

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Campus
Benjamin Franklin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Prospektive randomisierte kontrollierte Multicenterstudie zum
Vergleich zweier Dünndarmkapselendoskopie-Systeme bei unklarer
mittlerer gastrointestinaler Blutung**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lilli Lina Zwinger

aus Greifswald

Datum der Promotion: 8. Dezember 2017

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	04
Abstract	05
1 Einleitung	07
1.1 Die obscure gastrointestinale Blutung	07
1.2 Die Geschichte der Kapselendoskopie: Der Dünndarm als „Blackbox“	08
1.3 Die Dünndarmkapselendoskopie	09
1.4 Weitere Diagnostik des Dünndarms	12
1.4.1 Endoskopische Verfahren	12
1.4.2 Radiologische Verfahren	17
1.5 Die Dünndarmkapselendoskopie im DRG-System	22
1.6 Ziel der Arbeit	23
2 Methodik	24
2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	24
2.2 Die PillCam SB 3 der Firma Medtronic	25
2.3 Die CapsoCam SV-1 der Firma Nicolai	27
2.4 Studienablauf	29
2.5 Statistische Analyse	32
3 Ergebnisse	33
3.1 Grundcharakteristika der Gesamtpopulation	33
3.1.1 Geschlechterverteilung und Alter der Studienteilnehmer	34
3.1.2 Demographische Parameter	34
3.1.3 Klinische Parameter	35
3.1.4 Antikoagulation	36
3.2 Beurteilung der Kapsel durch den Patienten	37

3.3	Beurteilung der Kapsel durch den Arzt	39
3.3.1	Gesamtzufriedenheit mit dem Kapselsystem	39
3.3.2	Gesamtzufriedenheit mit der Auswertungssoftware	40
3.4	Vergleich der Untersuchungsergebnisse	41
3.4.1	Detektion der Blutung	41
3.4.2	Lokalisation der Blutung	42
3.4.3	Detektion der Blutungsquelle	43
3.4.4	Dünndarmpassagezeit	44
3.4.5	Auswertungszeit	45
3.4.6	Komplikationen	46
3.4.7	Follow-up nach drei Monaten	47
4	Diskussion	49
4.1	Blutung, Blutungsquelle, Lokalisation und Follow-up	49
4.2	Dünndarmpassage- und Auswertungszeit	53
4.3	Beurteilung der Kapselendoskopie durch Patienten und Arzt	55
4.4	Komplikationen	56
4.5	Ausblick in die Zukunft	58
5	Zusammenfassung	61
	Abbildungsverzeichnis	63
	Tabellenverzeichnis	64
	Literaturverzeichnis	65
	Eidesstattliche Versicherung	72
	Anteilsklärung an etwaigen folgenden Publikationen	73
	Lebenslauf	74
	Danksagung	75

Abstrakt

Seit Jahren gilt die Videokapselendoskopie als Goldstandard in der Detektion der obskuren gastrointestinalen Blutung. In der vorliegenden Untersuchung führten wir eine prospektive, randomisierte kontrollierte Multicenterstudie bei 181 Patienten durch, in der wir die PillCam SB 3 der Firma Medtronic mit der neuen CapsoCam SV-1 der Firma Nicolai verglichen.

75 Patienten erhielten die PillCam SB 3 und 78 Patienten die CapsoCam SV-1. Primärer Endpunkt war die Detektion einer Blutungsquelle. Sekundäre Endpunkte waren die Dünndarmpassage- und Auswertungszeit, die Zufriedenheit des Arztes und des Patienten mit der Untersuchung sowie die Komplikationen. Es wurden 181 Patienten randomisiert und 153 Patienten eingeschlossen. Die Nachbeobachtungszeit betrug drei Monate. Mit einer Power von 80 % wurde ein Unterschied von 20 % (50 % SB3-Kapsel versus 70 % CapsoCam) angenommen und mittels χ^2 -Test auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ getestet.

Im Ergebnis zeigte sich, dass die CapsoCam SV-1 mit 39,7 % (31 von 78 Untersuchungen) mehr Blutungen detektierte als die PillCam SB 3 mit 34,6 % (26 von 75 Untersuchungen). Dieser Unterschied erwies sich in der statistischen Auswertung als nicht signifikant. Die Dünndarmpassagezeit war mit der CapsoCam SV-1 (Median 244 Minuten) schneller als mit der PillCam SB 3 (Median 256 Minuten). Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Auswertungssoftware der PillCam SB 3 signifikant schneller (Median 27 Minuten) als mit der Software der CapsoCam SV-1 (Median 40 Minuten). Die Bewertung der Kapselendoskopie sowie der jeweiligen Auswertungssoftware durch den Arzt zeigte eine Tendenz zugunsten der PillCam SB 3. In der Auswertung der Patientenzufriedenheit wurde eine überraschend hohe Bereitschaft der Studienteilnehmer deutlich, die Kapsel aus dem Stuhlgang zu bergen bei hohem Untersuchungskomfort ohne Notwendigkeit, einen externen Datenrekorder am Körper zu tragen. Die Komplikationsrate betrug 17,9% bei der CapsoCam SV-1 und 16% bei der PillCam SB 3. Die Rate an schweren Nebenwirkungen betrug 0% bei der PillCam SB 3 und 4% bei der CapsoCam SV-1.

