

*Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Gernot Keyßer*

Einführung der Kapselendoskopie in die klinische Diagnostik

Evidenzbasierte Evaluation des Testverfahrens

H a b i l i t a t i o n

zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med. habil.

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

*von Jörg Gerhard Albert
geboren am 06. Mai 1973 in Heidelberg*

Gutachter:

- 1. Prof. Dr. Martin Zeitz (Berlin)*
- 2. Prof. Dr. Thomas Mathias Gress (Marburg)*
- 3. Prof. Dr. Wolff Schmiegel (Bochum)*

*Verteidigung der Thesen am 13. Okt. 2009
Abschluss des Verfahrens am 17. Nov. 2009*

Referat

Im Jahr 2001 wurde mit der Kapselendoskopie eine neue endoskopische, diagnostische Methode zur Reife der klinischen Anwendung gebracht. Diese Technik war kurz darauf kommerziell erhältlich und wurde für die klinische Dünndarmdiagnostik eingesetzt.

Zielsetzung: In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse von eigenen Untersuchungen dargestellt, die den Stellenwert der Kapselendoskopie in der klinischen Endoskopie des Dünndarms evaluieren. Neben den Maßnahmen, die zu einer optimalen Vorbereitung des Patienten nötig sind, wurde die diagnostische Validität bei der mittleren intestinalen Blutung, bei der Manifestation des M. Crohn im Dünndarm und bei der Metastasierung des Malignen Melanoms in den Dünndarm untersucht. Außerdem wurde eine Kostenanalyse der Methode im Vergleich mit der Doppelballonenteroskopie vorgenommen. Damit soll ein rationell begründeter Methodeneinsatz erreicht werden.

Methodik: Die Untersuchungen erfolgten mit den Mitteln der evidenzbasierten Medizin, deren Anwendung begründet erfolgt. Insgesamt wurden 909 Patienten in die genannten Untersuchungen eingeschlossen, nachdem 983 Patienten für eine mögliche Auswahl evaluiert worden waren.

Ergebnisse: Die Untersuchungsqualität der Kapselendoskopie wird durch die prädiagnostische Gabe von Simethicon verbessert. Bei der vermuteten mittleren intestinalen Blutung ist die Kapselendoskopie sensitiv im Nachweis der Blutungsquelle, erbringt therapeutische Implikationen und ist prognostisch prädiktiv. Der Hinweis auf einen M. Crohn des Dünndarms wird mit der Kapselendoskopie akkurat erbracht, der Stellenwert der Methode ist in der Verdachtsdiagnose eines M. Crohn des Dünndarms und in der ersten Abklärung einer neu diagnostizierten Crohn'schen Erkrankung zu sehen. Bei ausgewählten Patienten mit einem bekannten Malignen Melanom kommt es in relevanter Häufigkeit zum Nachweis von Metastasen im Dünndarm, wobei stets eine Resektion erwogen werden muss. Insgesamt liegt die Stärke der Kapselendoskopie im Vergleich zu den Enteroskopie-Verfahren in der einfachen Anwendbarkeit und vergleichbar guten Aussagekraft; die aufwändigere Enteroskopie sollte zur Histologie-Gewinnung und bei therapeutischer Indikation eingesetzt werden, wenn eine Vorauswahl durch die Kapselendoskopie getroffen wurde.

Schlussfolgerung: Eine rationelle Anwendung der Kapselendoskopie stellt die Methode bei der vermuteten mittleren intestinalen Blutung früh in den klinischen Behandlungsablauf nach Durchführung einer Gastroskopie und Koloskopie. Bei vermutetem M. Crohn des Dünndarms und in ausgewählten Fällen eines bekannten M. Crohn sowie bei symptomatischen Patienten mit einem Malignen Melanom wird der Einsatz der Methode durch die vorgelegte Evidenz begründet. Eine Positionierung der Kapselendoskopie gegenüber endoskopischen Konkurrenzverfahren wie die Doppelballonenteroskopie zeichnet sich – auch unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten – zunehmend ab.

Habilitationsschrift

Inhaltsverzeichnis

REFERAT	3
INHALTSVERZEICHNIS	7
VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN	11
1. EINLEITUNG	13
1.1. Grundlagen für die Evaluation der diagnostischen Testmethode	14
1.1.1. Hintergrund: Evidenzbasierte Medizin (EBM)	14
1.1.2. Hintergrund: Definitionen	16
1.1.3. Schätzgenauigkeit der Prävalenz und Vor-Test-Wahrscheinlichkeit	19
1.1.4. Anwendung der diagnostischen Methode	20
1.1.5. Verlässlichkeit / Schätzgenauigkeit der diagnostischen Methode	21
1.1.6. Abhängigkeit der Schätzgenauigkeit der diagnostischen Methode vom Untersucher	23
1.1.7. Minimierung der Fehleranfälligkeit – die STARD-Initiative	23
1.2. Die Kapselendoskopie als junge endoskopische Testmethode für den Dünndarm	25
1.3. Aspekte der Patientensicherheit bei Anwendung der Kapselendoskopie in der klinischen Praxis	26
1.3.1. Retention des Kapselendoskops	26
1.3.2. Strategien gegen eine Retention des Kapselendoskops	27
1.3.3. Interferenzen des Kapselendoskops mit elektromedizinischen Geräten	28
1.3.4. Weitere Komplikationen der Kapselendoskopieuntersuchung	28
1.3.5. Berücksichtigung von Komplikationen in der Studienplanung	28
2. ZIELSTELLUNG	29
3. PATIENTEN UND METHODIK	30
3.1. Allgemeine Erwägungen zur Methodik	30
3.2. Das Testverfahren: die Kapselendoskopie	30
3.3. Methodik der durchgeführten Untersuchungen im Einzelnen	32
3.3.1. Methodik ‚Vorbereitung des Patienten zur Kapselendoskopie‘	32

3.3.2.	Statistische Analyse ‚Vorbereitung des Patienten zur Kapselendoskopie‘	32
3.3.3.	Methodik ‚Diagnosestellung bei der mittleren intestinalen Blutung‘	33
3.3.4.	Statistische Analyse ‚Diagnosestellung bei der mittleren intestinalen Blutung‘	33
3.3.5.	Methodik ‚Diagnosestellung eines M. Crohn des Dünndarms‘	33
3.3.6.	Statistische Analyse ‚Diagnosestellung eines M. Crohn des Dünndarms‘	34
3.3.7.	Methodik ‚Nachweis von Dünndarmmetastasen eines Malignen Melanoms‘	34
3.3.8.	Statistischen Analyse ‚Nachweis von Dünndarmmetastasen eines Malignen Melanoms‘	35
3.3.9.	Methodik ‚Behandlungsmodell für die mittlere intestinale Blutung‘	36
3.3.10.	Kostenanalyse und Statistik ‚Behandlungsmodell für die mittlere intestinale Blutung‘	37
3.4.	Besondere methodische Aspekte der Patientensicherheit	39
3.5.	Besondere Gesichtspunkte bei der statistischen Analyse	40
4.	ERGEBNISSE	41
4.1.	Vorbereitung des Patienten als Beispiel für die Inter-Untersucher-Variabilität der Methode	41
4.1.1.	Einführung ‚Vorbereitung des Patienten zur Kapselendoskopie‘	41
4.1.2.	Ergebnisse ‚Vorbereitung des Patienten zur Kapselendoskopie‘	42
4.2.	Die Kapselendoskopie bei der mittleren intestinalen Blutung und Ergebnis des Langzeit-Follow-up	44
4.2.1.	Einführung in ‚Diagnosestellung bei der mittleren intestinalen Blutung‘	44
4.2.2.	Allgemeine Ergebnisse	45
4.2.3.	Spezielle Ergebnisdarstellung der Befunde in der Kapselendoskopie	46
4.2.4.	Rezidivblutung in Abhängigkeit von Diagnose und Therapie	47
4.3.	Diagnosestellung eines M. Crohn des Dünndarms mit der Kapselendoskopie	50
4.3.1.	Einführung ‚Diagnosestellung eines M. Crohn des Dünndarms‘	51
4.3.2.	Ergebnisse ‚Diagnosestellung eines M. Crohn des Dünndarms‘	51
4.4.	Nachweis von Metastasen eines Malignen Melanoms in den Dünndarm mit der Kapselendoskopie	55
4.4.1.	Einführung ‚Nachweis von Dünndarmmetastasen eines Malignen Melanoms‘	56
4.4.2.	Ergebnisse ‚Nachweis von Dünndarmmetastasen eines Malignen Melanoms‘	56
4.5.	Kostenanalyse eines Behandlungsmodells für die mittlere intestinale Blutung	62
4.5.1.	Einführung ‚Behandlungsmodell für die mittlere intestinale Blutung‘	63
4.5.2.	Ergebnisse ‚Behandlungsmodell für die mittlere intestinale Blutung‘	63

4.6.	Ergebnisse zur Patientensicherheit bei den durchgeführten Studien	68
5.	DISKUSSION	69
5.1.	Einführung einer diagnostischen Methode in die klinische Anwendung	69
5.1.1.	Vermeidbare Schwachstellen bei der Anwendung einer diagnostischen Methode	69
5.1.2.	Multidimensionale Aspekte in der Beurteilung der Kapselendoskopie	70
5.2.	Evaluation der Kapselendoskopie: Klinische Anwendung	74
5.2.1.	Klinische Anwendung ‚Vorbereitung des Patienten zur Kapselendoskopie‘	74
5.2.2.	Klinische Anwendung ‚Diagnosestellung bei der mittleren intestinalen Blutung‘	75
5.2.3.	Klinische Anwendung ‚Diagnosestellung eines M. Crohn des Dünndarms‘	75
5.2.4.	Klinische Anwendung ‚Nachweis von Dünndarmmetastasen eines Malignen Melanoms‘	76
5.2.5.	Klinische Anwendung ‚Behandlungsmodell für die mittlere intestinale Blutung‘	78
5.3.	Evaluation der Kapselendoskopie: Vergleich mit internationalen Studienergebnissen	79
5.3.1.	Inter-Untersucher-Variabilität als Kriterium für Validität	79
5.3.2.	Optimale Vorbereitung der Kapselendoskopie-Untersuchung	80
5.3.3.	Testgenauigkeit im Nachweis pathologischer Veränderungen des Dünndarms	80
5.3.4.	Methodeneinsatz in der Dünndarmendoskopie	82
5.3.5.	Sicherheitsaspekte in der Anwendung der Kapselendoskopie	83
5.4.	Zusammenfassung	85
6.	LITERATURVERZEICHNIS	86
7.	THESEN	100
	Selbständigkeitserklärung	101
	Danksagung	102

Verzeichnis der Abkürzungen

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomographie
DRG	Diagnosis related groups (Diagnose bezogene Gruppe)
EBM	Evidenzbasierte Medizin
EK	Erythrozytenkonzentrat
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis coli
FOBT	Fecal occult blood test (Fäkaler Test auf okkultes Blut)
GAVE	Gastric antral vascular ectasia (Gastrisch-antrale vaskuläre Ektasie)
HNPCC	Hereditary non-polyposis coli carcinoma (Hereditäres, nicht-polyposis coli Karzinom)
ICD	International classification of diseases (Internationale Klassifikation der Erkrankungen)
KI	Konfidenzintervall
LR	Likelihood ratio (Wahrscheinlichkeitsrate)
M. Crohn	Morbus Crohn
MRT	Magnetresonanztomographie
NND	Number needed to diagnose (Anzahl der Untersuchungen, um eine positive Diagnose zu erhalten)
NPV	Negative predictive value (negativ prädiktiver Wert)
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
PPV	Positive predictive value (positiv prädiktiver Wert)
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte, kontrollierte Studie)
ROC	Receiver operated characteristics
RR	Relative Risk (Relatives Risiko)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
STARD	Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy

Verzeichnis der Abkürzungen. Bei international gebräuchlichen Abkürzungen wird zuerst der englische Begriff angeführt, gefolgt von der deutschen Übersetzung in Klammern.

1. Einleitung

Frau Kalau wähnt sich von der Krankheit K betroffen und konsultiert Dr. Donath. Dieser ordnet die Durchführung eines Testes T an, der ein positives oder ein negatives Testresultat erwarten lässt. Bei Frau Kalau fällt der Test positiv aus und Dr. Donath teilt seiner Patientin mit, es bestehe eine 67%ige Wahrscheinlichkeit, dass sie an der vermuteten Krankheit leidet.

Frau Kalau erkundigt sich, wie ihr Arzt zu dieser Einschätzung gekommen sei. Dr. Donath – ein ungewöhnlicher Arzt, der das Bayes'sche Theorem für seine klinische Tätigkeit nutzt und mit seinen Patienten diskutiert – antwortet: „15 % der Frauen in Ihrem Alter haben die Krankheit K. Der Test T hat eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 92 %. Also ist die Wahrscheinlichkeit, dass Sie an K erkrankt sind, nach Bayes 67 %.“

Frau Kalau ist ihrerseits eine ungewöhnliche Patientin und schätzt die mathematisch präzise Auskunft ihres Arztes. Dennoch hat sie Bedenken: „Ihre Schlussfolgerung verstehe ich wohl, jedoch erschließt sich mir nicht, weshalb die Wahrscheinlichkeit exakt 67 % betragen soll. Eine 15 %ige Erkrankungsprävalenz leiten Sie aus einer Studie an 100 Frauen meines Alters ab, von denen 15 die Krankheit aufwiesen. Die Sensitivität und Spezifität ist aus einer anderen Studie abgeleitet, in der jeweils 46 von 50 Patienten mit der Erkrankung K ein positives und 46 von 50 Personen ohne Krankheit K ein negatives Testergebnis zeigten. Die Wissenschaftler fanden also eine Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Methode von je 92 %. Das lässt aber doch nur eine Schätzung zu. Daher wünschte ich mir eine Angabe über die Schätzgenauigkeit der Aussage meiner Erkrankungswahrscheinlichkeit, beispielsweise mit 95 %- Konfidenzintervall!“

Dieser Wunsch der Patientin überfordert zugegebenermaßen die aktuelle klinische Alltagssituation. Allerdings wird an dem Beispiel der Anspruch an eine verantwortliche Behandlungsführung deutlich, die sich an quantifizierbaren – und damit objektivierbaren – Angaben orientiert. Im ärztlichen Alltag jedoch erfolgen Empfehlungen zum Einsatz diagnostischer Methoden und Therapieentscheidungen in der Regel auf unbekannter oder intuitiv geschätzter Datenbasis durch den behandelnden Arzt.

Die vorliegende Arbeit soll anhand der vorgestellten Studienergebnisse den Stellenwert der Kapselendoskopie in der klinischen Praxis rationell erfassen und mit den dargelegten Methoden den Arzt in der klinischen Anwendung zu evidenzbasierten, begründeten Befundresultaten führen.

1.1. Grundlagen für die Evaluation der diagnostischen Testmethode

Diagnostische Testmethoden sind in der modernen Medizin unverzichtbare Elemente, um die Unsicherheit über das Vorliegen einer Erkrankung bei einem Patienten zu verringern. Die Evaluation einer diagnostischen Methode zielt dabei – neben anderen Gesichtspunkten wie der Machbarkeit, Effektivität, Anwendbarkeit in der klinischen Situation, Kosten und Kosteneffektivität – auf den Erweis einer klinisch relevanten Nachweisgenauigkeit der Methode und auf die Anwendungssicherheit der Technik ab. Die Methode muss sich in letzter Konsequenz jedoch an ihrem Einfluss auf die Gesundheit des Patienten messen lassen [174].

1.1.1. Hintergrund: Evidenzbasierte Medizin (EBM)

Am Anfang eines Diagnoseprozesses steht der konkrete Patient, der sich mit einer bestimmten Konstellation von Symptomen und klinischen Zeichen vorstellt. Die Behandlung des Patienten fußt auf der Entscheidung der behandelnden Ärzte für konkrete diagnostische und therapeutische Maßnahmen (Abb. 1.1.1a).

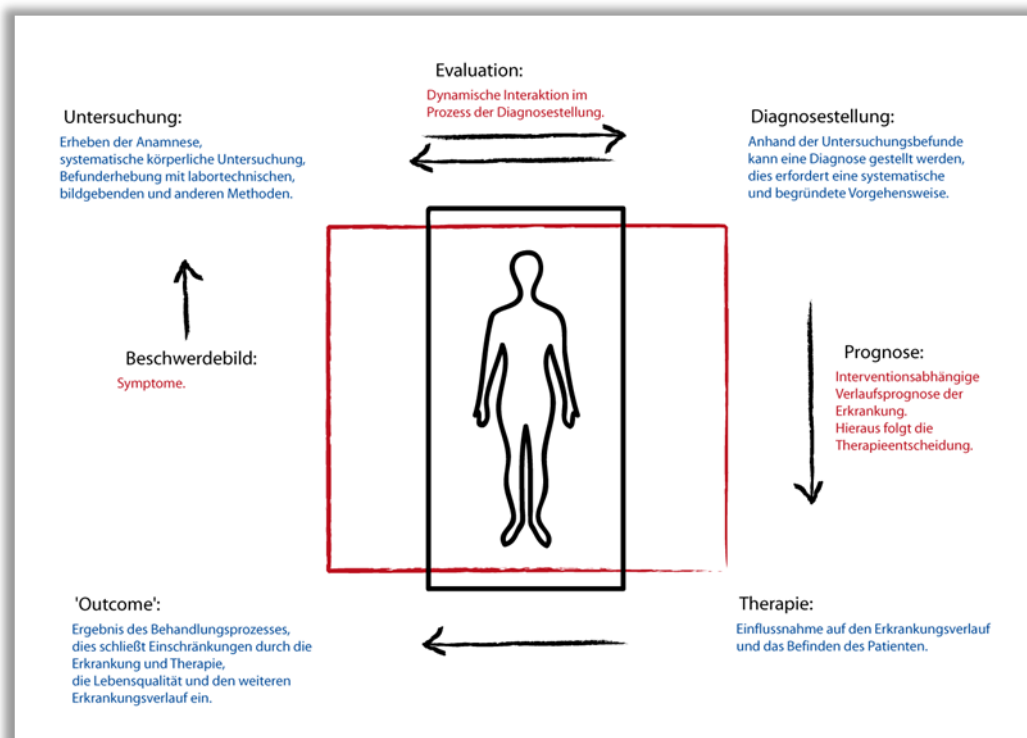


Abbildung 1.1.1a Beispielhafter Ablauf der Behandlung eines Patienten.

Die evidenzbasierte Medizin (EBM) bietet für diese Entscheidungsfindung methodische Grundlagen an, die eine optimale Behandlung zur Folge haben sollen. Dabei sind Instrumente für die Evaluation

und praktische Anwendung von diagnostischen Tests und Therapieverfahren sowie für die Überprüfung des Behandlungsergebnisses entwickelt worden.

Ziel der EBM ist es, die beste wissenschaftlich verfügbare Evidenz für die Anwendung in der klinischen Situation am einzelnen Patienten einsetzbar zu machen. Dabei wird auf die Validität klinisch relevanter Daten besonders geachtet. Ein diagnostisches Testverfahren muss sich der Prüfung in drei Dimensionen stellen (vgl. [168]):

- 1) Ist die Evidenz hinsichtlich der Genauigkeit der Testmethode valide?
- 2) Weist diese Evidenz das Testverfahren als akkurate Diskriminierungsmethode zwischen Trägern und Nicht-Trägern des fraglichen Merkmals aus?
- 3) Ist die Evidenz dieses validen und akkuraten Testverfahrens am konkreten Patienten alltagstauglich anzuwenden?

Die Validität des Tests wird gemessen an:

- a) der Anwendung eines unabhängigen Vergleichsmaßstabs/Referenzmaßstabs unter verblindeter Anwendung; („measurement“)
- b) der repräsentativen Auswahl der Studiengruppe, die der Patientengruppe entspricht, in der das Verfahren zur Anwendung kommt; („representative“)
- c) die Anwendung des Referenzmaßstabs in der gesamten Studiengruppe, unabhängig vom Ergebnis des evaluierten Testverfahrens; („ascertainment“)

Die quantitative Bewertung der Evidenz erfolgt mit statistischen Verfahren (Sensitivität, Spezifität, Wahrscheinlichkeitsrate) und prüft, inwiefern eine Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen des geprüften Merkmals (Vor-Test-Wahrscheinlichkeit) durch den Test in eine relevant veränderte Einschätzung nach Durchführung des Testes (Nach-Test-Wahrscheinlichkeit) überführt wird.

Die konkrete Anwendbarkeit am Patienten hängt dann davon ab, ob das Verfahren verfügbar, erschwinglich, fehlerfrei/akkurat und präzise in der jeweiligen Klinik- oder Praxis-Situation ist. Zudem muss eine Einschätzung der Vor-Test-Wahrscheinlichkeit für das Merkmal bei dem betroffenen Patienten möglich sein. Die Sinnhaftigkeit der Testanwendung wird schließlich erst dann erfüllt, wenn sich auch ein Einfluss auf die Behandlungsstrategie und das Behandlungsergebnis bei dem Patienten ergibt.

1.1.2. Hintergrund: Definitionen

Folgende Variablen sind zu definieren (Abb. 1.1.2a).

$$\left(\begin{array}{l} K^+ = \text{die Erkrankung liegt vor} \\ K^- = \text{die Erkrankung liegt nicht vor} \\ T^+ = \text{das Testergebnis ist positiv} \\ T^- = \text{das Testergebnis ist negativ} \end{array} \right)$$

Abbildung 1.1.2a Definition der Variablen, mit denen eine Charakterisierung der diagnostischen Methode vorgenommen werden kann.

Hieraus ergeben sich Modelle, die die Aussagekraft einer diagnostischen Methode beschreiben (Abb. 1.1.2b).

$$\left(\begin{array}{l} \text{Nach-Test-Wahrscheinlichkeit } (T^+) = P(K^+|T^+) \\ \text{Nach-Test-Wahrscheinlichkeit } (T^-) = P(K^+|T^-) \\ \text{Sensitivität } (Se) = P(T^+|K^+) \\ \text{Spezifität } (Sp) = P(T^-|K^-) \\ \text{Positiv prädiktiver Wert } (PPV) = P(K^+|T^+) \\ \text{Negativ prädiktiver Wert } (NPV) = P(K^-|T^-) \end{array} \right)$$

Abbildung 1.1.2b Beschreibung einer diagnostischen Methode.

Diese Parameter sind u. a. darin unterschieden, wie sie in der klinischen Praxis angewendet werden können. Sensitivität und Spezifität beispielsweise beziehen sich auf die Gruppe, bei denen bereits bekannt ist, ob die Erkrankung vorliegt (K^+), bzw. nicht vorliegt (K^-). Damit sind diese Parameter für die wissenschaftliche Evaluation des Tests gut geeignet. Zur Anwendung an einem Patienten, der bspw. einen Arzt in der Notaufnahme aufsucht, sind sie nur eingeschränkt nutzbar. Da die Zugehörigkeit des Patienten zur erkrankten oder nicht erkrankten Gruppe naturgemäß vor Diagnosestellung nicht bekannt ist, lassen sich mit Hilfe dieser Merkmale quantitativen Angaben aus dem Resultat des diagnostischen Tests nicht direkt ableiten.

Eine Aussage gestatten hier die prädiktiven Werte (PPV und NPV). Diese Parameter lassen eine Einschätzung der Vorhersagewahrscheinlichkeit des diagnostischen Tests für den Fall des jeweiligen Patienten grundsätzlich zu. Sie sind von der Prävalenz der Erkrankung bzw. von der Wahrscheinlichkeit abhängig, mit der die Erkrankung vorliegt, bevor der Test durchgeführt wurde (Vor-Test-Wahrscheinlichkeit; ‚pre-test probability‘). Da meistens nur Sensitivität und Spezifität der Testmethode aus den Evaluationsstudien bekannt sind, wird die Anwendung des PPV und NPV im klinischen Alltag allerdings durch den komplexen mathematischen Zusammenhang eingeschränkt (Abb. 1.1.2c).

$$\left[PPV = \frac{\text{Prävalenz} \cdot \text{Sensitivität}}{\text{Prävalenz} \cdot \text{Sensitivität} + (1 - \text{Prävalenz}) \cdot (1 - \text{Spezifität})} \right]$$

Abbildung 1.1.2c Zusammenhang zwischen positiv prädiktivem Wert (PPV) einer diagnostischen Testmethode und der Prävalenz einer Erkrankung und der Sensitivität und Spezifität der Testmethode.

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung lässt sich daher einfacher durch die Wahrscheinlichkeitsrate („likelihood ratio“) errechnen (Abb. 1.1.2d).

$$\left[\begin{aligned} \text{Wahrscheinlichkeitsrate } \langle K^+ | T^+ \rangle &= \frac{\text{Sensitivität}}{1 - \text{Spezifität}} \\ \text{Wahrscheinlichkeitsrate } \langle K^+ | T^- \rangle &= \frac{1 - \text{Sensitivität}}{\text{Spezifität}} \end{aligned} \right]$$

Abbildung 1.1.2d Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeitsrate einer diagnostischen Testmethode und der Sensitivität und Spezifität der Testmethode.

Aus der Vor-Test-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung wird die Nach-Test-Wahrscheinlichkeit durch eine einfache Multiplikation berechnet, je nachdem ob ein positives oder negatives Testresultat vorliegt (Abb. 1.1.2e).

$$\left[\begin{aligned} \text{Nach-Test-Odds } \langle T^+ \rangle &= \text{Vor-Test-Odds} * \text{Wahrscheinlichkeitsrate } \langle K^+ | T^+ \rangle \\ \text{Nach-Test-Odds } \langle T^- \rangle &= \text{Vor-Test-Odds} * \text{Wahrscheinlichkeitsrate } \langle K^+ | T^- \rangle \end{aligned} \right]$$

Abbildung 1.1.2e Zusammenhang zwischen Vor-Test-Wahrscheinlichkeit und Nach-Test-Wahrscheinlichkeit.

Eine kleine Hürde stellt hierbei dar, dass diese Berechnung nicht über die Wahrscheinlichkeit, sondern die Odds – einem Parameter aus der Wahrscheinlichkeitstheorie, der auch häufig beim Wetten verwendet wird – führt, was einen weiteren Rechenschritt erfordert (Abb. 1.1.2f).

$$\left[\begin{array}{l} Odds = \frac{Wahrscheinlichkeit}{1-Wahrscheinlichkeit} \\ \\ Wahrscheinlichkeit = \frac{Odds}{1+Odds} \end{array} \right]$$

Abbildung 1.1.2f Zusammenhang zwischen Odds und Wahrscheinlichkeit.

Dieser Rechenschritt kann durch logarithmische Tafeln oder Schieblehren vereinfacht werden [63] (Abb. 1.1.2g).

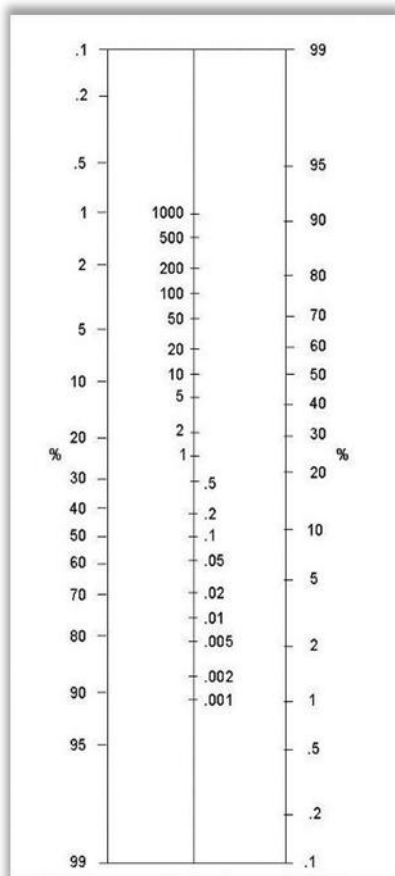


Abbildung 1.1.2g Beispiel für ein Hilfsmittel zur Berechnung der Nach-Test-Wahrscheinlichkeit (zweite Spalte) aus der Vor-Test-Wahrscheinlichkeit (erste Spalte) anhand der Wahrscheinlichkeitsrate (zweite Spalte); Berechnung mittels Anlegen eines Lineals o.ä..

Der Zusammenhang zwischen Vor-Test-Wahrscheinlichkeit und Nach-Test-Wahrscheinlichkeit lässt sich auch folgendermaßen ausdrücken (Abb. 1.1.2h).

$$P(K^+|T^+) = \frac{P(T^+|K^+)P(K^+)}{P(T^+|K^+)P(K^+) + P(T^+|K^-)P(K^-)}$$

$$P(K^+|T^-) = \frac{P(T^+|K^-)P(K^-)}{P(T^+|K^+)P(K^+) + P(T^+|K^-)P(K^-)}$$

Abbildung 1.1.2h Zusammenhang zwischen Vor-Test-Wahrscheinlichkeit und Nach-Test-Wahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von dem Ergebnis der Testmethode.

Die Evaluation einer Diagnosemethode wird mit einem validen Vergleichsmaßstab kontrolliert, dem sogenannten Goldstandard (Referenzstandard). Falls ein solcher Referenzstandard nicht als anerkanntes, diagnostisches Instrument zur Verfügung steht, muss eine alternative Referenz vor Durchführung der Evaluation festgelegt werden. Hierzu kann bspw. die endgültige Diagnose nach Verstreichen eines relevanten Beobachtungszeitraums dienen. Dann lassen sich die erhobenen Daten in einer 2 x 2-Felder-Tafel/Kontingenztafel zusammenfassen (Abb. 1.1.2i).

	Positiver Test T^+	Negativer Test T^-			
Erkrankung vorhanden K^+	Richtig positiv (RP)	Falsch negativ (FN)	Sensitivität (Se)	$P(T^+ K^+)$	$Se = \frac{RP}{RP + FN}$
Erkrankung nicht vorhanden K^-	Falsch positiv (FP)	Richtig negativ (RN)	Spezifität (Sp)	$P(T^- K^-)$	$Sp = \frac{RN}{RN + FP}$
	Positiv prädiktiver Wert (PPV)	Negativ prädiktiver Wert (NPV)			
	$P(K^+ T^+)$	$P(K^- T^-)$			
	$PPV = \frac{RP}{RP + FP}$	$NPV = \frac{RN}{RN + FN}$			

Abbildung 1.1.2i Die 2 x 2-Felder-Tafel bzw. Kontingenztafel.

1.1.3. Schätzgenauigkeit der Prävalenz und Vor-Test-Wahrscheinlichkeit

Um die Vor-Test-Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung zu bestimmen, sind drei Schritte nötig:

1. Aufsuchen der Prävalenz der Erkrankung in der Bevölkerung, bspw. durch Literaturrecherche

2. Angleichen dieser Schätzung an die örtlichen Merkmale der jeweiligen Klinik/Praxis
3. Angleichen der Schätzung an die Merkmale/Risikofaktoren des konkreten Patienten

Auf diesen drei Stufen sind Unwägbarkeiten unvermeidbar, weshalb die Festlegung der Vor-Test-Wahrscheinlichkeit eine Schätzung bleiben muss. Wie stark die Abhängigkeit der prädiktiven Werte – und das ist für das Anwenden der Wahrscheinlichkeitsrate analog zu sehen – von der Prävalenz ist, wird in dem folgenden Beispiel deutlich [182] (Tab. 1.1.3a).

Prävalenz	PPV	NPV
90%	97%	38%
80%	94%	58%
70%	90%	70%
60%	85%	79%
50%	80%	85%
40%	72%	89%
30%	63%	93%
20%	49%	96%
10%	30%	98%

Tabelle 1.1.3a Abhängigkeit des positiv prädiktiven (PPV) und negativ prädiktiven Wertes (NPV) einer ausgewählten Testmethode von der Prävalenz eines Merkmals in einer beispielhaften Studienpopulation [182].

