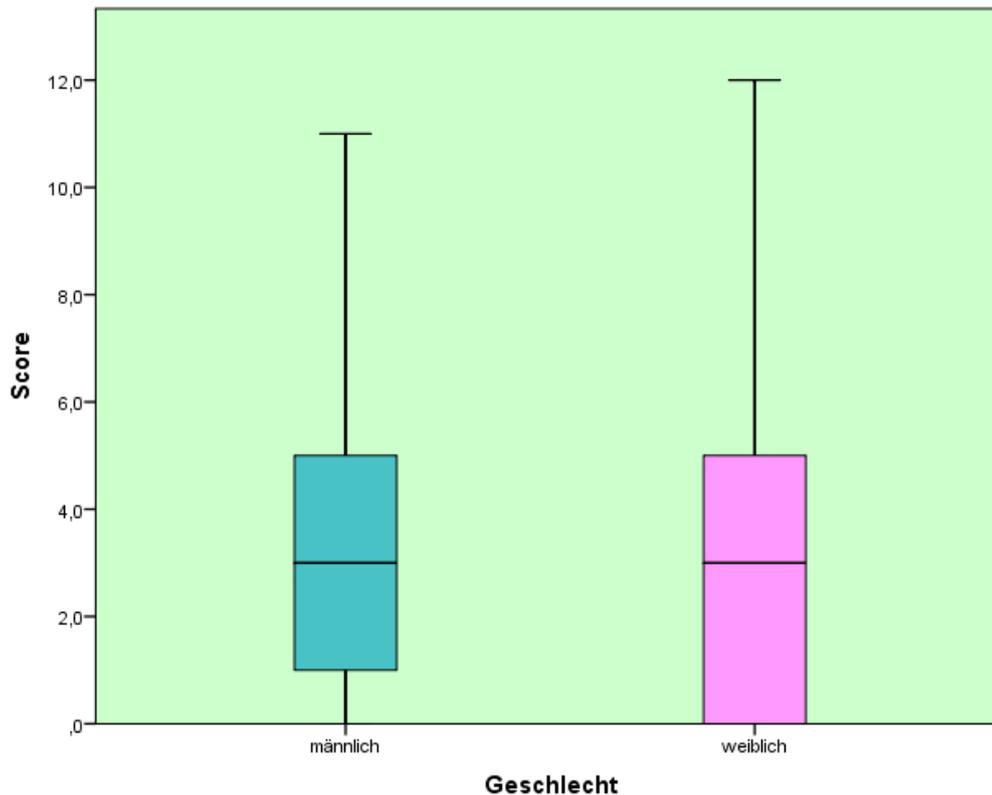


**Diag. 9:** Zusammenhang zwischen Alter der Probanden und dem Sauberkeitsscore nach Ottawa Bowel Preparation Scale.

#### 4.10 Coloskopievorbereitung – Unterschiede zwischen den Geschlechtern?

Männer tranken im Schnitt 4,88 Liter an Gesamttrinkmenge, Frauen hingegen nur 4,58 Liter. Dieser Unterschied ist jedoch laut T-Test für die Mittelwert-Gleichheit nicht statistisch signifikant ( $p=0,16$ ).

Der ergänzende Mann-Whitney-U-Test und der Wilcoxon-Test deuten darauf hin, dass es bei der Sauberkeit keine statistisch signifikanten Unterschiede nach Geschlecht gibt.



**Diag. 10:** Sauberkeitsscore auf der OBPS nach Geschlechterverteilung.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Sauberkeitsscore in Bezug auf das Geschlecht der 191 Studienteilnehmer (männlich: 100 Probanden, weiblich: 91 Probanden).

#### 4.11 Betrachtung der Serumelektrolyte unter Coloskopievorbereitung

Es wurden bei jedem Patienten die Serumelektrolyte, die Serumosmolalität sowie die Nierenretentionsparameter vor Beginn der Coloskopievorbereitung mit PEG-Ascorbat (Moviprep®) sowie nach deren Abschluss mittels venöser Blutentnahme bestimmt. Eine Übersicht über die minimalen und maximalen Werte, sowie Mediane, Mittelwerte und Standardabweichungen der Elektrolyte, Serumosmolalität und der Nierenretentionswerte ist in Tabelle 5 dargestellt.

Es ließ sich ein signifikanter Abfall von Natrium, Chlorid und der Serumosmolalität sowie von Harnstoff feststellen, dies betraf aber jeweils die Teilmenge der freien Flüssigkeit, wohingegen die Menge der PEG-EL plus Ascorbat keine statistisch signifikante Rolle spielte. Die anderen

untersuchten Laborparameter zeigten keine statistisch signifikanten Veränderungen im Rahmen der Vorbereitung.

Im Folgenden wird zunächst auf die Veränderungen der Serumelektrolyte und die Serumosmolalität eingegangen, anschließend dann auf die Änderungen der Nierenretentionsparameter.

Die Änderung (Differenz) vom Ausgangswert der Elektrolyte sowie der Nierenretentionsparameter durch die Coloskopievorbereitung wurde als „ $\Delta$ “ bezeichnet.

	<b>Median</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>MW</b>	<b>StaAbw</b>
<b>Natrium 1 (mmol/L)</b>	140,0	130,0	144,0	139,455	2,3253
<b>Natrium 2 (mmol/L)</b>	139,0	129,0	146,0	138,826	2,9914
<b>Kalium 1 (mmol/L)</b>	4,10	2,60	5,30	4,086	0,3867
<b>Kalium 2 (mmol/L)</b>	4,10	2,40	5,50	4,075	0,4696
<b>Calcium 1 (mmol/L)</b>	2,40	0,94	2,70	2,3693	0,15781
<b>Calcium 2 (mmol/L)</b>	2,40	0,82	2,80	2,3754	0,15988
<b>Magnesium1 (mmol/L)</b>	0,87	0,67	1,26	0,8869	0,9337
<b>Magnesium 2 (mmol/L)</b>	0,87	0,69	1,18	0,8762	0,9023
<b>Chlorid 1 (mmol/L)</b>	106,0	96,0	115,00	105,407	3,0191
<b>Chlorid 2 (mmol/L)</b>	106,0	94,0	116,00	105,712	3,5712
<b>Phosphat 1 (mmol/L)</b>	1,02	0,51	1,52	1,0271	0,17547
<b>Phosphat 2 (mmol/L)</b>	1,03	0,51	1,54	1,0386	0,18662
<b>Osmolalität 1 (mosm/kg)</b>	290,0	266,0	314,00	289,974	7,9462

<b>Osmolalität 2 (mosm/kg)</b>	287,0	261,0	309,00	286,686	8,4009
<b>Harnstoff 1 (mg/dl)</b>	31,00	11,00	69,00	32,57	10,973
<b>Harnstoff 2 (mg/dl)</b>	24,0	9,00	68,00	25,513	8,973
<b>Creatinin 1 (mg/dl)</b>	0,80	0,60	1,60	0,8877	0,19668
<b>Creatinin 2 (mg/dl)</b>	0,80	0,50	1,50	0,8593	0,17022
<b>Cystatin 1 (mg/L)</b>	0,86	0,58	57,00	1,2212	4,07382
<b>Cystatin 2 (mg/L)</b>	90,10	0,48	56,00	1,2222	4,01152
<b>CystatinCClearance1 (ml/min)</b>	90,10	0,85	164,00	88,9894	23,67196
<b>CystatinCClearance2 (ml/min)</b>	89,00	0,93	209,30	88,5171	24,58078

**Tab. 5:** Serumelektrolyte, Serumosmolalität und Nierenretentionsparameter **vor (1)** und **nach (2)** der Coloskopievorbereitung mit PEG-Ascorbat (Moviprep®) und freier Flüssigkeit.

#### **4.11.1 Natrium (136-145 mmol/L)**

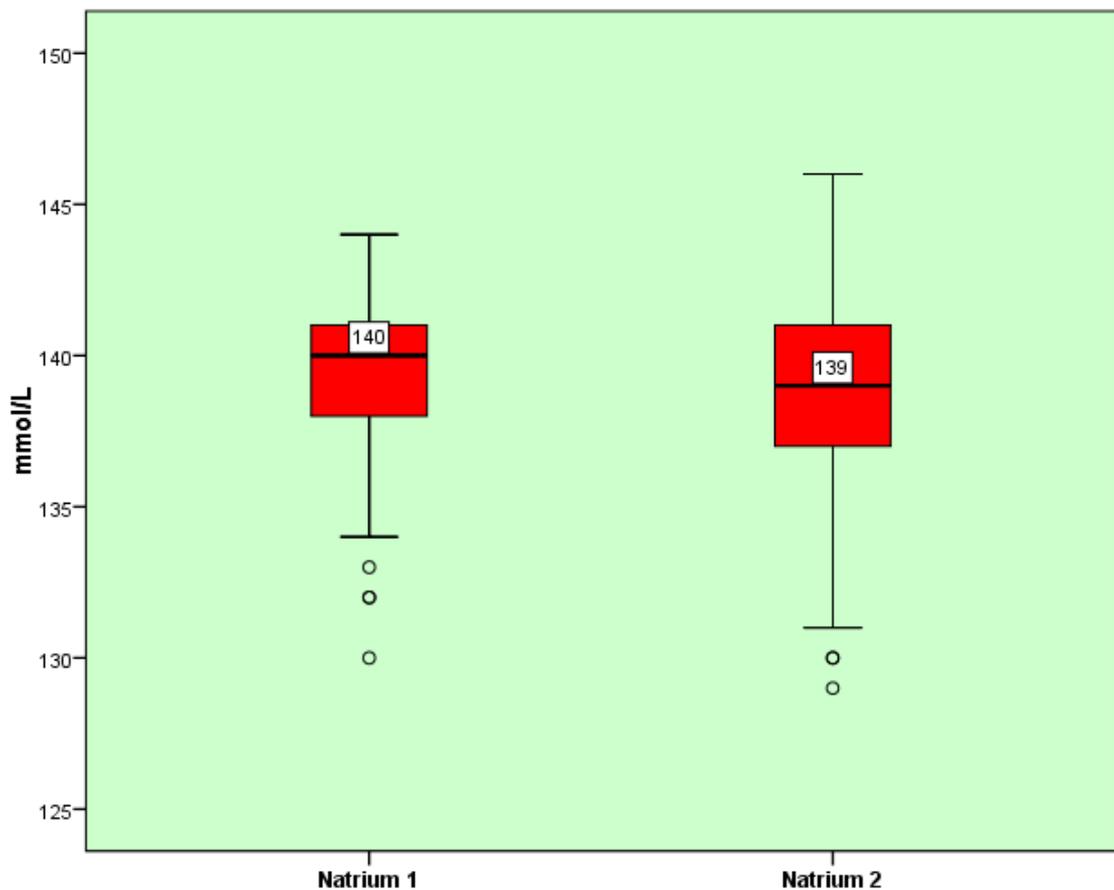
Der Referenzbereich für Natrium liegt bei 136-145 mmol/L. Es zeigten sich mittlere Natriumwerte von 139,5 mmol/l (mit einer Standardabweichung von 2,32) in der ersten Blutabnahme und von 138,8 mmol/L (mit einer Standardabweichung von 2,99) nach der Vorbereitung.

Die Laborwerte für Natrium befanden sich vorher in 96,9% und nachher in 90,6% der Fälle im Normbereich. Keiner der Probanden mit einem Serumnatrium ober- oder unterhalb des Referenzbereichs zeigte klinische Symptome einer Hypo- oder Hypernatriämie.

Eine Hyponatriämie wiesen vor Beginn der Coloskopievorbereitung 12 Patienten auf (6,3%), danach aber 25 Probanden (13,2%). 8 der 12 Studienteilnehmer mit bereits initial erniedrigtem Wert des Serumnatrium hatten diesen auch in der Folge. Der minimal gemessene Wert in der

ersten Blutentnahme lag bei 130 mmol/L und in der zweiten bei 129 mmol/L, es handelt sich bei diesen beiden Messwerten aber um unterschiedliche Patienten. Diagramm 11 stellt die Medianwerte der Natriumwerte vor und nach der Vorbereitung mit PEG-Ascorbat dar.

Einen erhöhten Natriumwert dagegen wies initial kein Studienteilnehmer auf, lediglich ein Patient fiel nach Abschluss der Vorbereitung durch ein diskret erhöhtes Serumnatrium von 146 mmol/L in der zweiten Blutentnahme auf.



**Diag. 11:** Verteilung der Werte für Natrium in mmol/L vor (**Natrium 1**) und nach (**Natrium 2**) der Coloskopievorbereitung mit PEG-Ascorbat und freier Flüssigkeit. Der Medianwert von Natrium lag vor Beginn bei 140 mmol/L und nach der Lavage bei 139 mmol/L.

## Natrium und Trinkmenge

Die Änderung des Natriumwerts nach Darmlavage mit 2 Liter PEG-EL plus Ascorbat wurde als „ $\Delta$  Natrium“ bezeichnet. Es zeigte sich ein maximaler Abfall des Serumnatriums um 9 mmol/L und ein maximaler Anstieg um 5 mmol/l. Im Mittel betrug  $\Delta$  Natrium -6,36 mmol/L.

Es wurde nun der Zusammenhang zwischen  $\Delta$  Natrium und der Trinkmenge untersucht. Die Trinkmenge wurde, wie bereits oben erwähnt gegliedert in die Anteile der Trinkmenge an Moviprep<sup>®</sup>, der Trinkmenge an freier Flüssigkeit und die Gesamttrinkmenge.

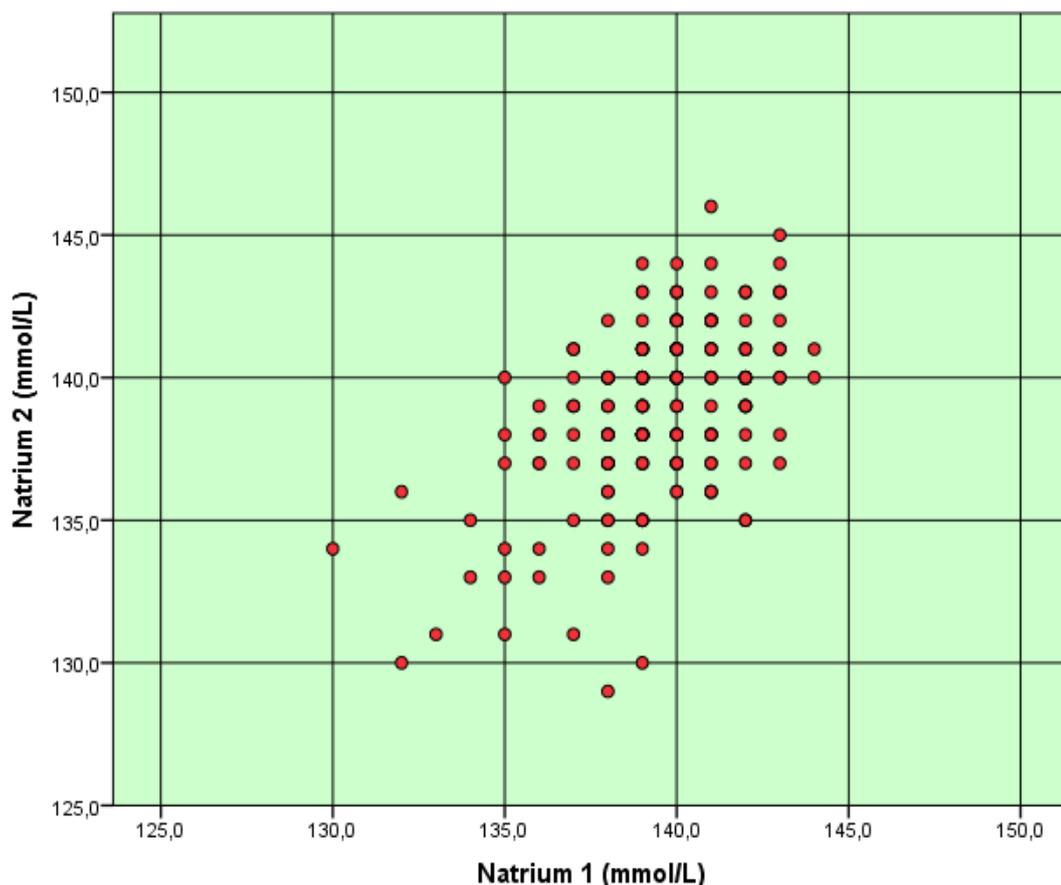
Der Pearson-Korrelationskoeffizient von -0,398 deutete auf einen negativen linearen Zusammenhang mittlerer Stärke zwischen der Trinkmenge insgesamt und der Veränderung des Natriumwerts hin, der in einem zweiseitigen Test auf dem Niveau von  $p < 0,01$  statistisch signifikant war. Einen derartigen hochsignifikanten Zusammenhang zeigte auch der Spearman-Korrelationskoeffizient ( $\rho = -0,378$ ). Dies bedeutet: je höher die gesamte Trinkmenge, desto stärker ging der Natriumwert zurück. Als nächstes wurden die beiden Teilmengen der gesamten Trinkmenge, nämlich die Aufnahme freier Flüssigkeit und die Aufnahme an Moviprep<sup>®</sup>, betrachtet. Es zeigte sich ein hochsignifikanter negativer Zusammenhang (Korrelationskoeffizient  $r = -0,409$ ;  $p < 0,01$ ) zwischen der Aufnahme freier Flüssigkeit und der Veränderung des Natriumwerts, während kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Trinkmenge an Moviprep<sup>®</sup> feststellbar war. Diese Erkenntnis wurde auch durch die Spearman-Rangkorrelationen bestätigt.

Ferner wurde untersucht, ob bei Patienten, die eine hohe Trinkmenge eingenommen hatten, häufiger eine Hyponatriämie auftrat (letzteres war bei 26 Probanden der Fall). Sowohl Pearson-Korrelationen als auch die Spearman-Rangkorrelationen deuteten auf entsprechende positive Zusammenhänge mit der gesamten Trinkmenge ( $r = 0,224$ ,  $\rho = 0,196$ ,  $p < 0,01$ ) und der Trinkmenge an freier Flüssigkeit hin ( $r = 0,235$ ,  $\rho = 0,206$ ,  $p < 0,01$ ).