Die vorliegende Studie zeigt, dass die CapsoCam SV-1 als Dünndarmkapselendoskopie zur Detektion obskurer gastrointestinaler Blutungen und Blutungsquellen mit vergleichbarer Ergebnisqualität eingesetzt werden kann. Obwohl die CapsoCam SV-1 mehr Blutungsquellen

detektieren konnte, wurden die relevanten Blutungsquellen von beiden Kapselsystemen zuverlässig erkannt.

Abstract

Video capsule endoscopy has been considered the gold standard in the detection of obscure gastrointestinal bleeding. In the present investigation we conducted a prospective, randomly controlled multi-centre study with 153 patients, in which we compared the PillCam SB 3 (Medtronic) with the new CapsoCam SV-1 (Nicolai).

75 patients received the PillCam SB 3 and 78 patients the CapsoCam SV-1. The primary endpoint was the detection of a bleeding source. Secondary endpoints were the small intestine passage- and evaluation-time, doctor and patient satisfaction with the examination as well as the documentation of capsule-associated complications. 153 patients were finally included after randomization of 181 eligible patients. The follow-up period was three months. With a power of 80%, a difference of 20% (50% for the SB3 capsule versus 70% for the SV-1) was hypothesized and tested by means of an χ^2 test at a two-tailed 5% level of significance.

The results showed that the CapsoCam SV-1 detected more cases of bleeding with 39.7% (31 out of 78 examinations) compared to the PillCam SB 3 with 34.6% (26 out of 75 examinations). This difference was not statistically significant. The time taken to pass the small intestine was faster with the CapsoCam SV-1 (median: 244 minutes) than with the PillCam SB 3 (median: 256 minutes). Evaluation of data was performed significantly faster with the evaluation software of PillCam SB 3 (median: 27 minutes) than with the CapsoCam SV-1 (median: 40 minutes). In their rating of the capsule endoscopy as well as of the respective evaluation software, doctors showed a tendency in favour of the PillCam SB 3. The analysis of patient satisfaction showed a surprisingly high degree of openness on the part of study participants to retrieving the capsule from the stool, with a high rating of examination comfort and without the necessity of wearing an external data recorder on the body. The rates of complication were 17,9% with the CapsoCam SV-1 and 16% with the PillCam SB 3. The rate of serious adverse events was 0% with PillCam SB 3 and 4% with CapsoCam SV-1.

The present study indicates that the CapsoCam SV-1 can be introduced as a small intestine capsule endoscopy for the detection of obscure gastrointestinal haemorrhage and sources of bleeding with results of comparable quality. Although the CapsoCam SV-1 detected more bleeding sources the relevant findings can be reliably identified by both types of capsules.

1 Einleitung

1.1 Die obscure gastrointestinale Blutung

Die *Amerikanische Gesellschaft für Gastroenterologie* definiert die obscure gastrointestinale Blutung als eine rezidivierende oder persistierende Blutung unklaren Ursprungs, bei der sowohl die Ösophagogastroduodenoskopie als auch die Koloskopie negativ ausfallen [1]. Dabei können obscure-overte und obskur-okkulte Blutungen unterschieden werden. Bei der overten Form handelt es sich um eine akute Blutung mit Symptomen wie Hämatochezie, Meläna oder Hämatemesis [2], die zur Vermeidung von lebensbedrohlichen Komplikationen eine schnelle Intervention erfordern. Die okkulte Form hingegen entspricht einer chronischen Blutung, wobei sich das Blut in den meisten Fällen nicht makroskopisch, sondern nur durch einen Hämoccult-Test nachweisen lässt; laborchemisch zeigt sich hier das Bild einer Eisenmangelanämie [2].

Bei der mittleren gastrointestinalen Blutung liegt die Blutungsquelle definitionsgemäß zwischen dem Treitz-Band an der Flexura duodenojejunalis und der Ileozökalklappe. Die Ursachen einer unklaren mittleren gastrointestinalen Blutung sind vielfältig und können nach dem Alter der Patienten eingeteilt werden. Bei den unter 40-Jährigen finden sich als häufigste Ursachen eine Morbus-Crohn-Erkrankung, ein Dünndarmtumor oder ein Meckel-Divertikel. Bei den über 40-Jährigen hingegen sind zumeist Tumore, gastrale antrale venöse Ektasien (GAVE) und Angiektasien die Auslöser [3].

Unter vielen anderen Verfahren zur Detektion obskurer Blutungen gilt die Videokapselendoskopie seit Jahren als Goldstandard der Dünndarmdiagnostik [3]. Die therapeutische Versorgung der Läsionen im Anschluss an die Untersuchung erfolgt entsprechend der Ursache endoskopisch mithilfe der Argon-Plasma-Koagulation (APC), einer Bandligatur über Doppelballon- oder Spiralendoskopie oder gegebenenfalls auch chirurgisch.