1.1.4. Anwendung der diagnostischen Methode

Der Einsatz einer Diagnosemethode wird erst dann sinnvoll, wenn über die Handlungsalternativen, die bei dem Patienten bestehen, Klarheit besteht. Wenn eine Therapiemöglichkeit besteht, sollte bedacht werden, ob die Testmethode die Entscheidungsfindung überhaupt beeinflussen kann. Liegt bspw. die Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung bereits vor Testdurchführung über dem oberen Schwellenwert („threshold“; Grenzwert der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung, die eine therapeutische Handlung motiviert) oder unterhalb des unteren Schwellenwertes für die Indikation zur Therapie, und ist die Aussagekraft der diagnostischen Methode dann nicht in der Lage, die Wahrscheinlichkeit für die Erkrankung in einen anderen Entscheidungsbereich zu legen, dann sollte die Testdurchführung – da nutzlos – entfallen. Diese Schwellenwerte für eine Therapieentscheidung sollten zudem festgelegt werden bevor das Testverfahren durchgeführt wird (Abb. 1.1.4a); [135].

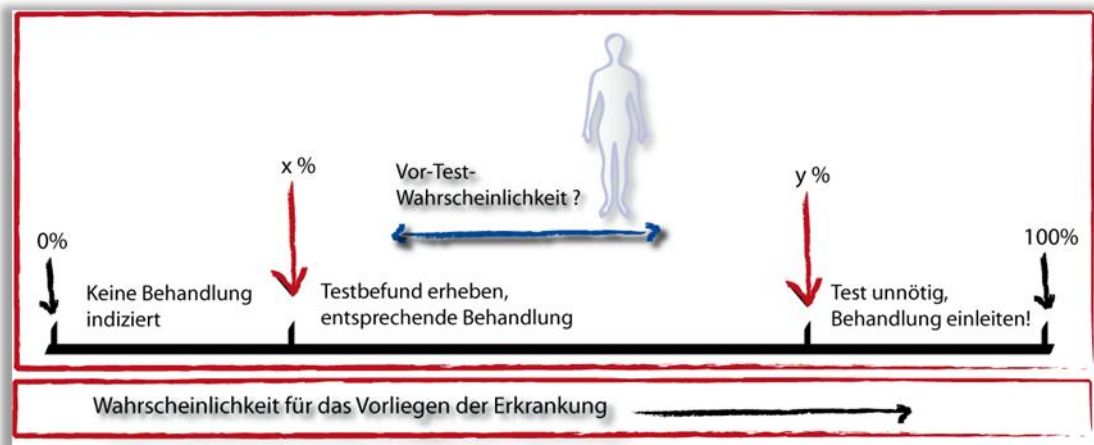


Abbildung 1.1.4a Festlegung der diagnostischen und therapeutischen Schwellenwerte vor Durchführung der diagnostischen Testmethode.

Der Test dient dazu, den Therapieplan zu beeinflussen. Hierzu muss der Test in der Lage sein, die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung aus dem Bereich zwischen $x\%$ bis $y\%$ auf einen Wert oberhalb von y oder unterhalb von x , also jenseits der Schwellenwerte für oder gegen die Indikation zur Therapieeinleitung zu verändern (Abb. 1.1.4a). Wenn die Nach-Test-Wahrscheinlichkeit bei einem negativen Testresultat zwischen 0% und $x\%$ zu liegen kommt ist eine Therapie nicht indiziert. Eine Therapieeinleitung wird jedoch als sinnvoll angesehen, wenn die Wahrscheinlichkeit nach positivem Testergebnis $> y\%$ beträgt (,therapeutic' oder ,action threshold').

1.1.5. Verlässlichkeit / Schätzgenauigkeit der diagnostischen Methode

Die Verlässlichkeit einer Testmethode kann durch systematische oder zufällige Fehler beeinflusst werden, die dem Mechanismus der Krankheit, der Diagnosemethode selbst oder dem diagnosebezogenen Entscheidungsfindungsprozess zuzurechnen sind. Die Evaluation der diagnostischer Methode bedarf daher der Kenntnis möglicher Fehlerquellen, die während des Evaluationsprozesses auftreten können [186].

Grundsätzlich lässt sich zwischen einem ‚Bias‘, also einer Fehlerhaftigkeit des Designs oder der Durchführung einer Studie mit in der Folge falscher Einschätzung des Tests (,index test‘), und einer Variabilität (,variability‘) unterscheiden. Letztere liegt darin begründet, dass Studienpopulationen voneinander abweichen und dass Definitionen der Zielvariable oder ein Testprotokoll unterschiedlich angewandt werden können, so dass verschiedene Untersuchungen des gleichen Testverfahrens zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen (Tab. 1.1.5a).

Fehlerquelle		Einflüsse auf die Schätzung der Nachweisgenauigkeit des Testverfahrens
Studienpopulation		
Demographie/,spectrum bias'	V	Unterschiedliche Studienpopulationen führen zu verschiedenen Schätzungen der Nachweisgenauigkeit des Testverfahrens
Krankheitsschwere	V	Die Schwere der Erkrankung beeinflusst die Schätzungen der Nachweisgenauigkeit des Testverfahrens
Prävalenz/,context bias'	V	Die Prävalenz des überprüften Zielkriteriums in der Prüfgruppe selbst beeinflusst die Evaluation u. a. durch die höhere Erwartung eines positiven Testresultats
Auswahl/,sampling error'	V	Der Auswahlprozess der Population beeinflusst das Schätzergebniss. Die evaluierte Population muss daher der Population entsprechen, in der der Test eingesetzt werden soll
Studien-Protokoll		
Durchführung des Testverfahrens	V	Durchführung von Testverfahren und Referenzstandard müssen in der Evaluation und der klinischen Anwendung vergleichbar sein
Technik des Testverfahrens	V	Technische Unterschiede oder Weiterentwicklungen während des Ablaufes der Evaluation können die Einschätzung des Testverfahrens beeinflussen
Fortschreitende Erkrankung/,progression bias'	B	Ein Zeitintervall zwischen Testverfahren und Referenzstandard kann zu einer unterschiedlichen Ausprägung der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnostik führen
Behandlung der Erkrankung/,treatment paradox'	B	Die Behandlung des überprüften Zielkriteriums während der Studie kann zu einer unterschiedlichen Ausprägung der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnostik führen
Referenzstandard		
Falscher Referenzstandard	B	Ungenügender Referenzstandard oder Wechsel des Referenzstandards während der Evaluation kann zu fehlerhafter Einschätzung des Testverfahrens führen
Auswahl/,partial verification bias'	B	Falls nur eine Auswahl der Population mit dem Referenzstandard untersucht wird, wird das Testverfahren u. U. fehlerhaft eingeschätzt
Interpretation der Ergebnisse		
Entblindete Auswertung/,review bias'	B	Ungeblindete Interpretation der Prüfverfahren (Testverfahren und Referenzstandard) führt u. U. zur Fehleinschätzung
Klinische Vorkenntnisse/,clinical review bias'	B	Die unterschiedliche Kenntnis klinischer Daten bei der Interpretation der Prüfverfahren führt u. U. zur Fehleinschätzung
,Incorporation bias'	B	Die Ergebnisse des Testverfahrens werden zur Diagnosestellung beigezogen
Untersucherabhängigkeit/,observer variability'	V	Intra-Untersucher-Variabilität (der gleiche Untersucher kommt zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu unterschiedlichen Ergebnissen) und Inter-Untersucher-Variabilität (verschiedene Untersucher kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen)
Analyse		
Verfahren mit unklaren Befunden	B	Falls die nicht klar zu kategorisierenden Ergebnisse des Testverfahrens nicht in die Analyse eingeschlossen werden, kann dies u. U. zur Fehleinschätzung des Testverfahrens führen
Schwellenwert/,arbitrary choice of threshold value'	V	Die Wahl des Schwellenwertes für eine Beurteilung des Ergebnisses des Testverfahrens kann die Einschätzung des Testverfahrens beeinflussen
Andere		
Erhebungsfehler/,ascertainment bias'	B	Systematische Verzerrung der Häufigkeit eines Phänomens wegen fehlerhafter Datenerhebung
Erinnerungslücke/,recall bias'	B	Fehlerhafte Datenerhebung z.B. bei Erinnerungslücken in einer retrospektiven Studie

Tabelle 1.1.5a Bias (B) und Variabilität (V) als Fehlerquellen bei der Evaluation eines diagnostischen Testverfahrens [186].

1.1.6. Abhängigkeit der Schätzgenauigkeit der diagnostischen Methode vom Untersucher

1.1.6.1. Intra-Untersucher-Variabilität (*'Intra-observer variability'*)

Eine Intra-Untersucher-Variabilität ergibt sich, wenn unterschiedliche Ergebnisse des gleichen Untersuchungs- bzw. Beobachtungsverfahrens durch den gleichen Untersucher an unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben werden. Sie ist ein Maß für die Abhängigkeit eines klinischen Untersuchungsverfahrens von der momentanen Einschätzung des Untersuchers. Ist die Variabilität hoch, sind die Sensitivität und die Spezifität des Testverfahrens stark von der momentanen Einschätzung eines Untersuchers abhängig.

1.1.6.2. Inter-Untersucher-Variabilität (*'Inter-observer variability'*)

Die Inter-Untersucher-Variabilität ist dadurch charakterisiert, dass unterschiedliche Ergebnisse des gleichen Untersuchungs- bzw. Beobachtungsverfahrens durch verschiedene Untersucher erhoben werden. Sie ist ein Maß für die Abhängigkeit eines klinischen Untersuchungsverfahrens von der Person des Untersuchers. Ist die Variabilität hoch, sind die Sensitivität und die Spezifität des Testverfahrens stark vom jeweiligen Untersucher abhängig.

1.1.7. Minimierung der Fehleranfälligkeit – die STARD-Initiative

In den 80er und 90er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde deutlich, dass die Evaluation rasch in die klinische Anwendung drängender Untersuchungsverfahren häufig mit methodischen Schwächen und unvollständiger Berichterstattung über die angewandte Methodik behaftet war und dadurch die Aussagekraft der jeweiligen Publikation eingeschränkt wurde [105], [142]. Daher ergriff die Arbeitsgruppe ‚Diagnostische und Screening-Methoden‘ (‚Cochrane Diagnostic and Screening Test Methods Working Group‘) des ‚Cochrane Colloquium‘ 1999 die Initiative und entwarf in einem Konsensusverfahren ein Themenprotokoll für die Publikation diagnostischer Verfahren, um die Qualität dieser Berichte zu verbessern und damit eine bessere Bewertung der untersuchten Techniken zu ermöglichen. Es entstanden die ‚Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy‘ (STARD) [31], [32], [162], [164]. Wesentliches Element der Initiative ist eine Richtlinie zum Publizieren über diagnostische Verfahren. U.a. wird ein standardisierter Flow-Chart mit Informationen über den Einschluss der Patienten gefordert und es wird die Berichterstattung anhand einer bestimmten Checkliste empfohlen (Tab. 1.1.7a).

Section and Topic	
TITLE/ ABSTRACT/ KEYWORDS	Identify the article as a study of diagnostic accuracy (MeSH heading ‚sensitivity and specificity‘).
INTRODUCTION	State the research questions or study aims, such as estimating diagnostic accuracy or comparing accuracy between tests or across participant groups.
METHODS	Describe.
Participants	The study population: The inclusion and exclusion criteria, setting and locations where the data were collected.
	Participant recruitment: Was recruitment based on presenting symptoms, results from previous tests, or the fact that the participants had received the index tests or the reference standard?
	Participant sampling: Was the study population a consecutive series of participants defined by the selection criteria in item 3 and 4? If not, specify how participants were further selected.
	Data collection: Was data collection planned before the index test and reference standard were performed (prospective study) or after (retrospective study)?
Test methods	Reference standard and its rationale.
	Technical specifications of material and methods involved including how and when measurements were taken, and/or cite references for index tests and reference standard.
	Definition of and rationale for the units, cutoffs, and/or categories of the results of the index tests and the reference standard.
	Number, training, and expertise of the persons executing and reading the index tests and the reference standard.
	Whether or not the readers of the index tests and reference standard were blind (masked) to the results of the other test and describe any other clinical information available to the readers.
Statistical methods	Methods for calculating or comparing measures of diagnostic accuracy, and the statistical methods used to quantify uncertainty (e.g., 95% confidence intervals).
	Methods for calculating test reproducibility, if done.
RESULTS	Report.
Participants	When study was done, including beginning and ending dates of recruitment.
	Clinical and demographic characteristics of the study population (e.g., age, sex, spectrum of presenting symptoms, comorbidity, current treatments, recruitment centers).
	Number of participants satisfying the criteria for inclusion that did or did not undergo the index tests and/or the reference standard (a flow diagram is strongly recommended).
Test results	Time interval from index tests to reference standard, and any treatment administered between.
	Distribution of severity of disease (define criteria) in those with the target condition; other diagnoses in participants without the target condition.
	A cross tabulation of the results of the index tests (including indeterminate and missing results) by the results of the reference standard; for continuous results, the distribution of the test results.
	Any adverse events from performing the index tests or the reference standard.
Estimates	Estimates of diagnostic accuracy and measures of statistical uncertainty (e.g., 95% confidence intervals).
	How indeterminate results, missing responses, and outliers of the index tests were handled.
	Estimates of variability of diagnostic accuracy between subgroups of participants.
	Estimates of test reproducibility, if done.
DISCUSSION	Discuss the clinical applicability of the study findings.

Tabelle 1.1.7a Die STARD-Checkliste zur Hilfe bei der Publikation von Untersuchungen über diagnostische Testverfahren; aus [31].

Die STARD-Initiative scheint die erwünschte Wirkung nicht zu verfehlen [163]: bspw. ist die Reproduzierbarkeit der damit erreichten Berichtsqualität gegeben [162]. Weitere, vergleichbare ‚assessment tools‘ sind inzwischen entwickelt worden und eine systematische Übersicht identifizierte 91 Modelle [185], die allerdings nicht die gleiche Bedeutung wie die STARD erreicht haben. Eine ähnliche Initiative für die Berichterstattung über randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) sind die CONSORT (‚Consolidated Standards of Reporting Trials‘) [15].

1.2. Die Kapselendoskopie als junge endoskopische Testmethode für den Dünndarm

Die Kapselendoskopie macht die direkte Inspektion der Dünndarmschleimhaut mit einer klinisch einfach anwendbaren Methode möglich [86]. Die Technik ist im Jahr 2000 erstmals in der Anwendung am Menschen vorgestellt worden und ist seit 2001 für den klinischen Einsatz zugelassen [14], [87]. Seither wurde die Hard- und Software der Technik in zahlreichen Versionen weiterentwickelt. Nachdem in den ersten Jahren nur ein Anbieter am Markt war (Given Imaging, Yoqneam, Israel), sind mittlerweile Kapselendoskopie-Systeme von mehreren Anbietern kommerziell verfügbar (PillCam, Given Imaging, Yoqneam, Israel, <http://www.givenimaging.com/>; EndoCapsule, Olympus Europe GmbH, Hamburg, Deutschland, <http://www.olympus-europa.com/endoscopy/>; OMOM, Chongqing Jinshan Science, Beijing, China, <http://www.cgjs.net/>; MiroCam, IntroMedic, Seoul, Korea, <http://www.intromedic.com/>).

Im 20. Jahrhundert wurden zahlreiche Versuche unternommen, endoskopisch den Dünndarm zu untersuchen. Diese Ansätze fanden aber keine breite Akzeptanz, von der Push-Enteroskopie einmal abgesehen, die allerdings nur einen kleinen Teil des Dünndarms einsehen lässt [137], [23]: Mit der sogenannten Sonden-Enteroskopie schaffte man zwar den Zugang zum Dünndarm, der große Aufwand führte aber dazu, dass die Methode weltweit nur in wenigen Zentren eingesetzt wurde [25], [107], [155], [172], [173], zudem waren die Interventionsmöglichkeiten der Methode beschränkt. Somit stand bis zum Jahr 2000 lediglich die intraoperative Enteroskopie zur Darstellung des gesamten Dünndarms zur Verfügung, die allerdings nur für ausgewählte Fällen in Frage kommt, da Aufwand und Komplikationsrisiko besonders zu berücksichtigen sind [30], [35].

Die komfortable Anwendung der Kapselendoskopie geht allerdings damit einher, dass eine therapeutische und interventionelle Möglichkeit mit dieser Technik nicht besteht. Diese Optionen wiederum bietet die Doppelballon- oder Push-and-Pull-Enteroskopie [188], die seit dem Jahr 2003 im klinischen Einsatz ist. Hierbei ist der zeitliche und personelle Aufwand gegenüber der Kapselendoskopie größer. Es ist derzeit ein integrativer Methodengebrauch mit diagnostischem Schwerpunkt bei der Kapselendoskopie und der therapeutischen Anwendung mit der Push-and-Pull-Enteroskopie zu beobachten.

1.3. Aspekte der Patientensicherheit bei Anwendung der Kapselendoskopie in der klinischen Praxis

Bereits wenige Monate, nachdem die Kapselendoskopie verfügbar war, bezogen die Fachgesellschaften zur Durchführung und zum Einsatz der Methode Position. Hierbei standen schon früh Aspekte der Patientensicherheit im Vordergrund. So veröffentlichten die Fachgesellschaften ASGE (American Society for Gastrointestinal Endoscopy) und DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) im Jahr 2002 ihre ersten Positionspapiere zur Kapselendoskopie [77], [149], die in der Folge erneuert wurden [120]. Seither werden eine Obstruktion des Magen-Darm-Traktes, ein elektromedizinisches Implantat, eine Schluckstörung und eine Schwangerschaft allgemein als Kontraindikationen für die Methode angesehen [120].

1.3.1. Retention des Kapselendoskops

In den ersten Jahren der Anwendung zeigte sich, dass Komplikationen selten auftreten. Als häufigste unerwünschte Nebenwirkung wird die Retention des Kapselendoskops angesehen.

Eine Retention wurde mit einem Verbleiben des Endoskops im Körper des Untersuchten für mindestens zwei Wochen definiert [41]. Bei gesunden Probanden wird diese Komplikation praktisch nicht beobachtet. Risikofaktoren für eine Stenose sind neben dem M. Crohn [10] ein chronischer Gebrauch von NSAR und eine vorausgegangene Radiatio mit Bestrahlungsfeld im Abdomen. Bei Patienten mit einem bekannten M. Crohn und einer abdominellen Schmerzsymptomatik ist bspw. mit einer Retention in 10-15 % der Fälle zu rechnen [42]. Aber auch bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Stenose des Darmtraktes tritt ein Ileus sehr selten auf [109], meist pendelt die Kapsel vor der Engstelle hin und her ohne zu impaktieren.

Der Kliniker muss beachten, dass die radiologischen Methoden – das Enteroklysmas des Dünndarms, die Computertomographie und die Kernspintomographie – offensichtlich nicht jede Stenose vorhersagen können [114], [122]. In den Fällen eines erhöhten Risikos für eine Stenose ist daher die Indikation zur Kapselendoskopie stets besonders streng zu stellen, und der Patient muss explizit auf das Risiko einer Kapselretention hingewiesen werden.

Bei einem früheren Kapselmodell, das über mehrere Monate in situ verblieben war, wurde die Desintegration der Kapsel beobachtet [67]. Hingegen ist in anderen Fällen einer Retention die Integrität der Kapsel – auch über Monate – beschrieben worden.

Ist es zu einer Retention der Kapsel gekommen, so kann die Entfernung mit endoskopischen (Bild 1.3.1a) oder mit chirurgischen Mitteln erfolgen.

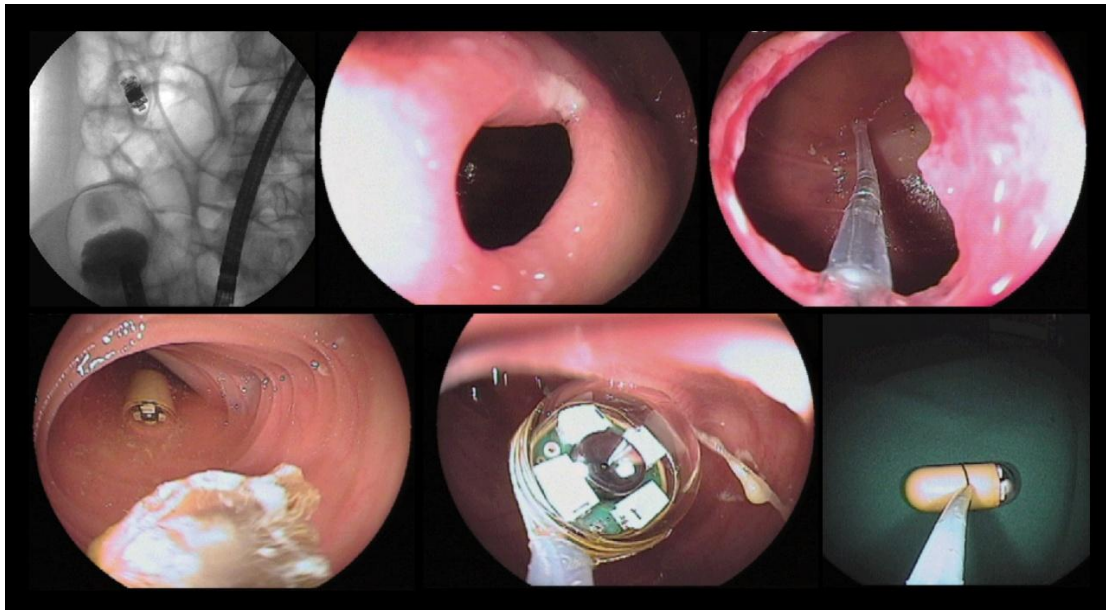


Bild 1.3.1a Entfernung eines proximal einer Crohn-Stenose retinierten und vier Monate zuvor auswärtig gegebenen Kapselendoskops bei einer jungen Patientin mit M. Crohn: Fluoroskopische Darstellung des Kapselendoskops vor der Stenose, die mit dem Endoskop erreicht wird, Dilatation der Stenose mit dem Ballon und Entfernung der Kapsel mit einer Schlinge (von links nach rechts und oben nach unten).

1.3.2. Strategien gegen eine Retention des Kapselendoskops

Damit das Kapselendoskop nicht unvorhergesehen im Körper verbleibt, kann mit einer größenidentischen aber auflösbaren Kapsel – der sog. ‚Patency‘-Kapsel – ein Testdurchlauf vorgenommen werden. Diese Testkapsel ist mit einem RFID („radio frequency identification“) Stift ausgestattet, der von einem Scanner erkannt werden kann. So wird innerhalb der folgenden dreißig Stunden nach Einnahme der Testkapsel entweder die Ausscheidung durch den Patienten bemerkt, oder das Testsystem stellt eine unbeobachtete Ausscheidung in diesem Zeitraum fest; dann sollte das Kapselendoskop unbedenklich gegeben werden können [166]. Kommt es nicht zu einem Ausscheiden der Testkapsel im Testzeitraum, wird ein Auflösen des Lactosekörpers dieses ‚Dummies‘ erwartet und der RFID-Stift sollte seiner geringen Größe wegen jede Stenose passieren [72].

Der Stellenwert dieser ‚Patency‘-Kapsel ist möglicherweise bei Risikopatienten zu sehen, die einer Kapselendoskopie zugeführt werden sollen [98], [160], [165].

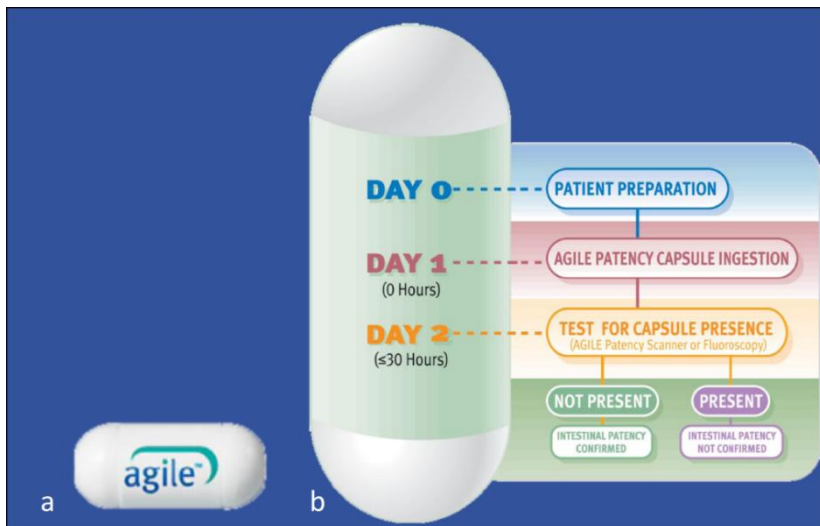


Bild 1.3.2a Das ‚Patency‘-System, mit dem eine für die Kapselendoskopie signifikante Stenose des Magen-Darm-Traktes ausgeschlossen werden soll: (a) aktuelle Patency-Kapsel des Herstellers ‚Given Imaging‘, (b) Ablauf einer Testphase mit der Patency-Kapsel.

1.3.3. Interferenzen des Kapselendoskops mit elektromedizinischen Geräten

Allgemein wurde wegen möglicher Interferenzen der implantierte Herzschrittmacher oder Defibrillator als Kontraindikation für eine Kapselendoskopieuntersuchung angesehen [144], [145]. In mehreren Untersuchungen zeigte sich allerdings, dass die Kapselendoskopie bei Patienten mit Herzschrittmacher [99], [136] und Defibrillator [100] ohne Komplikationen durchzuführen war [21].

1.3.4. Weitere Komplikationen der Kapselendoskopieuntersuchung

Bei einer Schluckstörung kann es zu einer Aspiration der Kapsel kommen [161], [171], eine gastrische Parese kann zu einer inkompletten Aufzeichnung führen. Beide unerwünschten Ereignisse können – falls sie vorhergesehen werden – durch eine gastroscopisch geführte Platzierung der Kapsel in den Dünndarm mittels Trägersystem umgangen werden [40], [84], [85], [102], [175].

1.3.5. Berücksichtigung von Komplikationen in der Studienplanung

Erwägungen zur Patientensicherheit haben die Planung der hier vorgestellten Untersuchungen vom Beginn der Studienkonzeption an als wesentliches Element begleitet. Es erfolgte im Austausch mit der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität in allen Fällen eine Begründung für die Untersuchung am Menschen, eine Nutzen-Risiko-Überlegung und die Aufnahme der möglichen Komplikationen in die schriftliche Aufklärung und das Aufklärungsgespräch des Patienten.

2. Zielstellung

Die im Rahmen dieser Habilitationsarbeit vorgestellten Untersuchungen beschäftigen sich mit der Evaluation der Kapselendoskopie.

Verschiedene klinische Fragestellungen wurden untersucht:

- Vorbereitung des Patienten zur Kapselendoskopie:
 - Ist durch die prädiagnostische Gabe von Simethicon eine Verbesserung der endoskopischen Sicht während der Kapselendoskopieuntersuchung zu erzielen?
- Diagnostischer Stellenwert der Kapselendoskopie in den folgenden Indikationsgebieten:
 - Verdacht auf eine mittlere intestinale Blutung: Welchen Einfluss besitzt die diagnostische Kapselendoskopie auf das therapeutische Management und das Blutungsrezidiv bei Patienten mit einer vermuteten mittleren intestinalen Blutung?
 - Verdacht auf einen M. Crohn des Dünndarms: Wie stellt sich die Nachweisgenauigkeit der Kapselendoskopie in der Detektion eines M. Crohn des Dünndarms im intra-individuellen Vergleich mit der Magnetresonanztomographie und dem Röntgen-Enteroklysma dar?
 - Verdacht auf eine Dünndarm-Metastase bei Patienten mit einem Malignen Melanom: Wie häufig tritt eine Metastase des Dünndarms beim Malignen Melanom auf und ist durch die Kapselendoskopie zu detektieren, und welche therapeutischen Maßnahmen resultieren aus diesem Befund?
- Stellenwert der Kapselendoskopie im Vergleich zu konkurrierenden endoskopischen Methoden:
 - Wie ist die Kapselendoskopie in der klinischen Anwendung im Vergleich mit der Ballonenteroskopie bei der mittleren intestinalen Blutung zu positionieren?
- Sicherheit der Methode im klinischen Einsatz.

Diese Untersuchungen erfolgten mit der generellen Zielstellung, Ergebnisse in einer für den klinischen Alltag anwendbaren Form zu erbringen.

3. Patienten und Methodik

3.1. Allgemeine Erwägungen zur Methodik

In die vorliegende Arbeit wurden Patienten prospektiv oder retrospektiv in kontrollierte Untersuchungen aufgenommen. Die Patienten wurden in einem zeitlich befristeten Rahmen in die jeweilige Evaluationsstudie aufgenommen. Alle Patienten gaben eine schriftliche Einwilligung nach ausführlicher Aufklärung durch einen Arzt in die Durchführung der Kapselendoskopieuntersuchung. Bei prospektiven Studien erfolgte die Einwilligung in die Studie vor Einschluss in die Untersuchung. Die jeweiligen Studienprotokolle waren vor Studienbeginn von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität positiv beschieden worden.

Die Studienpopulationen, die Schwere der festzustellenden Erkrankung und die Prävalenz des überprüften Zielkriteriums in der Prüfgruppe sind in den jeweiligen Untersuchungsprotokollen detailliert beschrieben worden. Die Studienpopulation wurde entsprechend der Patientenzielgruppe, in der die Untersuchungsmethode voraussichtlich eingesetzt wird, ausgewählt. Ein- und Ausschlusskriterien wurden vor Beginn des Evaluationsprozesses definiert. Das Zielkriterium wurde eindeutig festgelegt. Falls möglich, wurde eine Verlaufsbeobachtung zur Absicherung der Ergebnisse an die jeweilige Untersuchung angeschlossen.

Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter wurde eine Kapselendoskopie nur in den ersten 12 Tagen post menstruationem durchgeführt, oder eine Schwangerschaft wurde vor der Untersuchung ausgeschlossen.

3.2. Das Testverfahren: die Kapselendoskopie

Das eingesetzte Kapselendoskop (M2A[®] Kapsel, PillCam SB[™] und PillCam SB 2[™]; Given Imaging, Yoqneam, Israel; <http://www.givenimaging.com>; Bild 3.2a) misst 11 x 26 mm, ist 4 g schwer und sendet in der Standardausführung zwei Bilder pro Sekunde an einen Datenrekorder, den der Patient an einem Gürtel trägt. Es werden in etwa acht Stunden mehr als 50.000 Bilder angefertigt, die später an einem Computer ausgewertet werden können. Die Auflösung der Kapsel beträgt etwa 0,1 mm bei einer Vergrößerung von 1 : 8. Die Videobilder werden in einer Matrix von 256 x 256 Pixel (PillCam SB[™]) bzw. 576 x 576 Pixel (PillCam SB 2[™]) wiedergegeben (Bild 3.2b). Die Kapsel wird durch die Peristaltik des Darmes voran bewegt und auf natürlichem Weg ausgeschieden.

Während der Jahre der Anwendung der Kapselendoskopie im Universitätsklinikum Halle wurde die technische Ausstattung der Kapselendoskopie-Einheit in mehreren Schritten neu ausgestattet, entsprechend den auf dem Markt verfügbaren Systementwicklungen. So wurde eine Umrüstung des Auswertungssystems von der Software ‚Rapid 2‘ auf ‚Rapid 3‘ und später ‚Rapid 4‘ sowie ‚Rapid 5‘

vorgenommen, zudem wurden Anfang 2006 die Datenrekorder von DataRecorder 1 auf DataRecorder 2 umgerüstet. Als Kapselendoskope wurden zunächst die M2A[®] Kapsel, dann die PillCam SB[™] und zuletzt die PillCam SB 2[™] benutzt.