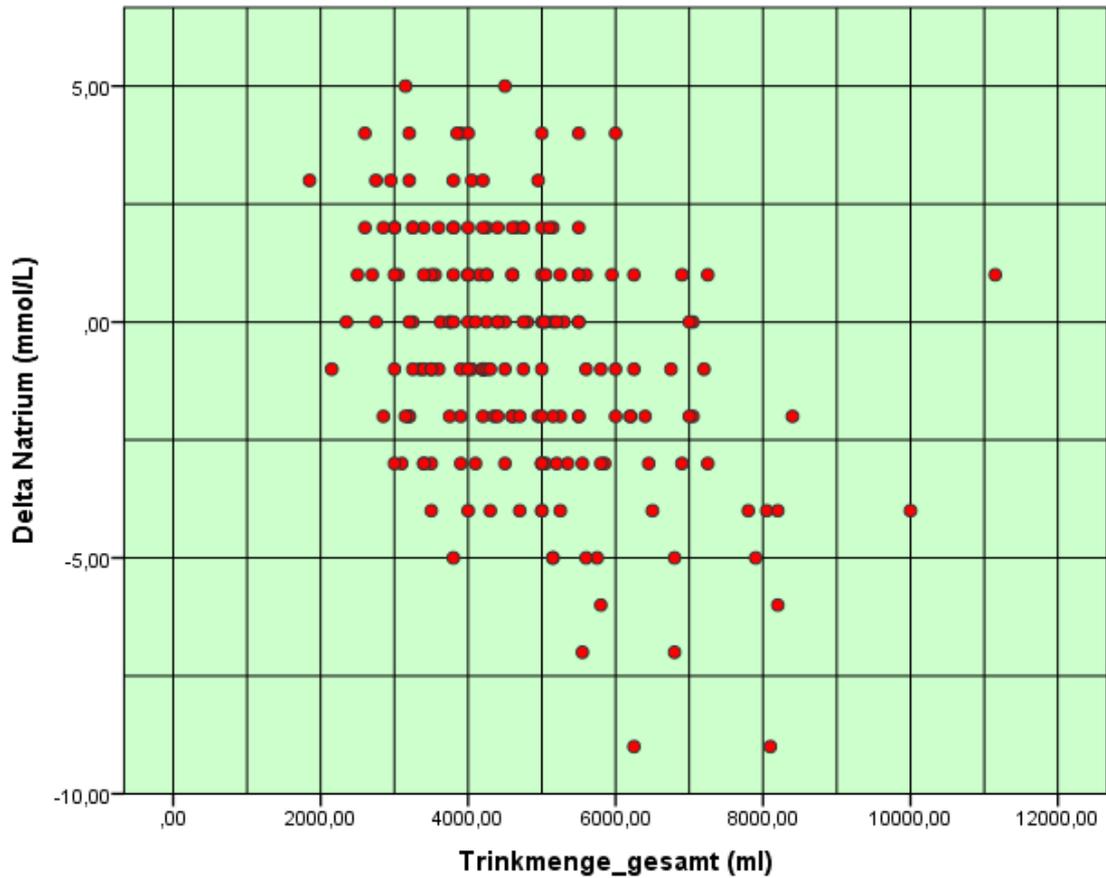
Der Zusammenhang zwischen der gesamten Trinkmenge und der Änderung des Serumnatriums ( $\Delta$  Natrium) ist in Diagramm 12 zur Übersicht graphisch dargestellt.

Eine verwandte Frage ist, ob Patienten, die eine hohe Trinkmenge eingenommen haben, häufiger einen Natriumabfall um  $>3\text{mmol/L}$  haben. Die Korrelationsergebnisse deuteten darauf hin, dass dies der Fall ist. Die Pearson-Korrelationen mit der gesamten Trinkmenge und der Menge an freier Flüssigkeit waren positiv, von mittlerer Stärke und statistisch hochsignifikant ( $r= 0,37$  bzw.  $r=0,386$ ,  $p<0,01$ ). Dies wurde durch die Spearman-Rho-Rangkorrelationen gestützt ( $\rho=0,331$  bzw.  $\rho=0,333$ ,  $p<0,01$ ).

Der stärkste Natriumverlust im Rahmen der Vorbereitung war eine Verschiebung um  $-9\text{ mmol/L}$ , von  $138\text{ mmol/L}$  als Ausgangswert auf  $129\text{ mmol/L}$  als Folgewert nach Lavage. Hierzu geben die folgenden Diagramme 12 und 13 nochmals einen Überblick.



**Diag. 12:** Das Verhalten des Serumnatriums vor (**Natrium1**) und nach (**Natrium 2**) der Darmlavage.

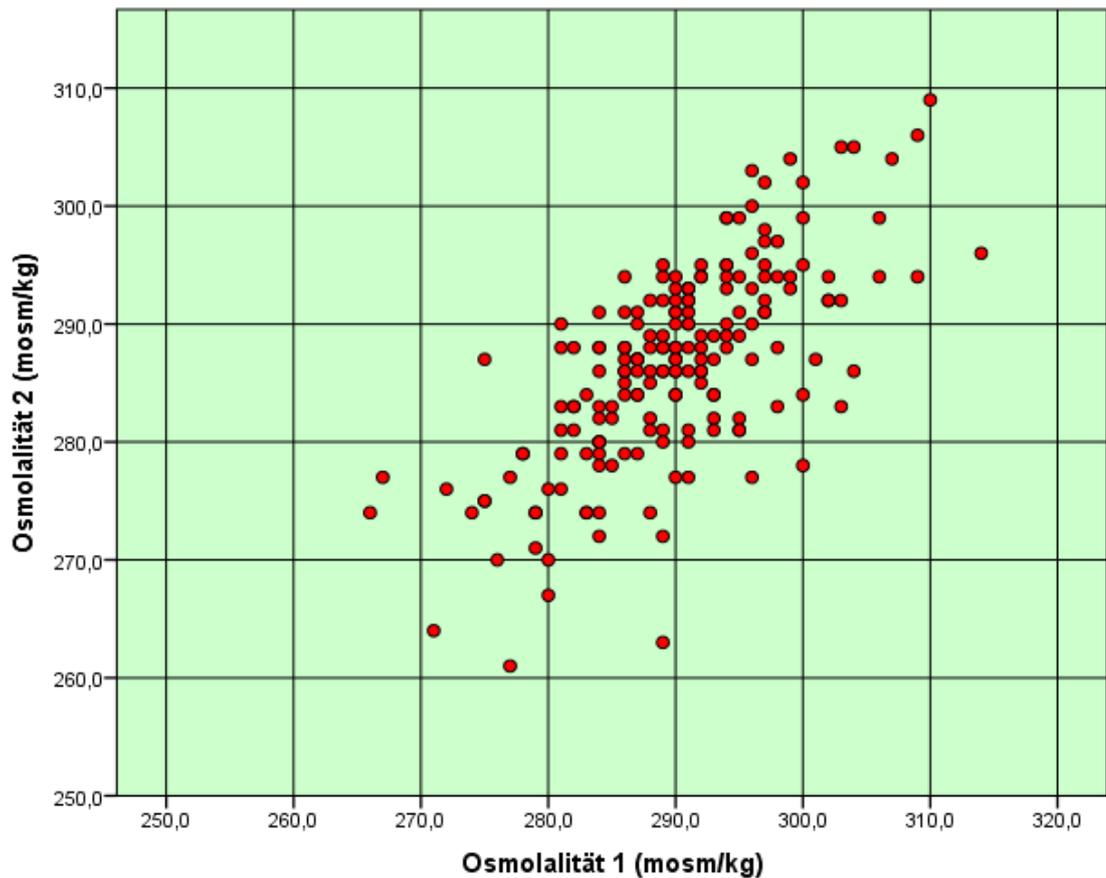


**Diag. 13:** Das Verhalten von  $\Delta$  Natrium (in mmol/L) in Bezug zur gesamten Trinkmenge (in ml), wobei  $\Delta$  die Änderung des Elektrolyts bezeichnet („Elektrolyt 1 *minus* Elektrolyt 2“). Die maximale Änderung von Natrium lag bei -9 mmol/L (Natrium vor Lavage 138 mmol/L und nach der Lavage 129 mmol/L).

#### 4.11.2 Osmolalität (275-300 mosm/kg)

Der Referenzbereich für die Serumosmolalität liegt bei 275-300 mosm/kg. In der Blutabnahme vor der Coloskopievorbereitung wiesen 5 Patienten (2,6%) einen erniedrigten Wert auf und nach Abschluss der Vorbereitung 17 Patienten (8,9%). Eine erhöhte Serumosmolalität hatten 16 Patienten vor (8,4%) und 9 Patienten nach (4,7%) der Untersuchung.

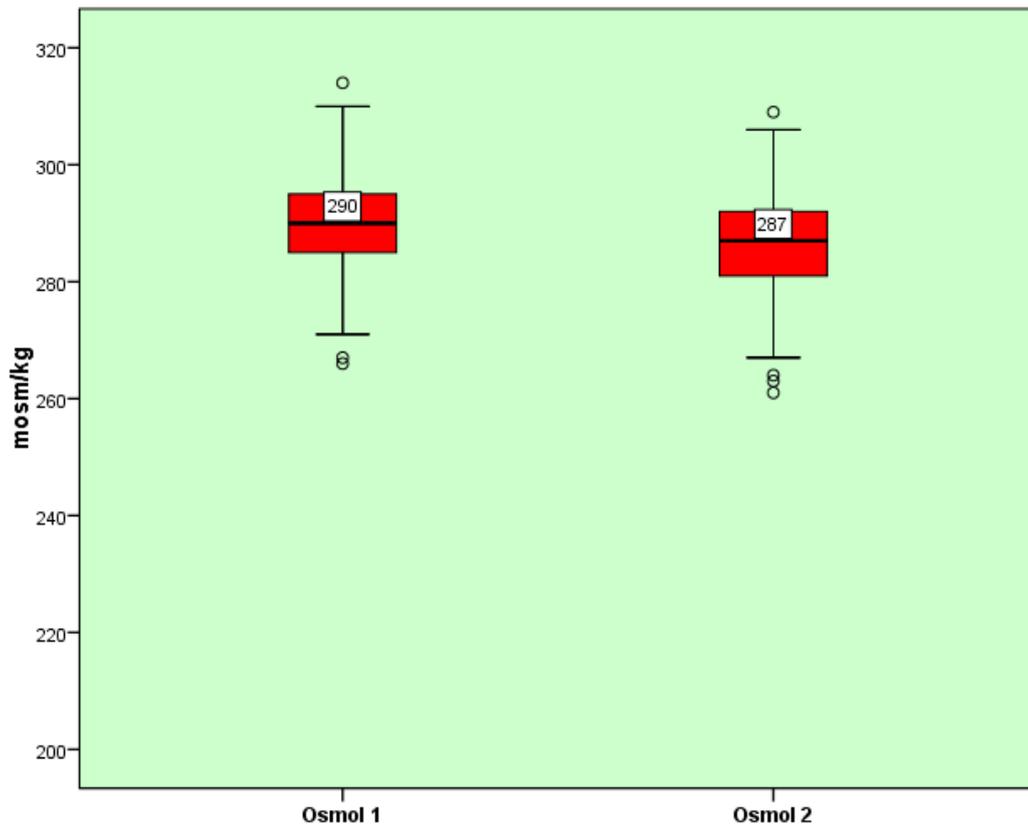
Unter den Patienten mit Hyponatriämie ließ sich initial ein Minimalwert von 266 mosm/kg (Folgewert 274 mosm/kg) und später von 261 mosm/kg (Ausgangswert 270 mosm/kg) messen (vgl. hierzu Diagramm 14).



**Diag. 14:** Das Verhalten der Serumosmolalität vor (**Osmolalität 1**) und nach (**Osmolalität 2**) der Coloskopievorbereitung in mosm/kg.

Der Mittelwert der Osmolalität lag bei 289,97 mosm/kg (Standardabweichung 7,94) vor und bei 286,86 mosm/kg (Standardabweichung 8,40) danach. Im Normbereich von 275-300 mosm/kg liegen anfangs 88,5% und nach Abschluss der Vorbereitung 87,4% der Probanden.

Die mittlere Änderung  $\Delta$  Osmolalität betrug -3,288 mosm/kg bei einer Standardabweichung von 6,42.

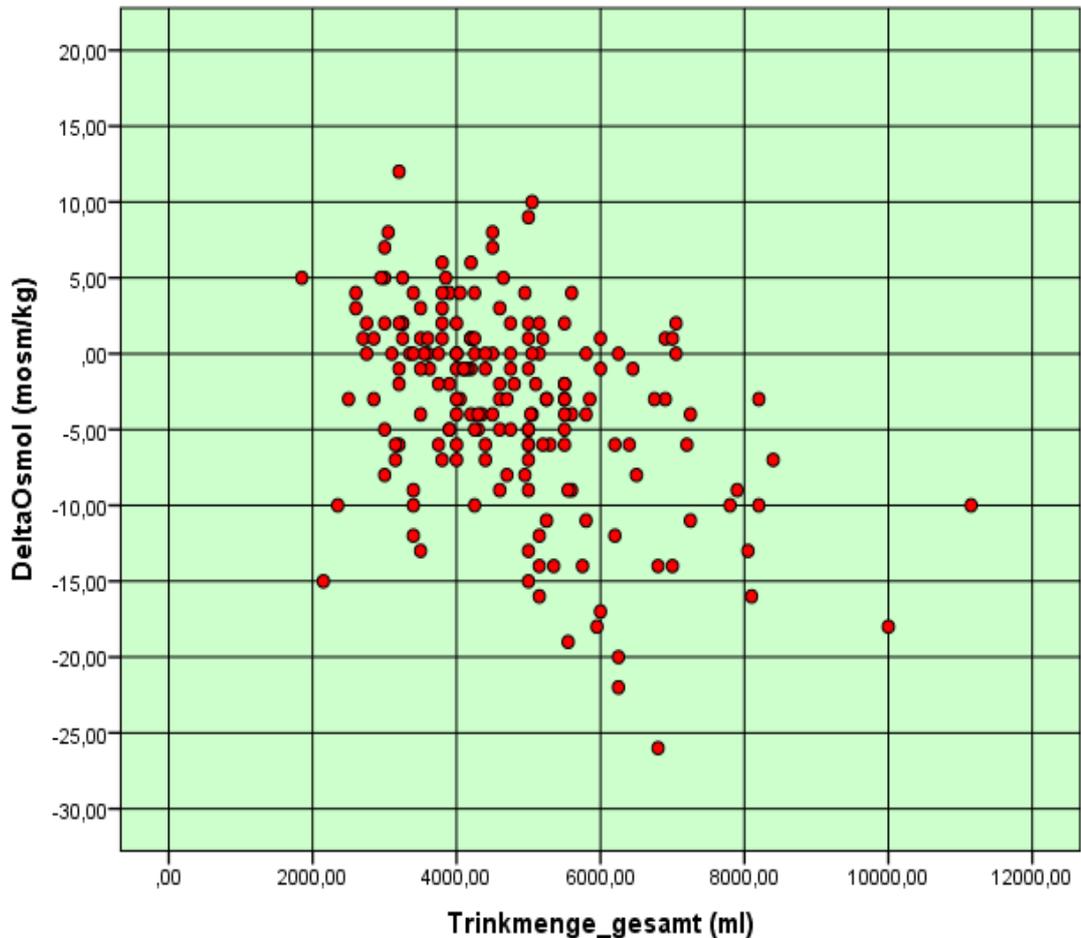


**Diag. 15:** Verteilung der Werte für die Serumosmolalität in mosm/kg vor (**Osmol 1**) und nach (**Osmol 2**) der Coloskopievorbereitung mit PEG-Ascorbat und freier Flüssigkeit. Der Medianwert der Serumosmolalität lag initial bei 290 mosm/kg und nach der Lavage bei 287 mosm/kg.

### Osmolalität und Trinkmenge

Ein ähnliches Bild wie bei der Änderung von  $\Delta$  Natrium zeigt sich auch bei  $\Delta$  Osmolalität: sowohl der Pearson- als auch der Spearman-Korrelationskoeffizient deuteten auf einen mittelstarken Zusammenhang der Trinkmenge insgesamt und der Änderung der Osmolalität hin, der statistisch hochsignifikant war ( $r = -0,427$ ,  $\rho = -0,410$ ,  $p < 0,01$ ). Die graphische Darstellung hierzu findet sich in unten angeführten Diagramm 16.

Bei den beiden Teilmengen ergab sich wiederum ein hochsignifikanter negativer Zusammenhang mit der Aufnahme freier Flüssigkeit, wohingegen es keine Anzeichen für einen Zusammenhang mit der Moviprep®- Menge gab.



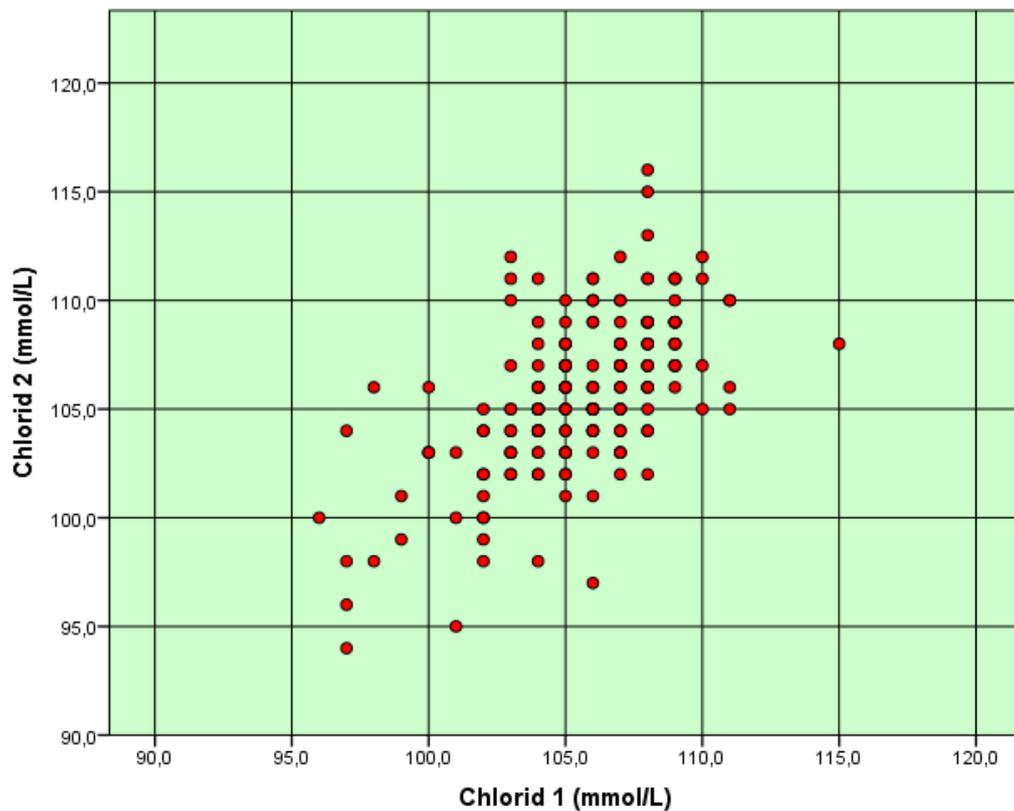
**Diag. 16:** Das Verhalten von  $\Delta$  Natrium (in mmol/L) in Bezug zur gesamten Trinkmenge (in ml). Die maximale Änderung von Natrium lag bei -9 mmol/L (in diesem Fall Natrium vor Lavage 138 mmol/L und nach der Lavage 129 mmol/L).