1.2 Die Geschichte der Kapselendoskopie: Der Dünndarm als „Blackbox“

Die Geburtsstunde der Endoskopie liegt im 19. Jahrhundert, als erstmalig mithilfe eines klinisch einsetzbaren Gastroskops mit Lichtquelle ein endoskopischer Einblick in den Gastrointestinaltrakt möglich wurde. Dieses Instrument hatte der Wiener Chirurg Johann von Mikulicz-Radecki im Jahr 1881 gemeinsam mit Joseph Leiter, einem Instrumentenbauer – der einige Jahre zuvor bereits ein Zystoskop nach dem Prinzip eines starren optischen Systems entwickelt hatte – konstruiert. Noch im selben Jahr konnten hiermit zahlreiche Untersuchungen durchgeführt werden [4]. Seit dem Jahre 1958 gibt es nun die fiberoptische flexible Endoskopie zur Untersuchung des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts, mit der nicht nur die visuelle Darstellung, sondern auch biopsische und therapeutische Interventionen möglich sind.

Der vier bis sechs Meter lange und sehr schmallumige Dünndarm blieb lange Zeit eine Art „Blackbox“, in die man kaum hineinschauen konnte. Der erste endoskopische Einblick in den Dünndarm gelang im Jahre 1970 mithilfe der intraoperativen Dünndarmendoskopie. Der große Durchbruch in der Dünndarmdiagnostik erfolgte jedoch erst sehr viel später zu Beginn der 90er Jahre, als der britische Gastroenterologe Dr. Paul Swain und der israelische Ingenieur Dr. Gavriel Iddan ihre Ideen und Visionen über eine neuartige medizinische Untersuchungsmethode zusammentrugen und gemeinsam das erste Endoskop in Form einer Videokapsel entwickelten. Dieses Instrument hat etwa die Größe einer großen Vitamintablette und wird vom Patienten geschluckt, sodass während der Darmpassage kontinuierlich Bilder des Gastrointestinaltraktes aufgenommen werden können. Damit konnte der Dünndarm erstmals endoskopisch beurteilt werden, ohne dass eine Sedierung des Patienten nötig war. Dr. Swain war der Erstbeschreiber dieser Untersuchungsmethode. Die wichtigsten Indikationen sind die obscure gastrointestinale Blutung sowie die Überwachung von Polyposis-Syndromen und refraktären Zöliakie-Patienten [5]. Als Kontraindikation gilt der Verdacht auf eine Stenose im Bereich des Dünndarms.

Im Jahre 2000 veröffentlichte das *Nature Magazine* die ersten wissenschaftlichen Studienergebnisse zur Videokapselendoskopie, die an Tieren und zwanzig freiwilligen Probanden getestet wurde. 2001 erhielt die Videokapselendoskopie der in Israel gegründeten Firma Given Imaging durch die *Food Drug Association* ihre Zulassung. Seitdem ist mit diesem Verfahren eine präzise Untersuchung des Dünndarms sowohl im stationären als auch ambulanten Rahmen möglich.

1.3 Die Dünndarmkapselendoskopie

Indikationen

Die Indikationsstellung für die Durchführung einer Videokapselendoskopie ist breit gefächert. Prinzipiell kann jeder Verdacht auf eine Dünndarmerkrankung eine Indikation zur Kapselendoskopie darstellen [6].

Die wichtigste Indikation bleibt jedoch die bereits beschriebene obscure gastrointestinale Blutung [7]. Wenn in einer Ösophagogastroduodenoskopie und einer Koloskopie kein Anhalt für eine Blutungsquelle gefunden wurde und weiterhin der klinische Verdacht auf eine gastrointestinale Blutung besteht, muss eine Untersuchung des Dünndarms stattfinden. Die höchste diagnostische Ausbeute kann hier bei der anhaltenden overtren Blutung und bei einer dem Blutungsereignis zeitnahen Untersuchung mit der Dünndarmkapselendoskopie erzielt werden [6].

Im Anfangsstadium einer Morbus Crohn Erkrankung, wenn Stenosen noch nicht zu einer signifikanten Einengung des Lumens des Darms führen, gilt die Videokapselendoskopie des Dünndarms als zuverlässige Möglichkeit zur Untersuchung. Insbesondere wenn sich auch hier in der vorangehenden Ösophagogastroduodeoskopie und Koloskopie kein Anhalt für eine Manifestation zeigte und der klinische Verdacht weiterhin besteht, ist eine Videokapselendoskopie indiziert. Positiv gegenüber zum Beispiel einer Computertomographie des Abdomens oder Röntgen mit Entroklismen ist der Wegfall von möglichen Strahlenschäden. Vor der Dünndarmkapselendoskopie ist eine Sonografie oder ein MRT des Abdomens zum Ausschluß möglicher Stenosen sinnvoll. Der Nachweis mukosaler Läsionen bei der Morbus Crohn Erkrankung mit der anschließenden Kapselendoskopie ist dann mit einer höheren Sensitivität als mit den genannten radiologischen Verfahren verbunden [6].