Während des Ablaufs der in diese Habilitationsschrift einbezogenen Untersuchungen kam ausschließlich die jeweils gleiche Hardware- und Software-Version zum Einsatz, so dass alle an der gleichen Untersuchung teilnehmenden Patienten mit dem gleichen System untersucht wurden und somit eine Vergleichbarkeit sichergestellt war.



Bild 3.2a PillCam SB 2[™] und PillCam SB[™] der Firma Given Imaging.



Bild 3.2b Beispiele für Normalbefunde in der Kapselendoskopie.

3.3. Methodik der durchgeführten Untersuchungen im Einzelnen

3.3.1. Methodik ‚Vorbereitung des Patienten zur Kapselendoskopie‘

Wir führten eine einfach-verblindete, randomisierte Studie durch, um die Wirkung einer prä-diagnostischen Gabe von Simethicon auf die Beurteilbarkeit der Kapselendoskopie-Untersuchung zu ermitteln [5]. Eingeschlossen werden konnten Patienten, die aus klinischen Erwägungen die Indikation zu einer Dünndarmdiagnostik mit der Kapselendoskopie aufwiesen. Wir verglichen eine Gruppe von 18 konsekutiv mit der Kapselendoskopie untersuchten Patienten, die ca. 20 Minuten vor dieser Untersuchung eine Gabe von 80 mg Simethicon erhielten mit einer Gruppe von 18 konsekutiven Patienten, die diese Vorbereitung nicht erhielten. Zielkriterium war das Ausmaß der Sichtbehinderung durch Darmgas. Zwei verblindete Untersucher beurteilten unabhängig voneinander jeweils einen Darmabschnitt des proximalen Jejunums (Darmsegment A) und distalen Ileums (Darmsegment B) anhand eines Kapselendoskopie-Videos. Die Videos wurden den Untersuchern in zufälliger Reihenfolge vorgelegt.

Als Zielkriterium diente eine empirisch entwickelte, ordinalskalierte Graduierung der endoskopischen Beurteilbarkeit der Mukosa (Tabelle 3.3.1a; vgl. Bild 4.1a), als Kontrolle wurde ein Inter-Untersucher-Vergleich durchgeführt.

Grad	Interpretation
Grad 0	Keine Gasbläschen intraluminal nachweisbar
Grad 1	Einige wenige Gasbläschen im Lumen, keine Beeinträchtigung der Beurteilbarkeit
Grad 2	Erhöhter Anteil von Gasbläschen im Lumen, mäßige Beeinträchtigung der Beurteilbarkeit
Grad 3	Die Beurteilbarkeit der Dünndarmmukosa ist durch den hohen Anteil an Darmgasbläschen im Lumen erheblich beeinträchtigt

Tabelle 3.3.1a Zielkriterium: Beurteilung der Dünndarmmukosa.

3.3.2. Statistische Analyse ‚Vorbereitung des Patienten zur Kapselendoskopie‘

‚Fisher’s exact‘-Test wurde mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ für kategoriale Variablen und Spearmans Rangsummentest zur Bestimmung der Inter-Untersucher-Übereinstimmung verwendet. Zufallskorrigierte Indizes wurden als Kappa-Statistik zum Vergleich dichotomer Zielkriterien (Grad 0 und 1 gegen Grad 2 und 3) genutzt. Es wurde WinStat 3.1® für MS Windows™ (Kalmia Co. Inc., Cambridge, Mass., USA) eingesetzt.

3.3.3. Methodik ‚Diagnosestellung bei der mittleren intestinalen Blutung‘

Es wurde eine Längsschnittuntersuchung bei Patienten mit einer vermuteten mittleren intestinalen Blutung durchgeführt, um den Einfluss der Diagnosestellung mit der Kapselendoskopie auf die therapeutischen Maßnahmen und die Prognose des Patienten zu untersuchen [12]. Alle Patienten, die zwischen Dezember 2001 und Dezember 2004 in einem der fünf Studienzentren (Voigtlandklinikum Plauen, Medizinische Klinik Dresden-Friedrichsstadt, Klinikum Dessau, Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinikum Halle) mit der Kapselendoskopie untersucht worden sind, konnten an der Studie teilnehmen. Eingeschlossen wurden Patienten mit dem Verdacht auf eine mittlere intestinale Blutung, der auf einer entsprechenden klinischen Symptomatik basierte. Eine ÖGD (Ösophagogastroduodenoskopie) und Koloskopie mussten einen negativen oder einen für die klinische Symptomatik unzureichenden Befund erbracht haben.

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte zwischen Januar und März 2005 für den Zeitraum einer Kapselendoskopie-Untersuchung zwischen Dezember 2001 bis Dezember 2004. Als Zielkriterien wurden die therapeutische Konsequenz aus einem Befund, der mit der Kapselendoskopie erhoben wurde, und das Blutungsrezidiv während des Follow-up gewählt. Um eine objektive Bewertung zu erreichen, wurde als Endpunkt für die statistische Analyse die Wiederaufnahme in ein Krankenhaus aufgrund einer Rezidivblutung gewählt. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung war die interventionelle Ballonenteroskopie in den Studienzentren noch nicht allgemein verfügbar.

3.3.4. Statistische Analyse ‚Diagnosestellung bei der mittleren intestinalen Blutung‘

Die statistische Bewertung erfolgte mit ‚Fisher’s exact‘-Test für kategoriale Variablen und mit dem Student t- und Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ definiert. Das relative Risiko (RR) wurde zum Vergleich von Risikogruppen berechnet. Für das Zielkriterium Krankenhauseinweisung wegen einer Rezidivblutung während des Follow-up wurde eine schrittweise, logistische Regressionsanalyse durchgeführt (eingeschlossene Variablen: Diagnose, therapeutische Intervention, Medikation, Geschlecht, Alter, vorangegangene Blutungsereignisse, Blutungsklasse okkult vs. overt, Hämatokrit).

3.3.5. Methodik ‚Diagnosestellung eines M. Crohn des Dünndarms‘

Wir führten eine prospektive Untersuchung mit dem intra-individuellen Vergleich der MRT und des Enteroklysmas mit der Kapselendoskopie bei Patienten mit vermutetem oder bekanntem M. Crohn durch [10]. Alle Patienten mit dem klinischen Verdacht auf einen M. Crohn wurden mit dem abdominellen Ultraschall, einer Gastroskopie und Ileo-Koloskopie untersucht. In allen Fällen, in

denen auf der Basis dieser Diagnostik die Diagnose M. Crohn nicht gestellt werden konnte, oder – falls ein M. Crohn bereits vorbekannt war – sich das klinische Beschwerdebild nicht mit den erhobenen Befunden in Übereinstimmung bringen ließ, wurde den Patienten eine Teilnahme an der Studie angeboten. Zum Ausschluss einer Stenose des Darmes wurden vor der Kapselendoskopie die MRT und das Röntgen-Enteroklysma durchgeführt.

3.3.6. Statistische Analyse ‚Diagnosestellung eines M. Crohn des Dünndarms‘

Kontinuierliche Variable wurden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung angegeben, kategoriale Variable als Prozent. Letztere wurden mit ‚Fisher’s exact‘-Test verglichen. Ein p-Wert von kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Der ‚Wilcoxon‘-Test wurde zum Vergleich der Patientenakzeptanz der untersuchten Methoden eingesetzt. ‚McNemar’s‘-Test wurde für die Überprüfung der In Inter-Untersucher-Übereinstimmung herangezogen und der zufallskorrigierte Index (Kappa Statistik) in diesem Fall angegeben. Es wurde die Software WinStat 3.1® für MS Excel™, Version 2003.1 (Robert K. Fitch Software, Deutschland) eingesetzt.

3.3.7. Methodik ‚Nachweis von Dünndarmmetastasen eines Malignen Melanoms‘

In einer prospektiven Studie untersuchten wir Patienten mit einem Melanom dahingehend, ob Dünndarmmetastasen aufgetreten waren [7]. Patienten mit einem histologisch gesicherten Malignen Melanom wurde die Teilnahme an der Studie angeboten. Es wurden Patienten in drei Studienzentren rekrutiert (Charité Universitätsmedizin Berlin, Martin-Luther-Universität Halle, Universitätsklinikum der Karl-Ruprecht-Universität Heidelberg). Um den Einsatz der Ressourcen ethisch und ökonomisch vertretbar zu gestalten, wurde die Patientengruppe in zwei Studienarme geteilt: Im Melanom-Stadium I-III nach dem ‚American Joint Committee on Cancer‘ (AJCC) [19] wurde eine Kapselendoskopie-Untersuchung zum Nachweis von Dünndarmmetastasen bei hinweisender klinischer Symptomatik durchgeführt (Gruppe A), im Fall des AJCC-Stadiums IV erfolgte die Kapselendoskopie unabhängig von dieser klinischen Symptomatik (Gruppe B). Diese Unterscheidung wurde gewählt, da aufgrund der vorliegenden Literatur eine unterschiedliche Häufigkeit der Metastasierung in Abhängigkeit von dem Tumorstadium erwartet werden musste: So war die endoskopische Untersuchung aller Patienten in der Gruppe A mit der Kapselendoskopie ethisch und ökonomisch nicht zu vertreten und es musste daher eine Auswahl erfolgen.

Hierzu wurde folgendes Kriterium erarbeitet: Bei Vorliegen eines positiven Testes auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT – ‚fecal occult blood test‘) des Stuhls bei dem Patienten (dreifache FOBT-Testung mit mindestens einmalig positivem Testergebnis) wurde eine endoskopische Diagnostik unter Einschluss einer Gastroskopie, einer Koloskopie und einer Kapselendoskopie empfohlen. Zusätzlich wurde bei

den Patienten der Hämatokrit bestimmt. Falls eine Anämie vorlag und keine Ursache für die Anämie bekannt war, wurde dem Patienten ebenfalls eine endoskopische Abklärung zum Ausschluss einer intestinalen Blutungsquelle bzw. einer intestinalen Melanom-Metastase empfohlen.

Wenn die Diagnose einer Melanom-Metastase des Dünndarms in der Kapselendoskopie gestellt wurde, wurde eine für den individuellen Patienten geeignete therapeutische Strategie im interdisziplinären Konsens von Dermatologie, Gastroenterologie und Chirurgie entwickelt und mit dem Patienten diskutiert und besprochen. Im Regelfall wurde eine histologische Sicherung der Diagnose versucht und in Abhängigkeit von dem klinischen Zustand des Patienten eine Resektion angestrebt, falls nachweisbare Läsionen komplett zu entfernen waren.

3.3.8. Statistische Analyse ‚Nachweis von Dünndarmmetastasen eines Malignen Melanoms‘

Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische Studie zur Bewertung eines neuen diagnostischen Konzepts im Rahmen einer Pilotstudie. Unter dem vorgestellten prospektiven Ansatz existieren bisher keine systematischen Daten. Daher konnte der diagnostische Zugewinn mit der Kapselendoskopie vorab nicht berechnet werden, und eine Fallzahlberechnung war nicht möglich. Geplant war ein ‚Screening‘ von 250 Patienten in der Gruppe A; es wurde bei etwa 10 % der Patienten eine klinische Symptomatik im oben beschriebenen Sinn erwartet, wovon der überwiegende Teil der Patienten eine Dünndarmmetastase aufweisen könnte. Daher wurden mindestens 25 Kapselendoskopie-Untersuchungen in der Gruppe A geplant. In der Gruppe B wurde der zu erwartende Befund einer Metastase des Dünndarms auf etwa 30-40 % geschätzt, eine Untersuchung mit der Kapselendoskopie sollte daher bei mindestens 25 Patienten erfolgen. Als Befundkontrolle diente eine endoskopisch entnommene Biopsie oder das chirurgische Resektionspräparat, oder falls diese Kontrollen nicht möglich waren, eine klinische Verlaufskontrolle des Patienten. Die statistische Analyse bestand damit aus deskriptiven Daten, Patientendaten und Häufigkeitsangaben. Eine Auswertung umfasst die Häufigkeit von klinischen Symptomen bei Malignem Melanom im Stadium I-IV, die durch die ‚Screening‘-Untersuchung erhoben wurde. Darüber hinaus stellten sich die therapeutischen Konsequenzen und die Verlaufsbeobachtung der Patienten der Auswertung.

Zur Prüfung des Vorliegens prädiktiver Faktoren für das Auftreten einer Dünndarmmetastase wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, in die die Variablen des AJCC-Stadiums, das Geschlecht und Alter des Patienten, der Karnowsky-Index, der Befund des fäkalen Bluttests und der Hämatokrit einfließen, in einer weiteren Analyse wurde der prädiktive Wert des S-100 bestimmt

(schrittweise, rückwärtsgerichtete Regressionsanalyse; SPSS® Inc., Chicago, Illinois, USA und BiAS® für Windows™, Version 8.3.8, Epsilon Verlag, Frankfurt am Main, Deutschland).

3.3.9. Methodik ‚Behandlungsmodell für die mittlere intestinale Blutung‘

Es wurde eine Analyse der Kosten bei der mittleren intestinalen Blutung im Methodenvergleich der Kapselendoskopie und der Doppelballonenteroskopie durchgeführt mit dem Ziel einer Kostenminimierung [11]. Alle Untersuchungen, die zwischen Januar 2006 und Dezember 2007 mit der Kapselendoskopie und/oder der Doppelballonenteroskopie in einem der zwei Studienzentren (Allgemeines Krankenhaus Celle, Universitätsklinik für Innere Medizin I der Martin-Luther-Universität Halle) zur Abklärung einer vermuteten mittleren intestinalen Blutung durchgeführt worden waren, wurden in die retrospektive Analyse einbezogen.

Es wurde die Hypothese zugrundegelegt, dass die Diagnosestrategie bei dem Verdacht auf eine mittlere intestinale Blutung in erster Linie auf endoskopischen Methoden (Dünndarmendoskopie) basiert. Die Diagnosestellung erfolgt dabei entlang einem von mehreren möglichen Diagnosepfaden, der vom klinisch erfahrenen Arzt empfohlen wird. Falls eine Diagnose zu stellen ist, resultiert in der Regel eine Indikation zur Therapie. Zwei endoskopische Methoden konkurrieren um den Einsatz zur Diagnosestellung: die Kapselendoskopie und die Doppelballonenteroskopie; Abb. 3.3.9a.

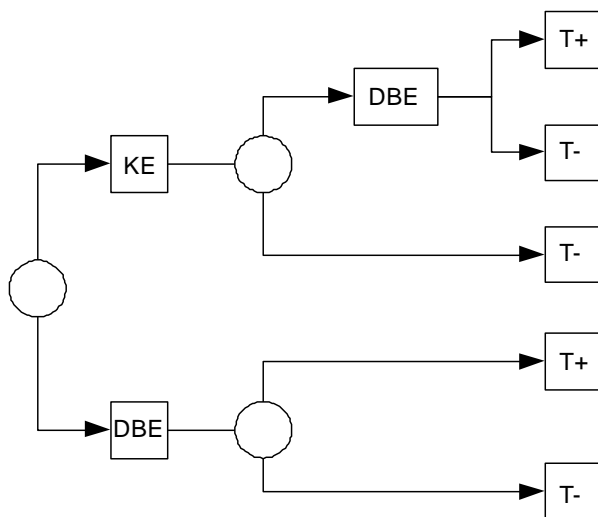


Schaubild 3.3.9a Entscheidungsbaum zur Analyse des Behandlungsablaufs; KE – Kapselendoskopie; DBE – Doppelballonenteroskopie; T+ – Therapie erfolgt, T- – keine Therapie erfolgt.

3.3.10. Kostenanalyse und Statistik ‚Behandlungsmodell für die mittlere intestinale Blutung‘

Es erfolgte eine Kostenanalyse unter dem Gesichtspunkt der internen Kosten (auf das Krankenhaus bezogen) und bezogen auf den Kostenträger im Gesundheitswesen (externer Bezug).

Für eine stationäre Behandlung im deutschen DRG-System wird unter der Voraussetzung einer ICD-10 K92.2 (intestinale Blutung) und der Prozedur nach OPS-2008 1-63a (Kapselendoskopie) eine Vergütung von 2076,40 erzielt (alle Angaben in €), bei der Prozedur 1-636.1 (Doppelballonenteroskopie) wird 3047,90 erreicht (DRG: G46C; <http://drg.uni-muenster.de/de/webgroup/m.webgroup.php>; access 22.03.2008). Werden beide Untersuchungen oder andere endoskopische Untersuchungen zusätzlich durchgeführt, wird nach DRG 2008 keine über 3047,90 hinausgehende Vergütung erzielt.

Die internen Kosten belaufen sich wie folgt: das Kapselendoskop kostet 600, der Aufwand an Personal kann mit 250 angenommen werden (ein Arzt zwei Stunden, eine Schwester eine Stunde), damit kostet eine Kapselendoskopieuntersuchung 815. Die Software und Hardware des Kapselendoskopiesystems ist in einigen Zentren Bestandteil des Vertrags mit dem Hersteller (Variante B in Tab. 3.3.10a). Sollte dies nicht der Fall sein, wird eine jährliche Wartungsgebühr von 500 und eine Abschreibung (linear, 5 Jahre, keine Verzinsung) von 2500 veranschlagt (Anschaffung 12.500).

Ein Doppelballonenteroskop wird mit etwa 40.000 in Rechnung gestellt; der entsprechende Videoprozessor wird in der Regel bereits verfügbar sein. Zusätzlich sind 10.000 für die Ballonkontrolleinheit berechnet. Damit entstehen Abschreibungskosten von jährlich 10.000 (linear, 5 Jahre, keine Verzinsung). Unterhaltungskosten belaufen sich auf 2500 pro Jahr, diese können je nach Vertrag mit dem Hersteller unterschiedlich ausfallen und werden daher in Variante C mit 1000 angenommen. Laufende Kosten sind: Übertubus (159), Schlauchsystem (40), Ballons (40), Anästhesie (50). Der Personalaufwand pro Untersuchung (120 Minuten, ein Arzt, zwei Schwestern; Vor- und Nachbereitungszeit 30 Minuten für eine Schwester) beläuft sich auf 450.

Eine Analyse wurde für die folgenden prozeduralen Kosten bzw. Einflussfaktoren durchgeführt: Personalaufwand für Kapselendoskopie und Doppelballonenteroskopie, Unterhaltskosten für Doppelballonenteroskopie und Abschreibungskosten für die Kapselendoskopie (Tab. 3.3.10a).

	Variante A		Variante B (Service für KE eingeschlossen)		Variant C (Unterhalt für DBE teilweise eingeschlossen)	
	KE	DBE	KE	DBE	KE	DBE
Personalkosten	250	450	250	450	250	450
Material	600	280	600	280	600	280
Variable Kosten	850	730	850	730	850	730
Unterhaltungskosten	500	2500	0	2500	500	1000
Abschreibung (linear, 5 Jahre, keine Verzinsung)	2500	10000	0	10000	2500	10000
Feste Kosten	3000	12500	0	12500	3000	11000

Tabelle 3.3.10a Kosten der Kapselendoskopie (KE) und der Doppelballonenteroskopie (DBE) und Variationen im Rahmen der Sensitivitätsanalyse (Angaben in €).

Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Mittelwert und der Standardabweichung angegeben, kategoriale Variablen als Prozent. Eine logistische Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um einen Einfluss folgender Faktoren auf die Bevorzugung der Kapselendoskopie oder der Doppelballonenteroskopie als zuerst eingesetzte Methode schließen lässt: Hämoglobin bei Aufnahme, Alter, Geschlecht, okkulte vs. overte Blutung.

Die Analyse erfolgte unter Zuhilfenahme von MS® Excel 2007, Microsoft Corporation, USA und BiAS® für Windows™, Version 8.3.8, Epsilon Verlag, Frankfurt am Main, Deutschland.

3.4. Besondere methodische Aspekte der Patientensicherheit

Die Ausscheidung des Kapselendoskops wurde bei den durchgeführten Untersuchungen durch eine Selbstkontrolle des Patienten sichergestellt. Wurde die Kapsel nicht innerhalb von 72 Stunden beim Toilettengang bemerkt, informierte der Patient den behandelnden Arzt hierüber. In der Regel wurde dann eine Röntgen-Abdomen-Aufnahme angefertigt, um die unbemerkte Ausscheidung zu dokumentieren. Im Falle einer Kapselretention wurden geeignete Maßnahmen im internistisch-chirurgischen Konsens erwogen, mit dem Patienten besprochen und durchgeführt. Dies konnte die Einleitung einer anti-inflammatorischen Therapie bei Patienten mit M. Crohn oder eine endoskopische oder chirurgische Intervention zur Entfernung der Kapsel sein.

Besonderes Augenmerk war bei den Patienten angebracht, bei denen die Kapsel zum Ende der Aufzeichnungszeit das Coecum noch nicht erreicht hatte. In diesen Fällen erfolgte ein aktives Nachfragen des behandelnden Arztes bei dem Patienten nach dem Verbleib der Kapsel. Weitere Maßnahmen wurden dann analog zum gerade beschriebenen Vorgehen ergriffen. Falls Beschwerden nach Einnahme der Kapsel auftraten, erfolgte ebenfalls eine sofortige Benachrichtigung des behandelnden Arztes und geeignete Maßnahmen (s.o.) konnten ergriffen werden.

Die Sicherheit des Kapselendoskopie-Systems in der Anwendung am Menschen ist zudem durch die CE-Zertifizierung dokumentiert; es handelt sich um ein entsprechend der ‚Medical Devices Directive 93/42/EEC‘ in der Europäischen Gemeinschaft zugelassenes Produkt*.

* http://eur-lex.europa.eu/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=de&numdoc=31993L0042&model=guichett;
Access: 27.12.2007.

3.5. Besondere Gesichtspunkte bei der statistischen Analyse

Die Kapselendoskopie hatte zum Zeitpunkt der Einführung als Verfahren der Dünndarmdiagnostik keinen validen Vergleichsmaßstab, dem sie gegenübergestellt werden konnte. Bereits früh wurde klar, dass die radiologischen Verfahren der Methode im Nachweis von Veränderungen der Dünndarmmukosa nicht als Goldstandard dienen können, da mit der endoskopischen Methode Befunde erhoben werden, die methodenbedingt bspw. eine Röntgen-Enteroklysma-Untersuchung nicht feststellen kann. Allerdings werden mit der Kapselendoskopie manchmal Befunde erhoben, deren Relevanz für die Behandlung eines Patienten offen bleibt. Die Methode kann ein Spektrum von Befunden erheben, das sich von der Normvariante über eine unbedeutende Veränderung bis hin zur klar pathologischen Läsion erstrecken kann. Oder anders ausgedrückt: Der endoskopische Normalbefund im Dünndarm war dem klinisch tätigen Arzt anfangs schlicht nicht bekannt [119].

Wenn ein etablierter Referenzstandard fehlt, ist jedoch ein Grundsatz der evidenzbasierten Medizin für die Evaluation eines diagnostischen Testverfahrens gefährdet [150], [168]. Das bedeute, dass Merkmale wie die Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte oder Wahrscheinlichkeitsraten nicht auf hergebrachte Weise festzustellen sind. Als Maß für die Güte der Methode wurde daher häufig das Inkrement an pathologisch eingeschätzten Befunden berichtet und mit den Ergebnissen anderer diagnostischer Verfahren verglichen („additional yield“). Diesem Vorgehen innewohnende Limitationen sind offensichtlich (vgl. Abb. 1.1.5a): Durch Fehler in der Auswahl („sampling error“ und „partial verification bias“) und in der Interpretation der Ergebnisse („review bias“, „clinical review bias“ und „incorporation bias“) kann ein erheblicher Bias auftreten. Studien, die eine möglichst hohe Validität anstrebten, nahmen daher einen ausreichende langen Nachbeobachtungszeitraum als Kontrolle des eingesetzten Referenzstandards hinzu und schlossen ggf. Verlaufsuntersuchungen an.

Seit die Ballonenteroskopie verfügbar ist, sollten diese Beschränkungen überwunden sein und ein endoskopischer Vergleichsmaßstab verfügbar sein. In der Praxis erweist sich allerdings, dass der Aufwand einer direkten Vergleichsstudie von Ballonenteroskopie und Kapselendoskopie oftmals gescheut wird.

4. Ergebnisse

4.1. Vorbereitung des Patienten als Beispiel für die Inter-Untersucher-Variabilität der Methode

Studienziel	Nachweis einer Verbesserung der endoskopischen Sicht bei der Kapselendoskopieuntersuchung durch die prä-diagnostische Gabe von Simethicon
Einschlusskriterium	Patienten mit einer Indikation zur Kapselendoskopie bei entsprechender klinischer Fragestellung
Ausschlusskriterien	Allgemeine Kontraindikationen für eine Kapselendoskopie-Untersuchung
Patientenauswahl	Konsekutiver Einschluss der Patienten, post-hoc randomisiert
Zeitraum	Kapselendoskopieuntersuchungen im Jahr 2002
Datenerhebung	Verblindete Auswertung von Untersuchungsvideos durch zwei unabhängige Untersucher, Kontrolle durch die Inter-Untersucher-Variabilität
Zielkriterium	Beurteilung der Dünndarmmukosa anhand der Sichtbehinderung durch Darmgasbläschen entsprechend einer empirischen, ordinalskalierten Graduierung

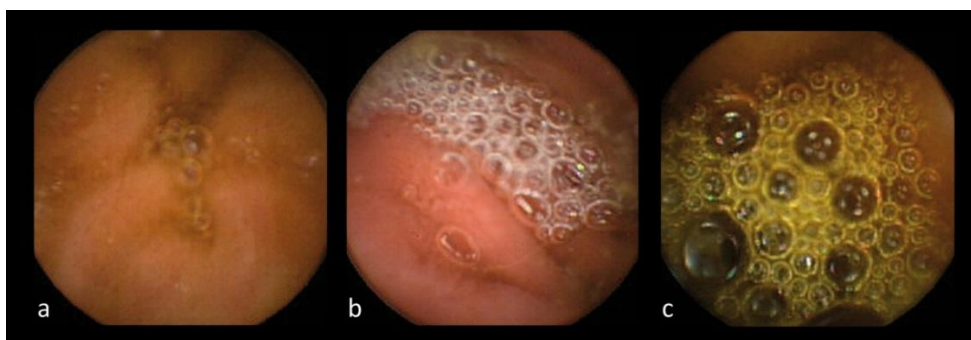


Bild 4.1a Graduierung der Sichtbehinderung durch Darmgas in der Kapselendoskopieuntersuchung: Sichtbehinderung (a) Grad 1, (b) Grad 2 und (c) Grad 3.

4.1.1. Einführung ‚Vorbereitung des Patienten zur Kapselendoskopie‘

Es ist bekannt, dass zur Vorbereitung einer Gastroskopie und einer Koloskopie die Gabe von Simethicon die Sicht des Untersuchers verbessern und die Vorbereitung angenehmer machen kann [26], [91], [97], [117], [157]. Diese Wirkung beruht auf der Eigenschaft des Medikaments als Detergenz. Daher werden Darmgasbläschen, die intraluminal die Sicht verlegen, aufgelöst.

Wir untersuchten in einer einfach-verblindeten, post-hoc randomisierten Studie welche Wirkung die prä-diagnostische Gabe von Simethicon auf die Beurteilbarkeit der Kapselendoskopieuntersuchung

hat [5]. Als Zielkriterium diente eine empirisch entwickelte, ordinalskalierte Graduierung der endoskopischen Beurteilbarkeit der Mukosa (Tab. 3.3.1a, Bild 4.1a), als Kontrolle wurde ein Inter-Untersucher-Vergleich durchgeführt.

4.1.2. Ergebnisse ‚Vorbereitung des Patienten zur Kapselendoskopie‘

In die Studie wurden 36 Patienten eingeschlossen, die eine Kapselendoskopie-Untersuchung wegen einer klinischen Indikationen erhalten haben (Tab. 4.1.2a).

Patientengruppe	Gruppe 1	Gruppe 2	Signifikanz
	(n = 18)	(n = 18)	
Geschlecht (w/m)	(6/12)	(14/4)	p = 0,007
Alter (Median, Spannweite in Jahren)	45 (19-80)	48 (18-70)	NS
Indikation zur Kapselendoskopie (n/%)			
Vermutete Dünndarmblutung	11	6	NS
Vermuteter M. Crohn	5	10	NS
Vermuteter Dünndarmtumor	1	1	NS
Refraktäre Sprue	0	1	NS
Familiäre adenomatöse Polyposis coli	1	0	NS

Tabelle 4.1.2a Patientengruppen und Indikation zur Kapselendoskopie (n = 36; NS – statistisch nicht signifikant).

Die Untersucher fanden in allen Kapselendoskopie-Untersuchungen, unabhängig von der Vorbereitung, eine durchschnittliche Minderung der Darmsicht (Grad 2 und 3) in 53 % (Untersucher 1) bzw. 42 % (Untersucher 2) im Darmsegment A und von 45 % (Untersucher 1) bzw. 31 % (Untersucher 2) im Darmsegment B. Es zeigte sich, dass Untersucher 1 die Sicht als tendenziell stärker beeinträchtigt einschätzte als Untersucher 2 (Tab. 4.1.2b und Tab. 4.1.2c).

Grad	Untersucher 1, Segment A (n = 36)	Untersucher 2, Segment A (n = 36)	Untersucher 1, Segment B (n = 32)	Untersucher 2, Segment B (n = 32)
0	5 (14 %)	8 (22 %)	5 (16 %)	6 (19 %)
1	12 (33 %)	13 (36 %)	12 (38 %)	17 (53 %)
2	9 (25 %)	11 (31 %)	10 (31 %)	7 (22 %)
3	10 (28 %)	4 (11 %)	5 (15 %)	2 (6 %)

Tabelle 4.1.2b Beurteilung der Sichtbehinderung durch Darmgas in den Darmsegmenten A (n = 36) und B (n = 32, vier Untersuchungen mussten von der Auswertung ausgenommen werden, da die Kapsel den Bereich des terminalen Ileums nicht sicher erreicht hatte). Alle Untersuchungen – unabhängig von der Anwendung von Simethicon – zusammengefasst.

Grad der Sichtbehinderung		Untersucher 2			
		0	1	2	3
Untersucher 1	0	5	-	-	-
	1	3	9	-	-
	2	-	4	5	-
	3	-	-	6	4

Tabelle 4.1.2c ‚Cluster‘-Analyse im Vergleich der Untersucher 1 und 2 sowie der Sichtbehinderung auf die Dünndarmmukosa durch Darmgas im Darmsegment A (n=36).

Trotz dieser tendenziell differenten Einschätzung war die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern insgesamt gut und bestätigte damit die Ergebnisse der Untersuchung. So war eine hohe Korrelation der Befunde nachweisbar: $r = 0,89$ in Segment A ($p < 0,001$); $r = 0,79$ in Segment B ($p < 0,001$; Spearman). Eine gute Übereinstimmung wurde auch in den zufallskorrigierten Kappa-Indizes gefunden: κ (Segment A) = 0,78; 95 %-KI (0,57 – 0,98); κ (Segment B) = 0,61; 95 %-KI (0,34 – 0,89). Untersucher 1 fand eine wesentliche Beeinträchtigung der Sicht durch Darmgas (Grad 2 und 3) in 78 % der Untersuchungen im Darmabschnitt A, wenn kein Simethicon gegeben wurde im Vergleich zu einer Sichtbehinderung in 28 % der Fälle, wenn Simethicon gegeben worden war ($p < 0,01$). Untersucher 2 fand im gleichen Darmabschnitt eine wesentliche Beeinträchtigung der Sicht durch Darmgas (Grad 2 und 3) in 67 % der Untersuchungen im Darmabschnitt A, wenn kein Simethicon gegeben wurde, im Vergleich zu einer vergleichbaren Sichtbehinderung in 17% der Fälle, wenn Simethicon gegeben worden war ($p < 0,01$). Einen statistisch signifikanten Unterschied wies auch die Beurteilung der Sicht im Darmabschnitt B auf (Tab. 4.1.2d).