#### 4.11.3 Chlorid (98-107 mmol/L)

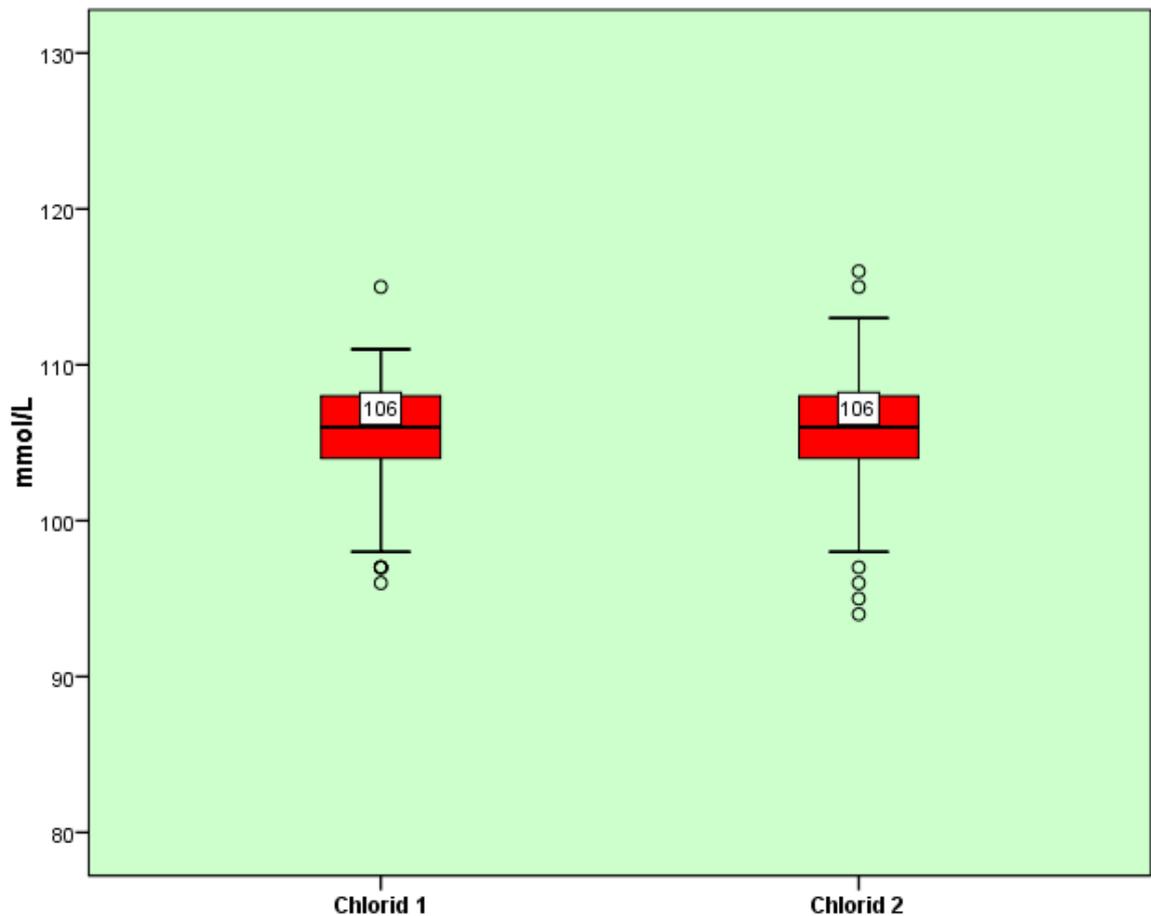
Der Referenzbereich von Chlorid liegt bei 98-107 mmol/L. Der Mittelwert des Serumchlorid vor der Coloskopievorbereitung lag bei 105,40 mmol/L (Standardabweichung 3,01) und danach bei 105,71 mmol/L (Standardabweichung 3,57). Die verzeichneten Minimal- und Maximalwerte lagen bei minimal 96 mmol/L und maximal 115 mmol/L vor und bei minimal 98 mmol/L und maximal 116 mmol/L nach Abschluss der Darmlavage (s. Diagramm 17 und 18 zur Darstellung des Verhaltens von Serumchlorid).

Initial wiesen 5 Patienten (2,6%) einen Chloridwert unterhalb des Referenzbereichs auf und danach 4 (2,1%) der 191 Patienten; ein erhöhtes Serumchlorid war zunächst bei 48 (25,4%) und in der Folge dann bei 57 (29,8%) Patienten nachweisbar.

Somit lagen vor Beginn der Coloskopievorbereitung 72% der Chloridwerte im Normbereich und nach der Vorbereitung 68,1%.



**Diag. 17:** Das Verhalten der Chloridwerte (in mmol/L) im Serum **vor** (Chlorid 1) und **nach** (Chlorid 2) der Coloskopievorbereitung mit PEG-Ascorbat (Moviprep®).



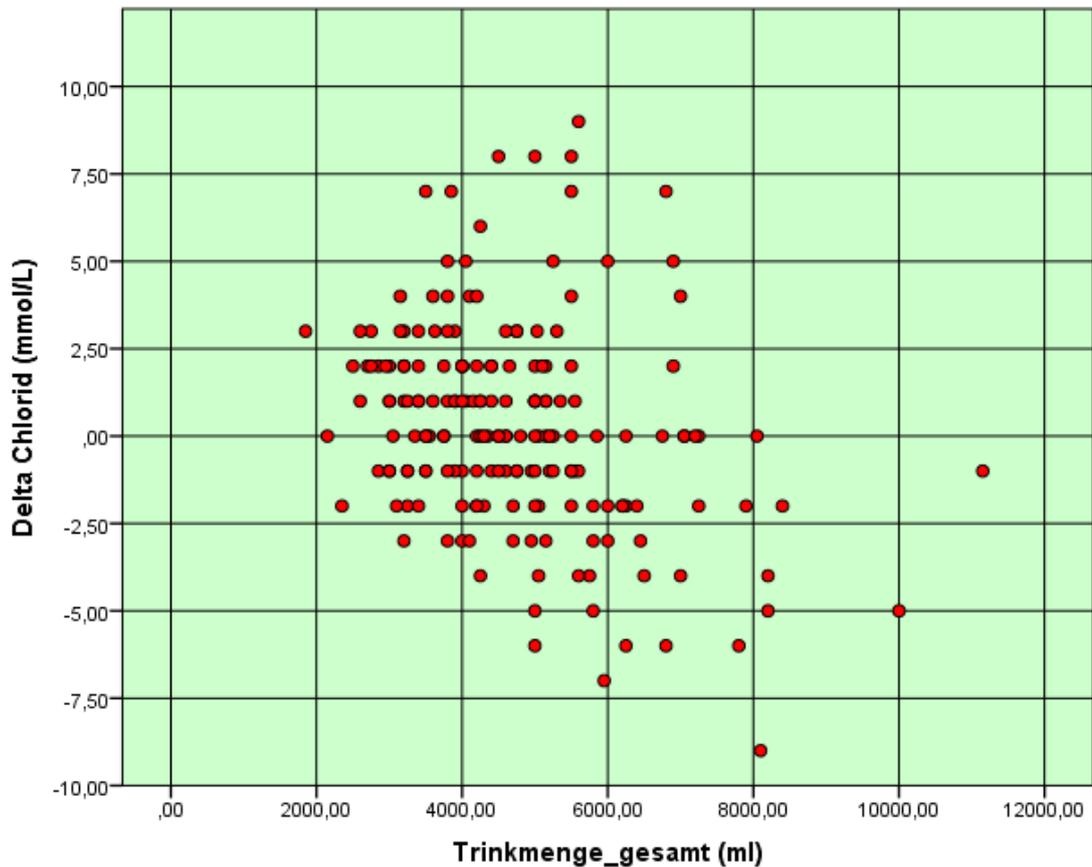
**Diag. 18:** Verteilung der Werte für die Serumchlorid in mol/L **vor** (Chlorid 1) und **nach** (Chlorid 2) der Coloskopievorbereitung mit PEG-Ascorbat und freier Flüssigkeit. Der Medianwert des Serumchlorids lag initial bei 106 mmol/L und nach der Lavage bei 106 mmol/L.

### Chlorid und Trinkmenge

$\Delta$  Chlorid betrug im Mittelwert 0,275 mmol/L (Standardabweichung 2,987). Der maximale Abfall um -9 mmol/L nach Abschluss der Coloskopievorbereitung trat bei einem 70-jährigen, männlichen Patienten auf. Der maximale Anstieg betrug +9 mmol/L bei einer 61-jährigen weiblichen Probandin.

Betrachtete man nun weiterführend die Veränderung der Konzentration von Chlorid, so zeigte sich bei beiden Korrelationskoeffizienten ein statistisch hochsignifikanter negativer Zusammenhang mittlerer Stärke mit der gesamten Trinkmenge ( $r=-0,313$ ,  $\rho=-0,318$ ,  $p<0,01$ ). Erneut beruhte dieser Zusammenhang mit der Gesamttrinkmenge (vgl. Diagramm 19) auf

dem hochsignifikanten negativen Zusammenhang mit der Teilmenge der freien Flüssigkeit, während Moviprep® keine statistisch signifikante Rolle spielte.



**Diag. 19:** Veränderung der Chloridkonzentration im Serum  $\Delta$  Chlorid (in mmol/L) in Zusammenhang mit der aufgenommenen Trinkmenge (PEG-Ascorbat plus freie Flüssigkeit in ml).

#### 4.11.4 Übersicht der restlichen untersuchten Serumelektrolyte

Bei den untersuchten Laborparametern Kalium, Magnesium, Calcium, Phosphat, Creatinin, Cystatin C und Cystatin C Clearance zeigten sich im Allgemeinen keine statistisch signifikanten, robusten Zusammenhänge ihrer Veränderung mit der Trinkmenge insgesamt und den Anteilen „freie Flüssigkeit“ und Moviprep®.

Die vom Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten angezeigten, gering ausgeprägten und schwach signifikanten Zusammenhänge mit  $\Delta$  Calcium

und  $\Delta$  Cystatin C Clearance finden sich nicht auch bei Verwendung der Pearson-Korrelation.

Eine Ausnahme bildet allerdings der Harnstoff im Serum, der eine signifikante Änderung in Zusammenhang mit der Trinkmenge aufwies – die klinische Relevanz ist hier aber nicht gegeben.

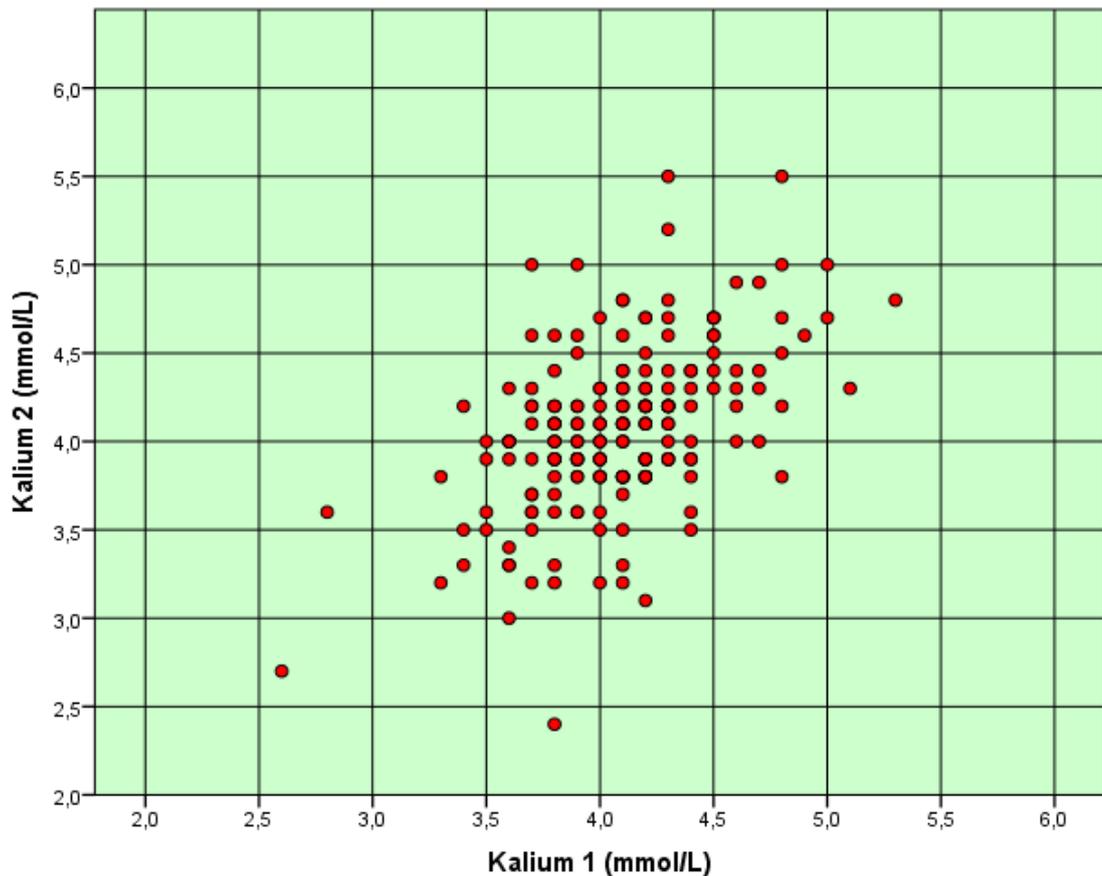
Im Folgenden wird aufgrund der klinischen Bedeutung der eben erwähnten, sich allerdings nicht signifikant ändernden, Laborparameter kurz auf diese im Einzelnen eingegangen.

### **Kalium (3,5-5,1mmol/L)**

Kalium zeigte bei den 191 Probanden vor der Darmspülung einen Mittelwert von 4,09 mmol/L (Standardabweichung 0,38) und danach einen Mittelwert von 4,08 mmol/L (Standardabweichung 0,46). Initial lagen 95,8% der Kaliumwerte im Normbereich von 3,5-5,1 mmol/L und danach 90,5%.

Die mittlere Änderung von Kalium ( $\Delta$  Kalium) betrug -0,01 mmol/L (Standardabweichung 0,07), der stärkste Abfall betrug -1,4 mmol/L und der maximale Anstieg +1,3 mmol/L. Als Minimalwert wurden bei der ersten Blutentnahme 2,6 mmol/L (dieser Proband auch nach Coloskopievorbereitung hypokaliäm mit 2,7 mmol/L) und in der Folge dann 2,4 mmol/L (initial normokaliäm) verzeichnet.

Eine Übersicht über das Verhalten der Serumkaliumkonzentration zeigt Diagramm 20.



**Diag. 20:** Das Verhalten der Kaliumwerte (in mmol/L) im Serum **vor (Kalium 1)** und **nach (Kalium 2)** der Coloskopievorbereitung mit PEG-Ascorbat.

### **Magnesium (0,66-1,07 mmol/L)**

Auch Magnesium zeigte keine statistisch signifikanten Veränderungen in Zusammenhang mit der aufgenommenen Trinkmenge zur Coloskopievorbereitung, der Mittelwert lag zunächst bei 0,88 mmol/L (Standardabweichung 0,93) und danach bei 0,87 mmol/L (Standardabweichung 0,90).

Bei keinem der 191 Probanden ließ sich vor oder nach der Darmlavage ein Wert außerhalb der unteren Normgrenze (0,66 mmol/L) feststellen.

8 Probanden (4,2%) lagen vorher und 3 Patienten (1,57%) nachher mit dem Wert des Serummagnesium oberhalb des Referenzbereichs. Somit befanden sich initial 95,8% der Magnesiumwerte und nach der

Vorbereitung 98,4% im Normbereich. Im Mittel betrug  $\Delta$  Magnesium 0,07 mmol/L.

Der deutlichste Abfall lag bei  $\Delta$  Magnesium -0,42 mmol/L; allerdings handelte es sich hierbei um einen Abfall innerhalb des Normbereichs von 0,66-1,07 mmol/L.

### **Calcium (2,1-2,5 mmol/L)**

Die Auswertung des Serumcalciums ergibt initial einen Mittelwert von 0,23 mmol/L (Standardabweichung 0,15) und in der Folge von 2,37 mmol/L (Standardabweichung 0,15).

Bei jeweils 2 Probanden vor und 2 Probanden nach der Coloskopievorbereitung ließ sich ein erniedrigtes Serumcalcium feststellen. Einer der Patienten weist in beiden Blutentnahmen einen deutlich erniedrigten Serumcalciumspiegel auf (Calcium 1= 0,94 mmol/L und Calcium 2 =0,82 mmol/L). Eine Erhöhung des Calciumwertes findet sich zunächst in 10 und im Verlauf bei 7 Fällen.

Das Serumcalcium lag somit anfangs bei 93,8% der Studienteilnehmer und nachher bei 95,2% im Normbereich.

Die Spearman-Rangkorrelation wies auf einen gering ausgeprägten und schwach signifikanten Zusammenhang der gesamten Trinkmenge mit  $\Delta$  Calcium hin; dieser fand sich jedoch nicht auch bei Verwendung der Pearson-Korrelation. Es handelte sich somit um keinen statistisch signifikanten, robusten Zusammenhang.

Der Mittelwert von  $\Delta$  Calcium betrug 0,0057 mmol/L (Standardabweichung 0,10).

### **Phosphat (0,74-1,52 mmol/L)**

Die Auswertung des Phosphatspiegels im Serum zeigt Mittelwerte von vorher 1,02 mmol/L (Standardabweichung 0,17) und nachher 1,03 mmol/L (Standardabweichung 0,17).

Vor Beginn der Abführmaßnahmen wiesen 9 Probanden (4,7%) einen erniedrigten Phosphatgehalt im Serum auf (<0,74 mmol/L), nach der Coloskopievorbereitung 5 Personen (2,6%). Eine Hypophosphatämie in beiden Blutentnahmen ließ sich nur bei 2 dieser Probanden feststellen.

Eine diskrete Erhöhung des Serumphosphat (1,54 mmol/L) trat nur einmalig nach der Coloskopievorbereitung auf, eine Nierenerkrankung war hier nicht bekannt. Es zeigten sich jedoch bei diesem Probanden ein erhöhtes Cystatin C und eine erniedrigte Cystatin C Clearance, sodass eine Nierenerkrankung unterstellt werden könnte.

Eine statistisch signifikante, robuste Änderung von  $\Delta$  Phosphat zeigte sich nicht.

#### **4.11.5 Nierenretentionsparameter: Creatinin, Harnstoff, Cystatin C und Cystatin C Clearance**

Bei einigen Studienteilnehmern zeigten sich erhöhte Nierenretentionsparameter, obwohl anamnestisch keine renale Grunderkrankung angegeben wurde.

Einen über den Referenzbereich von 0,7-1,2 mg/dl erhöhten Creatininwert wiesen in der ersten Blutentnahme 13 von 191 Probanden auf und nach Abschluss der Vorbereitung 6 Probanden. 4 Probanden zeigten vor und nach der Darmlavage ein erhöhtes Serumcreatinin.

Eine statistisch signifikante Änderung von Creatinin in Zusammenhang mit der Trinkmenge ließ sich nicht feststellen.

Eine erhöhte Cystatin C Clearance (Normbereich 80-160 ml/min) als Parameter für eine reduzierte Nierenleistung zeigte sich sowohl vor als auch nach den Abführmaßnahmen bei 65 Studienteilnehmern (Cystatin C Clearance 1 reduziert bei 34,2% und Cystatin C Clearance 2 reduziert bei 34,2% der Probanden). Es handelt sich aber nicht in allen Fällen um dieselben Probanden mit verminderter Nierenleistung in einer der beiden Blutentnahmen.

Cystatin C war primär bereits bei 137 der 191 Teilnehmer über den Referenzbereich von 0,31-0,79 mg/L erhöht und dann nach der Coloskopievorbereitung bei 140 Teilnehmern. Somit liegen initial 27,9% im Normbereich und dann 25,9%.

Wie bereits erwähnt, ließ sich kein statistisch signifikanter, robuster Zusammenhang der Trinkmenge mit  $\Delta$  Creatinin, Cystatin C und der Cystatin C Clearance zeigen.

Betrachtete man den Verlauf des Harnstoffwertes (Referenzbereich 19-44 mg/dl), lag der Mittelwert initial bei 32,57 mg/dl (Standardabweichung 10,97) und nach der Vorbereitung bei 25,51 mg/dl (Standardabweichung 8,97), somit jeweils im Normalbereich. Die maximal messbaren Werte lagen bei 69 mg/dl vorher und bei 68 mg/dl nachher.

Sowohl das Pearson-Maß als auch Spearman's Rho deuteten auf statistisch signifikante negative Zusammenhänge von  $\Delta$  Harnstoff mit der gesamten Trinkmenge und der Menge an der gesamten freien Flüssigkeit hin. Auch mit der Menge an Moviprep<sup>®</sup> zeigte sich ein schwach ausgeprägter negativer Zusammenhang, der sich aber nur bei Verwendung des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten als statistisch signifikant (auf dem 5%-Niveau) erwies.