Nicht für die Stellung der Erstdiagnose, jedoch für die Überwachung eines komplizierten Verlaufes der Zöliakie ist die Videokapselendoskopie des Dünndarms ein valides Diagnostikum. Es können mögliche Komplikationen wie ein Ulkus, eine Invagination oder ein Tumor sichtbar gemacht werden [6]. Endoskopisch werden hier, die das Krankheitsbild definierenden Zottenatrophien, Fissuren und Mosaikmuster visualisiert [8]. Eine histologische Sicherung, wie für die Erstdiagnose benötigt, ist aktuell jedoch nur über eine tiefe Ösophagogastroduodenoskopie mit Probenentnahme

möglich.

Mit einer Inzidenz von 0,3 Männer pro 100.000 Einwohnern und 0,24 Frauen pro 100.000 Einwohnern, laut Angaben des Robert Koch Institutes, sind benigne und maligne Dünndarntumoren eine seltene Erkrankung. Die Detektion gelingt nur über die Sichtung des gesamten Lumens des Dünndarms. Wenn bei bekannten prädisponierenden Erkrankungen wie der Familiäre adenomatösen Polyposis im Magen oder oberen Dünndarm Adenome nachgewiesen wurden, ist die Videokapselendoskopie des Dünndarms zum weiteren Staging indiziert [9]. Ebenfalls dient sie auch der weiteren Überwachung von Patienten mit bekannter familiärer adenomatöser Polyposis (FAP). Bei dem Peutz-Jeghers-Syndrom finden sich häufig multiple hamartomatöse Polypen im Dünndarm. Das Risiko zur Entwicklung eines Dünndarmkarzinoms liegt hier bei 13% [10]. Studien haben gezeigt, dass bei dem Peutz-Jeghers-Syndrom die diagnostische Ausbeute der Videokapselendoskopie höher als die des MRT und der Dünndarmpassage (DDP) ist [11] [12].

Dagegen hat die Videokapselendoskopie bei Patienten, die lediglich über unspezifische Bauchschmerzen oder Durchfall klagen, bisher keine diagnostische Wertigkeit erlangt.

Kontraindikationen

Klare Kontraindikationen für eine Videokapselendoskopie des Dünndarms stellen Stenosen im Gastrointestinaltrakt dar [7]. Ebenfalls ist zu beachten, dass Patienten mit einem vorangegangenen ausgedehnten abdominalen operativem Eingriff oder einer Radiatio des Abomens, sowie schwangere Frauen, nicht geeignet sind für diese Form der Untersuchung. Eine relative Kontraindikation sind Patienten mit einem implantierten Herzschrittmacher oder Defibrillator. Hier kann eine stationäre Durchführung der Untersuchung unter EKG Monitoring bei gegebenenfalls auftretender magnetischer Interferenz erwogen werden. In der klinischen Routine kann bei entsprechender Indikation zur Dünndarmkapselendoskopie diese auch bei Schrittmacher- oder Defibrillatorträgern bedenkenlos durchgeführt werden.

Alternativ kann zur vorherigen Überprüfung eine Patency Kapsel vom Patienten eingenommen werden. Die Firma Given Imaging bietet eine solche Kapsel in gleicher Größe und Form wie das

Original an, dieser „Dummy“ besteht aus Laktose und Barium, die sich beim Kontakt mit gastrointestinaler Flüssigkeit langsam auflösen. Wenn es nicht zu einer Exkretion kommt, beginnt die Resorption der Kapsel nach etwa 30 Stunden, eine konventionelle Röntgen-Abdomen-Übersicht kann die ungefähre Lokalisation der Testkapsel aufzeigen. Eine Überprüfung der Durchlässigkeit des Gastrointestinaltrakts für die Dünndarmkapsel ist auf diese Weise komplikationslos möglich. Bei Schluckstörungen unterschiedlicher Genese oder kleineren Kindern ist auch der endoskopischer Einsatz der Kapsel möglich.

Vorbereitung

Ebenso wie für die klassische Ösophagogastroduodenoskopie und die Koloskopie sind vorbereitende Maßnahmen zu treffen.

Der Patient sollte 12 Stunden lang vor der Videokapselendoskopie nüchtern sein. Die Vorbereitung der Säuberung des Darms erfolgt mit ein bis zwei Litern Klean-Prep am Vortag beziehungsweise am Morgen der Untersuchung. Hiermit wird das untere Drittel des Dünndarms gesäubert um eine bessere Sicht zu ermöglichen [7]. Da zum aktuellen Zeitpunkt biopsische Probenentnahmen mit der Videokapselendoskopie noch nicht möglich sind, können gerinnungshemmende Medikamente vor der Untersuchung weiterhin eingenommen werden und müssen nicht vorübergehend pausiert werden.

Zur Verkürzung der Magenpassagezeit ist die Einnahme von Prokinetika wie zum Beispiel Erythromycin möglich [13]. Kontroverse Diskussionen gibt es über den Effekt von Entschäumern wie Simeticon, welche Luftblasen im Gastrointestinaltrakt reduzieren und somit ebenfalls dazu beitragen können, dass die Sicht auf das Lumen verbessert wird.