	Untersucher 1, Segment A	Untersucher 2, Segment A	Untersucher 1, Segment B	Untersucher 2, Segment B
	n = 36		n = 32	
Wesentliche Sichtbehinderung (Grad 2 und 3)				
Gruppe 1 (ohne S.)	14 (78 %)	12 (67 %)	12 (75 %)	8 (50 %)
Gruppe 2 (mit S.)	5 (28 %)	3 (17 %)	3 (19 %)	1 (6 %)
Gruppe 1 vs. Gruppe 2	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$
Unwesentliche Sichtbehinderung (Grad 0 und 1)				
Gruppe1 (ohne S.)	4 (22 %)	6 (33 %)	4 (25 %)	8 (50 %)
Gruppe2 (mit S.)	13 (72 %)	15 (83 %)	13 (81 %)	15 (94 %)
Gruppe 1 vs. Gruppe 2	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	$p < 0,01$

Tabelle 4.1.2d Anteil einer hochgradigen Einschränkung der Sicht durch Darmgas (Grad 2 und 3) bzw. Anteil einer unwesentlichen Sichtbehinderung (Grad 0 und 1), je nach Vorbereitung mit Simethicon (S.).

4.2. Die Kapselendoskopie bei der mittleren intestinalen Blutung und Ergebnis des Langzeit-Follow-up

Studienziel	Prüfung des Einflusses der diagnostischen Kapselendoskopie auf das therapeutische Management und das Rezidiv bei Patienten mit einer vermuteten mittleren intestinalen Blutung
Einschlusskriterium	- Klinischer Verdacht auf eine intestinale Blutung - Negativer Befund in ÖGD und Koloskopie
Patientenauswahl	Alle konsekutiv mit der Kapselendoskopie untersuchte Patienten
Zeitraum	Kapselendoskopieuntersuchung zwischen Dezember 2001 und Dezember 2004
Datenerhebung	Retrospektiv, durch den Verlauf kontrolliert
Zielkriterien	- Rezidivblutung während des Follow-up - Therapeutische Konsequenz aus dem Kapselendoskopiebefund

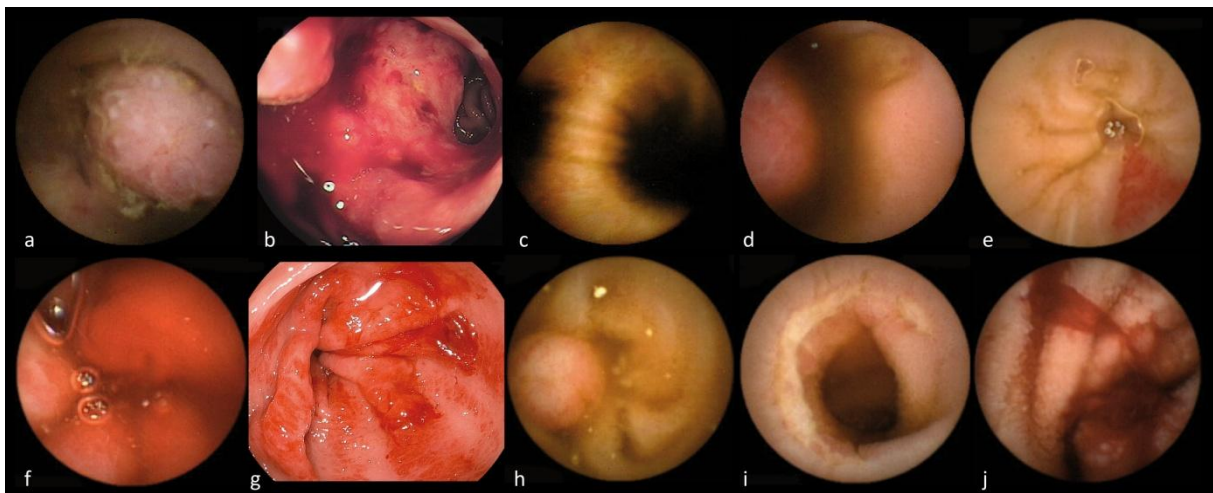


Bild 4.2a Blutungen im Magendarmtrakt, deren Ursache mit der Kapselendoskopie gefunden wurden: (a) Adenokarzinom des mittleren Dünndarms bei einer jungen Frau mit HNPCC, das (b) in der Push-Enteroskopie histologisch zu sichern war; (c) Meckel'sches Divertikel bei einem 35jährigen Mann, zum Untersuchungszeitpunkt keine aktive Blutung; (d) Meckel'sches Divertikel mit Ulzeration bei einem 9jährigen Mädchen; (e) große Angiektasie des Dünndarms ; (f) aktive Blutung aus einer GAVE, die in einer ÖGD (g) zu behandeln war; (h) Karzinoid des Dünndarms; (i) NSAR-Enteropathie mit zirkulären Ulzerationen; (j) ischämische Enteropathie mit aktiv blutender, ischämisch bedingter Ulzeration.

4.2.1. Einführung in ‚Diagnosestellung bei der mittleren intestinalen Blutung‘

Die mittlere intestinale Blutung stellt eine besondere Herausforderung für die Diagnostik und Therapie dar. Die ÖGD und die Koloskopie, die flächendeckend zur Verfügung stehen, können die meisten Läsionen des Dünndarms nicht darstellen und bieten daher auch keine therapeutische Option für die mittlere intestinale Blutung. Die Endoskopie des Dünndarms hingegen eröffnet mit der Kapselendoskopie eine diagnostische und mit der Ballonenteroskopie eine therapeutische

Möglichkeit bei diesem Krankheitsbild. Während die bidirektionelle Endoskopie (ÖGD und Koloskopie) in bis zu 95 % der Fälle die Ursache einer aktiven Blutung aus dem Gastrointestinaltrakt aufzeigen kann [190], ist nur in gut 50% der Fälle einer Eisenmangelanämie oder eines positiven Testergebnisses auf okkultes Blut im Stuhl eine Ursache durch diese Methoden zu finden [189]. In den übrigen Fällen einer okkult-obskuren oder overt-obskuren Blutung ist eine Blutungsquelle im Dünndarm zu vermuten. Obwohl hier die Push-Enteroskopie einige zusätzliche Befunde im Dünndarm entdecken kann [187], gelingt die Einsicht nur in einen Teil des Dünndarms und erst mit der modernen Dünndarmendoskopie ist eine Aussage für den gesamten Dünndarm möglich. Entscheidend für den klinischen Wert der Dünndarmendoskopie ist jedoch, dass die diagnostische Aussage Einfluss auf das therapeutische Management, auf die Prognose und die Rezidivblutungsrate bei diesen Patienten nimmt.

Wir untersuchten daher in einer multizentrischen Längsschnittsuntersuchung den Verlauf von Patienten mit einer mittleren intestinalen Blutung und evaluierten klinische Einflussfaktoren und den Einfluss der Kapselendoskopie auf die Behandlung und den Erkrankungsverlauf [12].

4.2.2. Allgemeine Ergebnisse

Es wurden 285 Patienten eingeschlossen und ausgewertet, 116 (40,7%) weibliche und 169 (59,3%) männliche Patienten im Alter von im Median (Spannweite) 65 (9 - 93) Jahren. Die Patienten präsentierten sich mit der folgenden Symptomatik und Anamnese (Tabelle 4.2.2a).

Symptomatik (okkulte/overt Blutung (%))	107 (37,5 %) / 178 (62,5 %)	
Vorausgegangene Blutungen – Anzahl (Mittel ± SD; Spannweite)	1,02 (1,4; 0 bis 8)	
Vorausgegangener Transfusionsbedarf – EKs (Mittel ± SD; Spannweite)	2,11 (5,9; 0 bis 55)	
Hämoglobin bei Aufnahme – mmol/l (Mittel ± SD; Spannweite)	5,92 (1,66; 2,4 bis 10)	
Transfusionen während des Krankenhausaufenthaltes – EKs (Mittel ± SD; Spannweite)	Alle Patienten	2,35 (3,99; 0 bis 36)
	okkult	1,14 (2,02)
	overt	3,06 (4,65)
<i>p < 0,001 für okkult gegen overt</i>		
Antikoagulantien und NSAR – Anzahl (%)	NSAR:	77 (27,0 %)
	Orale Antikoagulation:	43 (15,1 %)
	Parenterale Antikoagulation:	9 (3,2 %)
	Keine:	156 (54,7 %)

Tabelle 4.2.2a Patientencharakteristika (EK – Erythrozytenkonzentrate, SD – Standardabweichung).

In 240 Fällen (84,2 %) wurde ein Follow-up von im Mittel (\pm SD) 20,7 (\pm 9,4) Monaten erreicht. Bedeutende Nebenwirkungen der Kapselendoskopie traten in drei Fällen auf, bei denen die Kapsel chirurgisch entfernt werden musste; ein Ileus trat in keinem Fall auf (Tab. 4.2.2b).

Coecum erreicht	251 von 285	88,1 %
Operative Entfernung der Kapsel	3 von 285	1,1 %

Tabelle 4.2.2b Anteil der das Coecum erreichenden Kapselendoskope vor Erschöpfung der Batterie und Retention der Kapsel, die zur chirurgischen Entfernung führte.

4.2.3. Spezielle Ergebnisdarstellung der Befunde in der Kapselendoskopie

Die Patienten wurden entsprechend dem Schaubild 4.2.3a evaluiert. Ein Blutungsrezidiv trat im Nachbeobachtungszeitraum häufiger bei Patienten mit einer nachweisbaren Blutungsquelle im Dünndarm auf als bei den Patienten, bei denen im Dünndarm bei der Kapselendoskopie keine Blutungsquelle festzustellen gewesen war.

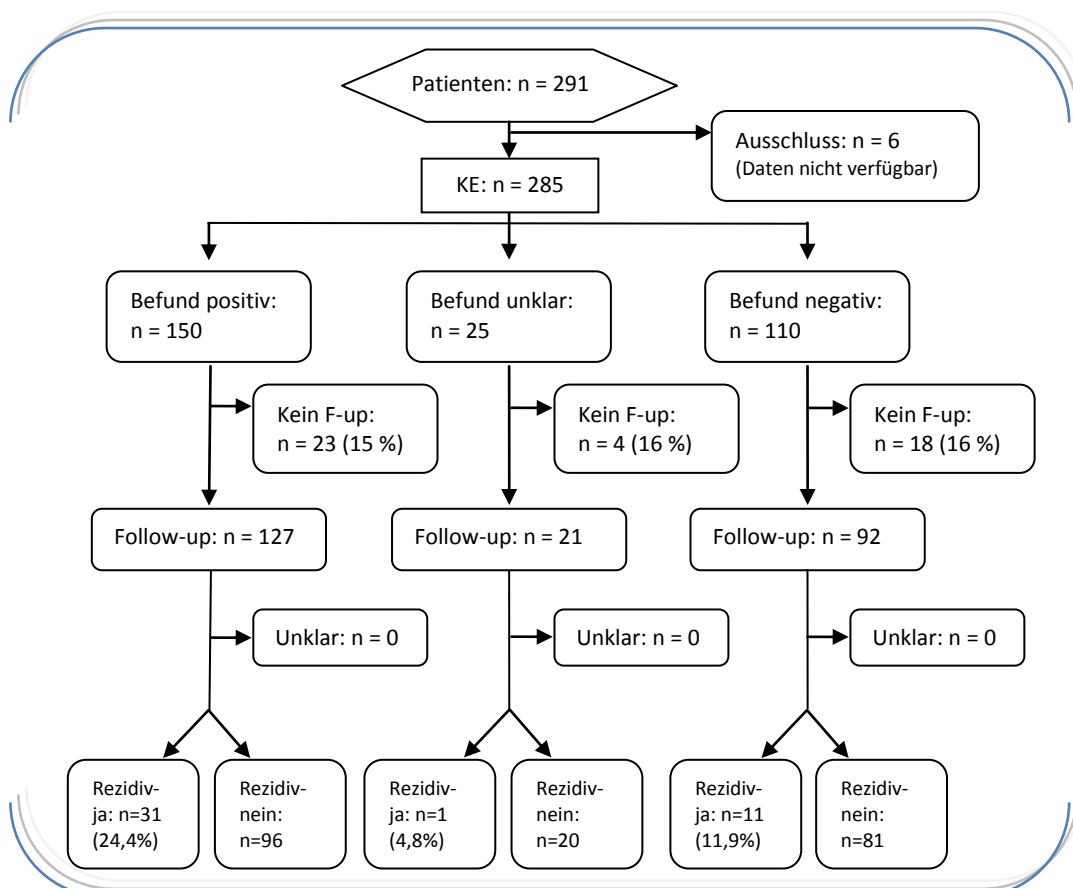


Schaubild 4.2.3a STARD-Diagramm der Patienten mit Ergebnis der Kapselendoskopie. Bei negativen Befunden in der Kapselendoskopie können andere diagnostische Methoden richtungweisend für die Diagnosestellung gewesen sein, siehe Text (KE – Kapselendoskopie; F-up: Follow-up). Definition des Rezidives: Wiederauftreten einer intestinalen Blutung mit daraus folgender Wiederaufnahme in ein Krankenhaus während des Nachbeobachtungszeitraums.

Eine Blutungsquelle war in 219 von 285 Fällen (76,8 %) nachweisbar. Die Kapselendoskopie war in 175 (79,9 %) Fällen diagnostisch richtungsweisend, in 44 Fällen (20,1 %) wurde durch weitere Untersuchungen die Diagnose gestellt: ÖGD und Push-Enteroskopie waren zielführend bei 27 Patienten (12,2 %), die wiederholte Koloskopie in 14 (6,4 %), eine Duodenoskopie mit Seitblickoptik in einem (0,5 %; Hämobilie), die Intraoperative Enteroskopie in einem (0,5 %; Angiektasie) und die Szintigraphie in einem (0,5 %; Meckel'sches Divertikel) Fall.

Bei Vorliegen eines positiven Kapselendoskopiebefundes wurde ein hoher prädiktiven Wert für das Vorliegen der Blutungsquelle im Dünndarm geschätzt, es wurde damit eine hohe Wahrscheinlichkeitsratio (Likelihood ratio) von 102,27 (95 %-Konfidenzintervall: 14,53 - 719,79) als Ausdruck einer großen Vorhersagegenauigkeit bei einem positiven Befund in dieser Methode bestimmt (Tab. 4.2.3b).

Ergebnis der KE	Blutungsquelle im Dünndarm gefunden		Blutungsquelle nicht gefunden		LR (95 %-KI)
	n	Anteil	n	Anteil	
positiv	125	0,95	1	0,01	102,27 (14,53-719,79)
unsicher	5	0,04	16	0,15	0,26 (0,10-0,68)
negativ	2	0,01	91	0,84	0,02 (0,00-0,07)
Prävalenz	55 % (95 %-KI: 49 %-61 %)				
Vor-Test-Odds	1,22				

Tabelle 4.2.3b Schätzung der Nachweisgenauigkeit einer Blutungsquelle im Dünndarm in der Kapselendoskopie mit Kontrolle der Diagnose durch das Follow-up (n=240; LR – Likelihood Ratio; KI – Konfidenzintervall).

In einem Fall war der Verdacht auf einen Polypen im distalen Dünndarm durch die Kapselendoskopie erhoben worden, dieser Befund bestätigte sich intraoperativ nicht (falsch-positiver Befund).

4.2.4. Rezidivblutung in Abhängigkeit von Diagnose und Therapie

Therapiemaßnahmen umfassten bei 139 von 285 Patienten (48,8 %) chirurgische (n = 33; 23,7 %), endoskopische (40; 28,8 %), medikamentöse Therapien oder Therapieumstellungen (65; 46,8 %) und eine Angiographie (1; 0,7 %; perkutane Angioplastie bei ischämischer Enteropathie). In 146 (51,2 %) Fällen wurde keine Therapie durchgeführt, da keine Blutungsquelle gefunden werden konnte (n = 66; 45,3%), der Befund als unsicher eingestuft wurde (n = 38; 26,0 %; ‚wait-and-see‘), oder der klinische Zustand des Patienten eine entsprechende Intervention nicht erlaubte (38; 26,0 %). Vier Patienten (2,7 %) lehnten die vorgeschlagene Therapie ab.

Folgende Operationen wurden durchgeführt: Dünndarmsegmentresektion (n = 9, davon intraoperative Enteroskopie mit Verödung von vaskulären Läsionen in 2 Fällen), Resektion von Kolonsegmenten bei Divertikeln (2), Resektion von Meckel'schen Divertikeln (5), Resektion von Polypen und Tumoren (9; Resektion bei invasiv wachsenden extraintestinalen abdominellen Tumoren in 2 Fällen), Dünndarmsegmentresektion bei Blue bleb naevus (1), Dünndarmsegmentresektion bei blutenden Varizen des Dünndarms (1), Fundoplikatio bei Hiatushernie. Endoskopische Interventionen wurden bei Angiektasien (APC, Argon Plasma Koagulation, n = 36; 90,0 %), oder anderen Befunden vorgenommen (4; 10 %).

Rezidivblutungen traten überzufällig häufig bei Patienten mit Angiektasien des Dünndarms auf, die Re-Blutungsrate mit daraus resultierender Krankenhausaufnahme betrug bei diesen Patienten über 30 % (Tabelle 4.2.5a). In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich ein hoch signifikanter Einfluss der Diagnose ‚Angiektasie‘ auf ein Blutungsrezidiv (Relatives Risiko: RR = 5,8; 95 %-KI 2,2-14,7). Zudem war bei Patienten ohne eine gerinnungshemmende Medikation das Rezidivrisiko signifikant reduziert (RR = 0,4; 95 %-KI 0,2-0,9). Das Alter des Patienten (p = 0,022) und der Hämatokrit bei Aufnahme ins Krankenhaus (p = 0,064) waren von grenzwertiger Signifikanz für die Prädiktion eines Blutungsrezidivs während der Nachbeobachtungszeit in dieser Analyse.

n	%	Alter (Mittel ± SD)	Diagnose (n=285)	Therapie (n=285)				Follow-up (n=240)			
285	100 %		CE (n=175)	Andere (n=44)	Chirurgie	Endosk.	Pharm.	Keine	Krankenhaus wg. Rezidivblutung		
112	40 %	66,0 ± 20,1	Angiektasie	89,3 %	10,7 %	9,8 %	32,2 %	12,5 %	45,5 %	30 / 96	31,3 %
26	9 %	65,3 ± 14,0	Ulkus	57,7 %	42,3 %	0	4 %	73 %	23 %	2 / 23	8,7 %
18	6 %	63,2 ± 16,8	NSAR- Enteropathie	100 %	0	0	0	72 %	28 %	1 / 14	7,1 %
9	3 %	63,6 ± 8,0	Maligner Tumor vermutet	88,9 %	11,1 %	100 %	0	0	0	1 / 9 ⁽¹⁾	11,1 %
7	2 %	33,1 ± 13,9	M. Crohn	100 %	0	0	0	100 %	0	0 / 3	0
7	2 %	66,3 ± 10,0	Divertikel ⁽⁷⁾	14,3 %	85,7 %	29 %	14 %	0	57 %	1 / 7 ⁽²⁾	14,3 %
5	2 %	26,6 ± 18,5	Meckel- Divertikel	80 %	20 % ⁽³⁾	100 %	0	0	0	0 / 4	0
3	1 %	65,0 ± 8,2	Polyp	100 % ⁽⁴⁾	0	100 %	0	0	0	0 / 3	0
3	1 %	62,3 ± 6,1	Dünndarm- Varizen	66 %	34 %	33,3 %	33,3 %	0	33,3 %	0 / 3	0
4	1 %	49,8 ± 28,3	Andere	50 %	50 %	50 % ⁽⁵⁾	25 %	25 %	0 %	0 / 3	0
25	9 %	56,4 ± 19,7	Unklare Läsionen	60 %	40 %	4 % ⁽⁶⁾	0	44 %	52 %	1 / 21	4,8 %
66	23 %	55,7 ± 20,1	Keine	-	-	0	0	0	100 %	6 / 54	11,1 %

Tabelle 4.2.5a. Diagnose in der Indexuntersuchung und therapeutische Interventionen sowie Eintreten einer Rezidivblutung mit Aufnahme in ein Krankenhaus im Nachbeobachtungszeitraum ⁽¹⁾ – familiäre adenomatöse Polyposis und Adenokarzinom der Papille, des Duodenums und Dünndarms; ⁽²⁾ – zuvor keine Therapie erhalten; ⁽³⁾ – Szintigraphie; ⁽⁴⁾ – ein falsch positiver Befund; ⁽⁵⁾ – ein Fall mit angiographischer Revaskularisation; ⁽⁶⁾ – Fundoplikatio bei Hiatushernie – ⁽⁷⁾ außer Meckel-Divertikel).

Der negative Kapselendoskopiebefund zog eine niedrige Wahrscheinlichkeit für ein Blutungsrezidiv nach sich (RR = 0,5; 95 %-KI 0,2-1,1). Angiektasien als hauptsächlicher Risikofaktor für eine Rezidivblutung wurden ganz überwiegend durch die Kapselendoskopie diagnostiziert (86 von 96; 90%).

Die Wiederaufnahme in ein Krankenhaus wurde in diesen Fällen häufig beobachtet, wenn die endoskopischen Therapieversuche als inkomplett eingeschätzt wurden, da die Kapselendoskopie einen ausgedehnteren Befund erhoben hatte (85 % Rezidivblutungen). Waren hingegen alle nachweisbaren Befunde, die sich in der Kapselendoskopie dargestellt hatten, behandelt worden, kam es selten zu einem Rezidiv, nämlich in 12 % bei hieraus resultierenden endoskopischen Therapiemaßnahmen und in 0 % bei chirurgischen Therapien.

4.3. Diagnosestellung eines M. Crohn des Dünndarms mit der Kapselendoskopie

Studienziel	Prüfung der Validität der Kapselendoskopie im Nachweis eines M. Crohn des Dünndarms im intra-individuellen Vergleich mit der Magnetresonanztomographie und dem Röntgen-Enteroklysma
Einschlusskriterium	Verdacht auf akute Manifestation eines M. Crohn des Dünndarms
Ausschlusskriterien	Dysphagie, gastrointestinale Obstruktion, Ileus, elektromedizinisches Implantat, Schwangerschaft
Patientenauswahl	Konsekutives Screening aller Patienten mit bekanntem M. Crohn und Verdacht auf M. Crohn im Untersuchungszeitraum Auswahl der Patienten durch die klinische Symptomatik und Basisuntersuchungen
Zeitraum	Kapselendoskopieuntersuchung zwischen Mai 2002 und Dezember 2003
Datenerhebung	Prospektiv, verlaufskontrolliert
Zielkriterium	Nachweis eines M. Crohn des Dünndarms in einer Untersuchungsmethode im direkten Methodenvergleich, kontrolliert durch den Verlauf



Bild 4.3a M. Crohn des Dünndarms im Nachweis mit der Kapselendoskopie: (a) terminales Ileum mit Erosionen und ödematös verschwollener Stenose (b); (c) Aphte im oberen Dünndarmdrittel eines Patienten mit M. Crohn des Dünndarms und Ulzerationen im mittleren Dünndarm (d); (e) irreguläres Dünndarmulkus bei M. Crohn; (f) polypös-ulzerierende Läsion bei Dünndarm-Crohn; (g) Erosionen und fibrinbelegte Ulcerationen mit Granulation der Schleimhaut bei M. Crohn des Dünndarms; (h) Stenose bei akut entzündlich verändertem distalen Dünndarm mit Sekretretention.

4.3.1. Einführung ‚Diagnosestellung eines M. Crohn des Dünndarms‘

Die Beteiligung des Dünndarms ist M. Crohn in etwa zwei Drittel der Fälle zu erwarten [139]. Ein ausschließlicher Befall des proximalen Dünndarms oral-seitig des terminalen Ileums liegt in circa 10% der Fälle vor, diese Befunde waren bisher nicht-invasiv kaum zu diagnostizieren, da sie proximal des ileo-koloskopisch einsehbaren Bereiches liegen [101], [61]. Möglicherweise geht dieser proximale Befall auch mit einer verzögerten Diagnoselatenz einher [82], [181], [9].

Die Weiterentwicklung der endoskopischen und der Schnittbildtechniken ermöglicht nun eine wesentlich verbesserte Nachweisgenauigkeit des M. Crohn des Dünndarms [6], [83]. Es war allerdings zu klären, welche Wertigkeit die modernen Diagnoseverfahren im Vergleich zur traditionell etablierten Methode, dem Röntgen-Enteroklysma, aufweisen. Wir führten daher eine intra-individuelle Vergleichsstudie dieser Methoden durch [10].

4.3.2. Ergebnisse ‚Diagnosestellung eines M. Crohn des Dünndarms‘

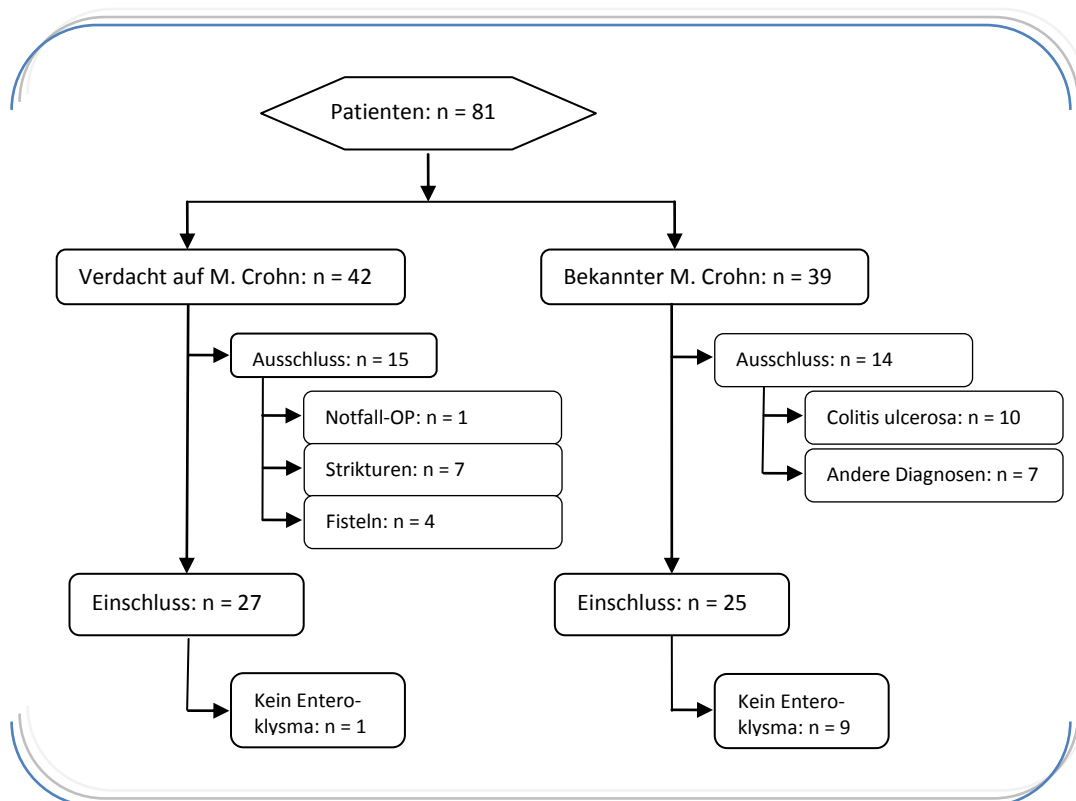


Schaubild 4.3.2a Auswahl und Aufnahme der Patienten in die prospektive Vergleichsstudie ‚Diagnosestellung bei M. Crohn des Dünndarms‘ im Diagramm.

Im Methodenvergleich waren die Kapselendoskopie und die MRT signifikant sensitiver im Nachweis eines M. Crohn des Dünndarms ($p = 0,011$ für MRT vs. Enteroklysma; $p = 0,002$ für Kapselendoskopie

vs. Entero-
klysmas). Im Vergleich der MRT mit der Kapselendoskopie war die endoskopische Methode der radiologischen tendenziell überlegen, ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht werden konnte (Schaubild 4.3.2b).

	Entero- klysmas	MRT	KE
Anamnestisch bekannter M. Crohn			
Befunde	16	22	13
Normal	8	3	1
Nachweisrate (%)	67	88	93
Ausschluss	3	2	13
Total	27	27	27
Verdacht auf M. Crohn			
Richtig positiv	4	10	12
Falsch positiv	0	2	0
Richtig negativ	6	8	11
Falsch negativ	6	4	1
PPV (%)	100	83	100
NPV (%)	50	66	92
Ausschluss	9	1	1
Total	25	25	25

Schaubild 4.3.2b Ergebnisse der Studie ‚Diagnosestellung bei M. Crohn des Dünndarms‘ in der Kontingenztafel; PPV – positiver prädiktiver Wert; NPV – negativ prädiktiver Wert.

4.3.2.1. Verdacht auf M. Crohn

Von den 25 Patienten mit Verdacht auf einen M. Crohn wurde diese Diagnose in 14 Fällen (56 %) durch die durchgeführten Untersuchungen und den Verlauf bestätigt und in 11 (44 %) Fällen entkräftet (Tab. 4.3.2.1a).

Anzahl	Diagnose am Ende des Follow-up
14	M. Crohn des Dünndarms
3	Reizdarmsyndrom
2	Infektiöse Enteritis
2	Normal
1	Indeterminierte Kolitis
1	Colitis ulcerosa
1	Laktose-Intoleranz
1	Symptome bei Adhäsionen

Tabelle 4.3.2.1a Abschließende Diagnose nach Durchführung aller Untersuchungstechniken und nach Abschluss von Therapie und Follow-up.

In zwei Fällen war die Kapselendoskopie die einzige Methode, die zur Diagnose führte. In einem Fall war in der MRT eine diskontinuierliche Kontrastmittelaufnahme der Dünndarmwand nachweisbar, ohne dass sich allerdings eine Darmwandverdickung darstellte. Dieser Befund wurde entsprechend den definierten Diagnosekriterien als nicht-spezifisch gewertet. Die Kapselendoskopie zeigte in diesem Fall zahlreiche, über 40 aphtöse Ulcera im oberen und mittleren Dünndarm. Im zweiten Fall war der MRT-Befund gleichfalls unspezifisch, in der Kapselendoskopie stellten sich jedoch Ulzerationen des oberen Dünndarms dar. In beiden Fällen führte eine anti-inflammatorische Therapie zu einem Sistieren der Beschwerden. Im direkten Methodenvergleich ergab sich eine hohe Wahrscheinlichkeitsrate von 92 für die Kapselendoskopie für einen positiven Testbefund (Tab. 4.3.2.1b).