#### Zusammenfassend lässt sich also feststellen:

Die Einnahme von 2 Liter PEG-EL plus Ascorbat (Moviprep<sup>®</sup>) ging weder mit einer statistisch signifikanten Änderung der Serumelektrolyte, noch der Nierenfunktion einher. Wurde jedoch zur vermeintlichen Optimierung der Darmlavage ein hohes Volumen an freier, klarer Flüssigkeit eingenommen, ergaben sich signifikante Änderungen von Serumelektrolyten, nämlich Abfälle von Natrium, Chlorid und der Osmolalität.

## 5 Diskussion

### 5.1 Allgemeine Parameter

Die Coloskopie im Rahmen der Krebsvorsorge wird in der Regel beim niedergelassenen Gastroenterologen durchgeführt, ein stationärer Aufenthalt zur klinischen Überwachung während der Vorbereitung kann bei Risikopatienten sinnvoll sein. Aus diesem Grund ist erklärt, warum die eigentlich sehr häufige Vorsorgeleistung nur bei 64 der 191 Studienteilnehmer (33,9%) die Indikation zur Coloskopie darstellte.

Die Suche nach einer Blutungsquelle im unteren Gastrointestinaltrakt war bei 24 Probanden (12,7%) der Anlass zur Untersuchung. Die ausführliche Anämieabklärung ist eine der häufigen Gründe für eine Einweisung in eine Klinik mit gastroenterologischer Abteilung.

Den Großteil der Indikationen zur Coloskopie der Studienteilnehmer machten allerdings andere Indikationen aus (101 Patienten, 53,4%). Wir fassten hierunter alle diagnostischen und therapeutischen Indikationen zusammen, die sich weder unter „Screeninguntersuchung“ noch unter „Suche nach einer Blutungsquelle“ eindeutig klassifizieren ließen. So zum Beispiel die Abklärung unspezifischer abdomineller Schmerzen, Obstipation, Tumorsuchen, Verlaufskontrollen nach Polypektomien oder elektive Einweisungen bei bereits bekannten Problemen bei der Coloskopievorbereitung, zum Beispiel einer Hypotonieneigung.

Eines der in den internationalen Leitlinien vermerkten Qualitätsmerkmale einer Coloskopie ist die Einsicht ins Coecum. Es wird eine coecale Intubationsrate von  $\geq 90\%$  gefordert und bei Vorsorgecoloskopien gesunder Erwachsener sei eine Rate von  $\geq 95\%$  anzustreben (Rex et al., 2006, Valori et al., 2012). In der vorliegenden Studie wurde bei 96,9% der 191 Coloskopien das Qualitätskriterium der coecalen Intubation erfüllt. Bei insgesamt 81,2% aller Untersuchungen erfolgte zudem die Einsicht ins terminale Ileum.

Bei 6 der 191 Untersuchungen (3,1%) wurde der Vorschub im Colon aber vorzeitig beendet. Eine Coloskopie muss abgebrochen werden, wenn eine zu schlechte Übersicht vorliegt, lumenstenosierende Prozesse die Passage verhindern oder bestimmte Pathologien erkannt werden, die den Patienten bei Fortführung der endoskopischen Untersuchung einem zu hohen Komplikationsrisiko aussetzen. Bei 3 der 6 oben genannten, abgebrochenen Untersuchungen handelte es sich um endoskopisch nicht passierbare, tumorbedingte Colonstenosen. Eine Untersuchung wurde im Colon sigmoideum aufgrund einer ischämischen Colitis aufgrund der hohen Perforationsgefahr abgebrochen.

Bei 2 Probanden beruhte die Einsicht lediglich bis in das Sigma bzw. in das Colon transversum auf einem mangelhaften Vorbereitungsergebnis mit einem Score von 12 (Abbruch bei soliden Stuhlmassen im Sigma) bzw. 10 (Abbruch bei soliden Stuhlmassen im Colon transversum) auf der Ottawa Bowel Preparation Scale. Die Trinkmengen an Vorbereitungslösung und freier Flüssigkeit dieser 6 Patienten mit unvollständiger Coloskopie waren den Vorgaben entsprechend und somit nicht Ursache des vorzeitigen Untersuchungsendes.

## **5.2 Sauberkeitsergebnisse nach OBPS**

Die Auswertung der Sauberkeitsergebnisse des Colons anhand der Ottawa Bowel Preparation Scale ergab bei 110 Probanden eine sehr gute Vorbereitung. Zählte man die 40 mittelmäßig gut, aber für eine adäquate endoskopische Untersuchung ausreichend, vorbereiteten Probanden hinzu, so war insgesamt bei 150 der 191 Coloskopien (78,5%) eine adäquate Beurteilung der Schleimhaut möglich. Eine schlechte Vorbereitung ist nach Literaturrecherche keine Seltenheit. So berichteten Harrison et al. in einer Übersichtsstudie von einem ungenügenden Sauberkeitsergebnis in bis ca. 30% der Coloskopien, wobei diese Angabe nicht zwischen einzelnen Vorbereitungsregimes unterschied. In der weiteren Aufdifferenzierung ließ sich bei Anwendung von 2 Liter PEG-Lösungen (Moviprep®) im Split-Dosis-Regime eine Prozenzrate von 74,4%-

93,5% adäquater Sauberkeitsergebnisse festhalten (Harrison et al., 2016). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen weitere Studien zum Vergleich verschiedener Abführpräparate beziehungsweise Vergleiche der Vorbereitung verschiedener PEG-Regimes (Cohen SM et al., 1994; Repici et al., 2012; Tajika et al., 2017; Ako et al., 2017; Parente et al., 2009). In der vorliegenden Studie wiesen 21,5% der Probanden ein schlechtes Reinigungsergebnis auf. Dies entspricht also etwa dem in mehreren Studien genannten Durchschnittswert. Allerdings ließen sich auch deutlich bessere Vorbereitungsergebnisse mit >90% guter Sauberkeit zeigen (Corporaal et al., 2010; Kwon et al., 2016).

Wie bereits eingangs erwähnt, können bestimmte Faktoren (außer der Wahl des Abführmittels oder Regimes) einen Einfluss auf die Qualität einer Coloskopievorbereitung haben. Romero et al. ordneten diese Faktoren entweder der Gruppe „Patienten-bedingt“ oder der Gruppe „Prozedur-bedingt“ zu. Zu ersteren zählen Geschlecht (männliches Geschlecht scheint mit schlechterem Vorbereitungsergebnis zusammenzuhängen), sozioökonomischer Status, Häufung an Komorbiditäten, ein stationärer Aufenthalt zum Zeitpunkt der Vorbereitung und das Alter des Patienten. Mit der Untersuchungsvorbereitung selbst in Zusammenhang zu bringen wären die Compliance der Patienten, die Wartezeit auf einen Untersuchungstermin (lange Wartezeit lässt die Anleitung eher vergessen) und die Wahl des zeitlichen Regimes (Anwendung von PEG-EL in Split-Dosis erreicht bessere Sauberkeitsergebnisse) (Romero et al., 2013).

In der vorliegenden Studie konnten unter diesen potentiellen Risikofaktoren das Alter und das Geschlecht der 191 Probanden sowie der Ort der Coloskopievorbereitung (ambulant oder unter stationärer Führung) sinnvoll ausgewertet werden. Für die Variable „Alter“ ließ sich lediglich eine leichte Tendenz zu etwas schlechteren Sauberkeitsergebnissen bei Älteren vermuten. Das Geschlecht der Probanden hing ebenfalls nicht signifikant mit einem unbefriedigenden Vorbereitungsergebnis zusammen. Es zeigte sich auch kein signifikanter Vor- oder Nachteil einer stationären Vorbereitung (stationär OBPS im Mittelwert 3,0 und ambulant OBPS im Mittelwert 4,0). Der unmittelbare Vergleich ist hier aber kritisch zu

interpretieren, da die Anzahl der stationären Coloskopievorbereitungen die der ambulanten deutlich überschritt (161 stationäre und 30 ambulante Probanden). Neben Romero et al. vermuten auch Wexner et al. einen stationären Aufenthalt als unabhängigen Risikofaktor für eine schlechtere Vorbereitung (Wexner et al., 2006), was einer Patientenselektion zugeschrieben werden dürfte (häufiger Komorbiditäten, höhere Aetas).

In Zusammenschau der erhobenen Daten bleibt festzustellen, dass das ungenügende Vorbereitungsergebnis von 21,5% der 191 Studienteilnehmer zwar „im Rahmen“ der aus der Literatur bekannten Daten liegt, eine weitere Verbesserung der gängigen Präparate und Regimes zur Darmlavage aber sinnvoll und auch nötig ist.

### **5.3 Die Trinkmenge: 2 Liter PEG-EL plus Ascorbat und freie Flüssigkeit**

Alle Studienteilnehmer erhielten – unabhängig von Indikation, Alter, stationärer oder ambulanter Coloskopievorbereitung – 2 Liter PEG-EL plus Ascorbat (Moviprep® der Firma Norgine GmbH). Die Trinkmenge Moviprep® wurde von 77,4% der 191 Studienteilnehmer eingehalten. Unter stationären Bedingungen erhielt jeder Patient zwei vorgefertigte Literbecher mit Abführlösung, die jeweils innerhalb einer Stunde getrunken werden sollten – ein Teil am Vortag und einer in den frühen Morgenstunden des Untersuchungstages („Split-Dose“-Regime). Die Kontrolle der Vorbereitung erfolgt in der Klinik in der Regel durch das Pflegepersonal, wohingegen ambulante Patienten eigenverantwortlich nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Erläuterung abführen müssen.

22 Studienteilnehmer (11,7%) tranken weniger als 2 Liter der Abführlösung. Trotzdem erreichten hiervon 13 ein gutes Vorbereitungsergebnis (ohne eine deutlich erhöhte Einnahme freier Flüssigkeit) und 4 ein ausreichendes Ergebnis. Bei 5 Patienten dagegen

war die Sauberkeit des Colons mit einem OBPS-Score von  $\geq 7$  bewertet und somit ungenügend mit unübersichtlicher Schleimhauteinsicht.

Wie bereits im Kapitel der Studienergebnisse hervorgehoben, gab es 2 Probanden (beide Mitte 60 Jahre), die lediglich die halbe Menge Moviprep<sup>®</sup> (1 Liter) zu sich nahmen: eine weibliche Patientin trank im Split-Dosis-Regime 400 ml Abführlösung am Vorabend und 600 ml am Untersuchungstag, hier zeigte sich keine Auswirkung auf den Sauberkeitsscore (Score 0). Ein männlicher Patient ließ aber die Abführlösung am Untersuchungstag vollständig aus und trank lediglich 250 ml Wasser – hier war dann auch das Vorbereitungsergebnis schlecht mit einem Score von 8 nach OBPS. Es sollte also die empfohlene Trinkmenge an Lavagelösung auch eingehalten werden, um den Reinigungseffekt zu gewährleisten.

Weitere 21 Probanden (10,9%) bereiteten sich mit mehr als den vorgegebenen 2 Litern PEG-Ascorbat-Lösung für die Darmspiegelung vor. Die maximale Trinkmenge an Moviprep<sup>®</sup>-Lösung betrug in einem Ausnahmefall sogar 5 Liter. Eine gesteigerte Menge an Lavagelösung konnte natürlich nur bei einem stationär geführten Probanden verabreicht werden, da jeder ambulante Patient nur ausreichend Präparat zur Zubereitung einer 2 Liter-Lösung erhielt. Stellte aber das Pflegepersonal fest, dass trotz der Einnahme der 2 regulären Liter Moviprep<sup>®</sup> weiterhin unrein abgeführt wurde, so konnte nach ärztlicher Rücksprache eine zusätzliche Menge Lavagelösung verabreicht werden. Diese wurde aber häufig nur anteilig – je nach Reinigungseffekt – ausgetrunken. Dies erklärt Trinkmengen von beispielsweise 2500 ml Moviprep<sup>®</sup>.

Betrachtete man nun die Trinkmenge an freier Flüssigkeit, so zeigte sich, dass 92,6% der 191 Studienteilnehmer mehr als insgesamt 1000 ml klare Flüssigkeiten zusätzlich zu sich nahmen. Die Empfehlung der Herstellerfirma lautet, zu den beiden Litern PEG 3350 plus Ascorbat jeweils wenigstens 500 ml zusätzlich zu trinken. Unserer klinischen Erfahrung nach benötigen Patienten aber wenigstens 1000 ml pro Liter PEG 3350 plus Ascorbat, um den Geschmack des Abführpräparats besser zu tolerieren. 50% der Studienteilnehmer tranken bis 2500 ml freier

Flüssigkeit, wobei der Mittelwert bei ca. 2700 ml lag. 10% der 191 Probanden überschritten eine Menge von 4500 ml an freier Flüssigkeit, sodass hierdurch dann Gesamttrinkmengen von teils weit über 6 Liter entstanden und als maximale Gesamttrinkmenge von einem Probanden 11150 ml erreicht wurden.

Wir vermuten, dass der als unangenehm empfundene salzige Geschmack der PEG-Lösung eine teils verminderte Einnahme von Moviprep® erklären könnte, andererseits aber auch eine erhöhte Menge an freier Flüssigkeit. PEG 3350 plus Ascorbat enthält Natriumsulfat, das in Reinform nach fauligen Eiern schmeckt. Durch den Zusatz von Ascorbat, zwei Süßungsmitteln und Zitronen- oder Orangenaroma wird Moviprep® gegenüber den höhervolumigen konventionellen PEG-EL jedoch noch eher als akzeptabel empfunden (Cohen LB et al., 2010). Eine weitere Optimierung des Geschmacks scheint auch in Anbetracht der vorliegenden Studienergebnisse nötig.

Eine mögliche weitere Erklärung für die recht hohe Aufnahme an freier Flüssigkeit könnte auch in der Annahme einiger Patienten liegen, für die Coloskopievorbereitung „möglichst viel“ trinken zu müssen um einen guten Spüleffekt zu erreichen oder eine Exsikkose zu vermeiden. Ehrenpreis et al. sowie Bitoun et al. konnten in Studien zur Vorbereitung mit PEG-Ascorbat-Lösungen im Vergleich zu anderen Abführpräparaten feststellen, dass Patienten mit niedrig-volumigeren Lavageregimes eine Tendenz zur Einnahme größerer Mengen freier Flüssigkeit haben (Ehrenpreis et al., 2018; Bitoun et al., 2006).

Jede Variante einer Coloskopievorbereitung kann durch große Flüssigkeitsverluste in Form ausgeprägter Durchfälle oder aber auch Übelkeit und Erbrechen zur Dehydratation führen. Dies wiederum führt zu einer Reduktion des Plasmavolumens, einer Erhöhung der ADH-Sekretion (Anti-Diuretisches Hormon, ADH) sowie einem vermehrten Durstgefühl (Adamcewicz et al., 2011; Ayus et al., 2003). Exzessive Trinkmengen an freier Flüssigkeit bei Patienten mit gestörten Regulationsmechanismen (z.B. Herz- oder Niereninsuffizienz) oder ausgedehnte Flüssigkeitsverluste über den Gastrointestinaltrakt können lebensbedrohliche

Elektrolytverschiebungen verursachen. Die Abführlösungen selbst sind als primärer Auslöser der enteralen Flüssigkeitsverluste über den oberen (Erbrechen) oder unteren Gastrointestinaltrakt (Diarrhoen) als Stimuli indirekt dafür verantwortlich (Ayus et al., 2003).

Unter den auf dem derzeitigen Markt erhältlichen Präparaten gelten PEG-basierte Abführlösungen zur Coloskopievorbereitung als nebenwirkungsarm und können auch bei Patienten mit erhöhtem Risiko von Elektrolytverschiebungen oder bei Komorbiditäten, die keine signifikanten Flüssigkeitsbelastungen tolerieren, angewandt werden (Harrison et al., 2016; Ell et al., 2008; Adamcewicz et al., 2011).

Trotzdem stellt sich die Frage, ob die zusätzlich einzunehmende Menge an freier Flüssigkeit eine Limitation erfordert. In der vorliegenden Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang zwischen der Aufnahme an freier Flüssigkeit und dem Abfall der Serumkonzentration der Elektrolyte Natrium und Chlorid und außerdem der Serumosmolalität. Das bedeutet, je höher die Trinkmenge, desto stärker war ein Abfall dieser Serumkonzentrationen zu verzeichnen. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Moviprep®-Trinkmenge war dagegen nicht festzustellen, was die allgemeine Empfehlung als Abführmittel der Wahl unterstützt.

Wichtig erscheint, dass eine Steigerung des Volumens an freier Trinkmenge bei der Coloskopievorbereitung – sei es aus Geschmacksgründen, sei es aufgrund einer noch ungenügend reinen Darmentleerung – keinen besseren Reinigungseffekt erzeugte (statistisch signifikanter, aber relativ schwach ausfallender positiver Zusammenhang zwischen der gesamten Trinkmenge und dem Sauberkeitsscore ( $r=0,175$ ,  $p<0,05$ ,  $p=0,191$ ,  $p<0,01$ ).

Eine große Menge an freier Flüssigkeit wie zum Beispiel Wasser oder Tee scheint sogar eher die Gefahr von Elektrolytentgleisungen womöglich bis hin zu einer Wasserintoxikation zu erhöhen. Prädisponiert hierfür sind Patienten, die diese übermäßige Volumenzufuhr aufgrund einer reduzierten Ausscheidungsleistung nicht mehr regulieren können (Windpessl et al., 2017).

## **5.4 Elektrolytveränderungen unter der Coloskopievorbereitung mit 2 Liter PEG 3350 plus Ascorbat**

Auf die klinische Relevanz von Elektrolytveränderungen in Zusammenhang mit der Coloskopievorbereitung wird im Folgenden nochmals detailliert eingegangen. Hervorgehoben werden Natrium, Chlorid und die Osmolalität, die im Rahmen der Studie statistisch signifikant durch die gesamte Trinkmenge von PEG-EL plus Ascorbat (Moviprep®) und freier Flüssigkeit verändert wurden.

Auch wenn teils starke Änderungen der Serumelektrolyte zu verzeichnen waren, lagen diese sowohl vor als auch nach den Abführmaßnahmen überwiegend im Normbereich und keine der festgestellten Elektrolytverschiebungen war mit dem Auftreten von Symptomen klinisch manifest.

### **5.4.1 Natrium (135-146 mmol/L) und Serumosmolalität (275-300 mosm/kg)**

Als Osmolalität wird die Anzahl der gelösten Teilchen pro kg Lösungswasser bezeichnet. In der Extrazellularflüssigkeit überwiegt unter den Kationen ganz wesentlich das Natrium, bei den Anionen Chlorid und Bikarbonat. Das physiologische Ziel ist die Aufrechterhaltung der Isoosmolalität und der Isovolumie, also ein ausgeglichener Elektrolyt- und Wasserhaushalt.

Die Natriumkonzentration im Serum hängt wesentlich mit dem Wasserhaushalt zusammen und bestimmt als häufigstes extrazelluläres Kation nahezu eigenständig die Höhe der Serumosmolalität. Änderungen der anderen, in deutlich geringerem Anteil extrazellulär vorkommenden Kationen, wie Kalium, Magnesium oder Calcium haben auf die Isoosmolalität der Extrazellularflüssigkeit keinen Einfluss – bevor es durch eines dieser drei Elektrolyte zur Veränderung der Osmolalität kommt, sind bereits andere spezifische Symptome der entsprechenden Elektrolytentgleisung eingetreten (z.B. Herzrhythmusstörungen bei

Kaliumentgleisungen) (nach Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin 2014, S. 569-570).