Durchführung

Als Erstes erfolgte eine ausführliche Aufklärung des Patienten über den Ablauf der Untersuchung mit der Videokapselendoskopie. Danach bekommt der Patient die Möglichkeit, den schriftlichen Aufklärungsbogen zu lesen und mit der eigenen Unterschrift seine Teilnahme an der Studie zu bestätigen. Zwischen der Aufklärung des Patienten und der durchzuführenden Untersuchung müssen laut Gesetzgebung mindestens 24 Stunden liegen. Danach kann die Anlage der Geräte und die

Einnahme der Kapsel mit einem Glas Wasser folgen. Vier Stunden nach dem Schlucken der Kapsel ist das Trinken von klarer Flüssigkeit erlaubt, 8 Stunden später auch die orale Nahrungsaufnahme fester Speisen.

Komplikationen

Die gefürchtete Komplikation der Videokapselendoskopie ist die Kapselretention mit der seltenen Komplikation des Kapselileus. Eine Retention – das Steckenbleiben der Kapsel im Gastrointestinaltrakt – äußert sich meist ohne klinische Beschwerden und tritt nur in 0,5 % der Untersuchungen auf. Bei Patienten mit bekannter Morbus Crohn Erkrankung tritt eine Kapselretention signifikant häufiger auf als bei Patienten, bei denen diese Erkrankung nur vermutet wird [14]. Somit sollte bei diesen Patienten primär vor der Videokapselendoskopie über ein radiologisches Verfahren eine mögliche Stenose ausgeschlossen werden. Glücklicherweise ist es heutzutage in vielen Fällen möglich eine retinierte Kapsel durch eine Ballonenteroskopie zu bergen und eine Operation zu vermeiden [6]. Wenn jedoch ein mechanischer Ileus mit den typischen klinischen Symptomen einer Obstipation und Miserere einhergehen ist eine Notfalloperation zur Entfernung der Kapsel umgehend indiziert.

1.4 Weitere Diagnostik des Dünndarms

1.3.1 Endoskopische Verfahren

Neben der bereits erwähnten intraoperativen Endoskopie gibt es noch eine Reihe anderer endoskopischer Verfahren, die im Laufe der Zeit entwickelt wurden und neben dem Goldstandard der Videokapselendoskopie alternativ für die Untersuchung des Dünndarms eingesetzt werden.

Ösophagogastroduodenoskopie

Die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) ist der Goldstandard für die Untersuchung des oberen Gastrointestinaltraktes. Sie macht den Ösophagus, den Magen und die proximalen Anteile des Duodenums für diagnostische Zwecke und therapeutische Interventionen zugänglich.

Klinische Indikationen für die Durchführung einer Ösophagogastroduodenoskopie sind Dysphagie, Sodbrennen, Regurgitationen, Oberbauchbeschwerden unklarer Ursache, retrosternale Schmerzen und rezidivierendes Erbrechen sowie Kontroll- und Verlaufsuntersuchungen bei Entzündungen, Ulzera oder Tumoren. Über den Arbeitskanal können dabei Biopsien auch dann entnommen werden, wenn der Patient Thrombozytenaggregationshemmer einnimmt. Bei Patienten mit Marcumarisierung oder Einnahme der neuen oder direkten oralen Antikoagulanzen (NOAK) besteht hierfür jedoch eine strenge Indikationsstellung.

Das moderne Endoskop ist neben dem Videochip mit einer Lichtquelle und einem Arbeitskanal, der Luftinsufflation sowie einem Spül- und Absaugkanal ausgestattet. Die Analgosedierung erfolgt über einen peripher-venösen Zugang in den meisten Fällen mit Propofol. Alternativ erfolgt eine Lokalanästhesie mittels lidocainhaltigem Rachenspray. Während der Untersuchung erfolgt ein kontinuierliches Monitoring mit Dokumentation der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte, der Herzfrequenz sowie der peripheren Sauerstoffsättigung. Bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen erfolgt zusätzlich die Überwachung durch Anlegen eines EKG.

Vor der Untersuchung wird der Patient ausführlich über den Ablauf sowie die möglichen (jedoch sehr seltenen) Komplikationen wie Blutungen oder Perforation des oberen Gastrointestinaltraktes aufgeklärt.

Ileo-Koloskopie

Mithilfe eines Koloskops ist die Betrachtung des gesamten Kolons sowie distalen Ileums möglich. Eine Indikation zur Ileokoloskopie besteht bei Verdacht auf untere gastrointestinale Blutungen, zum Beispiel bei Symptomen wie Meläna, Hämatochezie oder einem positiven Hämoccult-Test, ferner bei Verdacht auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung. Absolute Kontraindikationen stellen beispielsweise eine Peritonitis oder eine akute Divertikulitis dar.