	Sensitivität	Spezifität	WR (T+)	WR (T-)
Kapselendoskopie	12/13 (92 %)	10/10 (100 %)	92	0,0808
Magnetresonanztomographie	10/13 (77 %)	8/10 (80 %)	3,85	0,2875
Enteroklysma	4/10 (40 %)	6/6 (100 %)	40	0,6060
P < 0,05 für MRT vs. Enteroklysma bzw. für KE vs. Enteroklysma; P > 0,05; kappa = 0,57 für MRT vs. KE				

Tabelle 4.3.2.1b Ergebnis bei Verdacht auf M. Crohn; WR(T+) – Wahrscheinlichkeitsrate bei positivem Testergebnis; WR(T-) Wahrscheinlichkeitsrate bei negativem Testergebnis; als Ersatz der Spezifität 100% wurde eine Spezifität von 99% angenommen.

4.3.2.2. Anamnestisch bekannte Diagnose eines M. Crohn

Im Röntgen-Enteroklysma stellte sich ein M. Crohn des Dünndarms in 16 von 27 Patienten (59,2 %) dar, bei 12 Patienten waren hochgradige Stenosen des Darmes nachweisbar. In einem weiteren Fall stellte sich eine hochgradige Stenose in der MRT dar. In diesen Fällen konnte keine Kapselendoskopie erfolgen. Der direkte Methodenvergleich der Kapselendoskopie mit der MRT erbrachte eine tendenziell bessere Aussagekraft für die endoskopische Methode, dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant (Tab. 4.3.2.2a).

Nachweis eines M. Crohn des Dünndarms		
Kapselendoskopie	13/14	92,9 %
Magnetresonanztomographie	11/14	78,6 %
p > 0,05; kappa = 0,44 für MRT vs. KE		

Tabelle 4.3.2.2a Direkter Methodenvergleich Kapselendoskopie vs. Magnetresonanztomographie im Nachweis eines M. Crohn des Dünndarms bei Patienten mit bekanntem M. Crohn und ohne Stenosen.

In zwei Fällen konnte lediglich die Kapselendoskopie die Dünndarmveränderungen nachweisen. Bei einer 23jährigen Patientin war das terminale Ileum und das Kolon in der Ileo-Koloskopie unauffällig dargestellt worden, mit der MRT war eine unspezifische Kontrastmittelanreicherung im Dünndarm nachweisbar. Die Kapselendoskopie stellte multiple irreguläre und fissurale Ulzerationen im mittleren Dünndarm dar. Ein Enteroklyisma wurde aufgrund der Strahlenexposition von der Patientin abgelehnt.

Im zweiten Fall eines 32jährigen Mannes ergaben die MRT und das Enteroklyisma einen unspezifischen Befund, die Kapselendoskopie lieferte den Nachweis multipler Aphten des gesamten Dünndarms. Eine anti-inflammatorische Therapie erbrachte Beschwerdeverbesserung.

4.4. Nachweis von Metastasen eines Malignen Melanoms in den Dünndarm mit der Kapselendoskopie

Studienziel	Überprüfung der Häufigkeit von Metastasen des Dünndarms bei Patienten mit Malignem Melanom und hieraus resultierende therapeutische Maßnahmen
Einschlusskriterium	Gruppe A: Patient im Stadium AJCC I-III <i>und</i> positiver Screening-Test Gruppe B: Patient im Stadium AJCC IV
Ausschlusskriterien	Allgemeine Kontraindikationen zur Kapselendoskopie
Patientenauswahl	Prospektiv, multizentrisch (drei deutsche Universitätskliniken) Screening-Test (für Gruppe A): positives Ergebnis eines Testes auf Blut im Stuhl
Zeitraum	Untersuchungen zwischen Feb 2004 und Nov 2007
Datenerhebung	Kapselendoskopischer Befund, kontrolliert durch die Histologie mittels endoskopischer oder chirurgischer Intervention bzw. durch den Verlauf
Zielkriterium	Nachweis einer Metastase eines Malignen Melanoms im Dünndarm durch die Kapselendoskopie

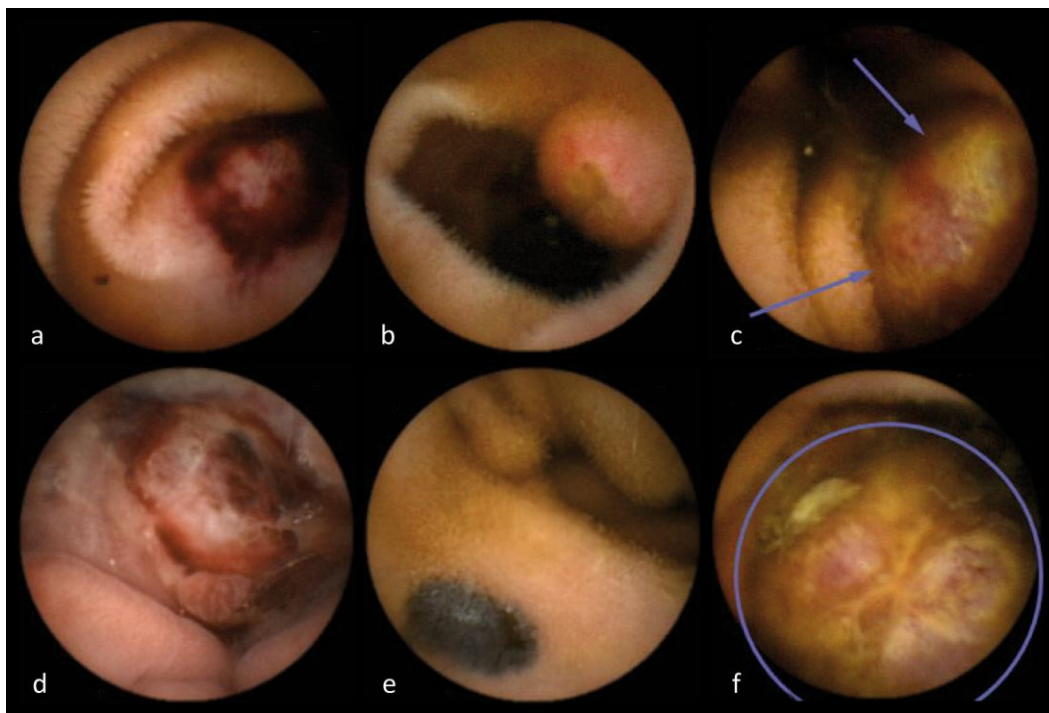


Bild 4.4a Kapselendoskopische Befunde von Melanommetastasen im Dünndarm bei unterschiedlichen Patienten: (a) polypös-ulzerierend mit aktiver Blutung, (b) polypös-ulzerierend ohne aktive Blutung, (c) polypös mit Stenose-Wirkung, (d) exulzerierend, (e) flach und melanoid, (f) amelanoid mit infiltrativem Wachstum.

4.4.1. Einführung ‚Nachweis von Dünndarmmetastasen eines Malignen Melanoms‘

Neben Lymphknoten-, Lungen- oder zerebralen Metastasen ist die viszerale Absiedlung die häufigste Manifestation einer disseminierten Erkrankung beim malignen Melanom [29]. Die klinischen Symptome sind unspezifisch und bestehen bspw. in gastrointestinalem Blutverlust, Gewichtsverlust, Durchfällen und selten einer Eiweißverlustenteropathie. Intestinale Metastasen werden in Studien, die auf Autopsien beruhen, in bis zu 60 % der an Malignem Melanom verstorbenen Patienten nachgewiesen und betreffen überwiegend den Dünndarm [51], [134], [121]. In der klinische Praxis werden allerdings während des Krankheitsverlaufes nur in etwa 2-5 % der Fälle entsprechende Absiedlungen des Tumors gefunden [89]. Dies mag darin begründet sein, dass bei diesen Patienten bisher nur bei obstruktiver Symptomatik oder einer ausgeprägten gastrointestinalen Blutung eine entsprechende Abklärung erfolgt ist. Die Therapie einer nachgewiesenen Metastase im Darm ist in den meisten Fällen die chirurgische Resektion [8], [93], [146], [62], [128].

Wir untersuchten Patienten mit einem bekannten Malignen Melanom mittels Kapselendoskopie und überprüften, ob Dünndarmmetastasen vorliegen. Dies erfolgte in Abhängigkeit des Tumorstadiums zum Zeitpunkt der Untersuchung in zwei Gruppen, bei Patienten mit Stadium I-III (Gruppe A) und bei Patienten im Stadium IV (Gruppe B; Stadien nach AJCC). In Gruppe A wurden ausgewählte Patienten mit endoskopischen Methoden (ÖGD, Koloskopie, Kapselendoskopie) untersucht, in Gruppe B wurden alle Patienten mit der Kapselendoskopie auf Dünndarmmetastasen untersucht [7]. Dabei wurde besonderes Augenmerk auf die hierauf folgenden therapeutischen Konsequenzen gelegt.

4.4.2. Ergebnisse ‚Nachweis von Dünndarmmetastasen eines Malignen Melanoms‘

In drei Studienzentren wurden insgesamt 391 Patienten prospektiv in die Studie eingeschlossen, die in der Vergangenheit an einem histologisch nachgewiesenen Malignen Melanom erkrankt waren (Schaubild 4.4.2a).

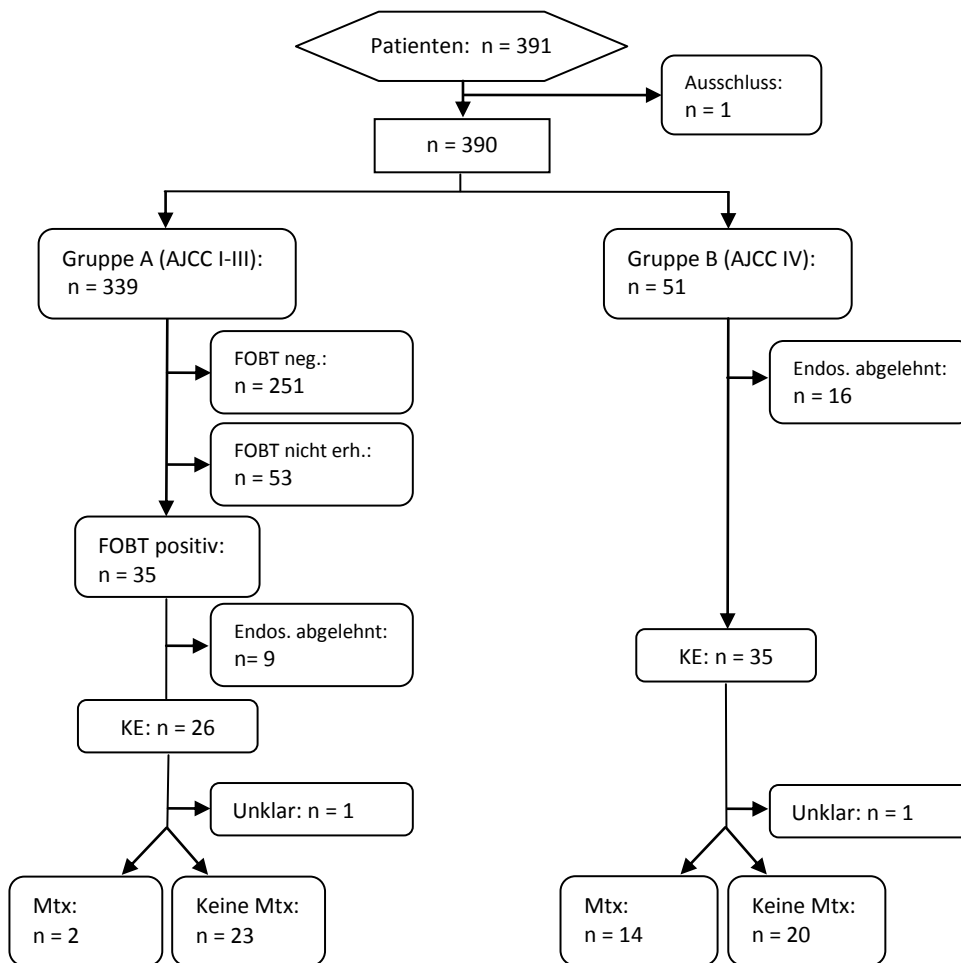


Schaubild 4.4.2a Ergebnisse der Untersuchung ‚Nachweis von Dünndarmmetastasen eines Malignen Melanoms‘. (AJCC – s.u.; Endos. – Endoskopie; Mtx. – Metastase; nicht erh. – der FOBT war nicht an das Studienzentrum zurückgesandt worden; FOBT – fecal occult blood test / Fäkaler Test auf okkultes Blut; KE – Kapselendoskopie).

Es waren 339 Patienten (86,9 %) in Gruppe A und 51 Patienten (13,1 %) in Gruppe B aufgenommen worden, ein Patient musste von der Auswertung ausgeschlossen werden, da das Tumorstadium nicht zu bestimmen war.

Bei 35 Patienten (9,3 %) im Stadium I bis III nach AJCC (Gruppe A) lag ein positiver fäkaler Test vor, 26 stimmten der Durchführung endoskopischer Untersuchungen zu. Bei zwei dieser Patienten (7,7 %) war eine Dünndarmmetastasierung nachweisbar. Eine Dünndarmsegmentresektion wurde bei einem Patienten durchgeführt, im anderen Fall war bei diffuser peritonealer Metastasierung eine chirurgische Therapie nicht möglich. Bei 14 der 35 (40,0 %) Patienten im Stadium IV nach AJCC (Gruppe B) wurden Dünndarmmetastasen entdeckt, diese wurden in 4 Fällen reseziert (28,6 %), davon in zwei Fällen bei metachronen Dünndarmmetastasen in wiederholten Segmentresektionen,

jeweils 13 und 4 Monate nach der ersten Metastasenresektion. Die Dünndarmmetastasen traten im Median 26 Monate nach Erstdiagnose des Malignen Melanoms auf (Schaubild 4.4.2.b):

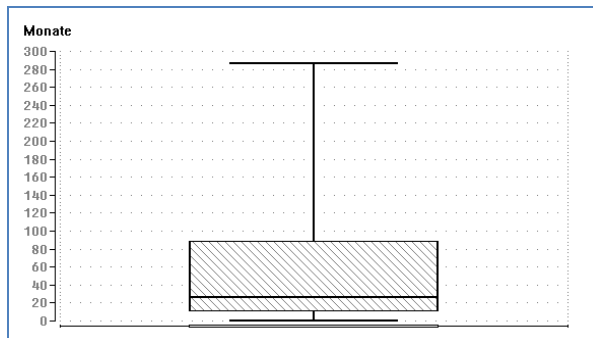


Schaubild 4.4.2b Box-Plot-Darstellung der Zeit (Monate) nach Erstdiagnose des Malignen Melanoms bis zum Auftreten der Dünndarmmetastasen.

4.4.2.1. Prädiktive Faktoren für das Auftreten von Dünndarmmetastasen

Eine Verlaufskontrolle zum Ausschluss von durch das Studienmodell übersehenen Dünndarmmetastasen war in 304 Fällen (78,0 %) möglich. Während dieser Verlaufsbeobachtung verstarben 41 Patienten 7,44 (SD: 6,01) Monate nach Einschluss in die Studie, davon waren 33 (80 %) an dem Malignen Melanom verstorben, andere Ursachen waren nicht-assoziierte Tumore (n = 2) oder unbekannt (n = 6). In den übrigen Patienten war eine Verlaufsbeobachtung von im Median 16 Monaten (MW = 16,73; SD = 8,24) nach Einschluss in die Studie vorgenommen worden. Am Beobachtungsbeginn unbekannte Dünndarmmetastasen waren während der Verlaufsbeobachtung nicht aufgetreten.

Damit war für diese Fälle eine logistische Regressionsanalyse zum Auffinden prädiktiver Faktoren für das Auftreten einer Dünndarmmetastase möglich. Es waren das AJCC-Stadium bei Einschluss in die Studie und der Hämatokrit hinweisend auf das Vorliegen einer Dünndarmmetastase (Tab. 4.4.2.1a):

Einflussfaktor (i)	Regressionskoeffizient b(i)	Standardfehler s(b(i))	Signifikanzniveau (p)	RR	95 %-KI
AJCC	0,25592	0,034	<0,01	38,9565	16,32 - 92,96
Hämatokrit	-1,37425	0,294	<0,01	6,5676	2,70 - 5,99
Geschlecht	0,05890	0,027	0,03	2,2000	0,81 - 6,01
Alter	-0,00110	<0,001	0,25	-	-
Medikamente	0,01052	0,028	0,71	-	-

Tabelle 4.4.2.1a Logistische Regression (multiple Regression, volles Modell): Einflussfaktoren, die sich prädiktiv für das Auftreten einer Dünndarmmetastasierung bei Patienten mit Malignem Melanom zeigen (n=302, Patienten mit Verlaufsbeobachtung; AJCC: gemeint ist ein dichotomer Vergleich AJCC 1-3 vs. AJCC 4; Medikamente: gemeint ist ein dichotomer Vergleich – Einnahme von antikoagulatorischen Medikamenten, ja oder nein); RR – Relatives Risiko, KI - Konfidenzintervall.

4.4.2.2. Prüfung eines Testverfahrens für die Prädiktion von Dünndarmmetastasen

In einem Studienzentrum (Universität Halle) wurde darüber hinaus die Hypothese geprüft, ob der S-100-Wert (Tumormarker) prädiktiv für das Vorliegen einer Dünndarmmetastase ist. Im Vergleich der Mediane der S-100 Werte in der Gruppe mit und ohne Dünndarmmetastase ergab sich ein signifikanter Unterschied (0.5695 vs. 0.0730; $p < 0,01$; Wilcoxon-Mann-Whitney-Test). Zur Bestimmung eines geeigneten ‚cut-off‘ Wertes wurde eine ROC-Analyse durchgeführt (Schaubild 4.4.2.2a).

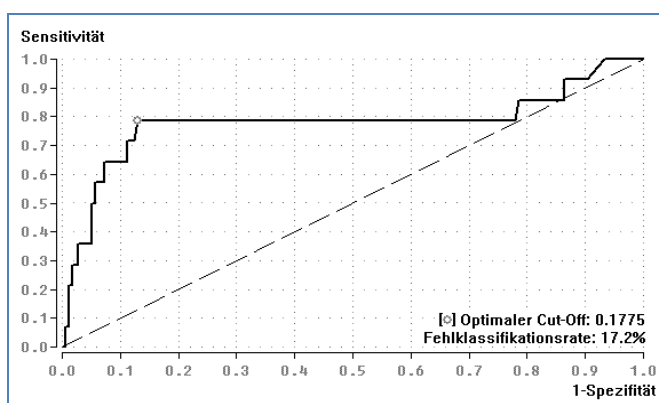


Schaubild 4.4.2.2a ROC (receiver operated characteristics)- Kurve der S-100 Bestimmung zur Unterscheidung der Patienten mit und ohne Dünndarmmetastase.

Unter Verwendung dieses Trennwertes werden die in Tabelle 4.4.2.2a Testmerkmale erzielt.

Merkmal	Wert	95 %-KI
Sensitivität (richtig positiv)	32,35 %	17,39 % - 50,53 %
Spezifität (richtig negativ)	98,08 %	94,48 % - 99,60 %
Rate "falsch positiv"	1,92 %	0,40 % - 5,52 %
Rate "falsch negativ"	67,65 %	49,47 % - 82,61 %
Prädiktiver Wert positiv	78,57 %	49,20 % - 95,34 %
Prädiktiver Wert negativ	86,93 %	81,04 % - 91,53 %
Effizienz (Rate der richtigen Entscheidungen)	86,32 %	80,60 % - 90,86 %
Likelihood-Ratio positiv	16,824	4,959 - 57,071
Likelihood-Ratio negativ	0,690	0,546 - 0,871

Tabelle 4.4.2.2a Aussagekraft eines S-100 Werts bei einem Trennwert von 0,1175 für die Prädiktion einer Dünndarmmetastase (n = 190); KI – Konfidenzintervall.

Wird der Trennwert erhöht (auf 0,324), dann erhöht sich die Sensitivität, die Spezifität leidet nicht wesentlich darunter (Tab. 4.4.2.2b):

Merkmal	Wert	95 %-KI
Sensitivität (richtig positiv)	40,91 %	20,71 % - 63,65 %
Spezifität (richtig negativ)	97,02 %	93,19 % - 99,03 %
Rate "falsch positiv"	2,98 %	0,97 % - 6,81 %
Rate "falsch negativ"	59,09 %	36,35 % - 79,29 %
Prädiktiver Wert positiv	64,29 %	35,14 % - 87,24 %
Prädiktiver Wert negativ	92,61 %	87,70 % - 96,01 %
Effizienz (Rate der richtigen Entscheidungen)	90,53 %	85,44 % - 94,29 %
Likelihood-Ratio positiv	13,745	5,063 - 37,320
Likelihood-Ratio negativ	0,609	0,430 - 0,863

Tabelle 4.4.2.2b Aussagekraft eines S-100 Werts bei einem Trennwert von 0,324 für die Prädiktion einer Dünndarmmetastase (n = 190); KI – Konfidenzintervall.

Wird zu der Bestimmung des S-100 der Wert des Hämatokrit im Sinne eines kombinierten Tests verwendet, ist die Sensitivität weiter zu steigern, ohne dass sie jedoch einen klinisch relevanten Bereich (z.B. über 80%) erreicht; der positive Vorhersagewert und die positive Wahrscheinlichkeitsrate haben bereits diagnostisch verwendbare Größen (Tab.4.4.2.2c).

Merkmal	Wert	95 %-KI
Sensitivität (richtig positiv)	60,00 %	26,24 % - 87,84 %
Spezifität (richtig negativ)	98,52 %	94,75 % - 99,82 %
Rate "falsch positiv"	1,48 %	0,18 % - 5,25 %
Rate "falsch negativ"	40,00 %	12,16 % - 73,76 %
Prädiktiver Wert positiv	75,00 %	34,91 % - 96,81 %
Prädiktiver Wert negativ	97,08 %	92,69 % - 99,20 %
Effizienz (Rate der richtigen Entscheidungen)	95,86 %	91,21% - 98,47 %
Likelihood-Ratio positiv	40,500	9,352 -175,394
Likelihood-Ratio negativ	0,406	0,190 - 0,868

Tabelle 4.4.2.2c Aussagekraft einer Kombination von S-100 (Trennwert von 0,324) und Hämatokrit (Trennwert von 0,3865); (n = 190); KI – Konfidenzintervall.

Eine gute Aussagekraft mit ausreichender Sensitivität und guter Spezifität sowie klinisch gut verwertbaren Wahrscheinlichkeitsraten ist gegeben, wenn als weiteres Kriterium das Stadium AJCC IV (vs. I-III) im Testsystem hinzugefügt wird, allerdings fallen dann einige Patienten aus dem Beurteilungsraster (Tab. 4.4.2.2d).

Merkmal	Wert	95 %-KI
Sensitivität (richtig positiv)	85,71 %	42,13 % - 99,64 %
Spezifität (richtig negativ)	98,37 %	94,25 % - 99,80 %
Rate "falsch positiv"	1,63 %	0,20 % - 5,75 %
Rate "falsch negativ"	14,29 %	0,36 % - 57,87 %
Prädiktiver Wert positiv	75,00 %	34,91 % - 96,81 %
Prädiktiver Wert negativ	99,18 %	95,52 % - 99,98 %
Effizienz (Rate der richtigen Entscheidungen)	97,69 %	93,40 % - 99,52 %
Likelihood-Ratio positiv	52,714	12,903 - 215,369
Likelihood-Ratio negativ	0,145	0,024 - 0,892

Tabelle 4.4.2.2d Aussagekraft einer Kombination von S-100 (Trennwert von 0,324), Hämatokrit (Trennwert von 0,3865) und Tumorstadium nach AJCC IV vs. 1-3; (n = 130); KI – Konfidenzintervall.

Eine Validierung dieses Testsystems muss durch weitere, prospektive Untersuchungen erfolgen.

4.4.2.3. Verlaufsbeobachtung

In der Verlaufsbeobachtung der Patienten zeigte sich unter dem gewählten Ansatz einer Metastasenresektion, die in palliativer Absicht stets angestrebt wurde, wenn alle nachweisbaren Metastasen zu resezierten waren, kein signifikanter Unterschied im Überleben der Patienten mit Dünndarmmetastasen im Vergleich zu den Patienten ohne Dünndarmmetastasen. Der geschätzte Median der Überlebenszeit der Gruppe mit Dünndarmmetastasen betrug 13 vs. 18 Monate in der Gruppe ohne Metastasen, diese Werte waren nicht signifikant unterschiedlich (Gehan-Wilcoxon-Test: $p = 0,8$; Log-Rank-Test nach Cox-Mantel: $p = 0,6$).

4.5. Kostenanalyse eines Behandlungsmodells für die mittlere intestinale Blutung

Studienziel	Vergleich der Kosten eines sequentiellen Methodeneinsatzes von Kapselendoskopie (KE) und Doppelballonenteroskopie (DBE) vs. eine direkt durchgeführte DBE bei der mittleren intestinalen Blutung
Einschlusskriterium	Indikation und Durchführung einer Dünndarmendoskopie (KE, DBE) bei vermuteter mittlerer intestinaler Blutung
Ausschlusskriterien	Kontraindikation zur Dünndarmendoskopie
Patientenauswahl	Retrospektiv, multizentrisch Studienzentren: Martin-Luther-Universität Halle, Allgemeines Krankenhaus Celle
Zeitraum	Untersuchungen zwischen Jan 2006 und Dez 2007
Datenerhebung	EDV-gestützte und manuelle Auswertung der Endoskopie-Datenbanken Befund in der Dünndarmendoskopie kontrolliert durch die Histologie mittels endoskopischer oder chirurgischer Intervention bzw. durch den Verlauf
Zielkriterium	- Kostenvergleich der zwei Behandlungsstrategien - Erfolgreiche Therapie aufgrund des Befundes in der Dünndarmendoskopie

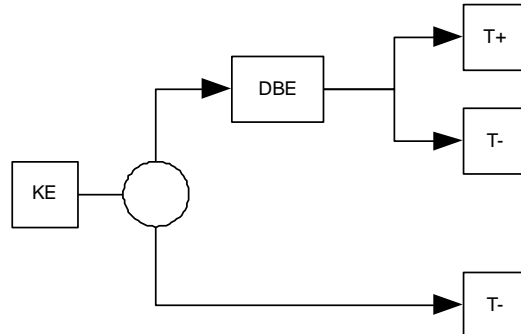


Schaubild 4.5.1a Behandlungsstrategie bei der mittleren intestinalen Blutung: Primäre Kapselendoskopie (KE), dann Doppelballonenteroskopie (DBE), falls therapeutischer Bedarf (T+ – Therapie durchgeführt, T- – Therapie nicht durchgeführt).

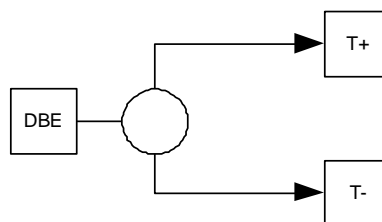


Schaubild 4.5.1b Behandlungsstrategie bei der mittleren intestinalen Blutung: Primäre Doppelballonenteroskopie (DBE; T+ – Therapie durchgeführt, T- – Therapie nicht durchgeführt).

4.5.1. Einführung ‚Behandlungsmodell für die mittlere intestinale Blutung‘

Die Kapselendoskopie und die Doppelballonenteroskopie haben eine vergleichbar gute Sensitivität im Nachweis der Blutungsquelle bei der mittleren intestinalen Blutung [44], [124], [112]. Beide Untersuchungsmethoden stellen Befunde dar, die von den klassischen radiologischen Methoden nicht entdeckt werden [104], [151], sind einfacher anwendbar [54], [57] bzw. genauer [49], [25] im Nachweis der Befunde als bisher eingesetzte endoskopische Methoden wie die Sondenenteroskopie oder die intraoperative Enteroskopie. Wenn also eine Blutungsquelle in der Gastroskopie und Koloskopie nicht nachweisbar ist, ist die Dünndarmendoskopie zur Detektion der Blutungsquelle im Dünndarm gefragt [183]. Dann kommen entweder die Kapselendoskopie oder die Doppelballonenteroskopie zum Einsatz.

Häufig wird die Kapselendoskopie vor der Doppelballonenteroskopie eingesetzt, da sie weniger aufwändig für den Patienten und für das medizinische Personal ist. Diese Methode ist aber dadurch limitiert, dass keine Biopsien entnommen werden können und keine therapeutischen Interventionen möglich sind. Es ist daher vorstellbar, dass eine primäre Doppelballonenteroskopie Kosten sparend ist, wenn häufig mit der Kapselendoskopie interventionspflichtige Befunde erhoben werden, die mit der Doppelballonenteroskopie zu behandeln sind.

Unter der Annahme, dass die Kapselendoskopie und die Doppelballonenteroskopie vergleichbar valide sind, unternahmen wir daher eine Vergleichsanalyse der Kosten von Kapselendoskopie und Doppelballonenteroskopie anhand einer retrospektiven Analyse der mittleren intestinalen Blutung mit dem Ziel, eine die Kosten minimierende Behandlungsstrategie zu entwickeln.

4.5.2. Ergebnisse ‚Behandlungsmodell für die mittlere intestinale Blutung‘

Als primäre Untersuchung wurde die Kapselendoskopie in 163 Fällen (87 %) eingesetzt, die Doppelballonenteroskopie wurde bei 24 Patienten (13 %) primär verwendet. Eine Reihe von Einflussfaktoren, die möglicherweise den primären Einsatz der einen oder der anderen Methode favorisieren lassen, wurden in einer logistischen Regressionsanalyse ausgewertet (Hämoglobin bei Aufnahme, Alter, Geschlecht, okkulte vs. overte Blutung), hierbei konnte ein prädiktiver Faktor für den Einsatz der einen oder anderen Methode nicht identifiziert werden.

Häufigste Diagnose war die Angiektasie (n=81), weitere Diagnosen sind in Tabelle 4.5.2a aufgelistet.

Diagnose	n	%
Angiektasie	81	43,3
NSAR Enteropathie, Ulkus	30	16,0
Tumor, Polyp	13	7,0
Divertikel	5	2,7
M. Crohn	2	1,1
Ascaris Wurm	1	0,5
Varizen	1	0,5
Keine	54	28,9

Tabelle 4.5.2a Diagnosen im Dünndarm bei allen Patienten (n=187).

Wurde die Kapselendoskopie primär eingesetzt, so wurde eine Diagnose in 111 Fällen (68 %) gestellt und führten zu therapeutischen Maßnahmen mit der Doppelballonenteroskopie in 21 von 36 Fällen (58 %), in denen der Patient zu dieser Untersuchung vermittelt wurde. Nach einem negativen Befund in der Kapselendoskopie wurde die Doppelballonenteroskopie in 7 Fällen durchgeführt und eine Therapiemaßnahme resultierte in 2 (28 %); Schaubild 4.5.2a.

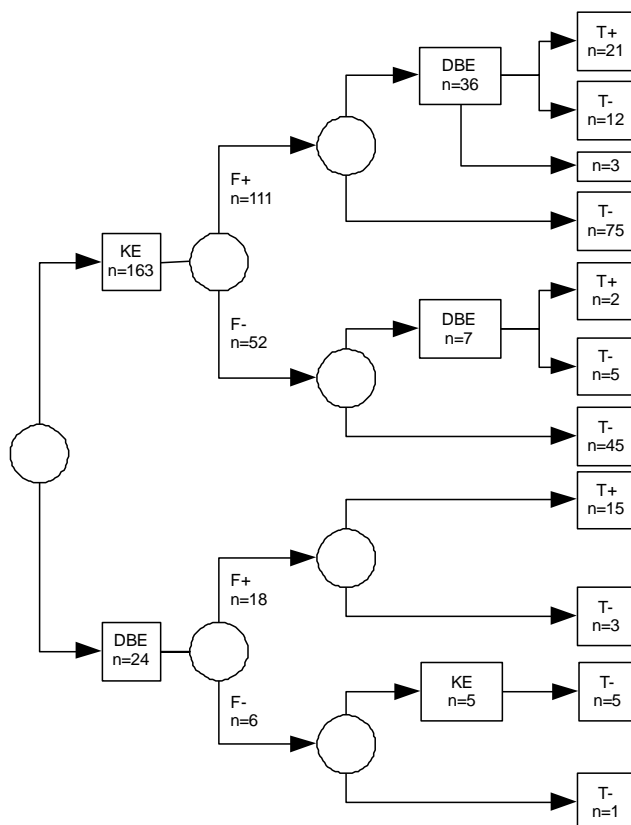


Schaubild 4.5.2a Patienten mit der primären Untersuchung mittels Kapselendoskopie (KE) oder Doppelballonenteroskopie (DBE) und hieraus folgende Behandlungswege; F+ – Befund positiv, F- – Befund negativ, T+ – Therapie durchgeführt, T- – Therapie nicht durchgeführt.