Der Natrium- und Wasserhaushalt des Körpers wird durch das antidiuretische Hormon (ADH) gesteuert. In hypovolämen Phasen oder bei erhöhter Serumosmolalität wird ein Volumenmangelzustand signalisiert und ADH aus dem Hinterlappen der Hypophyse ausgeschüttet. Hierdurch wird die Wasserrückresorption in der Niere erhöht und das Durstgefühl gesteigert. Eine vermehrte ADH-Ausschüttung kann aber auch durch nicht-osmotische Trigger wie Stress, ausgedehnte gastrointestinale Verluste (Erbrechen, Diarrhoe), Medikamente (Diuretika, Psychopharmaka), als paraneoplastisches Phänomen maligner Erkrankungen (als Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung) oder bestimmte Komorbiditäten (z. B. Schädel-Hirn-Traumata oder schwere Infekte) verursacht werden (Windpessl et al., 2017).

Akut bedrohlich sind aber weniger chronische Veränderungen der Natriumkonzentration als vielmehr die raschen Änderungen, die im Rahmen einer Coloskopievorbereitung durch hohe enterale Flüssigkeits- und Salzverluste auftreten können. Dies wiederum wird eben als Stimulus für eine erhöhte ADH-Ausschüttung vermutet (Windpessl et al., 2017; Adamcewicz et al., 2011; Ko et al., 2014; Samad et al., 2017). In zusätzlicher Kombination mit einer raschen und hochvolumigen Zufuhr von Flüssigkeit (Trinken der Coloskopielavagelösung und insbesondere einer salzarmen freien Flüssigkeit) kann dies zu einer hyponatriämen Hyperhydratation oder einer Dilutionshyponatriämie führen.

Klinische Folgen von Natriumentgleisungen unterhalb des Normbereichs manifestieren sich zentralnervös durch Übelkeit, Erbrechen, Verwirrheitszustände, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle bis hin zu Koma und Tod. Die pathophysiologische Ursache hierfür ist eine Änderung des osmotischen Gefälles entlang der Zellmembran. Im schlimmsten Fall kommt es zum Einstrom von Wasser in die Gehirnzellen gemäß dem dann veränderten osmotischen Gefälle. Ein Hirnödem ist die Folge.

In der vorliegenden Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang der Einnahme freier Flüssigkeit und der Veränderung des Natriumwerts und der Osmolalität im Serum vor und nach der Coloskopievorbereitung: je höher die Trinkmenge an freier Flüssigkeit, desto mehr nahm die Natriumkonzentration und die Osmolalität im Serum ab; die Menge an Moviprep® hingegen ging nicht mit einer signifikanten Änderung beider Werte einher.

Allerdings ist Folgendes wichtig zu bemerken: von allen 191 untersuchten Probanden wiesen  $\geq 90\%$  sowohl vor als auch nach der Coloskopievorbereitung ein normwertiges Natrium innerhalb der Referenzgrenzen von 135-146 mmol/L auf. Bei 8 von 12 Patienten mit initial bereits bestehender Hyponatriämie konnte auch in der zweiten Blutentnahme ein erniedrigter Natriumspiegel im Serum nachgewiesen werden, hier dürfte es sich also jeweils um eine chronische Änderung des Elektrolytspiegels handeln. Der minimal gemessene Natriumwert nach Coloskopievorbereitung lag bei 129 mmol/L.

Hyponatriämien im Bereich von 135-125 mmol/L sind meist asymptomatisch, insbesondere, wenn es sich um keinen akuten Abfall handelt. Der eben genannte Proband mit dem Minimalwert aller erhobenen Natriumwerte wies einen eindrucklichen Abfall des Serumnatriums von 138 mmol/L auf 129 mmol/L, also um -9 mmol/L in einen zwar hyponatriämien, aber eher unkritischen Bereich auf. Klinische Symptome einer Hyponatriämie zeigten sich nicht. Die Menge an Moviprep® wurde regelrecht mit 2 Litern eingehalten, an freier Flüssigkeit nahm dieser Proband 4250 ml zu sich, sodass eine Gesamtmenge von 6250 ml getrunken wurde.

Eine kritische Rolle scheint auch die Ernährung im Rahmen der Coloskopievorbereitung zu spielen. Die 191 Teilnehmer der Studie erhielten nur die Maßgabe, ab Beginn der Vorbereitung keine feste Nahrung mehr zu sich zu nehmen und nach einem normalen Frühstück mittags und abends nur flüssige, klare Kost (also Suppen) einzunehmen. Am Untersuchungstag waren alle Patienten nach dem frühmorgendlichen zweiten Teil der Abführmaßnahmen nüchtern. Liegt aber die Natriumeinnahme mit der Nahrung deutlich unterhalb der normalen

Menge, kann bei zusätzlich erhöhter Trinkmenge hypotoner Flüssigkeiten eine Dilutionshyponatriämie begünstigt werden (Windpessl et al., 2017). Die Urinproduktion der Niere ist nämlich abhängig von der Zahl der gelösten Teilchen im Urin, die osmotisch wirken. Bei regelrechter Nahrungsaufnahme werden pro Tag 600-900 mosm ausgeschieden; ein maximal verdünnter Urin beinhaltet 50 mosm/L. Somit können etwa 20 Liter Wasserausscheidung pro Tag produziert werden, ohne dass eine Wasserretention mit Verdünnungseffekt im Serum auftritt (Lodhi et al., 2017). Wird aber durch eine Diät die Nahrungsaufnahme reduziert oder sogar ganz gestoppt, kann dieses physiologische Gleichgewicht nicht mehr aufrechterhalten werden. Somit besteht in einer Diät ein zusätzlicher potentieller Risikofaktor für Elektrolytentgleisungen im Rahmen der Coloskopievorbereitung.

In einer weiterführenden Analyse der gesamten Trinkmenge und der Elektrolyte ließ sich erkennen, dass eine um 1 Liter höhere Trinkmenge mit einem um 1 mmol/L stärker ausfallendem Rückgang der Natriummenge im Serum zusammenhängt. Dies muss kritisch betrachtet werden, es liegen eben keine genauen Angaben zur Nahrungsaufnahme und auch keine exakten Angaben zu den Komorbiditäten wie chronischen Nieren- oder Herzerkrankungen vor, die dieses Ergebnis mitbeeinflussen können. Sinnvoll scheint möglicherweise die Empfehlung, zur Coloskopievorbereitung auch salzhaltige Flüssigkeiten zu trinken, zum Beispiel eine klare Brühe als Ersatz der Mittags- und Abendmahlzeit. Eine gewisse Zufuhr an gelösten Teilchen wäre hierdurch sichergestellt. Es muss aber auch betont werden, dass das Abführpräparat Moviprep<sup>®</sup> selbst durch den Zusatz der Elektrolytlösung an sich bereits osmotisch ausgeglichen ist, aber eben Patienten mit sehr hoher Aufnahme an freier (hypotoner) Flüssigkeit prädisponiert für Natriumabfälle sind („hypotone Hyperhydratation“).

Ebenfalls hervorzuheben ist ein 82-Jähriger männlicher Proband, der 11150 ml an Gesamttrinkmenge während der Vorbereitung zu sich nahm (davon 1200 ml Moviprep<sup>®</sup> und 8950 ml an freier Flüssigkeit), sowohl vor als auch nach der Vorbereitung ein normwertiges Serumnatrium und auch

sonst keine Elektrolytentgleisung hatte. Das Serumnatrium stieg sogar von 141 mmol/L auf 142 mmol/L an. An Komorbiditäten bestanden eine koronare Herzkrankheit, eine chronische Niereninsuffizienz, ein Diabetes mellitus sowie eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Als medikamentöse Dauertherapie nahm dieser Patient das Schleifendiuretikum Furosemid, einen ACE-Hemmer sowie einen Calciumantagonisten ein – allesamt Faktoren, die Elektrolytveränderungen bereits ohne Abführmaßnahmen begünstigen. Die Coloskopievorbereitung erfolgte aufgrund der Aetas und der Komorbiditäten unter stationären Bedingungen. Die Sauberkeit des Colons wurde mit 4, mittelgradig, bewertet. Es ist zu vermuten, dass der Proband aufgrund einer subjektiv unzureichenden Abführwirkung und des mäßigen Geschmacks eine geringere Menge Moviprep® zu sich nahm und dann aber ausgleichend die Trinkmenge an freier Flüssigkeit erhöhte.

In der Literaturrecherche finden sich 2001 durch Schröppel et al. erste Fallberichte über schwerste symptomatische Hyponatriämien durch die Coloskopievorbereitung. Ayus et al. stellten dann 2003 drei Patienten mit Wasserintoxikation vor - bei zwei Männern war der Verlauf der Elektrolytentgleisung letal, eine Frau erholte sich wieder vollständig nach Behandlung (Elektrolytausgleich unter Monitoring). Die Abführmaßnahmen waren mit der hochvolumigen 4 Liter-PEG-EL erfolgt (GoLyteLy®). Die männlichen Patienten mit letalen Verläufen litten unter endständigen Nierenerkrankungen – allerdings verstarb einer der beiden an den Folgen einer Hyponatriämie, der andere an einer Hypernatriämie. Die Todesursache war in einem Falle eine exzessive Flüssigkeitsaufnahme bei Dialysepflichtigkeit (somit fehlender, oben erläuteter Ausscheidungsfähigkeit der Niere mit Tod durch hypervoläme Hyponatriämie) und im anderen Fall eine zu geringe Flüssigkeitsaufnahme bei aber hohen enteralen Verlusten durch Erbrechen und Durchfall (Tod durch Hypernatriämie und Hypovolämie).

Auch auf die Problematik einer Hypernatriämie unter Coloskopievorbereitung soll daher in Bezug auf die aktuelle Literatur eingegangen werden. Nur ein einziger von 191 untersuchten Probanden

unserer Studie zeigte eine diskrete Hypernatriämie von 146 mmol/L nach Abschluss der Abführmaßnahmen; initial war der Natriumwert bei 141 mmol/L gelegen und zeigte dann einen Anstieg um +5 mmol/L. Die maximale Zunahme von Natrium betrug maximal +5 mmol/l und war in so bei 3 Patienten festzustellen. Einer der Fälle ist der eben erwähnte. Es fällt auf, dass 2 dieser Probanden auf die Einnahme freier Flüssigkeit komplett verzichteten.

Zwei weitere Patienten nahmen ebenfalls im Rahmen des frühmorgendlichen Anteils der Coloskopievorbereitung keine freie Flüssigkeit mehr zu sich, auch hier ließen sich Anstiege des Natrium um +3 mmol/L und +4 mmol/L verzeichnen.

Ein verminderter oraler oder intravenöser Ausgleich der enteralen Flüssigkeitsverluste im Rahmen der Abführmaßnahmen kann zur Exsikkose mit Hypernatriämie führen. Keiner der beiden oben genannten Patienten wies eine klinische Symptomatik auf. Hypernatriämien können unter anderem epileptische Anfälle, Bewusstseinsveränderungen und Apnoe verursachen.

Die am häufigsten geschilderte Elektrolytentgleisung ist aber laut den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnissen in der Literatur und auch entsprechend unseren Studienergebnissen die Hyponatriämie.

Diese Kasuistiken zu bedrohlichen Elektrolytentgleisungen während der Coloskopievorbereitung riefen Aufmerksamkeit hervor, da es sich bei der Präsentation von Ayus et al. 2003 um elektive Untersuchungen handelte. Es folgten daraufhin über die Jahre viele weitere Berichte über Patienten mit Hyponatriämie-bedingten Enzephalopathien, Krampfanfällen bis hin zum Eintritt ins Koma oder Tod (unter den neuesten Publikationen: Nagler et al., 2006; Scarpignato et al., 2014; Ko SH et al. 2014; Samad et al., 2017; Windpessl et al., 2017). Gleichzeitig wurde aber stets auch dringlich auf den Benefit der jährlich weltweit millionenfach komplikationslos durchgeführten Darmspiegelungen hingewiesen und in Diskussionen vor einer generellen Überschätzung der seltenen, dramatischen Verläufe von Elektrolytentgleisungen nach Coloskopievorbereitung gewarnt (Heymann,

2003; Saunders et al., 2003). Im Jahr 2015 hatten 24 von 28 Mitgliedsländern der europäischen Union (EU) ein nationales Vorsorgeprogramm zur Früherkennung des colorectalen Carcinoms entweder geplant oder bereits etabliert (Schreuders et al., 2015). Mortalität und Inzidenz dieser malignen Erkrankung wurden durch frühzeitige Diagnose und Abtragung von Polypen als möglichen Präkanzerosen reduziert (Hamzehzadeh et al., 2017).

Medizinisch wichtig und sinnvoll ist es, das Risikoprofil der Patienten bei der Vorstellung zur Coloskopie vernünftig abzuschätzen. Je nach Schweregrad der Komorbiditäten und dem Vorhandensein potentieller Risikofaktoren für Elektrolytentgleisungen sollte eine Überwachung der Coloskopievorbereitung mit Kontrolle der Elektrolyte und Serumosmolalität erwogen werden. Bei klinischen Symptomen, die auf eine Elektrolytentgleisung im Rahmen der Darmlavage hinweisen, muss natürlich eine sofortige Diagnostik veranlasst werden. In Hinblick auf den Ablauf und die erforderlichen Trinkmengen sollten genaue Anweisungen erteilt werden.

Wie bereits zuvor andere Studienergebnisse ergaben auch die vorliegende Auswertung der 191 Probanden teilweise ausgesprochen hohe Trinkmengen. Es erscheint schwierig, eine genaue Obergrenze für die maßvolle Einnahme freier Flüssigkeit festzulegen, um exzessive Trinkmengen und das damit einhergehende Risiko einer Dilutionshyponatriämie zu vermeiden. Es wäre aber empfehlenswert, im Rahmen des Aufklärungsgespräch den Patienten darauf hinzuweisen, dass ein ungenügendes Reinigungsergebnis nicht durch ein exzessives Trinken freier Flüssigkeiten zu kompensieren ist – es erscheint dann eher sinnvoll, noch eine zusätzliche Menge an PEG-Ascorbat zu verabreichen.

Windpessl et al. schlagen ergänzend vor, Risikopatienten auf eine ausreichende Salz- und Proteinaufnahme an den Tagen vor der Coloskopievorbereitung hinzuweisen (Windpessl et al., 2017).

#### **5.4.2 Chlorid (98-107 mmol/L)**

Änderungen der Chloridkonzentration im Serum gehen in der Regel mit Änderungen des Natriumwerts einher. Die Absorption erfolgt in den Zotten des gesamten Darms und ist über einen durch die Natrium-Resorption aufgebauten elektrischen Gradienten eng mit dieser gekoppelt (Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin 2014, S. 579; Klinke, Pape, Silbernagl Physiologie, 5. Auflage, S. 33). Isolierte Abweichungen von Chlorid beruhen auf einem Ungleichgewicht im Säure-Basen-Haushalt.

In der vorliegenden Studie zeigte sich dann auch, wenig überraschend und entsprechend zu Natrium, eine signifikante Änderung von Chlorid. Es bestand ein hochsignifikanter negativer Zusammenhang mittlerer Stärke mit der gesamten Trinkmenge ( $p < 0,01$ ) und in genauerer Betrachtung mit der Aufnahme an freier Flüssigkeit, nicht aber mit der Trinkmenge an Moviprep®.

In der Literatur finden sich eher wenige Schilderungen zur Änderung von Chlorid unter Einnahme von 2 Litern PEG-Ascorbat. Lee et al. konnten einen signifikanten Anstieg von Chlorid unter diesem Regime zeigen. Der Natriumwert zeigte hierbei ebenfalls einen sehr diskreten Anstieg, aber ohne Signifikanz. Eine klinische Konsequenz ergab sich nicht, die Änderungen lagen meist innerhalb des Normbereichs (Lee KJ et al., 2015).

In der initialen Blutabnahme fielen 48 der 191 Patienten (25,4%) mit einem erhöhten Serumchlorid auf, wobei der Maximalwert bei 115 mmol/L lag (Referenzbereich 98-107 mmol/L). Nur 5 dieser Patienten hatten einen Chloridwert von  $>110$  mmol/L. Nach der Coloskopievorbereitung lag der Maximalwert bei 116 mmol/L, wobei dann mit 57 (29,8%) Patienten deutlich mehr Werte oberhalb des Referenzbereichs lagen.

Der maximale Abfall lag bei -9 mmol/L. Bei diesem 70-jährigen Probanden zeigten sich begleitend auch ein deutlicher Abfall der Natriumkonzentration um ebenfalls -9 mmol/L, ein Abfall der Osmolalität sowie ein Abfall des Serumkaliums. Die Trinkmenge an Moviprep® war bei

der morgendlichen Vorbereitung (stationär) auf 2 Liter (anstatt nur 1 Liter) erhöht worden – vermutlich aufgrund eines mangelhaften Reinigungsergebnisses. Die Trinkmenge an freier Flüssigkeit betrug hier 5100 ml, sodass insgesamt eine recht hohe Trinkmenge von 8100 ml eingenommen wurde. Der Sauberkeitsscore betrug dann 2 auf der OBPS.

Die Vermutung, dass eine erhöhte Trinkmenge an freier Flüssigkeit ein höheres Risiko für Elektrolytentgleisungen mit sich bringt, kann somit auch bei Untersuchung des Serumchloridgehalts unterstützt werden.

#### **5.4.3 Kalium (3,5-5,1 mmol/L)**

Bei der Auswertung von Kalium ergaben sich hingegen keine statistisch signifikanten Änderungen der Serumkonzentration nach der Coloskopievorbereitung.

Kalium liegt im menschlichen Körper zu 98% intrazellulär und nur zu 2% extrazellulär vor. Es ist somit das häufigste Kation im Intrazellularraum, hat aber kaum Einfluss auf die Serumosmolalität. Die Aufnahme erfolgt mit der Nahrung, die Ausscheidung zum weit überwiegenden Teil renal (90%), kann aber zum Beispiel bei Niereninsuffizienz bis zu einer gewissen Grenze kompensatorisch vermehrt über die Dickdarmmucosa ausgeschieden werden (Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin 2014, S. 579-580). Der Kaliumgradient an der Zellmembran dient der Aufrechterhaltung des Ruhepotentials und somit der Regulation der neuromuskulären Erregbarkeit. Im Rahmen eines pathologisch erhöhten oder erniedrigten Kaliumspiegels kann es zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen kommen. Akute Veränderungen des Kaliumspiegels sind bedrohlicher als chronische Veränderungen.

Während Hyperkaliämien Ursache einer vermehrten Zufuhr, einer verminderten Ausscheidung, einer Nebenwirkung von Medikamenten, Folge eines ausgedehnten Zelluntergangs und einer Umverteilung nach extrazellulär aufgrund einer Störung des Säure-Basen-Haushalts sind, ist die Hypokaliämie fast immer vermehrten Verlusten oder einer Umverteilung nach intrazellulär zuzuschreiben. Im Rahmen der

Coloskopievorbereitung sind natürlich die enteralen Verluste entscheidend relevant.

In der vorliegenden Studie weisen 7 der 191 Probanden (3,7%) vor und 15 Probanden (7,9%) nach der Vorbereitung mit PEG-Elektrolytlösung einen Kaliumwert unterhalb des Normbereichs ( $< 3,5$  mmol/L) auf. Die Änderung von Kalium ( $\Delta$  Kalium) war statistisch nicht signifikant. Der maximal erhobene Abfall des Serumkaliums lag bei einem Probanden bei  $-1,40$  mmol/L (von  $3,8$  auf  $2,4$  mmol/L), die anderen Elektrolyte und die Serumosmolalität zeigten in diesem Fall aber keine ähnlich ausgeprägten Abfälle. Die Trinkmenge an Moviprep® war mit 2 Litern eingehalten worden, die Menge an freier Flüssigkeit betrug insgesamt  $5050$  ml – insgesamt also eine hohe Trinkmenge mit etwas mehr als 7 Litern Flüssigkeit.