Primär muß der Darm vor der Untersuchung gereinigt werden, weshalb der Patient am Vortag vier bis fünf Liter Flüssigkeit zu sich nehmen und am Untersuchungstag nüchtern erscheinen muss. Als Medikament zur Analgosedierung wird auch bei der Koloskopie meist Propofol gewählt. Während der Untersuchung findet die kontinuierliche Messung von Blutdruck, Puls und Sauerstoffsättigung

statt. Bei Patienten mit schweren Begleiterkrankungen erfolgt zusätzlich die Überwachung durch Anlegen eines EKG.

Der Patient befindet sich in Linksseitenlage und es erfolgt zu Beginn der Ileokoloskopie die digital-rektale Tastuntersuchung. Unter ständiger Luftinsufflation wird primär das Rektum und darauffolgend das Sigmoid, das Kolon sowie das terminale Ileum eingesehen. Die Passage des Sigmas ist oft der schwierigste Teil, da der Dickdarm hier Schlaufen bzw. Schlingen bilden oder das linke Kolon nach abgelaufenen Entzündungen fixiert sein kann. Die endoskopische Inspektion der Kolonschleimhaut findet beim Rückzug statt.

Eine therapeutische Intervention ist jederzeit möglich. So können zum Beispiel je nach Gerinnungsstatus des Patienten Polypen abgetragen oder bei Tumorverdacht Biopsien entnommen werden. Von großer Bedeutung ist zudem die Stillung von Blutungen durch submukosale Unterspritzung von Flüssigkeiten wie beispielsweise verdünnter Suprarenin-Lösung, durch Anwendung von Blutstillungssprays oder mithilfe der Argon-Plasma-Koagulation [15].

Für die Untersuchung des Dickdarms ist die Koloskopie der aktuelle Goldstandard, für die Dünndarmdiagnostik ist sie jedoch aufgrund der begrenzten Einsicht in den Dünndarm nur von geringem Stellenwert. Komplikationen wie Perforationen oder Blutungen treten sehr selten auf, ebenso selten kommt es zu allergischen Reaktionen auf die verabreichten Medikamente zur Sedierung. Nach der Untersuchung kann Meteorismus auftreten.

Intraoperative Endoskopie

Die erste vollständige Einsicht in die „Dünndarmblackbox“ ermöglichte die in den 80er Jahren entwickelte intraoperative Endoskopie (IOE). Deren erfolgreiche Durchführung erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Gastroenterologen und Chirurgen. Die Untersuchung findet in Vollnarkose statt. Zuerst wird eine Laparotomie durchgeführt, danach der Dünndarm chirurgisch in der Mitte eröffnet und nach proximal und distal endoskopisch inspiziert [16]. Bei diesem Verfahren wird im Gegensatz zu den meisten anderen endoskopischen Methoden die Mukosa im Vorschub beurteilt.

Die hohe Invasivität dieser Methode korreliert mit einer signifikanten Morbiditäts- und Mortalitätsrate vor allem bei komorbiden Patienten. Die häufigsten Komplikationen sind Blutungen, Perforationen, intestinale Ischämien, Abszedierungen sowie prolongierte Darmparalyse.

Heutzutage ist die intraoperative Dünndarmendoskopie aufgrund der Entwicklung weniger invasiver Methoden mit geringerer Komplikationsrate weitestgehend in den Hintergrund gerückt [17]. Mit einer Sensitivität von 70–80 % ist sie jedoch weiterhin jedem anderen diagnostischen Verfahren überlegen und deshalb bei akuten, nicht zu stillenden Blutungen – bei denen alternative Therapieveruche fehlschlagen – immer noch Mittel der letzten Wahl [17].

Push-Enteroskopie

Die Push-Enteroskopie (PE) erlaubt den Einblick in den oberen Gastrointestinaltrakt als quasi verlängerte Ösophagogastroduodenoskopie bis ins proximale Jejunum hinein. Hierbei werden spezielle, flexible Dünndarmendoskope mit einer Länge von bis zu 250 cm genutzt. Der Arbeitskanal ermöglicht die Entnahme von Biopsien und die Durchführung therapeutischer Eingriffe. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, einen halbflexiblen Übertubus zu verwenden. Das Enteroskop wird bis zur Flexura duodenojejunalis vorgeschoben und seine Spitze durch Abwinklung eingehakt; anschließend wird das Gerät durch Rückzug so weit gestreckt, dass der abgewinkelte Darmabschnitt gerade gezogen und die Spitze wieder vorgeschoben werden kann. Auf diese Weise kann der obere Dünndarm bis zu etwa zwei Metern Länge eingesehen werden.

Wegen der prolongierten Untersuchungszeit von 25 bis 40 Minuten erfordert diese Untersuchung eine Prämedikation. Es muss zudem berücksichtigt werden, dass therapeutische Interventionen nur über den oralen und nicht über den analen Zugang möglich sind [18]. Auch stellt die Gewinnung von histologischen Proben eine Herausforderung dar [19]. Die allgemeinen Komplikationen der Push-Enteroskopie gleichen denen der ÖGD [19].