Entsprechend der Annahmen, die in der Methodik und in Tabelle 3.3.10a erläutert sind, können die Variante A (Wartung und Service für Kapselendoskopie und Doppelballonenteroskopie müssen extra erstattet werden und sind in die Analyse einbezogen), die Variante B (Service für die Kapselendoskopie inklusive, muss nicht erstattet werden) und die Variante C (Wartung für die Doppelballonenteroskopie inklusive, muss nicht erstattet werden) unterschieden werden und führen zu jeweiligen direkten Kosten pro Untersuchung, die sich je nach Häufigkeit der Untersuchungen pro Jahr unterscheiden (Tabelle 4.5.2b).

	Variante A		Variante B (Service für KE eingeschlossen)		Variante C (Unterhalt für DBE teilweise eingeschlossen)	
	KE	DBE	KE	DBE	KE	DBE
Kosten pro Untersuchung für 25 Untersuchungen pro Jahr	970	1230	850	1230	970	1170
Kosten pro Untersuchung für 50 Untersuchungen pro Jahr	910	980	850	980	910	950
Kosten pro Untersuchung für 100 Untersuchungen pro Jahr	880	855	850	855	880	840

Tabelle 4.5.2b Entstehende Kosten für Kapselendoskopie (KE) und Doppelballonenteroskopie (DBE) für Variante A, B und C je nach Untersuchungsfrequenz pro Jahr.

Die Untersuchungsfrequenz der Dünndarmendoskopien, die gleiche Kosten für beide Methoden, Kapselendoskopie und Doppelballonenteroskopie, erwarten lässt, kann als ‚break even‘ bezeichnet werden und findet sich bei 79 Untersuchungen pro Jahr für die Variante A; Schaubild 4.5.2b (vgl. Tabelle 3.3.10a).

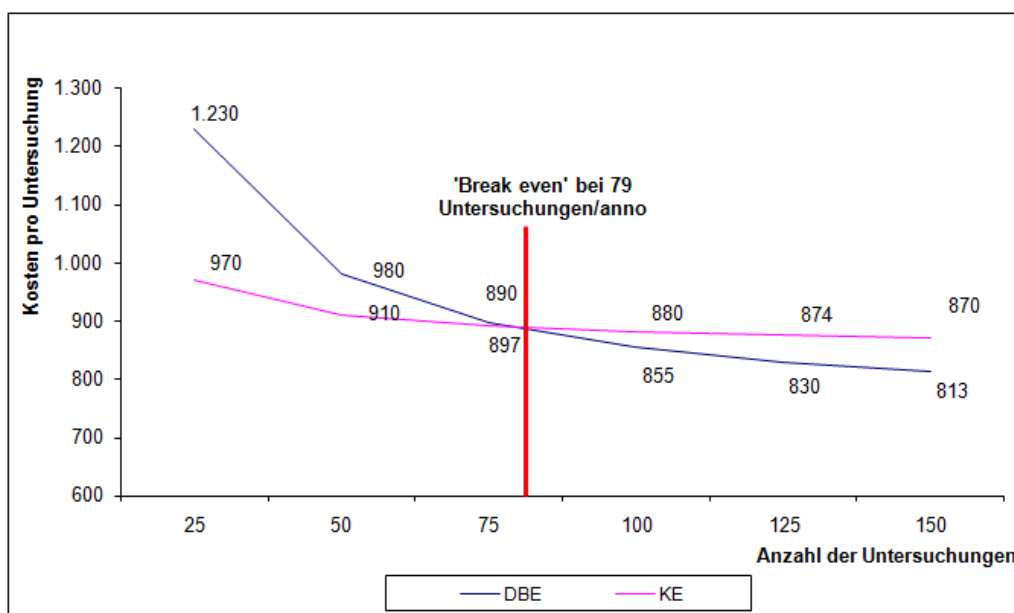


Schaubild 4.5.2b ‚Break even‘ für Kapselendoskopie und Doppelballonenteroskopie.

Als sensitivster Parameter, der Einfluss auf die entstehenden Kosten nimmt, stellen sich die Personalkosten für die jeweilige Untersuchung dar, die bei der Doppelballonenteroskopie besonders stark zum Tragen kommt, da hier mehr Personal gebunden wird. Veranschaulicht wird dies in Schaubild 4.5.2c, das die Personalkosten gegen die ‚break even‘ der Untersuchungsfrequenz je nach Variante A, B oder C aufträgt und zeigt, dass mit ansteigenden Personalkosten für die Doppelballonenteroskopie die Untersuchungsfrequenz steil ansteigen muss, um noch gleiche Kosten wie die Kapselendoskopie hervorzurufen.

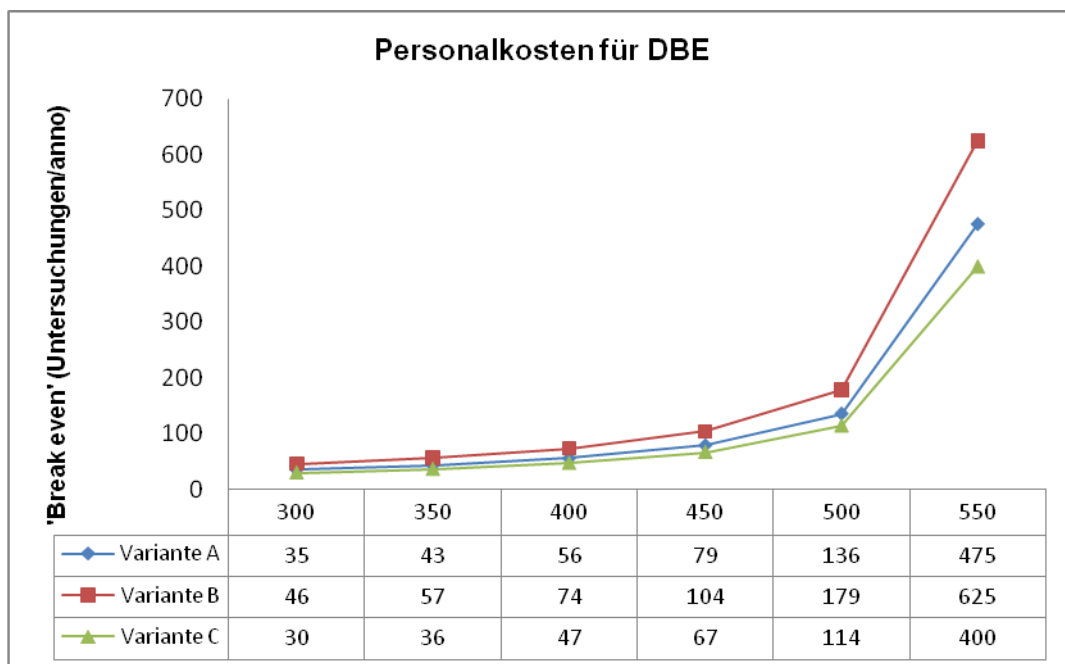


Schaubild 4.5.2c ‚Break even‘ der Doppelballonenteroskopie (DBE) im Vergleich mit der Kapselendoskopie in Abhängigkeit der Personalkosten für die Doppelballonenteroskopie.

Wenn hingegen die Personalkosten für die Kapselendoskopie ansteigen, wird es bereits bei kleineren Untersuchungszahlen pro Jahr lohnender, die Dünndarmendoskopie mit der Doppelballonenteroskopie vorzunehmen (Schaubild 4.5.2d).

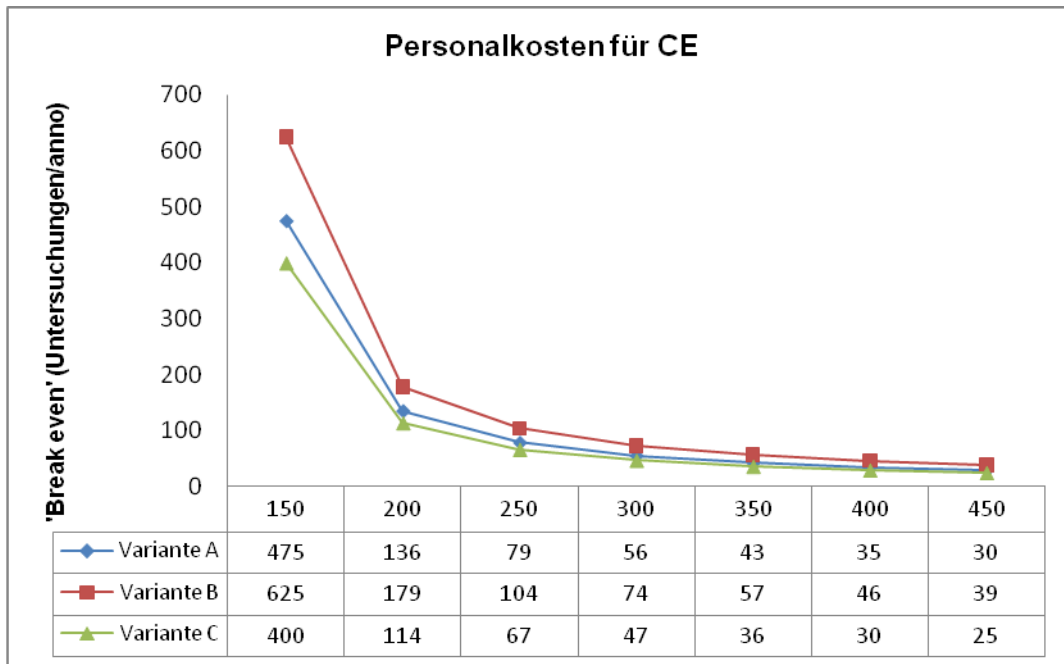


Schaubild 4.5.2d „Break even“ der Doppelballonenteroskopie (DBE) im Vergleich mit der Kapselendoskopie in Abhängigkeit der Personalkosten für die Kapselendoskopie.

4.6. Ergebnisse zur Patientensicherheit bei den durchgeführten Studien

In der retrospektiven Analyse der Untersuchungen zur mittleren intestinalen Blutung war in drei Fällen eine Kapselretention mit chirurgischer Entfernung der Kapsel beobachtet worden. Zu einem Ileus ist es bei keinem der Patienten gekommen, die Kapsel war bei Entfernung intakt.

In der prospektiven Untersuchung von Patienten mit Verdacht auf M. Crohn des Dünndarms bedingte eine entzündliche Stenose des distalen Dünndarms eine verzögerte Ausscheidung der Kapsel, die proximal dieser Stenose verblieb und zu einer kolikartigen Schmerzsymptomatik geführt hatte. Erst nach Einleitung einer anti-inflammatorischen Therapie mit intravenösen Kortikosteroiden kam es am dritten Folgetag zu einer Ausscheidung der intakten Kapsel und zum Sistieren der Beschwerden.

In der Untersuchung zum Malignen Melanom war bei einem Patienten die Passage einer Melanommetastase des Dünndarms während des Untersuchungszeitraums nicht zu beobachten gewesen. Eine Ausscheidung war auch klinisch nicht nachweisbar, der Patient erfuhr eine rapide Verschlechterung seines Allgemeinzustandes aufgrund des zugrunde liegenden Tumorleidens und verstarb drei Wochen nach Gabe der Kapsel am Malignen Melanom, ohne dass potenziell durch das Kapselendoskop hervorgerufene Beschwerden zu beklagen waren.

Weitere in der Literatur beschriebene Komplikationen (Aspiration, Desintegration der Kapsel) wurde in keiner der hier vorgestellten Untersuchungen beobachtet.

5. Diskussion

5.1. Einführung einer diagnostischen Methode in die klinische Anwendung

Ausgangspunkt eines diagnostischen Prozesses ist der konkrete Patient, der sich mit einer bestimmten Konstellation von Beschwerden und klinischen Zeichen beim Arzt vorstellt [88]. Das Testergebnis einer diagnostischen Methode kann helfen, die Behandlung auszuwählen und damit Einfluss auf das Befinden des Patienten und die Prognose der Erkrankung zu nehmen. Entscheidend für den effektiven und sicheren Einsatz der diagnostischen Methode ist die sorgfältige Bewertung ihrer Rolle in der Patientenbehandlung [73].

Der Nutzen der diagnostischen Methode hängt zum einen von der Güte der Technik ab, die sich bspw. in der Sensitivität und Spezifität widerspiegelt, aber auch Faktoren wie die Prävalenz der vermuteten Erkrankung in der untersuchten Population und die Effektivität einer verfügbaren Behandlungsmethode nehmen wesentlichen Einfluss auf das Erkennen der Erkrankung und auf das Behandlungsergebnis.

Zudem erschwert die Tatsache, dass in der Evaluation der Testmethode meist Surrogatparameter mit einer kurzfristigen zeitlichen Dimension als Endpunkt oder Zielkriterium gewählt werden, die Bewertung der Methode im Blick auf einen bleibenden Einfluss auf den Gesundheitszustand der untersuchten Patientengruppe [148].

5.1.1. Vermeidbare Schwachstellen bei der Anwendung einer diagnostischen Methode

Eingebettet ist die diagnostische Methode in eine Kette von Ereignissen, die die Behandlung des Patienten darstellt. Eine Reihe von Faktoren können den Ablauf bis zur optimalen Behandlung negativ beeinflussen: Der behandelnde Arzt kann die Symptome des Patienten verkennen und eine wenig hilfreiche Diagnostik anfordern. Der diagnostische Test kann technisch unzureichend durchgeführt werden, oder der das Testergebnis interpretierende Arzt kann einem Irrtum unterliegen. In der Befundübermittlung können Fehler unterlaufen, oder eine wenig hilfreiche Therapie wird verordnet. Außerdem kann es sein, dass die wirksame Therapie von dem Patienten nicht gewünscht wird. Abhängig von diesen Faktoren und der Schwere der Erkrankung kommt es zu einer Besserung, einer gleichbleibenden Symptomatik oder einer Verschlechterung bei dem Patienten (Abbildung 5.1.1a).

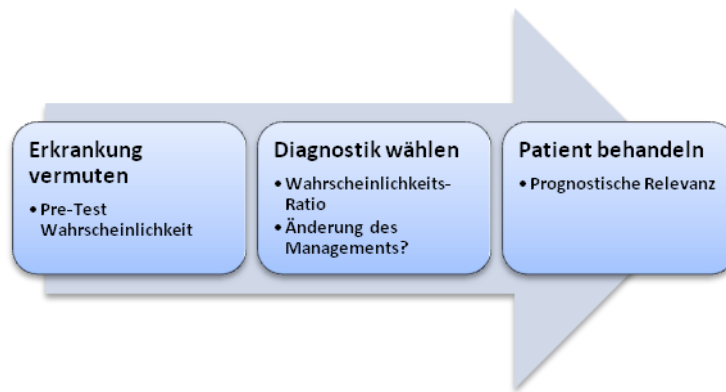


Abbildung 5.1.1a Schematischer Behandlungspfad mit Überlegungen zum Einsatz des diagnostischen Tests.

Wichtige Glieder, die in dieser Behandlungskette eine Schwachstelle darstellen können, sind identifiziert: Nach Abschluss des Medizinstudiums liegen bei dem angehenden Arzt zwar genügend Kenntnisse vor, einen Artikel über die Evaluation eines neuen Testverfahrens zu verstehen; die Information kann aber häufig nicht korrekt auf den Fall des zu behandelnden Patienten angewandt werden [24]. Eine Fehlerquelle stellt auch die Unsicherheit in der Beurteilung der Vor-Test-Wahrscheinlichkeit dar: Ärzte überschätzen die Nach-Test-Wahrscheinlichkeit des Patienten mit zunehmender Fehlerrate je niedriger die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung ist [108]. Erfahrene Mediziner schätzen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Erkrankung dabei ähnlich schlecht ein wie angehende Ärzte [38]. Dies zeigt den Bedarf einer besseren Ausbildung in diesem Bereich [39], denn eine gezielte Weiterbildung kann die nachhaltige Anwendung von theoretischen Kenntnissen über diagnostische Verfahren signifikant verbessern helfen [78].

Die Nachweisgenauigkeit eines Testverfahrens wird aber auch falsch eingeschätzt, wenn methodische Schwächen bei der Evaluation der Methode vorliegen, bspw. eine ungeeignete Selektion der Patienten mit und ohne vorliegendem Zielkriterium („spectrum bias“), fehlende Anwendung des Referenzstandards bei allen Patienten unabhängig von dem Ergebnis des evaluierten Testes („verification bias“) und die Kenntnis der Resultate des Referenzstandards während der Bewertung des zu evaluierenden Tests (keine Verblindung) [69]. Weitere Fehlerquellen sind darüber hinaus bereits in der Einleitung dieser Schrift erläutert worden [105], [186].

5.1.2. Multidimensionale Aspekte in der Beurteilung der Kapselendoskopie

Die Beurteilung einer diagnostischen Methode erfolgt in verschiedenen Dimensionen und umfasst Aspekte der Durchführbarkeit der Technik, der Sicherheit, der Effektivität, der Eignung der Methode für eine konkrete Fragestellung, der Kosten und der Kosteneffektivität [73].

Mit der Einführung der Computertomographie (CT) in die klinische Anwendung wurde ein hierarchisches Konzept entwickelt, um verschiedene Ebenen im Evaluationsprozess zu charakterisieren [65], [64], [68], [56]:

- (1) Technische Machbarkeit und Optimierung der Methode
- (2) Diagnostische Genauigkeit („accuracy“) der Methode
- (3) Einfluss der Methode auf die Entscheidung für die Diagnosestellung
- (4) Einfluss der Methode auf die Therapieentscheidung
- (5) Einfluss der Methode auf den Gesundheitszustand des Patienten („outcome“)
- (6) Einfluss der Methode auf die Gesellschaft/Kosteneffektivität

Dieses Konzept kann auf die Bewertung der Kapselendoskopie übertragen werden; da die vorbereitenden Maßnahmen bei der Durchführung der Kapselendoskopie einen breiten Raum einnehmen und zahlreiche Studien zu diesem Thema durchgeführt worden sind, ist hierfür eine eigene hierarchische Gruppe angebracht:

- (1) Technische Machbarkeit, Optimierung der Technik und Anwendungssicherheit der Kapselendoskopie
- (2) Vorbereitende Maßnahmen und Optimierung der Anwendung der Kapselendoskopie
- (3) Durchführbarkeit bei bestimmten Indikationen, Untersuchungen zum Erstellen einer Arbeitshypothese
- (4) Diagnostische Genauigkeit („accuracy“) der Kapselendoskopie
- (5) Einfluss der Kapselendoskopie auf die Entscheidung für die Diagnosestellung und die Therapieentscheidung
- (6) Einfluss der Kapselendoskopie auf den Gesundheitszustand des Patienten („outcome“)
- (7) Einfluss der Kapselendoskopie auf die Gesellschaft/Kosteneffektivität

Bei der Bewertung von Studien, die zur Kapselendoskopie veröffentlicht wurden, gelingt nur eine unscharfe Abgrenzung zwischen den Gruppen (4) und (5), die daher zusammengefasst werden können (Tabelle 5.1.2a, Abbildung 5.1.2a).

Gruppe	Beschreibung	Beispiele für Studienziele
1	Technische Durchführung	Technische Machbarkeit, Optimierung der Technik der KE und Anwendungssicherheit
2	Optimierung der Anwendung	Vorbereitende Maßnahmen und Optimierung der Anwendung der Kapselendoskopie
3	Erstellen einer Arbeitshypothese, diagnostische Genauigkeit	Durchführbarkeit in bestimmten Indikationsgebieten, Untersuchungen zum Schaffen einer Arbeitshypothese; Sensitivität, Spezifität, ‚diagnostic yield‘ der Kapselendoskopie
4	Diagnosestellung und Therapieentscheidung	Entscheidung für die Diagnose oder die Therapie wurde durch die KE beeinflusst
5	Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten	Anteil der Patienten, die durch die KE bspw. eine Symptomänderung erfuhren
6	Einfluss auf die Gesellschaft / Kosteneffektivität	Kosteneffektivitäts-Analyse

Tabelle 5.1.2a Einordnung der Studien zur Kapselendoskopie (KE) in ein hierarchisches Konzept.

Ein wesentliches Kriterium für die Bewertung der Methode aus der Perspektive des Patienten sind die Anwendungssicherheit, der Patientenkomfort und die Optimierung der Anwendung (Gruppe 1 bis 2). Der Arzt wird ein besonderes Augenmerk auf die diagnostische Genauigkeit und den Einfluss auf das Patientenmanagement legen (Gruppe 3 bis 5). Im Hinblick auf eine Begründung gegenüber den Kostenträgern sind Untersuchungen entscheidend, die den Einfluss der Methode auf das Patientenmanagement prüfen (Gruppe 5 bis 6) [73], [88].

Bis Anfang des Jahres 2007 sind überwiegend Arbeiten der Gruppe 1 bis 3 (Tab. 1; Abb. 1) zu identifizieren, im Laufe des Jahres 2007 und 2008 sind dann eine Reihe von Untersuchungen der Gruppe 4 und 5 hinzugekommen. Untersuchungen, die der Gruppe 6 zugeordnet werden können, sind weiterhin kaum verfügbar. Es zeichnet sich aber ein zunehmendes Interesse diesbezüglich ab und einzelne Analysen liegen bereits vor [75], [76], [81], [110].

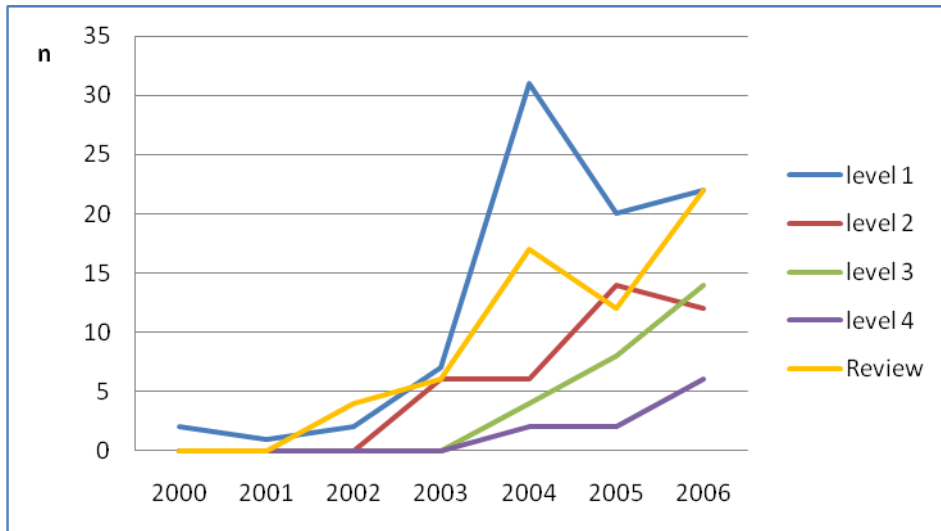


Abbildung 5.1.2a Hierarchische Evaluation der Methode Kapselendoskopie anhand der Anzahl (n) verfügbarer Studien (Kapselendoskopie des Dünndarms, eigene Erhebung; Stand: 12/2006; basierend auf PubMed-Recherche). Vergleich der Anzahl der Evaluationsstudien mit der von Übersichtsarbeiten (Review).

5.2. Evaluation der Kapselendoskopie: Klinische Anwendung

5.2.1. Klinische Anwendung ‚Vorbereitung des Patienten zur Kapselendoskopie‘

Das Ergebnis der Untersuchung zur Vorbereitung des Patienten mit Simethicon war Anlass dazu, ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll für die Patientenvorbereitung vor einer Kapselendoskopie-Diagnostik zu erstellen und anzuwenden (Tabelle 5.2.1a). Eine entsprechende Vorbereitung des Patienten enthält nun die Gabe von Simethicon ca. 20 Minuten vor Einnahme der Kapsel sowie eine Beigabe von Simethicon zur Polyethylenglycol-Lösung, von der etwa 2 Liter vor der Untersuchung (am Vorabend und am Morgen des Untersuchungstags) zu trinken sind.

Vorbereitung zur Kapselendoskopie (Dünndarm-Untersuchung)	
Am Vortag:	Kein Gemüse, kein Obst, ballaststofffreie Kost, reichlich klare Flüssigkeiten zu sich nehmen
Am Vorabend:	Einnahme von 1000-2000 ml Klean-Prep (mit Simethicon versetzt)
Am Morgen des Untersuchungstages:	Einnahme von 1000 ml Klean-Prep (mit Simethicon versetzt)
Direkt vor der Untersuchung (in der Endoskopie):	Einnahme von 80 mg Simethicon mit einem Schluck klaren Wassers
Nach Einnahme der Kapsel:	Für drei Stunden keine Nahrungsaufnahme
	Nach drei Stunden klare Flüssigkeiten
	Nach fünf Stunden Essen möglich
Abnahme des Systems:	Blaue, blinkende LED wechselt die Blinkfrequenz von 2 pro Sekunde auf ein Mal aller 2 Sekunden, sobald die Batterie der Kapsel erschöpft ist (etwa acht Stunden nach Anlage des Systems) Hierauf Entfernung der Klebe-Elektroden
	Kapselendoskopie-Rekorder und -Sonden dann in die Endoskopie transferieren Ausscheidung der Kapsel vom Patienten berichten lassen

Tabelle 5.2.1a Untersuchungsprotokoll der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I für die Kapselendoskopieuntersuchung des Dünndarms.

Die Ergebnisse unserer Arbeit wurden in weiteren Studien bestätigt [184], [74], [159], so dass die Empfehlung einer aktuellen Konsensuskonferenz dahingehend lautet, Simethicon als wirksames Mittel zur Vorbereitung vor Durchführung einer Kapselendoskopie-Untersuchung zu verabreichen, um eine bessere Untersuchungsqualität zu erzielen [119].

5.2.2. Klinische Anwendung ‚Diagnosestellung bei der mittleren intestinalen Blutung‘

Die Patientengruppe ‚Diagnosestellung bei der mittleren intestinalen Blutung‘ bestand aus stationär und ambulant behandelten Patienten mit der Prävalenz einer Dünndarmblutung von 55 % (95 %-KI: 49 % - 61 %) und einem Vor-Test-Odds von 1,22. Das weist auf eine intensive Vorauswahl der Patienten hin. Damit der beschriebene, hohe positive Vorhersagewert der Kapselendoskopie erzielt werden kann, ist also eine Selektion der Patienten nötig, die in der Regel durch eine ÖGD und Koloskopie erfolgen muss. Insbesondere bei persistierender Symptomatik muss außerdem die Wiederholung der bidirektionalen Endoskopie erwogen werden, bevor die Kapselendoskopie eingesetzt wird, da übersehene Läsionen im endoskopisch einsehbaren Bereich in relevanter Frequenz zu beobachten ist: In der vorgestellten Untersuchung war in etwa 15 % der Fälle eine Blutungsquelle als ‚übersehene‘ Läsion einzustufen.

5.2.3. Klinische Anwendung ‚Diagnosestellung eines M. Crohn des Dünndarms‘

Die Kapselendoskopie ist aufgrund unserer Ergebnisse als hoch sensitive Methode im Nachweis eines M. Crohn des Dünndarms einzuschätzen. Aus den Daten ist abzuleiten, dass möglicherweise eine höhere Nachweisgenauigkeit als mit der MRT erzielt werden kann, dies ist allerdings nur in einem Teil der Patienten klinisch von Bedeutung.

Die Untersuchung des Dünndarms ist indiziert, wenn die erste Abklärung im Leben eines Patienten mit M. Crohn durchgeführt wird, oder wenn eine Diagnose nicht mit der konventionellen Koloskopie und Gastroskopie gestellt werden kann und eine therapeutische Konsequenz erwartet wird.

Die Nachweismethode der Wahl kann nach der Basisdiagnostik einschließlich des abdominalen Ultraschalls die MRT sein, da hier wesentliche Darmbefunde und extraintestinale Manifestationen der Erkrankung – wie Abszesse oder Fisteln – entdeckt werden können [1], [4]. In einigen Fällen kann dann die Kapselendoskopie die Frage beantworten, ob ein Dünndarm-Crohn vorliegt, der mit den anderen Methoden nicht zu entdecken war; dies wird in etwa 10 % der Patienten der Fall sein. In der vorliegenden Untersuchung war in 4 von 52 Fällen (7,7 %) die Kapselendoskopie die einzige richtungsweisende diagnostische Methode.

Ein Beispiel kann die klinische Vorgehensweise – basierend auf unseren Untersuchungsergebnissen – verdeutlichen [9]. Eine 25jährige Frau leidet seit 8 Wochen an einer erhöhten Stuhlfrequenz von 4-5 Durchfällen pro Tag. Außerdem sind tägliche Bauchschmerzen und ein Gewichtsverlust von 3 kg in diesen 8 Wochen zu beklagen. Es wird die Verdachtsdiagnose eines M. Crohn gestellt, da differentialdiagnostische Erwägungen mit mehreren Untersuchungen ausgeschlossen werden konnten. Der behandelnde Arzt legt eine Wahrscheinlichkeit von 10 % für das Vorliegen eines M.

Crohn in diesem Fall zugrunde (*Vor-Test-Wahrscheinlichkeit = 10 %*) und setzt die Schwellenwerte für eine therapeutische Indikation und eine diagnostische Indikation bei 70 % und 10 % an (Schaubild 5.2.3a).

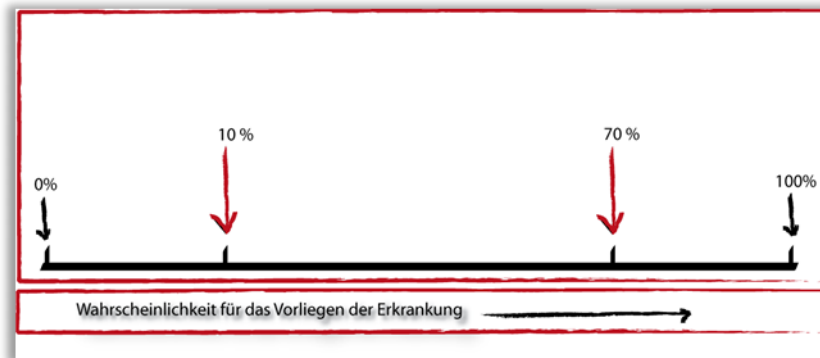


Schaubild 5.2.3a Festlegung der Schwellenwerte für die Indikation zur diagnostischen und therapeutischen Intervention vor Durchführung des diagnostischen Test.

Es wird eine Koloskopie veranlasst, die ein negatives Resultat erbringt. Bei der Vor-Test-Wahrscheinlichkeit von 10 % (Odds: 0,11) kann durch die Koloskopie (Sensitivität: 80 %; Spezifität 95 %; Wahrscheinlichkeitsrate (Test negativ) = 0,21) eine Nach-Test-Wahrscheinlichkeit von 2,3 % (Odds: 0,0234) erzielt werden, eine therapeutische Maßnahme wäre damit durch die Indikation M. Crohn nicht gegeben.