Entgleisungen des Kaliumspiegels können insbesondere bei raschen Anstiegen oder Abfällen auf Werte außerhalb des Normbereichs lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen verursachen. Der minimal messbare Kaliumwert war mit  $2,4$  mmol/L beim eben erwähnten Patienten feststellbar. Eine klinische Symptomatik trat nicht auf.

Als Beispiel für einen stabilen Elektrolytverlauf ist ein 48-jähriger Patient mit deutlich erniedrigtem Serumkalium schon vor Beginn der Coloskopievorbereitung zu erwähnen: es zeigte sich kein wesentlicher weiterer Abfall sondern ein leichter Anstieg (von initial  $2,6$  mmol/l auf  $2,7$  mmol/L). Eine erklärbare Ursache für die bereits bestehende, ausgeprägte Hypokaliämie dürfte die im Rahmen der Coloskopie diagnostizierte kollagene Colitis sein, die bekanntermaßen mit chronischen Diarrhoen einhergeht. Die Trinkmenge zur Vorbereitung war, wie in der Packungsbeilage von Moviprep® empfohlen, exakt eingehalten worden: 2 Liter PEG-EL plus Ascorbat und  $1000$  ml freie Flüssigkeit. Es ließe sich hier am Einzelbeispiel schlussfolgern, dass auch bei bereits bestehenden Elektrolytentgleisungen aufgrund bestimmter Erkrankungen bei genauer Einhaltung der Trinkmengenempfehlung keine Elektrolytentgleisungen auftreten dürften.

In der Literatur finden sich unterschiedliche Ergebnisse zum Verlauf des Serumkaliums unter der Coloskopievorbereitung. Relativ stabile Kaliumwerte nach der Darmlavage mit PEG-basierten Elektrolytlösungen zeigten auch die Arbeiten von Shapira et al. 2010, Lee KJ et al. 2015 und Lee JM et al. 2016. Allerdings stellte eine retrospektive Studie aus Kanada bei hospitalisierten Patienten über 65 Jahre mit fortgeschrittenen Komorbiditäten eine Inzidenz an schwerer Hypokaliämie ( $<3,0\text{mmol/L}$ ) von 9,6% im Rahmen der Darmlavage fest (Ho JM et al., 2010). Auch in Vergleichsstudien mit NaP-haltigen Abführpräparaten ließen sich Abfälle der Kaliumkonzentration zeigen (Cohen SM et al., 1994).

Moviprep<sup>®</sup> enthält pro Liter zubereiteter Lösung Kalium in einer Konzentration von 14,2 mmol/L. Bei Patienten mit gleichzeitiger Einnahme kaliumsparender Diuretika und zudem bestehender Nierenerkrankung ist daher eine erhöhte Aufmerksamkeit für Kaliumentgleisungen geboten (Parra-Blanco et al., 2014). Im vorliegenden Datensatz wurde bei 3 der 191 Patienten die Einnahme von Spironolacton als kaliumsparenden Diuretikum vermerkt. Keiner dieser Patienten wies einen Anstieg von Kalium auf; um eine Aussagekraft zu erhalten ist eine solche Anzahl viel zu gering.

Beim multimorbiden Patienten können individuell Kaliumkontrollen bei der Coloskopievorbereitung sinnvoll sein, insbesondere bei bestimmten Komorbiditäten oder einer Dauermedikation, die den Kaliumspiegel im Serum beeinflusst.

#### **5.4.4 Magnesium (0,66-1,07 mmol/L)**

Magnesium findet sich im menschlichen Körper zu 99% intrazellulär (50-60% im Knochen und der restliche Anteil im Skelettmuskel und Weichgewebe). Das extrazelluläre Magnesium findet sich überwiegend im Serum und in den Erythrozyten. Der Normalwert im Serum beträgt 0,66-1,07 mmol/L. Im Plasma ist Magnesium zu etwa 30% an Albumin gebunden, die übrigen 70% liegen frei in ionisierter Form vor und sind an einer Vielzahl enzymatischer Prozesse beteiligt, die Speicherung,

Regulation, Transfer und Verbrauch von Stoffwechselenergie beeinflussen (Jahnen-Dechent et al., 2012; Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin 2014, S. 583). Ferner agiert Magnesium als Calciumkanalantagonist durch Hemmung der intrazellulären Bereitstellung von Calcium. Magnesium wird über die Nahrung aufgenommen und größtenteils im Dünndarm, zu einem kleineren Teil aber auch im Colon aufgenommen. Die Ausscheidung erfolgt über die Nieren. 80% des Serummagnesiums werden filtriert und dann zu >95% wieder im Verlauf der Henle'schen Schleife resorbiert (Jahnen-Dechent et al., 2012). Ein Magnesiummangel hat diverse Ursachen und scheint zudem in der allgemeinen Bevölkerung bereits häufig vorzuliegen (2,5-15%, Ayuk et al., 2014). Die Hypomagnesiämie ist eher selten so ausgeprägt, dass sie klinisch relevant wird, beziehungsweise geht dann mit weiteren Elektrolytveränderungen einher, sodass eine genaue Symptomzuschreibung allein auf eine Hypomagnesiämie schwerfällt (Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin 2014, S. 584). Unter dauerhaften (Laxantieneinnahme) oder auch protrahierten Abführmaßnahmen (gelegentlich unter der eigentlich zeitlich begrenzten Coloskopievorbereitung) – ist die Resorption von Magnesium beeinträchtigt (Ayuk et al., 2014). In der Auswertung der vorliegenden Studie ließ sich bei keinem der 191 Probanden ein erniedrigtes Serummagnesium nachweisen, weder vor noch nach der Darmlavage mit PEG-Ascorbat.

Von 191 Probanden fielen 8 (4,2%) durch einen initial erhöhten Magnesiumwert auf, bei 4 genau dieser Probanden war der Magnesiumspiegel nach Ende der Coloskopievorbereitung wieder im Normbereich. Ob eine orale Substitution bestand, ließ sich retrospektiv nicht mehr eruieren. Denkbar wäre auch eine regelmäßige Laxantien- oder Antazidaeinnahme, da diese Präparate häufig magnesiumhaltig sind, dies wurde aber nicht erhoben. Zwei Probanden mit anfangs erhöhten Magnesiumgehalt in der Blutprobe nahmen zum Studienzeitpunkt ein Antidepressivum ein, allerdings kein lithiumhaltiges Präparat (diese wären mit einer milden Hypermagnesiämie assoziiert (Ayuk et al., 2014). Ein einzelner Proband wies einen Anstieg des Serummagnesium vom Normbereich auf einen leicht erhöhten Wert auf.

Der Patient mit dem in der Studie am höchsten feststellbaren Wert war zudem der älteste Studienteilnehmer mit 89 Lebensjahren. In der Vormedikation fand sich mit einem Thiaziddiuretikum und einem Betablocker keine Erklärung für den Anstieg von Magnesium. Auch die Nierenfunktion war nicht wesentlich eingeschränkt; dies wäre eigentlich die häufigste Ursache einer Hypermagnesiämie.

Eine klinische Relevanz ergibt sich aus den Veränderungen des Magnesiums während der Coloskopievorbereitung mit PEG-Ascorbat nicht, insbesondere, da zu Beginn und nach Abschluss der Vorbereitung >95% der Probanden einen völlig stabilen Magnesiumwert innerhalb der Normgrenzen aufwiesen. Auch im Einzelfall eines deutlich erhöhten Magnesiumwerts von 1,17 mmol/L bereits in der initialen Blutentnahme war dieser nach den Abführmaßnahmen mit Moviprep® nahezu unverändert (1,18 mmol/L), also unbeeinflusst durch die Abführmaßnahmen.

#### **5.4.5 Calcium (2,1-2,5 mmol/L)**

Fast die gesamte Menge des Calciumvorrats (99%) im menschlichen Körper liegt in Verbindung mit Phosphat als Hydroxylapatitkristalle im Knochen gespeichert vor und ist entscheidend für die Mineralisierung nötig. Der Calcium- und Phosphathaushalt sind eng miteinander verknüpft. Das Serum-Calcium ist zu ca. 45% an Eiweiß (überwiegend Albumin) gebunden, ca. 5% sind komplex gebunden und ca. 50% liegen als freie Ionen vor. Biologisch wirksam sind nur die freien Calciumionen im Plasma. Das laborchemisch erfasste „Gesamtcalcium“ korreliert bei regelrechtem Eiweißgehalt im Serum mit dem ionisierten Anteil. Der Normbereich liegt bei 2,1-2,5 mmol/L. Resorbiert wird Calcium im oberen Jejunum, die Ausscheidung erfolgt mit dem Stuhlgang und über die Nieren. Der Gehalt an ionisiertem Calcium wird durch pH-Änderungen und den Gehalt an Plasmaeiweiß beeinflusst, eine Regulation des Calciumhaushalts erfolgt wesentlich auch durch das Parathormon und Calcitonin (Blaine et al., 2015).

In der vorliegenden Studie wiesen 10 von 191 Probanden (5,2%) vor und 7 von 191 Probanden (3,7%) nach der Coloskopievorbereitung mit Moviprep® einen erhöhten Calciumwert auf (>2,5 mmol/L). Es handelte sich stets um sehr milde und asymptomatische Erhöhungen des Calciumspiegels, der Maximalwert lag bei 2,8 mmol/l. Hypercalcämien haben diverse Ursachen, die häufigste sind ossäre Metastasen eines Tumorleidens; dies war bei keinem der eben hervorgehobenen Patienten bekannt. Die Einnahme eines Thiaziddiuretikums (Hemmung der Calciumausscheidung in der Niere) findet sich bei einem Patienten mit geringer Hypercalcämie (2,6 mmol/L) in der Blutentnahme nach Coloskopievorbereitung.

Einen erniedrigten Calciumspiegel wiesen je 2 Patienten vor und nach der Darmlavage auf. Hier wäre ein 33-jähriger Patient erwähnenswert, der mit 0,94 mmol/L als einziger Studienteilnehmer einen Ausgangswert deutlich unterhalb des Normbereichs (2,1-2,5 mmol/L) aufwies und dann nach Coloskopievorbereitung einen weiteren Abfall auf 0,82 mmol/L zeigte. Begleitende Elektrolystörungen sind hier nicht der Fall, die anderen erhobenen Serumelektrolyte lagen bei diesem Probanden im Normbereich. Eine Erklärung wären möglicherweise die leicht erhöhten Nierenretentionsparameter, wobei eine chronische Niereninsuffizienz zum Zeitpunkt der Coloskopie formal nicht diagnostiziert war. Klinisch relevante Hypocalcämien finden sich häufig bei schwerkranken Patienten auf Intensivstationen als Verteilungsstörung (zum Beispiel bei Sepsis oder terminaler Niereninsuffizienz) - beides bei diesem Patienten ebenfalls nicht der Fall.

Zusammenfassend ließen sich für Calcium keine statistisch signifikanten Änderungen unter der Coloskopievorbereitung mit Moviprep® feststellen. Auch in der Literatur finden sich keine Kasuistiken zu klinisch relevanten Calciumentgleisungen nach einer Coloskopievorbereitung mit PEG-EL.

#### **5.4.6 Phosphat (0,74- 1,52 mmol/L)**

Nur 0,1% des Phosphats im Körper finden sich im Plasma, der größte Anteil liegt aber gemeinsam mit Calcium im Knochen als Hydroxylapatitkristalle vor. 15% des Phosphats befinden sich intrazellulär im Weichgewebe. Unter anderem ist Phosphat durch die Bereitstellung von ATP und die Enzymphosphorylierung wesentlich am Energiehaushalt und an der Signaltransduktion beteiligt, außerdem ist es als Pufferfunktion im Säure-Basen-Haushalt relevant.

Das mit der Nahrung aufgenommene Phosphat wird im Duodenum und oberen Jejunum resorbiert und über die Glomeruli der Niere filtriert, ausgeschieden und über das Tubulussystem nach Bedarf rückresorbiert. Der Phosphathaushalt ist eng gekoppelt mit dem Calciumhaushalt und wird u.a. reguliert durch Parathormon und Calcitriol (Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin 2014, S. 586); Blaine et al., 2015).

In den hier erhobenen Studiendaten ließ sich nur bei einem der 191 Patienten ein erhöhter Phosphatspiegel messen, es zeigt sich in diesem Fall ein Anstieg aus dem vorher normwertigen Bereich auf einen leicht erhöhten Wert nach der Darmlavage mit Moviprep®. Hyperphosphatämien sind eher selten und gehen wenn mit einer schweren Niereninsuffizienz und weiteren Elektrolytentgleisungen einher. Dies lag bei eben erwähntem Probanden nicht vor. Akute Hyperphosphatämien können bei der Coloskopievorbereitung mit natriumphosphathaltigen Abführpräparaten auftreten und können durch Ablagerungen von Calciumphosphat in den Nierentubuli zum akuten und chronischen Nierenversagen führen (Adamcewicz et al., 2011; Blaine et al., 2015). Wie bereits erwähnt, wird daher vor einem Einsatz der Natriumphosphatprodukte bei internistisch vorerkrankten Patienten gewarnt.

Verminderte Phosphatwerte ließen sich in der vorliegenden Studie bei 9 der 191 Patienten (4,7%) vor und bei 5 Patienten (2,6%) nach der Coloskopievorbereitung messen. Es handelte sich um milde Veränderungen knapp unterhalb des Normbereichs. Der als einziger deutlich erniedrigte Phosphatwert und somit auch Minimalwert lag bei 0,51

mmol/L, zeigte sich aber unverändert nach der Darmlavage mit Moviprep®. Die anderen zuvor leicht erniedrigten Serumphosphatwerte waren allesamt nach der Darmlavage wieder in den Normbereich ausgeglichen. Ein Abfall vom Normbereich zu einem leicht erniedrigten Wert trat bei 3 Patienten auf.

In der Literatur sind statistisch signifikante Änderungen des Phosphatspiegels (neben anderen Elektrolytveränderungen) nach der Coloskopievorbereitung mit Natriumphosphat-basierten Lösungen mehrfach beschrieben; meist jedoch als klinisch asymptomatisch und normalisiert nach 24 Stunden (Tan et al., 2006). Vergleichsstudien zu PEG-EL-basierten Abführlösungen zeigen diesbezüglich als sicher (Lee KJ et al., 2015).

#### **5.4.7 Nierenretentionsparameter**

Die Nierenretentionsparameter geben Auskunft über die Funktionstüchtigkeit der Nieren. Als harnpflichtige Substanzen werden Stoffwechselprodukte bezeichnet, die mit dem Urin ausgeschieden werden müssen.

#### **Creatinin, Cystatin C und Harnstoff – die Nierenretentionsparameter**

Creatinin entsteht als Abbauprodukt im Muskelstoffwechsel und wird in der gesunden Niere zum größten Teil glomerulär (zu einem kleinen Teil auch tubulär) filtriert. Daher korreliert Creatinin in der Regel gut mit der glomerulären Filtrationsrate, ein Anstieg über die Normgrenze von 1,2 mg/dl ist erst bei einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) um mehr als die Hälfte zu verzeichnen (Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin 2014, S. 601-602).

Cystatin C, ein Protein, wird in kernhaltigen Zellen gebildet und ebenfalls in der Niere filtriert. Im Gegensatz zu Creatinin, das von der Muskelmasse oder auch Muskelläsionen und vom Körpergewicht abhängig ist, scheint Cystatin C hiervon weniger beeinflusst zu sein (Woo et al., 2014).

Harnstoff ist das Endprodukt des Proteinstoffwechsels. Die Serumkonzentration des Harnstoffs ist von vielen Faktoren abhängig. Die Nierenfunktion beeinflusst die Ausscheidung des Harnstoffs, ebenso eine erhöhte Proteinaufnahme oder ein kataboler Stoffwechsel (zum Beispiel bei schweren Infekten). Erst ab einer deutlichen Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (auf <25%) steigt auch die Harnstoffkonzentration im Serum über die Normgrenze an (Herold und Mitarbeiter, Innere Medizin 2014, S. 602). Harnstoff trägt als osmotisch wirkende Komponente neben Natrium und Glucose zur Konzentration der Serumosmolalität bei.

Eine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion durch Einnahme von PEG-EL wurde in Studien untersucht, aber nicht bestätigt (Choi et al., 2011; Lee JM et al., 2016; Singal et al., 2008). PEG-EL zur Coloskopievorbereitung gelten daher als relativ sicher und nebenwirkungsarm, sowohl bei Patienten mit uneingeschränkter Nierenfunktion als auch bei chronischer Niereninsuffizienz.

In der vorliegenden Studie zeigte sich der Mittelwert für Creatinin vor und nach der Coloskopievorbereitung mit Moviprep® bei ca. 0,9 mg/dl. Der Cystatin C- Wert zeigte sich im Mittelwert in beiden Blutentnahmen bei ca. 1,2 mg/L Es ließen sich bei den 191 Studienteilnehmern keine statistisch signifikanten Änderungen feststellen.

Allerdings zeigte sich der Mittelwert des Parameters Harnstoff in der initialen Blutentnahme bei ca. 32,6 mg/dl und nach Ende der Darmspülung bei ca. 25,5 mg/dl im Mittelwert. Die Änderung  $\Delta$  Harnstoff im Rahmen der Coloskopievorbereitung betrug im Mittelwert ca. -7,0 mg/dl und mit der gesamten Trinkmenge und mit den beiden Teilmengen Moviprep® und freie Flüssigkeit war jeweils ein statistisch signifikant negativer Zusammenhang festzustellen.

Als einziger aller untersuchten Laborparameter ließ sich für Harnstoff somit ein statistisch signifikanter negativer Zusammenhang mit der Teilmenge an Moviprep®-Lösung erkennen - wenn auch nur schwach ausgeprägt.

Während anfangs 27 Probanden (14,5%) mit einem erhöhten Harnstoffwert oberhalb des Grenzwertes von 44 mg/dl auffallen, sind dies nach der Coloskopie nur noch 7 der 191 Patienten (3,7%). Der höchste Abfall von Harnstoff ist bei einem Patienten um -30 mg/dl zu verzeichnen; die Trinkmenge an Moviprep® lag bei 2 Litern und an freier Flüssigkeit wurden insgesamt 3 Liter eingenommen. In diesem exemplarischen Fall zeigt sich auch ein Abfall des Serumcreatinins sowie der Cystatin C-Clearance innerhalb des Normbereichs.

Abfälle der Nierenretentionsparameter im Serum stellen keine klinische Problematik dar. Bezüglich der statistisch signifikanten Änderung des Harnstoffs als einzigem der Nierenretentionsparameter ließe sich dies vermutlich als Dilution durch die (hohen) Flüssigkeitsaufnahmen interpretieren. Der Verdünnungseffekt auf bestimmte Analyten (unter anderem Harnstoff) durch Wasseraufnahme wurde von Benozzi et al. dargestellt: bereits eine Menge von nur 300 ml Wasser führte in diesem Bericht zu einer signifikanten Abnahme des Serumharnstoffs (Benozzi et al., 2018).

Es bleibt nun zu sagen, dass es bei keinem der untersuchten 191 Studienteilnehmer zu einer klinisch bedeutsamen Einschränkung der Nierenfunktionsleistung kam.

Weltweit gilt die Empfehlung zum Einsatz von PEG-EL zur Coloskopievorbereitung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. NaP-haltige Präparate sind dagegen aufgrund der Gefahr einer dauerhaften Nierenschädigung durch eine Phosphatnephropathie in solchen Fällen sogar kontraindiziert. Aber auch bei PEG-Präparaten wird bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung eine Kontrolle der Elektrolyte und der Nierenretentionsparameter empfohlen (Russmann et al., 2007; Choi et al., 2011).