Hauptindikation der Push-Enteroskopie ist die Therapie der Dünndarmblutung mittels Elektrohydrothermo- oder Argon-Plasma-Koagulation. In der Detektion von Blutungsquellen selbst ist die Videokapselendoskopie der Push-Enteroskopie jedoch überlegen [18].

Ballonenteroskopie

Die Push-and-Pull-Enteroskopie (PPE), auch Ballonenteroskopie genannt wurde 2003 zugelassen. [20]. Aufgrund der Möglichkeit zu therapeutischen Interventionen handelt es sich um eine sehr wichtige Untersuchungsmethode, die die Push-Enteroskopie heutzutage weitgehend abgelöst hat. Die Technik wurde bereits im Jahre 1975 von Heidelberger Chirurgen im Tiermodell entwickelt, jedoch danach nicht weiter verfolgt, sodass sie fast in Vergessenheit geriet [21]. Erst nach Einführung der Dünndarmvideokapselendoskopie wurde von den Endoskopherstellern die Notwendigkeit erkannt, die durch die Kapsel beschriebenen Veränderungen auch endoskopisch zu erreichen. Heute bietet jeder der großen Endoskop-Hersteller sein eigenes Enteroskopiesystem an.

Bei dem Enteroskop handelt es sich um ein zwei Meter langes Endoskop mit Overtube. Am Beispiel der Doppelballonenteroskopie haben Endoskop und Übertubus einen auf- und abblasbaren Ballon am distalen Ende, die Ballone sind mit einer druckkontrollierten Pumpe verbunden und können jederzeit vom Untersucher angesteuert werden. Das Gerät kann sowohl von oral als auch von anal eingeführt werden. Der Übertubus wird zusammen mit dem Endoskop eingeführt und dann geblockt. Das Endoskop wird aus dem Übertubus hervorgeschoben und ebenfalls geblockt. Nach Entblockung des Übertubusballons wird dieser dann zum Endoskop vorgeschoben und dort wieder geblockt (Push-Technik). Im Anschluss werden Übertubus und Endoskop zusammen zurückgezogen und der Dünndarm dabei inspiziert (Pull-Technik). Dieses Prozedere wird so oft fortgeführt, bis der große Teile des Dünndarms auf dem Übertubus aufgefädelt sind und ein weiterer Vorschub nicht mehr möglich ist.

Nachteil dieses Verfahrens ist die Untersuchungsdauer von bis zu zwei Stunden. Hierdurch steigt das Risiko für Komplikationen wie Perforation oder Pankreatitis [19]. Für dieses Verfahren werden zudem zwei Untersucher, die ein entsprechendes Training durchlaufen haben müssen, sowie mindestens eine Pflegekraft benötigt. Der personelle Aufwand ist sehr hoch [19].

Der klare Vorteil der Ballonenteroskopie besteht darin, dass einerseits auf diese Weise der ganze Dünndarm eingesehen werden kann und andererseits während des gesamten Eingriffs eine therapeutische Interventionsmöglichkeit besteht [22]. Damit ist die PPE der Videokapselendoskopie überlegen, die zurzeit nur diagnostische Möglichkeiten bietet [7]. Zur Detektion von kleinen Ulzera

und Malformationen erwies sich die Videokapselendoskopie der Doppelballonenteroskopie tendenziell überlegen, jedoch ohne signifikanten Unterschied [23].

Spiralenteroskopie

Die neueste dünn darmendoskopische Innovation stellt die von Akerman und Cantero im Jahr 2005 entwickelte Spiralenteroskopie dar [24]. Hier wird auf ein Kinderkoloskop oder Enteroskop ein spiralförmiger Overtube gesetzt, der unter ständiger Rotation den Dünndarm „aufwickelt“ und so Einblick in das Lumen gewährt. Die Untersuchung kann sowohl von oral als auch von anal durchgeführt werden und bietet dieselben diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten wie die Push-and-Pull-Enteroskopie [25].

Klare Vorteile gegenüber der Ballonenteroskopie sind die vergleichsweise kurze Einschubzeit von 20 bis 25 Minuten sowie die bessere Steuerbarkeit zur Positionierung des Spiralenteroskops für Probenentnahmen und therapeutische Interventionen. Des Weiteren werden für dieses Verfahren lediglich ein erfahrener Untersucher sowie eine Pflegekraft benötigt, was den personellen Aufwand deutlich reduziert [25].

Nachteilig ist jedoch der zurzeit noch hohe Kostenaufwand der Untersuchung sowie die laut einigen Studien im Vergleich zur Doppelballonenteroskopie geringere Eindringtiefe in den Dünndarm. Eine Wiesbadener Arbeitsgruppe veröffentlichte hierzu kürzlich eine Studie, bei der sich von oral aus gemessen eine durchschnittliche Eindringtiefe von 310 cm für die Doppelballonenteroskopie und von 250 cm für die Spiralendoskopie herausstellte [5]. Ebenfalls kritisch zu betrachten ist die hohe mechanische Belastung der Darmschlingen bei diesem Verfahren

In der klinischen Erprobung ist derzeit eine motorgestützte Spiralenteroskopie, eine Weiterentwicklung des Spiralenteroskops [26].