Allerdings erwägt der Arzt nun bei fortbestehendem Verdacht auf einen M. Crohn eine Dünndarmendoskopie durchführen zu lassen, die dann auch einen positiven Befund erbringt. Die Vor-Test-Wahrscheinlichkeit von 10 % (Odds: 0,11) lässt sich damit (Kapselendoskopie mit Sensitivität: 92 %; Spezifität 99 %; Wahrscheinlichkeitsrate (Test positiv) = 92) auf eine Nach-Test-Wahrscheinlichkeit von 91 % (Odds: 10,22) bringen. Damit ist in diesem Fall die therapeutische Indikation zur Behandlung des M. Crohn des Dünndarms gegeben.

5.2.4. Klinische Anwendung ‚Nachweis von Dünndarmmetastasen eines Malignen Melanoms‘

Dünndarmmetastasen kommen in relevanter Häufigkeit bei Patienten im AJCC-Stadium IV [19] vor, in diesem Tumorstadium beobachteten wir eine solche Metastase in 40 % der Fälle. In früheren Stadien ist eine Dünndarmmetastase bei hinweisender, klinischer Symptomatik wie etwa einem intestinalen Blutverlust möglich und muss endoskopisch ausgeschlossen werden [7]. Anhand der vorgelegten Daten ist bei einer Anamnese mit einer Blutungssymptomatik oder einer Anämie die endoskopische Diagnostik unter Einschluss einer Dünndarmendoskopie unbedingt zu empfehlen, das Screening mit

einem Hämokult-Test kann erwogen werden. Die Metastasenresektion wird in diesen Fällen immer angestrebt werden. Aber auch im Stadium des metastasierten Tumorleidens (Stadium IV nach AJCC) stellt die Resektion der Metastase ein sinnvoller und häufig die Prognose verbessernder Therapieansatz dar [80], [131], [130].

	n	Überleben	Post-operative		Medianes Überleben			5 Jahres-Überleben
			Mortalität	Morbidität	Komplette Resektion	Resektion/ andere Metastasen	Palliation (By-pass)	Komplette Resektion
Reintgen 1984 [143]	110	17,3 m.	0 %	17 %	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Klaase 1990 [92]	30	n.s.	8 %	n.s.	7,5 m.	n.s.	n.s.	19 %
Branum 1991 [36]	102	n.s.	0 %	8 %	31 +/- 5.2 m.	n.s.	9.6 +/- 15.9 months	n.s.
Ricaniadis 1995 [146]	68	n.s.	n.s.	n.s.	27,6 m.	5,1 m.	1,9 m.	28,3 %
Ollila 1996 [129]	124	n.s.	0 %	1 %	48,9 m.	n.s.	5,4 m.	41 %
Krige 1996 [93]	18	13 m.	17 %	n.s.	44,5 m.	n.s.	1 m.	n.s.
Agrawal 1999 [3]	68	8,2 m.	2,9 %	8,8 %	14,9 m.	(gesamt: 8,2 m.)	n.s.	38 %
Gutmann 2001 [80]	62	5 m.	n.s.	n.s.	17 m.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 5.2.4a Metastasenresektion und ‚Outcome‘ in retrospektiven Untersuchungen. N.s. – nicht spezifiziert/erwähnt; m. – Monate.

Zwei Patienten im metastasierten Stadium profitierten auch von der Resektion der metachron aufgetretenen Dünndarmmetastasen [8]. Insgesamt wurde in knapp 30 % der Patienten im Stadium IV eine Resektion der Metastase durchgeführt. Ungleich seltener treten Dünndarmmetastasen bei Patienten im Stadium 1-3 nach AJCC auf, in unserer Serie nämlich in etwa 8 % der Fälle.

Es waren klinische Faktoren zu identifizieren, die hinweisend für das Auftreten einer Dünndarmmetastase waren: als stärkster Prädiktor zeigte sich das Vorliegen eines AJCC-Stadium IV, zudem waren der Hämatokrit und der S-100 Wert signifikant prädiktiv.

Ein systematisches Screening ist also bei Melanom-Patienten in fortgeschrittenen Stadien zu erwägen und es sind weitere Untersuchungen dringend nötig, um die von uns gefundenen prädiktiven Faktoren zu validieren und damit möglicherweise einen neuen Standard im Management der Melanom-Patienten zu etablieren.

5.2.5. Klinische Anwendung ‚Behandlungsmodell für die mittlere intestinale Blutung‘

Im Vergleich der Kapselendoskopie mit der Doppelballonenteroskopie ergibt die Kostenanalyse, dass die Kostenbewertung stark von dem Standpunkt der beteiligten Partei abhängt. Interne Kosten müssen alle in die Untersuchung einfließenden Kostenfaktoren berücksichtigen, während vom Standpunkt der Kostenerstattung aus mit Festbeträgen gerechnet wird, und nicht die tatsächlich entstehenden Kosten reflektiert werden.

So trägt der Einsatz der Kapselendoskopie aus Sicht der Kostenerstattung (DRG 2008) stets zu einer Minimierung der Kosten bei, da im günstigen Fall, wenn keine weitere Maßnahme aus dem Befund der Kapselendoskopie abgeleitet wird, Kosten in Höhe von €2076,40 entstehen. Sollten sich allerdings weitere, therapeutisch Endoskopien anschließen, wird ein Betrag von €3047,90 erstattet, unabhängig von der Anzahl der eingesetzten Methoden.

Aus interner Sicht führt eine idealisierte Berechnung zu ähnlichen Kosten der primären Kapselendoskopie mit ggf. nachfolgender, interventioneller Doppelballonenteroskopie (€1124,86) und der Strategie einer Doppelballonenteroskopie bei allen Patienten (€1180). Der empfindlichste Einflussfaktor für eine Kostensteigerung wurde in den Personalkosten gefunden. Eine verlängerte Untersuchungszeit bei der Doppelballonenteroskopie kann so erhebliche zusätzliche Kosten nach sich ziehen. So kann eine Steigerung der Personalkosten von €450 auf €650 dazu führen, dass der ‚break-even point‘ der beiden Methoden von 79 Untersuchungen auf unendliche Werte ansteigt und nicht mehr erreicht werden kann. Dies muss für die kombinierte, orale und perianale Vorgehensweise bei der Doppelballonenteroskopie berücksichtigt werden. Eine weitere Beschränkung kann die Doppelballonenteroskopie darin erfahren, dass die personellen Kapazitäten der Klinik derart limitiert sind, dass ein uneingeschränkter Einsatz nicht erfolgen kann.

5.3. Evaluation der Kapselendoskopie: Vergleich mit internationalen Studienergebnissen

5.3.1. Inter-Untersucher-Variabilität als Kriterium für Validität

Ein entscheidendes Kriterium für die Reproduzierbarkeit der Resultate aus der Kapselendoskopie-Untersuchung ist die Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität in der Befunderhebung. Diese wurde in mehreren Studien thematisiert [5], [27], [33], [46], [53], [55], [70], [74], [94], [103], [123], [126], [138], [141], [147], [162], [178]; Tabelle 5.3.1a.

Evaluation der Inter-Observer-Variabilität in der Kapselendoskopie	
Inter-Untersucher-Variabilität	[94]
Inter-Untersucher-Variabilität bei der mittleren intestinalen Blutung	[178], [53], [46]
Inter-Untersucher-Variabilität bei der Mukosabeurteilung/Sprue	[138], [27], [123], [147]
Inter-Untersucher-Variabilität ‚nurse – doctor‘	[126], [103]
Inter-Untersucher-Variabilität bei der Evaluation von Simethicon zur Vorbereitung	[5], [74]

Tabelle 5.3.1a Kapselendoskopie-Studien mit Evaluation der Fehlerquelle einer Inter-Untersucher-Variabilität bei Anwendung des Testverfahrens.

Es wurde eine Übereinstimmung der Untersucher mit κ -Wert von 0,56 (Spannweite: 0,52-0,59) beim Vergleich der Diagnosestellung von erfahrenen und weniger erfahrenen Untersuchern [94] gefunden. Bei der Diagnosestellung der mittleren intestinalen Blutung zeigte sich eine Übereinstimmung von 85 % [178] bzw. eine Inter-Untersucher-Variabilität mit κ -Wert von 0,64 bis 1,00 ($p < 0,05$) [46].

Bei der Befunderhebung durch eine Endoskopieassistentin im Vergleich mit einem Arzt kann eine gute Übereinstimmung festgestellt werden. Die Endoskopieschwester übersah zwei von 27 Befunden in einer Studie, wobei der Arzt drei Läsionen übersah [103], klinisch relevant waren die übersehenen Befunde nicht. Eine geschulte Schwester kam mit einem Arzt bei signifikanten Befunden in 96,9 % zu einer Übereinstimmung im geblindeten Vergleich [126].

Wir fanden eine gute Übereinstimmung bei der Beurteilung des Gasinhaltes im Darm in einer Evaluationsstudie für die Vorbereitung mit Simethicon ($r = 0,8$; $k = 0,78$; 95 %-KI: 0,57-0,98; [5]). Diese Ergebnisse sind später bestätigt worden [74]: es fand sich eine exzellente Übereinstimmung bei

zwei Untersuchern ($r = 0,8$; $p = 0,05$). Die Erfahrung des Untersuchers scheint allerdings eine entscheidende Rolle für eine gute bis exzellente Übereinstimmung zu spielen [53].

Insgesamt stellt sich die Kapselendoskopie also als valide Untersuchung in der Bestimmung der Inter-Untersucher-Variabilität dar.

5.3.2. Optimale Vorbereitung der Kapselendoskopie-Untersuchung

Während die konventionellen Endoskope über Spül- und Absaugtechniken verfügen, kann auf die Sicht bei der Kapselendoskopie nicht direkt Einfluss genommen werden. Vorbereitungsprotokolle sollen daher eine verbesserte Sicht und eine höhere diagnostische Ausbeute erreichen helfen. Neben einer oralen Darmlavage, die den Darm von Speiseresten, Blut und Gallesekret reinigen soll [179], [50], [127], ist Simethicon zur Verringerung von Gasbläschen im Darm in der Vorbereitung der Kapselendoskopie sinnvoll anzuwenden [5], [74], [159].

Andere Maßnahmen zur Vorbereitung haben eine geringere Evidenz, Metoclopramid scheint die Rate an kompletten Kapselendoskopien mit Eintritt der Kapsel in das Coecum signifikant zu erhöhen, einhergehend mit einer kürzeren Verweildauer der Kapsel im Magen [156]. Bei Erythromycin hingegen wurde lediglich eine kürzere Magenverweilzeit aber keine Erhöhung des Anteils kompletter Untersuchungen beobachtet, [66].

5.3.3. Testgenauigkeit im Nachweis pathologischer Veränderungen des Dünndarms

5.3.3.1. Mittlere intestinale Blutung

Die Dünndarmendoskopie stellt derzeit die sensitivste Methode zum Nachweis einer Blutungsquelle im Dünndarm dar (mittlere intestinale Blutung) [176], [2], [152], [22]. Wenn keine Blutungsquelle im Dünndarm nachzuweisen ist, ist auch eine Dünndarmblutung im späteren Verlauf unwahrscheinlich [95], [125]. Wenn auch bei der intestinalen Blutung der Dünndarmendoskopie eine ÖGD und eine Koloskopie vorausgehen, scheint nicht vermeidbar zu sein, dass Läsionen durch diese Untersuchungen übersehen werden, und die Wiederholung der bidirektionellen Endoskopie kann primär nicht entdeckte Befunde in bis zu 15 % aufspüren, wie wir fanden. Außerdem konnten wir nachweisen, dass eine prognostische und therapeutische Relevanz aus der Kapselendoskopieuntersuchung entsteht [13].

Mit der Kapselendoskopie ist eine diagnostisch und therapeutisch relevante Aussage in bis zu 2/3 der Fälle möglich. Auf diese Weise kann der optimale Zugangsweg für die Doppelballonenteroskopie festgelegt werden [71]. Bei einer schweren und persistierenden Blutung mag allerdings die sofortige Doppelballonenteroskopie schneller zum diagnostischen und therapeutischen Ziel führen [116], denn

die Kapselendoskopie kann u. U. bei schlechter Sicht keine Diagnose stellen, und eine Therapie ist außerdem nicht möglich [169].

5.3.3.2. M. Crohn des Dünndarms

Im Vergleich zu den radiologischen Methoden zeigt die Dünndarmendoskopie eine höhere Nachweisgenauigkeit von Läsionen, die auf einen M. Crohn hinweisen [58]. Es wurde ein Zugewinn an diagnostischer Information durch die Kapselendoskopie in 40 % (im Vergleich zur Dünndarm-Radiographie), 38 % (Computertomographie), 22 % (Magnetresonanztomographie), bzw. 15 % (Ileokoloskopie) beschrieben [177]. Dabei kann die Nachweisgenauigkeit der Endoskopie für einen M. Crohn durch den Ausschluss einer NSAR-Einnahme und den Ausschluss einer Sprue sowie durch die Anwendung von bildmorphologischen Kriterien, die von uns vorgeschlagen wurden und die für die Diagnose M. Crohn sprechen, erhöht werden [10]; (Tabelle 5.3.3.2a).

	Push-Enteroskopie vs. KE [52]			MRT vs. KE [10]		CT vs. KE [180]		
	n = 45			n = 53		n = 56		
Vergleichsmethode	Enteroskopie	Enteroklysma	KE	MRT	Enteroklysma	KE	CT	KE
Befunde	7 % (3/43)	14 % (5/36)*	49 % (21/43)	78 % (21/27)	26 % (7/27)	93 % (25/27)	29 % (12/41)	61 % (25/41)
KE nicht möglich [#]	5 % (2/43)			27 % (14/52)		27 % (15/56)		

Tabelle 5.3.3.2a Exemplarische Ergebnisse im Methodenvergleich mit der Kapselendoskopie (KE) bei M. Crohn des Dünndarms; MRT – Magnetresonanztomographie, CT – Computertomographie; * ein falsch positiver Befund, [#] Verdacht auf eine Stenose.

Auch das postoperativ auftretende Rezidiv eines M. Crohn kann mit endoskopischen Mitteln nachgewiesen werden, hierbei ist auch die Kapselendoskopie diagnostisch hilfreich [28], [33]. Liegt eine nicht zu klassifizierende Kolitis vor, kann in einigen Fällen im Dünndarm der Hinweis auf einen M. Crohn gefunden werden [34], [113]. Es sollte stets eine Histologie gewonnen werden, um Differentialdiagnosen auszuschließen; dies kann z.B. mit einer Biopsie durch die Ballonenteroskopie erfolgen [132], die auch therapeutische Optionen bei Strikturen bietet [170], [140].

5.3.3.3. Tumore und Metastasen, Polyposis-Syndrome

Tumore des Dünndarms sind vergleichsweise selten [48], [45] – in unkontrollierten Serien von Kapselendoskopie-Befunden treten sie in 5 bis 10 % auf – und manifestieren sich meist mit dem Symptom der intestinalen Blutung (in ca. 80 %) oder einer Obstruktion [18]. Überwiegend handelt es sich um maligne Neoplasien [16]. In einer Serie mit 562 Kapselendoskopien waren als häufigste

Befunde Adenokarzinome (1,4 %), Karzinoide (1,8 %), gastrointestinale Stromatumore (GIST, 0,7 %) und Lymphome (0,9 %) gefunden worden, dabei waren 13 % dieser Patienten unter 50 Jahre alt [47].

Die Poyposis-Syndrome stellen heute eine wichtige Indikation für die Dünndarmendoskopie dar: Beim Peutz-Jeghers Syndrom [167], [133], [111], [153] und bei der Familiären Adenomatösen Polyposis [37] ist in ausgewählten Fällen eine Überwachung mit der Kapselendoskopie sinnvoll.

Wir konnten zeigen, dass auch bei ausgewählten Patienten mit einem Malignem Melanom eine Untersuchung mit der Kapselendoskopie zum Ausschluss einer Dünndarmmetastasierung sinnvoll ist [8]. Es kann folgender klinischer Algorithmus vorgeschlagen werden (Abbildung 5.3.3.3a):

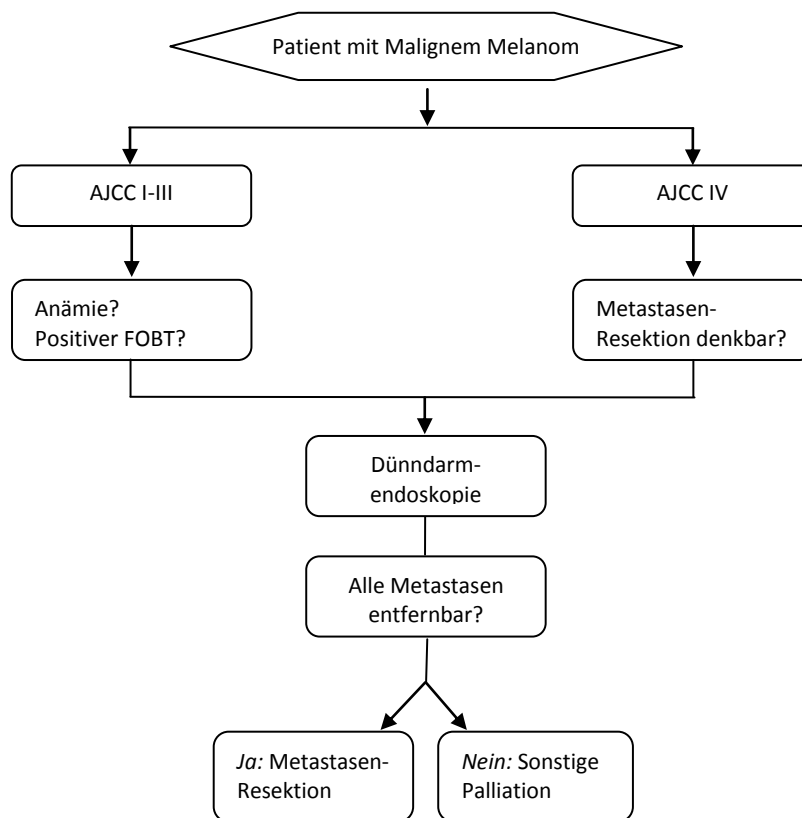


Abbildung 5.3.3.3a Vorschlag eines klinischen Algorithmus zum Vorgehen bei Malignem Melanom mit einer Dünndarmendoskopie, vorzugsweise der Kapselendoskopie.

5.3.4. Methodeneinsatz in der Dünndarmendoskopie

Die endoskopischen Methoden, die für die Untersuchung des Dünndarms eingesetzt werden können, sind aktuell ein konventionelles Koloskopie (pädiatrisches oder adultes Koloskop) [59], die Sonden-Enteroskopie [172], Push-Enteroskopie mit oder ohne Übertubus [158], [23], [96], die intraoperative Enteroskopie, die Doppelballon- oder Push-and-Pull-Enteroskopie und die Kapselendoskopie. Die Sondenenteroskopie wurde wegen ihres Aufwandes und ihrer langen Untersuchungsdauer (4-6

Stunden) mittlerweile wieder verlassen, die Push-Enteroskopie und die Enteroskopie mittels eines Koloskops stellen nur einen kleinen Teil des Dünndarms dar. Damit verbleiben neben der äußerst aufwändigen und für spezielle Indikationen reservierten, intraoperativen Enteroskopie die Kapselendoskopie und die (Doppel-)Ballonenteroskopie. Neuere Methoden (Mono-Ballonenteroskopie, Spiralenteroskopie, NaviAid™) werden erst in die klinische Anwendung eingeführt und erste Studien stehen an.

Im direkten Methodenvergleich der Kapselendoskopie mit der Ballonenteroskopie zeigen vorläufige Ergebnisse eine vergleichbar gute diagnostische Aussagekraft, wenn die Ballonenteroskopie von oral *und* anal durchgeführt wird [44]. Die Rate signifikanter Nebenwirkungen wird bei der Ballonenteroskopie mit weniger als 1 % bei diagnostischem Einsatz und knapp 5 % bei therapeutischem Gebrauch angegeben [118], zu nennen sind die Pankreatitis (max. 1 %) [106], [79], eine Perforation (bei der Resektion von Polypen oder der Behandlung von Strikturen in bis zu 5 %) [60], [132], [90], [115] oder die interventionsbedingte Blutung.

Wir fanden einen Einsatz von Kapselendoskopie und der Ballonenteroskopie in der sequentiellen Anwendung der Methoden bei der Dünndarmblutung kosteneffektiv, da die Kapselendoskopie als ‚Filter‘ für die therapeutischen Ballonenteroskopie dienen kann und somit lange und kostentreibende Untersuchungszeiten mit der Ballonenteroskopie vermieden werden können.

5.3.5. Sicherheitsaspekte in der Anwendung der Kapselendoskopie

Komplikationen der Kapselendoskopie sind in der Literatur als selten (<2,5 %) beschrieben und sind von der Grunderkrankung abhängig. Bei bekanntem M. Crohn und Vorliegen einer Stenose-Symptomatik ist bspw. mit einer Retention in über 10 % zu rechnen [42], [154]. Ist ein chirurgischer Eingriff aufgrund der Diagnose – beispielsweise eines Tumors – indiziert, ist eine Retention keine Komplikation im engeren Sinn, denn die Entfernung erfolgt zeitgleich mit der chirurgischen Therapie [43], [17]. Die Aufklärung des Patienten muss dennoch stets das Risiko einer Kapselretention einschließen.

Wir fanden in der Untersuchung zur mittleren intestinalen Blutung eine Retentionsrate mit chirurgischer Entfernung der Kapsel in 1,1% der Fälle. Bei der Untersuchung zum Dünndarm-Crohn war eine vorübergehende symptomatische Kapselretention medikamentös behandelbar. Bei einem Patienten aus der Untersuchung zum Nachweis von Dünndarmmetastasen eines Malignen Melanoms war eine Kapsel vermutlich proximal einer Metastase in situ des Patienten verblieben; allerdings war keine Symptomatik bei dem Patienten eingetreten, der aufgrund seines Tumorleidens nach wenigen Wochen verstarb.

Patienten mit Herzschrittmacher können wahrscheinlich trotz anfänglicher starker Bedenken mit der Kapselendoskopie komplikationslos untersucht werden [99], [136], [100], eine Überwachung wird zunehmend seltener durchgeführt [20]. In der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I war bei mehreren Schrittmacherpatienten keine Interferenz mit dem Kapselendoskopiesystem eingetreten; anfänglich wurde eine Überwachung auf der internistischen Wachstation während Durchführung der Untersuchung vorgenommen. Aktuell erfolgt in diesen Fällen ein Monitoring mit Bett-seitigem Monitorsystem auf Normalstation.

5.4. Zusammenfassung

Die Kapselendoskopie wird in dieser Schrift als neue diagnostische Methode systematisch in mehreren Dimensionen auf ihren Stellenwert im klinischen Einsatz hin beleuchtet. Dabei zeigt sich, dass die Untersuchungsqualität der Kapselendoskopie durch die prädiagnostische Gabe von Simethicon verbessert wird. Bei der vermuteten mittleren intestinalen Blutung ist die Kapselendoskopie hoch sensitiv im Nachweis der Blutungsquelle, erbringt therapeutische Implikationen und ist prognostisch prädiktiv. Der Hinweis auf einen M. Crohn des Dünndarms wird mit der Kapselendoskopie akkurat erbracht, einen wichtigen Stellenwert besitzt die Methode bei der Verdachtsdiagnose eines M. Crohn und in der ersten Abklärung einer neu diagnostizierten Erkrankung. Bei ausgewählten Patienten mit einem bekannten Malignen Melanom kommt es in relevanter Häufigkeit zum Nachweis von Metastasen im Dünndarm, wobei stets eine Resektion erwogen werden muss. Insgesamt liegt die Stärke der Kapselendoskopie im Vergleich zu den Enteroskopie-Verfahren in der einfachen Anwendbarkeit und vergleichbar guten Aussagekraft; die aufwändigere Enteroskopie kann zur Histologie-Gewinnung und bei therapeutischer Indikation eingesetzt werden, wenn eine Vorauswahl durch die Kapselendoskopie getroffen wurde.

Auf diesen Untersuchungsergebnissen fußt eine rationelle Anwendung der Kapselendoskopie. Der Einsatz der Methode bei der mittleren intestinalen Blutung, bei dem M. Crohn des Dünndarms und bei tumorösen Dünndarmläsionen ist durch die vorgelegte Evidenz begründet. Eine Positionierung der Kapselendoskopie gegenüber endoskopischen Konkurrenzverfahren zeichnet sich ab.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Adamek HE, Breer H, Karschkes T, Albert J, Riemann JF. Magnetic resonance imaging in gastroenterology: time to say good-bye to all that endoscopy? *Endoscopy* 2000; 32: 406-10.
- [2] Adler DG, Knipschild M, Gostout C. A prospective comparison of capsule endoscopy and push enteroscopy in patients with GI bleeding of obscure origin. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 492-8.
- [3] Agrawal S, Yao TJ, Coit DG. Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 336-44.
- [4] Albert J, Breer H, Scheidt T, Basler B, Schilling D, Layer G et al. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Die Magnetresonanztomographie im Spektrum der modernen Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 1089-95.
- [5] Albert J, Gobel C, Lesske J, Lotterer E, Nietsch H, Fleig WE. Simethicone for small bowel preparation for capsule endoscopy: a systematic, single-blinded, controlled study. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 487-91.
- [6] Albert J, Scheidt T, Basler B, Pahle U, Schilling D, Layer G et al. Die Magnetresonanztomographie in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung des Morbus Crohn - Ist das konventionelle Enteroklysma noch erforderlich? *Z Gastroenterol* 2002; 40: 789-94.
- [7] Albert JG, Fiedler E, Marsch WC, Helmbold P. Consequence of Detecting Small Bowel Metastasis of Malignant Melanoma by Capsule Endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 244-245.
- [8] Albert JG, Gimm O, Stock K, Bilkenroth U, Marsch WCH, Helmbold P. Small-bowel endoscopy is crucial for diagnosis of melanoma metastases to the small bowel: a case of metachronous small bowel metastases and review of the literature. *Melanoma Res* 2007; 17: 335-338.
- [9] Albert JG, Kotsch J, Köstler W, Behl S, Kaltz B, Bokemeyer B et al. Course of Crohn's Disease Prior to Establishment of the Diagnosis. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 1-6.
- [10] Albert JG, Martiny F, Krummenerl A, Stock K, Lesske J, Gobel CM et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut* 2005; 54: 1721-1727.
- [11] Albert JG, Nachtigall F, Wiedbrauck F, Dollinger MM, Gittinger F, Hollerbach S, Wienke A. Evaluation of mid intestinal bleeding – cost-minimizing strategy for capsule endoscopy vs. double-balloon enteroscopy. *Endoscopy* 2008; submitted.

- [12] Albert JG, Schülbe R, Hahn L, Heinig D, Schoppmeyer K, Porst H et al. Impact of capsule endoscopy on outcome in mid intestinal bleeding: A multi-centre cohort study in 285 patients. *Eur J Gastroen Hepat* 2008; 20: in press.
- [13] Albert JG, Schülbe R, Hahn L, Heinig D, Schoppmeyer K, Porst H et al. Impact of capsule endoscopy on outcome in obscure intestinal bleeding: A multi-center cohort study in 285 patients. *Gastroenterology* 2006; 130: A475.
- [14] Albert JG, Wiedbrauck F, Keuchel M. Endoskopie des Dünndarms. *Dtsch Med Wochenschr* 2008; 133: 1136-1141.
- [15] Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-94.
- [16] Baichi MM, Arifuddin RM, Mantry PS. Small-bowel masses found and missed on capsule endoscopy for obscure bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 1127-32.
- [17] Baichi MM, Arifuddin RM, Mantry PS. What we have learned from 5 cases of permanent capsule retention. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 283-7.
- [18] Bailey AA, Debinski HS, Appleyard MN, Remedios ML, Hooper JE, Walsh AJ, Selby WS. Diagnosis and outcome of small bowel tumors found by capsule endoscopy: a three-center Australian experience. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2237-43.
- [19] Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635-48.
- [20] Bandorski D, Diehl K, Jaspersen D. Kapselendoskopie bei Herzschrittmacher-Patienten: Aktueller Stand in Deutschland. *Z Gastroenterol* 2005; 43: 715-8.
- [21] Bandorski D, Irnich W, Bruck M, Beyer N, Kramer W, Jakobs R. Capsule endoscopy and cardiac pacemakers: investigation for possible interference. *Endoscopy* 2008; 40: 36-39.
- [22] Ben Soussan E, Antonietti M, Herve S, Savoye G, Ramirez S, Lacleire S et al. Diagnostic yield and therapeutic implications of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 1068-73.
- [23] Benz C, Martin WR, Arnold J, Jakobs R, Riemann JF. Die endoskopische Untersuchung des Dunndarms mit Push-Enteroskopie. Eine prospektive Untersuchung. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 391-5.
- [24] Bergus G, Vogelgesang S, Tansey J, Franklin E, Feld R. Appraising and applying evidence about a diagnostic test during a performance-based assessment. *BMC Med Educ* 2004; 4: 20.
- [25] Berner JS, Mauer K, Lewis BS. Push and sonde enteroscopy for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2139-42.

- [26] Bertoni G, Gumina C, Conigliaro R, Ricci E, Staffetti J, Mortilla MG, Pacchione D. Randomized placebo-controlled trial of oral liquid simethicone prior to upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 1992; 24: 268-70.
- [27] Biagi F, Rondonotti E, Campanella J, Villa F, Bianchi PI, Klersy C et al. Video capsule endoscopy and histology for small-bowel mucosa evaluation: a comparison performed by blinded observers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 998-1003.
- [28] Biancone L, Calabrese E, Petruzzello C, Onali S, Caruso A, Palmieri G et al. Wireless capsule endoscopy and small intestine contrast ultrasonography in recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1256-65.
- [29] Blecker D, Abraham S, Furth EE, Kochman ML. Melanoma in the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3427-33.
- [30] Bombeck C. Intraoperative esophagoscopy, gastroscopy, colonoscopy, and endoscopy of the small bowel. *Surg Clin North Am* 1975; 55: 135-142.
- [31] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138: 40-4.
- [32] Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Fam Pract* 2004; 21: 4-10.
- [33] Bourreille A, Jarry M, D'Halluin PN, Ben-Soussan E, Maunoury V, Bulois P et al. Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Gut* 2006; 55: 978-83.
- [34] Bousvaros A, Antonioli DA, Colletti RB, Dubinsky MC, Glickman JN, Gold BD et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 653-74.
- [35] Bowden TAJ, Hooks VH3, Mansberger ARJ. Intraoperative gastrointestinal endoscopy. *Ann Surg* 1980; 191: 680-7.
- [36] Branum GD, Seigler HF. Role of surgical intervention in the management of intestinal metastases from malignant melanoma. *Am J Surg* 1991; 162: 428-31.
- [37] Burke CA, Santisi J, Church J, Levinthal G. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1498-502.