Eine Anamnese zu Komorbiditäten und gegebenenfalls Nachkontrollen von Elektrolyten und Nierenwerten erscheinen im Individualfall sinnvoll und erhöhen die Sicherheit einer Coloskopievorbereitung beim nierenkranken Patienten (Padmanabhan et al., 2016).

In Zusammenschau der Ergebnisse kann die Wahl von 2 Litern PEG-EL plus Ascorbat als sicher und effektiv betrachtet werden, wenn die Vorgaben zur Trinkmenge eingehalten werden. Probleme und Nebenwirkungen der Coloskopievorbereitung beruhen wohl meist auf einer inadäquaten Flüssigkeitsaufnahme. Die Aussage, zur Darmlavage „so viel wie möglich“ zu trinken, muss gemieden werden. In der untersuchten Studienpopulation zeigte sich durch eine hohe Trinkmenge an freier Flüssigkeit kein signifikant besseres Sauberkeitsergebnis, wohl aber ein Zusammenhang mit Abfällen der Elektrolyte Natrium, Chlorid sowie der Serumosmolalität. Die These, dass die insgesamt recht hohen Trinkvolumina an freier Flüssigkeit insbesondere auch mit dem unangenehmen Geschmack der Lösung zusammenhängen, bedürfte in künftigen Studien einer Evaluierung, insbesondere, da sie die Anzahl ungenügender Coloskopievorbereitungen mit beeinflussen könnte.

Um Risikoprofile für potentiell bedrohliche Elektrolytentgleisungen vorzeitig zu erkennen, ist eine Anamnese mit gezielter Erfassung der Nebenerkrankungen und der Medikation sinnvoll, letztere war im Rahmen der vorliegenden Studie aufgrund eines diesbezüglich nicht ausreichenden und teils retrospektiv erhobenen Datensatzes nur sehr eingeschränkt zu verwenden.

In vielen vorangegangenen Studien kann aber auch für Patienten mit Hochrisikoprofil die Einnahme von PEG-EL als einziges der derzeit auf dem Markt erhältlichen Abführmittel zur Coloskopievorbereitung empfohlen werden (Adamcewicz et al., 2011; Moon, 2013; Lee JM et al., 2016; Ho SB et al., 2017).

Nach derzeitiger Studienlage finden sich nur wenige standardisierte Untersuchungen zum Vergleich von Elektrolytentgleisungen in Abhängigkeit von der gesamten Trinkmenge, also Lavagelösung plus alle weiteren oral aufgenommenen Flüssigkeiten während der Vorbereitung zur Darmspiegelung.

Im Rahmen zukünftiger Untersuchungen sollten neben den allgemeinen Patientencharakteristika die Art und exakten Volumina von Abführpräparat und weiteren Flüssigkeiten sowie der zeitliche Verlauf erhoben werden.

Komorbiditäten als auch diätetische Besonderheiten sind ebenso wie die Medikation der Probanden zu berücksichtigen. Wünschenswert ist auch ein einheitliches System zur Beurteilung des Vorbereitungsergebnisses, um eine Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten.

Der Trend zu niedrigvolumigen Abführpräparaten, deren Wirkung der Einnahme zusätzlicher freier Flüssigkeit bedarf, hat einerseits den Vorteil einer besseren Patientenakzeptanz, andererseits sollte aber die Gefahr von Elektrolytentgleisungen bei einer unkontrollierten Ingestion hoher Flüssigkeitsvolumina durch die Patienten nicht unberücksichtigt bleiben.

## **6 Zusammenfassung**

Die Coloskopie ist der weltweite Goldstandard in der Diagnostik von Dickdarmerkrankungen. Um die Qualität einer Untersuchung zu gewährleisten, ist eine optimale Vorbereitung erforderlich.

Die Einnahme des Abführpräparats ist für den Patienten meist der unangenehmste Teil der Prozedur. Die derzeit am häufigsten eingesetzten Präparate zur Coloskopievorbereitung sind Polyethylenglykol-Elektrolytlösungen (PEG-EL) und Natriumphosphat. Letzteres ist aufgrund des Risikoprofils beim gesunden Patienten anwendbar, muss aber bei Komorbiditäten gemieden werden. PEG-haltige Abführlösungen mit Ascorbat erfordern im Vergleich höhere Trinkvolumina, sind aber auch beim multimorbiden Patienten einsetzbar, da bis auf Einzelfälle weder klinisch relevante Elektrolytverschiebungen noch eine Organtoxizität auftreten. Sie bieten somit eine gute Alternative in der immer älter werdenden Bevölkerung.

Fälle zu kritischen Elektrolytentgleisungen unter Abführmaßnahmen mit PEG-EL sind am häufigsten für Natrium beschrieben. Hyponatriämien, teils mit letalem Ausgang, sind in der Literatur als Einzelkasuistiken zu finden und zu beachten.

In der vorliegenden Studie wurde bei 191 Patienten untersucht, ob 2 Liter PEG-EL plus Ascorbat (Moviprep®) und eine variable Menge an zusätzlich aufgenommener freier Flüssigkeit eine Auswirkung auf den Elektrolythaushalt und die Nierenretentionsparameter hat. Berücksichtigt wurden dabei die Trinkmengen an Moviprep® und freier Flüssigkeit, die in einem Dokumentationsbogen vom Probanden selbst mit Zeitangabe notiert wurden.

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge der Trinkmengen an Moviprep® mit den Veränderungen der Elektrolyte. Bemerkenswert ist, dass nahezu alle Patienten eine deutlich höhere Menge an freier Flüssigkeit zu sich nahmen, als in der Packungsbeilage mit „mindestens 500 ml pro Liter Moviprep®“ empfohlen war, was wir auf den trotz Geschmackszusätzen fortbestehenden unangenehmen Geschmack des Abführpräparats zurückführten.

Das Trinkvolumen an freier Flüssigkeit, nicht aber die – meist 2 Liter betragende – Menge an Moviprep®, stand in statistisch signifikanten Zusammenhang mit Abfällen von Natrium, Chlorid, der Osmolalität und des Harnstoffs im Serum. Trotz der Abfälle lag die weit überwiegende Zahl der eben genannten Elektrolyte auch nach den Abführmaßnahmen im Normbereich. Klinische Symptome einer Elektrolytentgleisung zeigten sich bei keinem der Probanden.

Somit werden die bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse gestützt: PEG-EL plus Ascorbat sind ein für alle Patientengruppen sicher anwendbares Abführmittel zur Coloskopievorbereitung mit überwiegend gutem Reinigungsergebnis und geringem Nebenwirkungsprofil. Der Aufnahme an freier Flüssigkeit sollten eventuell Grenzen gesetzt werden, da eine höhere Trinkmenge nicht mit einer erhöhten Sauberkeit verbunden ist, aber den Patienten einem unnötigen Risiko aussetzen kann.

## **7 Anhang**

- (A) Aufklärung (Patienteninformation)
- (B) Schriftliche Einverständniserklärung
- (C) Bogen zur Erhebung der Trinkmenge
- (D) Arztinformation
- (E) Beurteilungsschema nach Ottawa Bowel Preparation Scale (Aushang im Endoskopieraum)

# Aufklärung

zur prospektiven Studie

## **„Verlauf von Serum-Elektrolyten, Serum-Osmolalität und Nierenretentionsparametern während der Koloskopie-Vorbereitung mit Macrogol 3350 plus Ascorbat (Moviprep®)“**

Sehr verehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen ist die Durchführung einer Dickdarmspiegelung (Koloskopie) geplant. Hierbei handelt es sich um ein Routine-Verfahren, mit dem Veränderungen im Dickdarm nachgewiesen und in vielen Fällen auch behandelt werden können.

Für eine korrekte Durchführung der Untersuchung werden Sie Ihren Darm durch das Trinken einer speziellen Lösung vorbereiten. Diese Lösung wird in Deutschland in vielen Praxen und Kliniken für die Darmreinigung verwendet und enthält Stoffe, die eine möglichst perfekte Säuberung der Darmschleimhaut erreichen sollen. Zusätzlich sollten Sie mindestens einen Liter Wasser, Tee oder klarer Brühe zu sich nehmen, um den Reinigungseffekt zu weiter zu verbessern. Sollte der Stuhlgang am morgen des Untersuchungstages noch nicht vollständig klar sein, so werden Sie von einer Mitarbeiterin der Pflege gebeten, weitere Flüssigkeit zu sich zu nehmen bis der gewünschte Effekt erreicht ist.

Es ist bekannt, dass die Darmreinigung durch Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen zu Veränderungen im Blut führen kann. Derartige Phänomene scheinen selten zu sein, verlässliche Daten über deren Häufigkeit existieren hierzu jedoch bisher nicht. Da es sich jedoch um potenziell schwerwiegende unerwünschte Wirkungen handelt, die zu Bewusstseinsstörungen u.ä. führen können, ist eine genauere Untersuchung dieses Problems wünschenswert.

### ***Zweck der klinischen Prüfung***

Vor diesem Hintergrund untersuchen wir, in wieweit sich die Konzentrationen verschiedene Elektrolyte und sogenannter Nierenfunktionswerte im Blut während der Abführmaßnahmen zur Darmspiegelung verändert. Hierzu werden Ihnen im Rahmen der Studie - neben der üblichen Blutentnahme am Vormittag des Tages vor der Untersuchung – zwei Röhrchen Blut am Untersuchungstag kurz vor der Darmspiegelung abgenommen.

### ***Freiwilligkeit***

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie können jederzeit, auch ohne Angaben von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere ärztliche Versorgung entstehen.

### ***Mögliche Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen***

Abgesehen von den Blutentnahmen bestehen keine Begleiterscheinungen.

### ***Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der klinischen Prüfung***

Möglicher Vorteil aus der Teilnahme an dieser Untersuchung ist die frühzeitige Erkennung von Elektrolytveränderungen und einer Nierenfunktionsverschlechterung im Blut, die eine frühzeitige Behandlung ermöglichen.

### ***Vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung***

Sie waren eingangs darauf hingewiesen worden, dass Ihre Teilnahme freiwillig ist und dass Sie jederzeit auch ohne Angabe von Gründen Ihre Bereitschaft widerrufen können.

Unter gewissen Umständen ist es auch möglich, dass der die Studie betreuende Arzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig zu beenden, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür werden Ihnen bekannt gegeben.

### ***Datenschutz***

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

# Einverständniserklärung

zur Studie

## **„Verlauf von Serum-Elektrolyten, Serum-Osmolalität und Nierenretentionsparametern während der Koloskopie-Vorbereitung mit Macrogol 3350 plus Ascorbat (Moviprep®)“**

Name der/des Patientin/en in Druckbuchstaben: \_\_\_\_\_

Ich erkläre mich bereit, an der Untersuchung teilzunehmen.

Ich bin von Herrn / Frau (Dr.med.) \_\_\_\_\_ ausführlich und verständlich über den Ablauf der Untersuchung, mögliche Belastungen und Risiken sowie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung sowie die sich für mich daraus ergebenden Anforderungen aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus den Text der Aufklärung und dieser Einwilligungserklärung gelesen und verstanden. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Arzt verständlich und ausreichend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen und mich zu entscheiden.

Ich werde den ärztlichen Anforderungen, die für die Durchführung der Untersuchung erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

## **Datenschutz**

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im Klinikum Bogenhausen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) ausgewertet werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Studienleiters sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann.

***Ich erkläre mich bereit,  
an der oben genannten klinischen Prüfung  
freiwillig teilzunehmen.***

Ein Exemplar der Patienten-Information habe ich erhalten.

\_\_\_\_\_  
(Datum und Unterschrift des Patienten)

\_\_\_\_\_  
(Datum und Unterschrift des aufklärenden  
Arztes)

# Erfassung der Trinkmenge

## Studie Elektrolyte unter Moviprep®-Vorbereitung

Name
Vorname
Geschlecht
Geb.Dat.
Station

DIESEN DOKUMENTATIONSBOGEN  
NACH DEM AUSFÜLLEN BITTE DIREKT  
ZURÜCK AN

PD Dr. A. Schneider

NICHT in Akte oder beim Patienten  
belassen.

Vielen Dank!

### Tag vor der Untersuchung (Vorbereitungstag), Datum:

<b>Uhrzeit →</b>						
<b>Menge →</b> 1 Glas = 200ml 1 Tasse = 250ml 1 Wasserkrug = 600ml 1 Thermoskanne = 900ml						
<b>was? →</b>  <i>Moviprep® (Abführlösung) = M</i> <i>Wasser = W</i> <i>Tee = T</i> <i>Sonstiges bitte als Freitext eintragen</i>						

### Untersuchungstag, Datum:

<b>Uhrzeit →</b>						
<b>Menge →</b> 1 Glas = 200ml 1 Tasse = 250ml 1 Wasserkrug = 600ml 1 Thermoskanne = 900ml						
<b>was? →</b>  <i>Moviprep® (Abführlösung) = M</i> <i>Wasser = W</i> <i>Tee = T</i> <i>Sonstiges bitte als Freitext eintragen</i>						

**Anmerkungen:** \_\_\_\_\_

## **Kurzinfo: Ablauf der Studie**

*„Verlauf von Serum-Elektrolyten,  
Serum-Osmolalität und Nierenretentionsparametern  
während der Koloskopie-Vorbereitung  
mit Macrogol 3350 plus Ascorbat (Moviprep®)“*

**Ziel:** Erfassung von Elektrolytveränderungen und Veränderungen der Osmolalität sowie der Nierenretentionsparameter unter der Koloskopievorbereitung mit Moviprep®

**Rekrutierungsziel:** 190 Patienten

**Einschlusskriterien:**

-Alter ≥ 18 Jahre

**Ausschlusskriterien:**

- höhergradige *Herzinsuffizienz* (NYHA III und IV)
- höhergradige *Niereninsuffizienz* (GFR < 40 ml/min n. MDRD-Formel oder Cystatin C-Clearance)
- schwere akute entzündliche Darmkrankheit*
- akute GI-Blutung mit Transfusionsbedarf*
- veränderte Dünndarmanatomie: Z.n. Dünndarmresektion, Billroth-II-OP, Y-Roux, etc.*
- keine Einwilligungsfähigkeit

**Ablaufplan:**

<b>Tag vor der Untersuchung</b>		<b>Untersuchungstag</b>	
<b>Vormittags</b>	<b>ca. 15.00h</b>	<b>ca. 05.00h</b>	<b>Vor der Koloskopie</b>
Ein-/Ausschlusskriterien, Aufklärung, Blutentnahme	Beginn der Vorbereitung mit 1 Liter Moviprep®, ergänzend klare Flüssigkeiten	Weiterführung der Vorbereitung mit 1 Liter Moviprep®, ergänzend klare Flüssigkeiten	Blutentnahme

**Für den Stationsarzt bedeutet dies:**

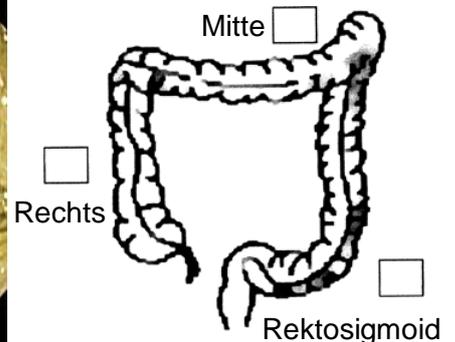
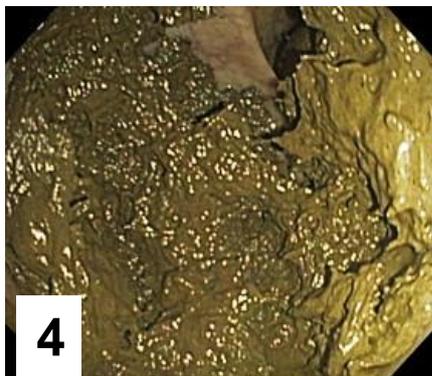
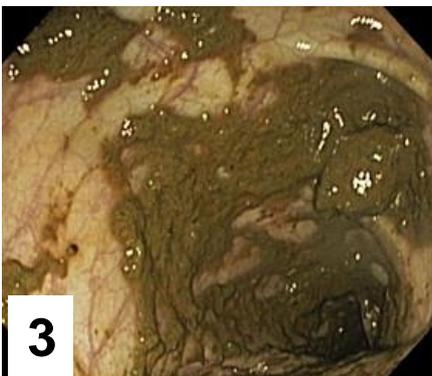
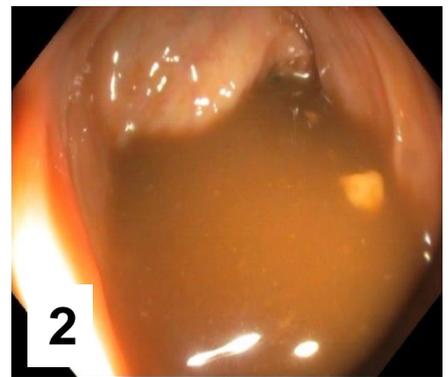
- neben der Kolo-Aufklärung zusätzliche **Studienaufklärung** sowie **Aushändigung der mit Patientenetikett versehenen Doku-Bögen für die Trinkmenge**. Den Patienten zur Trinkmengen-Dokumentation anhalten.
- Die Studienaufklärung wird in den speziellen Studien-Ablagekorb auf Stat. 13, 14 und 15 gelegt
- Angabe von „MOVIPREP®-Studie“ in den Anforderungstext der Koloskopie in SAP** (bei der Endoskopie wird dann noch der Reinigungsgrad beurteilt)
- Anordnen der u.g. **Blutentnahme** für den Tag vor der Untersuchung und Untersuchungstag in der Kurve: **am Morgen vor dem Untersuchungstag** sowie **am Morgen des Untersuchungstages nach Abschluß der Vorbereitung** (hierbei so nah wie möglich an der Koloskopie!) werden abgenommen:

- Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Phosphat, Magnesium
- Kreatinin, Harnstoff, Cystatin C (GFR)
- Serum-Osmolalität

Letzten Endes erfolgt die Kolo-Vorbereitung wie üblich, nur wird 1x zusätzlich Blut abgenommen und die Trinkmenge dokumentiert.

## Sauberkeit in den 3 Kolonbereichen (Rechts, Mitte, Rektosigmoid)

Score	Beurteilg.	Definition
0	Sehr gut	Kolon leer und sauber
1	Gut	Geringe Flüssigkeitsmengen im Darmlumen, die jedoch vollständig abgesaugt werden können
2	Mäßig	Flüssigkeit oder semisolide Stuhlanteile, die jedoch vollständig abgesaugt oder verschoben werden können
3	Schlecht	Flüssigkeit oder semisolide Stuhlanteile, nur teilweise entfernbar; eingeschränkte Sicht
4	Sehr schlecht	Kolonabschnitt voll mit semisolidem oder solidem Stuhl; Koloskopie inkomplett oder Abbruch an bezeichneter Stelle



### Flüssigkeit im gesamten Kolon:

Score	Definition
0	wenig
1	mäßig
2	Viel

### Totaler Score (maximal 14 Punkte):

Rechts: \_\_\_ + Mitte: \_\_\_ + Rektosigm.: \_\_\_ + Flüssigkeit: \_\_\_ = \_\_\_\_\_

Rostom A et al., *Gastrointest Endosc* 2004;59(4):482-6.

## 8 Literaturverzeichnis

**Adamcewicz M, Bearely D, Porat G, FriedenberG FK.** Mechanism of action of purgatives used for colonoscopy preparation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011; 7(1):89-101.

**Ako S, Takemoto K, Yasutomi E, Sakaguchi C, Murakami M, Sunami T, Oka S, Kenta H, Okazaki N, Baba Y, Yamasaki Y, Asato T, Kawai D, Takenaka R, Tsugeno H, Hiraoka S, Kato J, Fujiki S.** Comparing reduced-dose sodium phosphate tablets to 2 L of polyethylene glycol: A randomized study. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(24):4454-4461.

**Avgerinos A, Kalantzis N, Rekoumis G, Pallikaris G, Arapakis G, Kanaghinis T.** Bowel preparation and the risk of explosion during colonoscopic polypectomy. *Gut.* 1984; 25(4):361-364.

**Ayuk J, Gittoes NJ.** Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann Clin Biochem.* 2014; 51(Pt 2):179-188.

**Ayus JC, Levine R, Arieff AI.** Fatal dysnatraemia caused by elective colonoscopy. *BMJ.* 2003; 326(7385):382-384.

**Beck DE.** Bowel preparation for colonoscopy. *Clin Colon Rectal Surg.* 2010; 23(1):10-13.

**Belsey J, Epstein O, Heresbach D.** Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25(4):373-384.

**Belsey J, Epstein O, Heresbach D.** Systematic review: adverse event reports for oral sodium phosphate and polyethylene glycol. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29(1):15-28.

**Belsey J, Crosta C, Epstein O, Fischbach W, Layer P, Parente F, Halphen M.** Meta-analysis: The relative efficacy of oral bowel preparations for colonoscopy 1985-2010. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35(2):222-237

**Benozzi SF, Unger G, Campion A, Pennacchiotti G.** Fasting conditions: Influence of water intake on clinical chemistry analytes. *Biochem Med (Zagreb)*. 2018; 28(1):010702.

**Bigard MA, Gaucher P, Lassalle C.** Fatal colonic explosion during colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1979; 77(6):1307-1310.

**Bitoun A, Ponchon T, Barthet M, Coffin B, Dugué C, Halphen M, Norcol Group.** Results of a prospective randomised multicentre controlled trial comparing a new 2-L ascorbic acid plus polyethylene glycol and electrolyte solution vs. sodium phosphate solution in patients undergoing elective colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24(11-12):1631-1642.

**Blaine J, Chonchol M, Levi M.** Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis [published correction appears in *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Oct 7; 10(10):1886-7]. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(7):1257-1272.

**Brown AR, DiPalma JA.** Bowel preparation for gastrointestinal procedures. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004; 6(5):395-401.

**Chan WK, Saravanan A, Manikam J, Goh KL, Mahadeva S.** Appointment waiting times and education level influence the quality of bowel preparation in adult patients undergoing colonoscopy. *BMC Gastroenterol*. 2011; 11:86.

**Chaussade S, Minić M.** Comparison of efficacy and safety of two doses of two different polyethylene glycol-based laxatives in the treatment of constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17(1):165-172.

**Choi NK, Chang Y, Jung SY, Choi YK, Lee J, Lee JH, Kim JY, Park BJ.** A population-based case-crossover study of polyethylene glycol use and acute renal failure risk in the elderly. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(5): 651-656.

**Cohen J.** A Power Primer. *Psychological Bulletin* 1992; 112(1): 155-159.

**Cohen LB, Sanyal SM, Von Althann C, Bodian C, Whitson M, Bamji N, Miller KM, Mavronicolas W, Burd S, Freedman J, Aisenberg J.** Clinical

trial: 2-L polyethylene glycol-based lavage solutions for colonoscopy preparation - a randomized, single-blind study of two formulations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32(5):637-644.

**Cohen SM**, Wexner SD, Binderow SR, Nogueras JJ, Daniel N, Ehrenpreis ED, Jensen J, Bonner GF, Ruderman WB. Prospective, randomized, endoscopic-blinded trial comparing precolonoscopy bowel cleansing methods. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37(7):689-696.

**Corporaal S**, Kleibeuker JH, Koornstra JJ. Low-volume PEG plus ascorbic acid versus high-volume PEG as bowel preparation for colonoscopy. *Scand J Gastroenterol.* 2010 Nov; 45(11):1380-1386.

**Davis GR**, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology.* 1980; 78(5 Pt 1):991-995.

**Ehrenpreis ED**, Tun NN, Melitas D. Acute hyponatremia induced by bowel preparations for colonoscopy: identification of patients at risk. *Drug Des Dev Deliv J.* 2018; 1(1):104.

**Eil C**, Fischbach W, Keller R, Dehe M, Mayer G, Schneider B, Albrecht U, Schuette W, Hintertux Study Group. A randomized, blinded, prospective trial to compare the safety and efficacy of three bowel-cleansing solutions for colonoscopy (HSG-01\*). *Endoscopy.* 2003; 35(4):300-304.

**Eil C**, Friedrich-Rust M, Schmitt W. Positionspapier der Sektion Endoskopie der DGVS zur Darmreinigung vor Koloskopie. *Z Gastroenterol.* 2007; 45(11):1191-1198.

**Eil C**, Fischbach W, Bronisch HJ, Dertinger S, Layer P, Rünzi M, Schneider T, Kachel G, Grüger J, Köllinger M, Nagell W, Goerg KJ, Wanitschke R, Gruss HJ. Randomized trial of low-volume PEG solution versus standard PEG+electrolytes for bowel cleansing before colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(4):883-893.

**Franga DL**, Harris JA. Polyethylene glycol- induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2000; 52(6):789-791.

**Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, Burnand B, Vader JP.** Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61(3):378-384.

**Granberry MC, White LM, Gardner SF.** Exacerbation of congestive heart failure after administration of polyethylene glycol- electrolyte lavage solution. *Ann Pharmacother.* 1995; 29(12):1232-1235.

**Hamzehzadeh L, Yousefi M, Ghaffari SH.** Colorectal Cancer Screening: A Comprehensive Review to Recent Non-Invasive Methods. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017; 11(3):250-261.

**Harewood GC, Sharma VK, de Garmo P.** Impact of colonoscopy preparation quality on detection of suspected colonic neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2003; 58(1):76-79.

**Harrison NM, Hjelkrem MC.** Bowel cleansing before colonoscopy: balancing efficacy, safety, cost and patient tolerance. *World J Gastrointest Endosc.* 2016; 8(1):4–12.

**Herold G und Mitarbeiter, Innere Medizin.** 2014 Gerd Herold, Köln.

**Heymann T.** Fatal dysnatraemia caused by elective colonoscopy: additional cost for colonoscopy providers may be unnecessary. *BMJ.* 2003; 326(7399):1147.

**Ho JM, Juurlink DN, Cavalcanti RB.** Hypokalemia following polyethylene glycol-based bowel preparation for colonoscopy in older hospitalized patients with significant comorbidities. *Ann Pharmacother.* 2010; 44(3):466-470.

**Ho SB, Hovsepian R, Gupta S.** Optimal Bowel Cleansing for Colonoscopy in the Elderly Patient. *Drugs Aging.* 2017; 34(3): 163-172.

**Hong SN, Sung IK, Kim JH, Choe WH, Kim BK, Ko SY, Lee JH, Seol DC, Ahn SY, Lee SY, Park HS, Shim CS.** The Effect of the Bowel Preparation Status on the Risk of Missing Polyp and Adenoma during Screening

Colonoscopy: A Tandem Colonoscopic Study. *Clin Endosc.* 2012; 45(4):404-411.

**Horton N, Garber A, Hasson H, Lopez R, Burke CA.** Impact of Single- vs. Split-Dose Low-Volume Bowel Preparations on Bowel Movement Kinetics, Patient Inconvenience, and Polyp Detection: A Prospective Trial. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(9):1330-1337.

**Hurlstone DP, Cross SS, Adam I, Shorthouse AJ, Brown S, Sanders DS, Lobo AJ.** A prospective clinicopathological and endoscopic evaluation of flat and depressed colorectal lesions in the United Kingdom. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98(11):2543-2549.

**Jahnen-Dechent W, Ketteler M.** Magnesium basics. *Clin Kidney J.* 2012; 5(Suppl. 1):i3–i14.

**Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, Dominitz JA, Kaltenbach T, Martel M, Robertson DJ, Boland CR, Giardello FM, Liebermann DA, Levin TR, Rex DK, Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer.** Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2014; 147(4):903-924.

**Kaminski MF, Bretthauer M, Zauber AG, Kuipers EJ, Adami HO, van Ballegooijen M, Regula J, van Leerdam M, Stefansson T, Pålman L, Dekker E, Hernán MA, Garborg K, Hoff G.** The NordICC study: rationale and design of a randomized trial on colonoscopy screening for colorectal cancer. *Endoscopy.* 2012; 44(7):695–702.

**Kim TK, Kim HW, Kim SJ, Ha JK, Jang HH, Hong YM, Park SB, Choi CW, Kang DH.** Importance of the time interval between bowel preparation and colonoscopy in determining the quality of bowel preparation for full-dose polyethylene glycol preparation. *Gut Liver.* 2014; 8(6):625-631.

**Klinke R, Pape HC, Silbernagl S.** Physiologie. 5., komplett überarbeitete Auflage. 2005 Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart.

**Ko SH, Lim CH, Kim JY, Kang SH, Baeg MK, Oh HJ.** Case of inappropriate ADH syndrome: hyponatremia due to polyethylene glycol bowel preparation. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(34):12350-12354.

**Kwon JE, Lee JW, Im JP, Kim JW, Kim SH, Koh SJ, Kim BG, Lee KL, Kim SG, Kim JS, Jung HC.** Comparable Efficacy of a 1-L PEG and Ascorbic Acid Solution Administered with Bisacodyl versus a 2-L PEG and Ascorbic Acid Solution for Colonoscopy Preparation: A Prospective, Randomized and Investigator-Blinded Trial. *PLoS One.* 2016; 11(9):e0162051.

**Lee HS, Byeon JS.** Bowel preparation, the first step for a good quality colonoscopy. *Intest Res.* 2014; 12(1):1-2.

**Lee JM, Keum B, Yoo IK, Kim SH, Choi HS, Kim ES, Seo YS, Jeon YT, Chun HJ, Lee HS, Um SH, Kim CD, Kim MG, Jo SK.** Polyethylene glycol plus ascorbic acid for bowel preparation in chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(36):e4755.

**Lee KJ, Park HJ, Kim HS, Baik KH, Kim YS, Park SC, Seo HI.** Electrolyte changes after bowel preparation for colonoscopy: A randomized controlled multicenter trial. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(10):3041-3048.

**Leitao K, Grimstad T, Bretthauer M, Holme Ø, Paulsen V, Karlsen L, Isaksen K, Cvancarova M, Aabakken L.** Polyethylene glycol vs sodium picosulfate/magnesium citrate for colonoscopy preparation. *Endosc Int Open.* 2014; 2(4):E230-234.

**Lichtenstein G.** Bowel preparations for colonoscopy. A review. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(1):27-37.

**Lodhi MU, Saleem TS, Kuzel AR, Khan D, Syed IA, Rahim U, Iqbal HI, Rahim M.** "Beer Potomania". A syndrome of Severe Hyponatremia with Unique Pathophysiology: Case Studies and Literature Review. *Cureus.* 2017; 9(12): e2000. Published 2017 Dec 29.

**Macken E, Van Dongen S, Francque S, Van Hal G.** Parameters influencing the quality of colonoscopy in Belgium: a critical evaluation. *Acta Gastroenterol Belg.* 2018; 81(1):29-38.

**Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD.** Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(11):3389-3396.

**Moon W.** Optimal and safe bowel preparation for colonoscopy. *Clin Endosc.* 2013; 46(3):219-223.

**Nagler J, Poppers D, Turetz M.** Severe hyponatremia and seizure following a polyethylene glycol-based bowel preparation for colonoscopy. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40(6):558-559.

**Ness RM, Manam R, Hoen H, Chalasani N.** Predictors of inadequate bowel preparation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(6):1797-1802.

**Norgine GmbH,** <https://www.moviprep.de/einnahme-moviprep/einnahmehinweise/> (eingesehen am 01.03.2018).

**Okamoto M, Kawabe T, Yamaji Y, Kato J, Ikenoue T, Togo G, Watabe H, Yoshida H, Shiratori Y, Omata M.** Flat-type early colorectal cancer preferentially develops in right-sided colon in older patients. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48(1):101-107.

**Padmanabhan H, Rothnie A, Higgins A, Grewal A, Arndtz K, Nevill AM, Brookes MJ, Mathew R.** Preassessment Interview Improves the Efficacy and Safety of Bowel Preparation for Colonoscopy. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 2016: 7591637.

**Parente F, Marino B, Crosta C.** Bowel preparation before colonoscopy in the era of mass screening for colo-rectal cancer: a practical approach. *Dig Liver Dis.* 2009; 41(2):87-95.

**Parikh K, Weitz H.** Can a bowel preparation exacerbate heart failure? *Cleve Clin J Med.* 2011; 78(3):157-160.

**Parmar R, Martel M, Rostom A, Barkun AN.** Validated Scales for Colon Cleansing: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(2):197-205.

**Parra-Blanco A**, Ruiz A, Alvarez-Lobos M, Amorós A, Gana JC, Ibáñez P, Ono A, Fujii T. Achieving the best bowel preparation for colonoscopy. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(47):17709-17726.

**Paulo GA**, Martins FP, Macedo EP, Gonçalves ME, Ferrari AP. Safety of Mannitol Use in Bowel Preparation: a prospective assessment of intestinal methane (CH<sub>4</sub>) levels during colonoscopy after mannitol and sodium phosphate (NaP) bowel cleansing. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(3):196-202.

**Repici A**, Cestari R, Annese V, Biscaglia G, Vitetta E, Minelli L, Trallori G, Orselli S, Andriulli A, Hassan C. Randomised clinical trial: low-volume bowel preparation for colonoscopy – a comparison between two different PEG-based formulations. *Aliment Pharmacol Therap*. 2012; 36(8):717-724.

**Rex DK**, Imperiale TF, Latinovich DR, Bratcher LL. Impact of bowel preparation on efficiency and cost of colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(7):1696-1700.

**Rex DK**, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, Hoffman B, Jacobson BC, Mergener K, Petersen BT, Safdi MA, Faigel DO, Pike IM; ASGE/ACG Taskforce on Quality in Endoscopy. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101:873-885.

**Robert-Koch-Institut**. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Kapitel 2.3 „Epidemiologie von Krebserkrankungen“-„Darmkrebs“, S.28-29. [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/renGkGzAqwKc2/PDF/28oaKVmif0wDk.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/renGkGzAqwKc2/PDF/28oaKVmif0wDk.pdf), (eingesehen 17.06.2018).

**Romero RV**, Mahadeva S. Factors influencing quality of bowel preparation for colonoscopy. *World J Gastrointest Endosc*. 2013; 5(2):39-46.

**Rostom A**, Jolicoeur E. Validation of a new scale for the assessment of bowel preparation quality. *Gastrointest Endosc*. 2004; 59(4):482-486.

**Russmann S**, Lamerato L, Marfatia A, Motsko SP, Pezzullo JC, Olds G, Jones JK. Risk of impaired renal function after colonoscopy: a cohort study

in patients receiving either oral sodium phosphate or polyethylene glycol. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(12):2655-2663.

**Samad N, Fraser I.** Severe symptomatic hyponatremia associated with the use of polyethylene glycol-based bowel preparation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017; 2017:16-0119.

**Saunders BP, Williams CB.** Fatal dysnatraemia caused by elective colonoscopy: lesson was unnecessarily alarmist. *BMJ.* 2003; 326(7399):1146-1147.

**Scarpignato C, Blandizzi C.** Editorial – hyponatremia: a possible but forgotten consequence of bowel preparation for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(9):1110-1112.

**Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJ, Young GP, Kuipers EJ.** Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut.* 2015 Oct; 64(10):1637-1649.

**Schröppel B, Segerer S, Keuneke C, Cohen CD, Schlöndorff D.** Hyponatremic encephalopathy after preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2001; 53(4):527-529.

**Shapira Z, Feldman L, Lavy R, Weissgarten J, Haitov Z, Halevy A.** Bowel preparation: comparing metabolic and electrolyte changes when using sodium phosphate/polyethylene glycol. *Int J Surg.* 2010; 8(5):356-358.

**Singal AK, Rosman AS, Post JB, Bauman WA, Spungen AM, Korsten MA.** The renal safety of bowel preparations for colonoscopy: a comparative study of oral sodium phosphate solution and polyethylene glycol. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27(1):41-47.

**Spiegel BM, Talley J, Shekelle P, Agarwal N, Snyder B, Bolus R, Kurzbard N, Chan M, Ho A, Kaneshiro M, Cordasco K, Cohen H.** Development and validation of a novel patient educational booklet to enhance colonoscopy preparation. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(5):875-883.

**Tajika M, Tanaka T, Ishihara M, Hirayama Y, Oonishi S, Mizuno N, Hara K, Hijioka S, Imaoka H, Fujiyoshi T, Hieda N, Okuno N, Yoshida T, Yamao K, Bhatia V, Ando M, Niwa Y.** Optimal intake of clear liquids during preparation for afternoon colonoscopy with low-volume polyethylene glycol plus ascorbic acid. *Endosc Int Open.* 2017; 5(6):E416-423.

**Tan JJ, Tjandra JJ.** Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy - a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2006; 8(4):247-258.

**Turnage RH, Guice KS, Gannon P, Gross M.** The effect of polyethylene glycol gavage on plasma volume. *J Surg Res* 1994; 57(2):284-288.

**Valori R, Rey JF, Atkin WS, Bretthauer M, Senore C, Hoff G, Kuipers EJ, Altenhofen L, Lambert R, Minoli G.** International Agency for Research on Cancer. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition – Quality assurance in endoscopy in colorectal cancer screening and diagnosis. *Endoscopy* 2012; 44 Suppl 3: SE88–105.

**Vanner SJ, MacDonald PH, Paterson WG, Prentice RS, Da Costa LR, Beck IT.** A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 1990; 85(4):422-427.

**Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, Wasco KE.** A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest Endosc.* 2006; 63(7):894-909.

**Windpessl M, Schwarz C, Wallner M.** „Bowel prep hyponatremia“—a state of acute water intoxication facilitated by low dietary solute intake: case report and literature review. *BMC Nephrol.* 2017; 18(1):54.

**Woo KS, Choi JL, Kim BR, Kim JE, Han JY.** Clinical usefulness of serum cystatin C as a marker of renal function. *Diabetes Metab J.* 2014; 38(4):278–284.

**Zwas FR, Cirillo NW, el-Serag HB, Eisen RN.** Colonic mucosal abnormalities associated with oral sodium phosphate solution. *Gastrointest Endosc.* 1996; 43(5):463-466.

## 9 Abbildungsverzeichnis

**Rostom A, Joliceur E.** Validation of a new scale for the assessment of bowel preparation quality. *Gastrointest Endosc.* 2004 Apr; 59(4):482-486.

- Abb. 1 und Anhang S. 97: Schematisierte Darstellung des Colons aus der o.a. Originalarbeit („The Ottawa Bowel Preparation Usage Guide“).

Die **endoskopischen Abbildungen** entstammen der Bildsammlung für Lehrzwecke der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie des Klinikum Bogenhausen, München.

## 10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Professor Dr. med. Arne Schneider für die Überlassung des Dissertationsthemas, die stetige Hilfestellung bei wissenschaftlichen Fragestellungen und die Durchsicht der Arbeit.

Herrn Chefarzt Professor Dr. med. Wolfgang Schepp sowie allen Kolleginnen und Kollegen der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Gastroenterologische Onkologie des Klinikums München-Bogenhausen, für die Zusammenarbeit bei der Akquirierung der Patienten und der Erhebung der Daten.

Dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) am Klinikum Rechts der Isar, München.

Herrn Professor Dr. Claus Schnabel für die Hilfsbereitschaft, die wertvollen Ratschläge und Anregungen bei der statistischen Auswertung.

Meiner Familie und Emilio für die bedingungslose Unterstützung, die mir zu jedem Zeitpunkt zuteil wurde.