- [38] Cahan A, Gilon D, Manor O, Paltiel O. Clinical experience did not reduce the variance in physicians' estimates of pretest probability in a cross-sectional survey. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 1211-6.
- [39] Cahan A, Gilon D, Manor O, Paltiel O. Probabilistic reasoning and clinical decision-making: do doctors overestimate diagnostic probabilities? *QJM* 2003; 96: 763-9.
- [40] Carey EJ, Heigh RI, Fleischer DE. Endoscopic capsule endoscope delivery for patients with dysphagia, anatomical abnormalities, or gastroparesis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 423-6.
- [41] Cave D, Legnani P, de Franchis R, Lewis BS. ICCE consensus for capsule retention. *Endoscopy* 2005; 37: 1065-7.
- [42] Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P, Schmelkin I, Brown A, Lichtiger S, Lewis BS. The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2218-22.
- [43] Cheifetz AS, Lewis BS. Capsule endoscopy retention: is it a complication? *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 688-91.
- [44] Chen X, Ran Z, Tong J. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to double-balloon enteroscopy in patients with small bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4372-8.
- [45] Chow JS, Chen CC, Ahsan H, Neugut AI. A population-based study of the incidence of malignant small bowel tumours: SEER, 1973-1990. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 722-8.
- [46] Christodoulou DK, Haber G, Beejay U, Tang S, Zanati S, Petroniene R et al. Reproducibility of wireless capsule endoscopy in the investigation of chronic obscure gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 707-14.
- [47] Cobrin GM, Pittman RH, Lewis BS. Increased diagnostic yield of small bowel tumors with capsule endoscopy. *Cancer* 2006; 107: 22-7.
- [48] Cunningham JD, Aleali R, Aleali M, Brower ST, Aufses AH. Malignant small bowel neoplasms: histopathologic determinants of recurrence and survival. *Ann Surg* 1997; 225: 300-6.
- [49] D'Agostino JA, Petros JG, Semegran AB, Cave DR, Lopez MJ. Complete intraoperative Sonde enteroscopy in the evaluation of recurrent partial small-bowel obstruction. *Gastrointest Endosc* 1997; 46: 577-8.
- [50] Dai N, Gubler C, Hengstler P, Meyenberger C, Bauerfeind P. Improved capsule endoscopy after bowel preparation. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 28-31.
- [51] Das Gupta T, Brasfield R. Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract. *Arch Surg*. 1964; 88: 969-973.

- [52] Davis RL, Hasselquist MB, Cardenas V, Zerr DM, Kramer J, Zavitkovsky A, Schuchat A. Introduction of the new Centers for Disease Control and Prevention group B streptococcal prevention guideline at a large West Coast health maintenance organization. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 603-10.
- [53] De Leusse A, Landi B, Edery J, Burtin P, Lecomte T, Seksik P et al. Video Capsule Endoscopy for Investigation of Obscure Gastrointestinal Bleeding: Feasibility, Results, and Interobserver Agreement. *Endoscopy* 2005; 37: 617-621.
- [54] Delmotte JS, Gay GJ, Houcke PH, Mesnard Y. Intraoperative endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999; 9: 61-9.
- [55] Delvaux M, Papanikolaou IS, Fassler I, Pohl H, Voderholzer W, Rösch T, Gay G. Esophageal capsule endoscopy in patients with suspected esophageal disease: double blinded comparison with esophagogastroduodenoscopy and assessment of interobserver variability. *Endoscopy* 2007;.
- [56] Dixon AK. Evidence-based diagnostic radiology. *Lancet* 1997; 350: 509-12.
- [57] Douard R, Wind P, Panis Y, Marteau P, Bouhnik Y, Cellier C et al. Intraoperative enteroscopy for diagnosis and management of unexplained gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 2000; 180: 181-4.
- [58] Dubcenco E, Jeejeebhoy KN, Petroniene R, Tang S, Zalev AH, Gardiner GW, Baker JP. Capsule endoscopy findings in patients with established and suspected small-bowel Crohn's disease: correlation with radiologic, endoscopic, and histologic findings. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 538-44.
- [59] Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Kalloo AN, Petersen BT et al. Enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 871-3.
- [60] Ell C, May A, Nachbar L, Cellier C, Landi B, di Caro S, Gasbarrini A. Push-and-pull enteroscopy in the small bowel using the double-balloon technique: results of a prospective European multicenter study. *Endoscopy* 2005; 37: 613-6.
- [61] Esaki M, Matsumoto T, Hizawa K, Aoyagi K, Mibu R, Iida M, Fujishima M. Intraoperative enteroscopy detects more lesions but is not predictive of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Surg Endosc* 2001; 15: 455-9.
- [62] Essner R, Lee JH, Wanek LA, Itakura H, Morton DL. Contemporary surgical treatment of advanced-stage melanoma. *Arch Surg* 2004; 139: 961-6; discussion 966-7.
- [63] Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med* 1975; 293: 257.
- [64] Fineberg HV, Wittenberg J, Ferrucci JTJ, Mueller PR, Simeone JF, Goldman J. The clinical value of body computed tomography over time and technologic change. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141: 1067-72.

- [65] Fineberg HV. Evaluation of computed tomography: achievement and challenge. *AJR Am J Roentgenol* 1978; 131: 1-4.
- [66] Fireman Z, Paz D, Kopelman Y. Capsule endoscopy: improving transit time and image view. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5863-6.
- [67] Fry LC, De Petris G, Swain JM, Fleischer DE. Impaction and fracture of a video capsule in the small bowel requiring laparotomy for removal of the capsule fragments. *Endoscopy* 2005; 37: 674-6.
- [68] Fryback DG. A conceptual model for output measures in cost-effectiveness evaluation of diagnostic imaging. *J Neuroradiol* 1983; 10: 94-6.
- [69] Furukawa TA, Guyatt GH. Sources of bias in diagnostic accuracy studies and the diagnostic process. *CMAJ* 2006; 174: 481-2.
- [70] Gal E, Geller A, Fraser G, Levi Z, Niv Y. Assessment and Validation of the New Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDAl). *Dig Dis Sci* 2007;.
- [71] Gay G, Delvaux M, Fassler I. Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push-and-pull enteroscopy. *Endoscopy* 2006; 38: 49-58.
- [72] Gay G, Delvaux M, Laurent V, Reibel N, Regent D, Grosdidier G, Roche J. Temporary intestinal occlusion induced by a 'patency capsule' in a patient with Crohn's disease. *Endoscopy* 2005; 37: 174-7.
- [73] Gazelle GS, McMahon PM, Siebert U, Beinfeld MT. Cost-effectiveness analysis in the assessment of diagnostic imaging technologies. *Radiology* 2005; 235: 361-70.
- [74] Ge Z, Chen H, Gao Y, Hu Y, Xiao S. The role of simeticone in small-bowel preparation for capsule endoscopy. *Endoscopy* 2006; 38: 836-40.
- [75] Gerson L, Kamal A. Cost-effectiveness analysis of management strategies for obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2008; epub ahead of print.
- [76] Gerson L, Lin OS. Cost-benefit analysis of capsule endoscopy compared with standard upper endoscopy for the detection of Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 319-25.
- [77] Ginsberg GG, Barkun AN, Bosco JJ, Isenberg GA, Nguyen CC, Petersen BT et al. Wireless capsule endoscopy: August 2002. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 621-4.
- [78] Grant DC, Keim SM, Telfer J. Teaching Bayesian analysis to Emergency Medicine residents. *J Emerg Med* 2006; 31: 437-40.
- [79] Groenen MJ, Moreels TG, Orlent H, Haringsma J, Kuipers EJ. Acute pancreatitis after double-balloon enteroscopy: an old pathogenetic theory revisited as a result of using a new endoscopic tool. *Endoscopy* 2006; 38: 82-5.

- [80] Gutman H, Hess KR, Kokotsakis JA, Ross MI, Guinee VF, Balch CM. Surgery for abdominal metastases of cutaneous melanoma. *World J Surg* 2001; 25: 750-8.
- [81] Hassan C, Zullo A, Winn S, Morini S. Cost-effectiveness of capsule endoscopy in screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 2008;.
- [82] Heikenen JB, Werlin SL, Brown CW, Balint JP. Presenting symptoms and diagnostic lag in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 158-60.
- [83] Herrerias JM, Caunedo A, Rodriguez-Tellez M, Pellicer F, Herrerias JM. Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease and negative endoscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 564-8.
- [84] Holden JP, Dureja P, Pfau PR, Schwartz DC, Reichelderfer M, Judd RH et al. Endoscopic placement of the small-bowel video capsule by using a capsule endoscope delivery device. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 842-7.
- [85] Hollerbach S, Kraus K, Willert J, Schulmann K, Schmiegel W. Endoscopically assisted video capsule endoscopy of the small bowel in patients with functional gastric outlet obstruction. *Endoscopy* 2003; 35: 226-9.
- [86] Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405: 417.
- [87] Iddan GJ, Swain CP. History and development of capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14: 1-9.
- [88] Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271: 703-7.
- [89] Kadivar TF, Vanek VW, Krishnan EU. Primary malignant melanoma of the small bowel: a case study. *Am Surg* 1992; 58: 418-22.
- [90] Kaffes AJ, Siah C, Koo JH. Clinical outcomes after double-balloon enteroscopy in patients with obscure GI bleeding and a positive capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 304-9.
- [91] Kark W, Krebs-Richter H, Hotz J. Wirkungsverbesserung der orthograden Dickdarm-lavage mit Golytelylosung durch zusatzliche Gabe von Dimeticon. *Z Gastroenterol* 1995; 33: 20-3.
- [92] Klaase JM, Kroon BB. Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Br J Surg* 1990; 77: 60-1.
- [93] Krige JE, Nel PN, Hudson DA. Surgical treatment of metastatic melanoma of the small bowel. *Am Surg* 1996; 62: 658-63.

- [94] Lai LH, Wong GLH, Chow DKL, Lau JYW, Sung JYJ, Leung WK. Inter-observer variations on interpretation of capsule endoscopies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 283-6.
- [95] Lai LH, Wong GLH, Chow DKL, Lau JYW, Sung JYJ, Leung WK. Long-term follow-up of patients with obscure gastrointestinal bleeding after negative capsule endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1224-8.
- [96] Landi B, Tkoub M, Gaudric M, Guimbaud R, Cervoni JP, Chaussade S et al. Diagnostic yield of push-type enteroscopy in relation to indication. *Gut* 1998; 42: 421-5.
- [97] Lazzaroni M, Petrillo M, Desideri S, Bianchi Porro G. Efficacy and tolerability of polyethylene glycol-electrolyte lavage solution with and without simethicone in the preparation of patients with inflammatory bowel disease for colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 655-9.
- [98] Leighton JA, Legnani P, Seidman EG. Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: where we are and where we are going. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 331-7.
- [99] Leighton JA, Sharma VK, Srivathsan K, Heigh RI, McWane TL, Post JK et al. Safety of capsule endoscopy in patients with pacemakers. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 567-9.
- [100] Leighton JA, Srivathsan K, Carey EJ, Sharma VK, Heigh RI, Post JK et al. Safety of wireless capsule endoscopy in patients with implantable cardiac defibrillators. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1728-31.
- [101] Lescut D, Vanco D, Bonniere P, Lecomte-Houcke M, Quandalle P, Wurtz A et al. Perioperative endoscopy of the whole small bowel in Crohn's disease. *Gut* 1993; 34: 647-9.
- [102] Leung WK, Sung JJ. Endoscopically assisted video capsule endoscopy. *Endoscopy* 2004; 36: 562-3; author reply 563-4.
- [103] Levinthal GN, Burke CA, Santisi JM. The accuracy of an endoscopy nurse in interpreting capsule endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2669-71.
- [104] Liangpunsakul S, Maglinte DDT, Rex DK. Comparison of wireless capsule endoscopy and conventional radiologic methods in the diagnosis of small bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14: 43-50.
- [105] Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, Bossuyt PM. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999; 282: 1061-6.
- [106] Lo SK, Simpson PW. Pancreatitis associated with double-balloon enteroscopy: how common is it? *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1139-41.
- [107] Lopez MJ, Cooley JS, Petros JG, Sullivan JG, Cave DR. Complete intraoperative small-bowel endoscopy in the evaluation of occult gastrointestinal bleeding using the sonde enteroscope. *Arch Surg* 1996; 131: 272-7.

- [108] Lyman GH, Balducci L. The effect of changing disease risk on clinical reasoning. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 488-95.
- [109] Magdeburg R, Riester T, Hummel F, Lohr M, Post S, Sturm J. Ileus secondary to wireless capsule enteroscopy. *Int J Colorectal Dis* 2006; 21: 610-3.
- [110] Marmo R, Rotondano G, Rondonotti E, de Franchis R, D'Inca R, Vettorato MG et al. Capsule enteroscopy vs. other diagnostic procedures in diagnosing obscure gastrointestinal bleeding: a cost-effectiveness study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 535-42.
- [111] Mata A, Llach J, Castells A, Rovira JM, Pellise M, Gines A et al. A prospective trial comparing wireless capsule endoscopy and barium contrast series for small-bowel surveillance in hereditary GI polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 721-5.
- [112] Matsumoto T, Esaki M, Moriyama T, Nakamura S, Iida M. Comparison of capsule endoscopy and enteroscopy with the double-balloon method in patients with obscure bleeding and polyposis. *Endoscopy* 2005; 37: 827-32.
- [113] Maunoury V, Savoye G, Bourreille A, Bouhnik Y, Jarry M, Sacher-Huvelin S et al. Value of wireless capsule endoscopy in patients with indeterminate colitis (inflammatory bowel disease type unclassified). *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 152-5.
- [114] May A, Manner H, Schneider M, Ipsen A, Ell C. Prospective multicenter trial of capsule endoscopy in patients with chronic abdominal pain, diarrhea and other signs and symptoms (CEDAP-Plus Study). *Endoscopy* 2007; 39: 606-12.
- [115] May A, Nachbar L, Pohl J, Ell C. Endoscopic interventions in the small bowel using double balloon enteroscopy: feasibility and limitations. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 527-35.
- [116] May A, Nachbar L, Wardak A, Yamamoto H, Ell C. Double-balloon enteroscopy: preliminary experience in patients with obscure gastrointestinal bleeding or chronic abdominal pain. *Endoscopy* 2003; 35: 985-91.
- [117] McNally PR, Maydonovitch CL, Wong RK. The effectiveness of simethicone in improving visibility during colonoscopy: a double-blind randomized study. *Gastrointest Endosc* 1988; 34: 255-8.
- [118] Mensink PBF, Haringsma J, Kucharzik T, Cellier C, Perez-Cuadrado E, Monkemuller K et al. Complications of double balloon enteroscopy: a multicenter survey. *Endoscopy* 2007; 39: 613-5.
- [119] Mergener K, Ponchon T, Gralnek I, Pennazio M, Gay G, Selby W et al. Literature review and recommendations for clinical application of small-bowel capsule endoscopy, based on a panel discussion by international experts. Consensus statements for small-bowel capsule endoscopy, 2006/2007. *Endoscopy* 2007; 39: 895-909.

- [120] Mishkin DS, Chuttani R, Croffie J, Disario J, Liu J, Shah R et al. ASGE Technology Status Evaluation Report: wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 539-45.
- [121] Mosimann F, Fontolliet C, Genton A, Gertsch P, Pettavel J. Resection of metastases to the alimentary tract from malignant melanoma. *Int Surg* 1982; 67: 257-60.
- [122] Mow WS, Lo SK, Targan SR, Dubinsky MC, Treyzon L, Abreu-Martin MT et al. Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 31-40.
- [123] Murray JA, Rubio-Tapia A, Van Dyke, C.T., Brogan DL, Knipschild MA, Lahr B et al. Mucosal Atrophy in Celiac Disease: Extent of Involvement, Correlation With Clinical Presentation, and Response to Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;.
- [124] Nakamura M, Niwa Y, Ohmiya N, Miyahara R, Ohashi A, Itoh A et al. Preliminary comparison of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with suspected small-bowel bleeding. *Endoscopy* 2006; 38: 59-66.
- [125] Neu B, Ell C, May A, Schmid E, Riemann J, Hagenmüller F et al. Capsule endoscopy versus standard tests in influencing management of obscure digestive bleeding: results from a German multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1736-42.
- [126] Niv Y, Niv G. Capsule endoscopy examination--preliminary review by a nurse. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 2121-4.
- [127] Niv Y, Niv G. Capsule endoscopy: role of bowel preparation in successful visualization. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1005-9.
- [128] Ollila DW, Caudle AS. Surgical management of distant metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2006; 15: 385-98.
- [129] Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Arch Surg* 1996; 131: 975-9; 979-80.
- [130] Ollila DW, Hsueh EC, Stern SL, Morton DL. Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma. *J Surg Oncol* 1999; 71: 209-13.
- [131] Ollila DW. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *Lancet Oncol* 2006; 7: 919-24.
- [132] Oshitani N, Yukawa T, Yamagami H, Inagawa M, Kamata N, Watanabe K et al. Evaluation of deep small bowel involvement by double-balloon enteroscopy in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1484-9.
- [133] Parsi MA, Burke CA. Utility of capsule endoscopy in Peutz-Jeghers syndrome. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14: 159-67.
- [134] Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg* 1978; 135: 807-10.

- [135] Pauker SG, Kassirer JP. Therapeutic decision making: a cost-benefit analysis. *N Engl J Med* 1975; 293: 229-34.
- [136] Payeras G, Piqueras J, Moreno VJ, Cabrera A, Menendez D, Jimenez R. Effects of capsule endoscopy on cardiac pacemakers. *Endoscopy* 2005; 37: 1181-5.
- [137] Pennazio M, Arrigoni A, Risio M, Spandre M, Rossini FP. Clinical evaluation of push-type enteroscopy. *Endoscopy* 1995; 27: 164-70.
- [138] Petroniene R, Dubcenco E, Baker JP, Ottaway CA, Tang S, Zanati SA et al. Given capsule endoscopy in celiac disease: evaluation of diagnostic accuracy and interobserver agreement. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 685-94.
- [139] Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-29.
- [140] Pohl J, May A, Nachbar L, Ell C. Diagnostic and therapeutic yield of push-and-pull enteroscopy for symptomatic small bowel Crohn's disease strictures. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 529-34.
- [141] Qureshi WA, Wu J, Demarco D, Abudayyeh S, Graham DY. Capsule Endoscopy for Screening for Short-Segment Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2007;.
- [142] Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *JAMA* 1995; 274: 645-51.
- [143] Reintgen DS, Thompson W, Garbutt J, Seigler HF. Radiologic, endoscopic, and surgical considerations of melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Surgery* 1984; 95: 635-9.
- [144] Rey J, Gay G, Kruse A, Lambert R. European Society of Gastrointestinal Endoscopy guideline for video capsule endoscopy. *Endoscopy* 2004; 36: 656-8.
- [145] Rey JF, Ladas S, Alhassani A, Kuznetsov K. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). Video capsule endoscopy: update to guidelines (May 2006). *Endoscopy* 2006; 38: 1047-53.
- [146] Ricaniadis N, Konstadoulakis MM, Walsh D, Karakousis CP. Gastrointestinal metastases from malignant melanoma. *Surg Oncol* 1995; 4: 105-10.
- [147] Rondonotti E, Spada C, Cave D, Pennazio M, Riccioni ME, De Vitis I et al. Video Capsule Enteroscopy in the diagnosis of celiac disease: A multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1624-1631.
- [148] Roper WL, Winkenwerder W, Hackbarth GM, Krakauer H. Effectiveness in health care. An initiative to evaluate and improve medical practice. *N Engl J Med* 1988; 319: 1197-202.
- [149] Rösch T, Ell C. Derzeitige klinische Indikationen der Kapsel-Endoskopie -- Positionspapier der Sektion Endoskopie der DGVS, Stand 1.11.2002 - *Z Gastroenterol* 2002; 40: 971-8.
- [150] Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ* 2002; 324: 539-41.

- [151] Saperas E, Dot J, Videla S, Alvarez-Castells A, Perez-Lafuente M, Armengol JR, Malagelada J. Capsule endoscopy versus computed tomographic or standard angiography for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 731-7.
- [152] Saurin J, Delvaux M, Gaudin J, Fassler I, Villarejo J, Vahedi K et al. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 576-84.
- [153] Schulmann K, Hollerbach S, Kraus K, Willert J, Vogel T, Moslein G et al. Feasibility and diagnostic utility of video capsule endoscopy for the detection of small bowel polyps in patients with hereditary polyposis syndromes. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 27-37.
- [154] Sears DM, Avots-Avotins A, Culp K, Gavin MW. Frequency and clinical outcome of capsule retention during capsule endoscopy for GI bleeding of obscure origin. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 822-7.
- [155] Seensalu R. The sonde exam. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1999; 9: 37-59.
- [156] Selby W. Complete small-bowel transit in patients undergoing capsule endoscopy: determining factors and improvement with metoclopramide. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 80-5.
- [157] Shaver WA, Storms P, Peterson WL. Improvement of oral colonic lavage with supplemental simethicone. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 185-8.
- [158] Shimizu S, Tada M, Kawai K. Development of a new insertion technique in push-type enteroscopy. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 844-7.
- [159] Shiotani A, Opekun AR, Graham DY. Visualization of the small intestine using capsule endoscopy in healthy subjects. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1019-25.
- [160] Signorelli C, Rondonotti E, Villa F, Abbiati C, Beccari G, Avesani EC et al. Use of the Given Patency System for the screening of patients at high risk for capsule retention. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 326-30.
- [161] Sinn I, Neef B, Andus T. Aspiration of a capsule endoscope. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 926-7.
- [162] Smidt N, Rutjes AWS, van der Windt DAWM, Ostelo RWJG, Bossuyt PM, Reitsma JB et al. Reproducibility of the STARD checklist: an instrument to assess the quality of reporting of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 12.
- [163] Smidt N, Rutjes AWS, van der Windt DAWM, Ostelo RWJG, Bossuyt PM, Reitsma JB et al. The quality of diagnostic accuracy studies since the STARD statement: has it improved? *Neurology* 2006; 67: 792-7.
- [164] Smidt N, Rutjes AWS, van der Windt DAWM, Ostelo RWJG, Reitsma JB, Bossuyt PM et al. Quality of reporting of diagnostic accuracy studies. *Radiology* 2005; 235: 347-53.

- [165] Spada C, Shah SK, Riccioni ME, Spera G, Marchese M, Iacopini F et al. Video capsule endoscopy in patients with known or suspected small bowel stricture previously tested with the dissolving patency capsule. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 576-82.
- [166] Spada C, Spera G, Riccioni M, Biancone L, Petruzzello L, Tringali A et al. A novel diagnostic tool for detecting functional patency of the small bowel: the Given patency capsule. *Endoscopy* 2005; 37: 793-800.
- [167] Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989; 30: 1588-90.
- [168] Straus SE, Scott RW, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-based medicine. Edinburgh [u.a.]: Elsevier/Churchill Livingstone, 2005.
- [169] Sugano K, Marcon N. The First International Workshop on Double Balloon Endoscopy: a consensus meeting report. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: S7-11.
- [170] Sunada K, Yamamoto H, Kita H, Yano T, Sato H, Hayashi Y et al. Clinical outcomes of enteroscopy using the double-balloon method for strictures of the small intestine. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1087-9.
- [171] Tabib S, Fuller C, Daniels J, Lo SK. Asymptomatic aspiration of a capsule endoscope. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 845-8.
- [172] Tada M, Akasaka Y, Misaki F, Kwaie K. Clinical evaluation of a sonde-type small intestinal fiberscope. *Endoscopy* 1977; 9: 33-8.
- [173] Tada M, Shimizu S, Kawai K. A new transnasal sonde type fiberscope (SSIF type VII) as a pan-enteroscope. *Endoscopy* 1986; 18: 121-4.
- [174] Tatsioni A, Zarin DA, Aronson N, Samson DJ, Flamm CR, Schmid C, Lau J. Challenges in systematic reviews of diagnostic technologies. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1048-55.
- [175] Toth E, Fork FT, Almqvist P, Thorlaciuc H. Endoscopy-assisted capsule endoscopy in patients with swallowing disorders. *Endoscopy* 2004; 36: 746-7; author reply 747-8.
- [176] Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI et al. A Meta-Analysis of the yield of Capsule Endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2407–2418.
- [177] Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 954-64.
- [178] Van Gossum A, Hittelet A, Schmit A, Francois E, Deviere J. A prospective comparative study of push and wireless-capsule enteroscopy in patients with obscure digestive bleeding. *Acta Gastroenterol Belg* 2003; 66: 199-205.

- [179] Viazis N, Sgouros S, Papaxoinis K, Vlachogiannakos J, Bergele C, Sklavos P et al. Bowel preparation increases the diagnostic yield of capsule endoscopy: a prospective, randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 534-8.
- [180] Voderholzer WA, Beinhold J, Rogalla P, Murrer S, Schachschal G, Lochs H, Ortner M. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005; 54: 369-73.
- [181] Wagtmans MJ, Verspaget HW, Lamers CB, van Hogezaand RA. Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1467-71.
- [182] Watkins C, Daniels L, Jack C, Dickinson H, van Den Broek M. Accuracy of a single question in screening for depression in a cohort of patients after stroke: comparative study. *BMJ* 2001; 323: 1159.
- [183] Waye JD. Small-bowel endoscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 15-21.
- [184] Wei W, Ge ZZ, Lu H, Gao YJ, Hu YB, Xiao SD. Purgative Bowel Cleansing Combined With Simethicone Improves Capsule Endoscopy Imaging. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 77-82.
- [185] Whiting P, Rutjes AWS, Dinnes J, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. A systematic review finds that diagnostic reviews fail to incorporate quality despite available tools. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 1-12.
- [186] Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PMM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 189-202.
- [187] Willis JR, Chokshi HR, Zuckerman GR, Aliperti G. Enteroscopy-enteroclysis: experience with a combined endoscopic-radiographic technique. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 163-7.
- [188] Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Iino S et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 216-20.
- [189] Zuckerman G, Benitez J. A prospective study of bidirectional endoscopy (colonoscopy and upper endoscopy) in the evaluation of patients with occult gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 62-6.
- [190] Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000; 118: 201-21.

7. Thesen

- Die Einführung der diagnostischen Kapselendoskopie in die klinische Anwendung bedarf einer methodisch zu begründenden Evaluation der Bewertung ihrer Rolle in der Behandlung von Patienten
- Der Stellenwert der Methode hat verschiedene Dimensionen und umfasst Aspekte der Durchführbarkeit der Technik, der Sicherheit, der Effektivität und Genauigkeit, der Eignung der Methode für eine konkrete klinische Fragestellung, sowie Themenkomplexe in Hinblick auf die Gesamtheit der zu berücksichtigenden Gesellschaft, in der das Verfahren angewendet wird, wie etwa der Kosten und der Kosteneffektivität
- Die Kapselendoskopie zeigt im Vergleich zu den Ballonenteroskopie-Verfahren eine einfache Anwendbarkeit und vergleichbar guten Aussagekraft; die aufwändigere Enteroskopie kann in ausgewählten Fragestellungen direkt oder zur Histologie-Gewinnung und bei therapeutischer Indikation eingesetzt werden, wenn eine Vorauswahl durch die Kapselendoskopie getroffen wurde
- Der Durchführung einer Kapselendoskopie sollte eine Vorbereitung des Patienten vorausgehen, die eine Gabe von Simethicon einschließt
- Bei der vermuteten mittleren intestinalen Blutung ist die Kapselendoskopie derzeit die Methode der Wahl zur Abklärung der Symptomatik, Festlegung des therapeutischen Procedere und Bestimmung der Prognose
- Der Hinweis auf einen M. Crohn des Dünndarms wird mit der Kapselendoskopie akkurat erbracht, einen wichtigen Stellenwert besitzt die Methode bei der Verdachtsdiagnose eines M. Crohn und in der ersten Abklärung einer neu diagnostizierten Erkrankung
- Ausgewählte Patienten mit einem bekannten Malignen Melanom sollten einer endoskopischen Dünndarmdiagnostik zum Ausschluss von Metastasen unterzogen werden

Anlagen

Selbständigkeitserklärung

nach §4 Abs. 1 Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Habilitation selbständig und nur unter Verwendung der angegebenen Literatur und Hilfsmittel angefertigt habe.

Zugleich erkläre ich, dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein mich betreffendes Habilitationsverfahren derzeit anhängig ist bzw. jemals anhängig war.

Dr. med. Jörg G. Albert
Halle, den 13. Dezember 2007

Danksagung

Ich danke ganz besonders Herrn Prof. Dr. med. Gernot Keyßer, komm. Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, der mich stets in der Konzeption und Umsetzung klinischer Studienprojekte und in der Ausführung dieser Habilitation außerordentlich gefördert und unterstützt hat.

Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Riemann, Klinikum der Stadt Ludwigshafen, und Herrn Prof. Dr. med. Henning Adamek, Klinikum der Stadt Leverkusen, bin ich sehr dankbar, denn beide haben neben einer exzellenten Einführung in die klinische Gastroenterologie und internistische Endoskopie mein Interesse für klinisch-wissenschaftliche Fragestellungen begründet und meine ersten Schritte in einer klinischen Forschungstätigkeit hilfreich begleitet.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Fleig, Medizinischer Vorstand der Universität Leipzig, der während seiner Tätigkeit als Direktor der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I stets ein offenes Ohr für die Projektion und Umsetzung von klinischen Studien hatte und wesentliche inhaltliche Beiträge zur Planung und Durchführung der Untersuchungen formuliert sowie die Ausführung bis hin zur Publikation gefördert hat.

Für die Unterstützung der Endoskopieabteilung der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I unter Leitung von Frau Christiane Zschorn möchte ich mich insbesondere bedanken, da sich für die Abteilung manche zusätzliche Aufgabe mit der Durchführung dieser Studien verband.

Mein besonderer Dank gilt auch den Doktoranden, die sehr zum Gelingen der hier vorgestellten Untersuchungen beigetragen haben. Martin Fechner, Friedericke Martiny, Frank Nachtigall und Romy Schülbe haben sich in besonderem Maße für die Ausführung der Studien eingesetzt und haben wichtige inhaltliche Beiträge geleistet. Ich bedanke mich dafür und wünsche von dieser Stelle ein erfolgreiches berufliches Fortkommen.

Vielen Dank an meine liebe Familie. Die tatkräftige Unterstützung durch meine Ehefrau Thirza hat diese Arbeit erst möglich gemacht.

Lebenslauf

ZUR PERSON

Geboren	06. Mai 1973 in Heidelberg
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet mit Thirza Kathryn Albert zwei Kinder (Lukas Gerhard und Mathis Jan)

UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

Okt 1993 bis Sept 1995	Medizinstudium in Homburg (Saar)
Sept 1995 bis Mai 1996	Aristoteles Universität Thessaloniki , Griechenland
Mai 1996 bis März 2000	Medizinische Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Nov 1998 bis Feb 1999	Tropische Medizin am ‚Hôpital Baptiste‘ in Ferkessédougou, Côte d’Ivoire
Aug 1999 bis Okt 1999	Teilabschnitt des ‚Praktischen Jahres‘ am Klinikum der Universität Brüssel, ‚Hôpital Erasme‘ in Brüssel (Prof. Cremer, Prof. Devière), Belgien
April 2001	Promotion an der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg; Thema: ‚Die MRCP und ihr Stellenwert in der Diagnostik des biliopankreatischen Systems‘

BERUFLICHER WERDEGANG

Juli 2000 - Dez 2001	Arzt im Praktikum, Klinikum der Stadt Ludwigshafen gGmbH, Medizinische Klinik C (Prof. Dr. J. F. Riemann)
Jan 2002	Medizinischen Fakultät der Universität Halle (Saale), Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I (Prof. Dr. W. E. Fleig)
März/April 2003	Studienaufenthalt an der Universitätsklinik Nantes, Frankreich (Centre hospitalier universitaire de Nantes, Prof. Dr. J. P. Galmiche)
Sept 2006	Facharzt für Innere Medizin Fachkunde im Strahlenschutz Tutor der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

FACHGESELLSCHAFTEN

- Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Mitglied in der Mitteldeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie (MDGG)
- Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
- Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)
- Mitglied in der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)
- Mitglied in der American Gastroenterological Association (AGA)