1.3.2 Radiologische Verfahren

Lange bevor die Endoskopie neue diagnostische Methoden für die Dünndarmuntersuchung

entdeckte, gab es bereits eine Reihe radiologischer Verfahren, die sich stetig weiterentwickelt haben und auch heute noch eine zentrale Rolle in der Dünndarmdiagnostik spielen.

Röntgen-Enteroklysma

Das klassische Dünndarmröntgen nach Sellink, das bereits im Jahre 1929 von Pesquera entwickelt wurde [27], findet heutzutage praktisch keine Anwendung mehr. Bei dieser Methode wird ein Enteroklysma mit anterogradem Kontrastmitteleinlauf durchgeführt. Transnasal wird eine Sonde bis zum Treitz-Band vorgeschoben, um einen Reflux des Kontrastmittels zu verhindern [28]. Über die Sonde wird primär bariumhaltiges Kontrastmittel und kurz danach 0,5%ige Methylzelluloselösung zur Entfaltung und Aufdehnung der Dünndarmschlingen gegeben. Im Anschluss erfolgt dann die Bildgebung durch Röntgenstrahlen.

Der Patient muss zur Untersuchung nüchtern sein. Eine absolute Kontraindikation stellt das akute Abdomen mit Zeichen der Peritonitis dar. Eine wichtige Indikation zur Anwendung ist die Überprüfung des Dünndarms auf Stenosen mit gegebenenfalls vorliegendem Ileus. Da mit dieser Methode flache mukosale und subepitheliale Läsionen (z. B. Angiodysplasien) nicht erkannt werden können, ist auch die Sensitivität in der Detektion von Blutungsquellen mit 0–6 % inakzeptabel niedrig [1]. Der klassische Röntgen-Sellink wird heute praktisch nicht mehr angewendet und ist durch den MR-Sellink abgelöst worden.

Computertomographie

Die Idee des Enteroklysmas wurde nicht gänzlich verworfen, sondern auf sensitivere und spezifischere bildgebende Verfahren übertragen. Ein wichtiges Beispiel hierfür ist die 1967 von dem Physiker Hounsfield entwickelte Computertomographie. Hier werden durch mehrere Röntgenstrahlen Absorptionsprofile des Objekts aus vielen Richtungen erstellt und daraus die Volumenstruktur, eine bildhafte Darstellung, rekonstruiert [27].

Ein großer Vorteil des CT-Enteroklysmas liegt in der überlagerungsfreien Darstellung der Dünndarmschlingen, die auch extraluminale Strukturen miteinbezieht. Das Verfahren ist nicht invasiv und schnell zugänglich. Die Untersuchung dauert nur wenige Minuten, weshalb das CT-

Enteroklysma bei sofortigem Handlungsbedarf oft Mittel der Wahl ist. Im Vergleich zum MR-Enteroklysma stellt sich eine höhere Sensitivität bei der Detektion von Dünndarmwandverdickungen heraus [29].

Die Indikation ist jedoch strikt zu stellen, da mit dieser Methode eine relativ hohe Strahlenbelastung einhergeht. Auch ist die diagnostische Ausbeute bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen und gastrointestinalen Blutungen sehr gering, womit das CT-Enteroklysma der Dünndarmvideokapselendoskopie deutlich unterlegen ist. Bei speziellen Fragestellungen und dem Verdacht auf eine aktive Dünndarmblutungsquelle kann ein Angio-CT bei entsprechender Blutungsgaktivität direkt das blutende Gefäß radiologisch nachweisen. In sehr seltenen Fällen kann interventionell-radiologisch eine selektive Katheterisierung und Embolisierung bzw. Coil-Applikation das blutende Gefäß verschließen (s. auch Angiographie).

Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist derzeit der Goldstandard für die Diagnosestellung und Verlaufskontrolle des Morbus Crohns mit Dünndarmbefall sowie für die Detektion möglicher Komplikationen wie Fisteln und Stenosen im Dünndarmbereich [30]. Sie kann auch als Enterographie mit oraler Kontrastmitteleinnahme durchgeführt werden. Mit diesem Verfahren ist es möglich, die Wirksamkeit der aktuellen Medikation zu evaluieren und diese gegebenenfalls umzustellen. Außerdem kann zusätzlich ein Enteroklysma eingesetzt werden, womit in der Diagnose von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Tumoren ein hoher Präzisionsgrad erreicht wird [31].

Die Untersuchung selbst kann bis zu 45 Minuten dauern und bei Agoraphobie kann ein Sedativum verabreicht werden. Der große Vorteil der Magnetresonanztomographie ist die fehlende Strahlenbelastung. Es zeigt sich jedoch eine geringere Ortsauflösung, sodass kleinere Läsionen mit diesem Verfahren oft nicht sichtbar sind. Für die Lokalisation obskurer Blutungen spielt die Magnetresonanztomographie ebenfalls eine eher untergeordnete Rolle.

Angiographie

Bei der Angiographie wird ein Katheter mithilfe der Seldinger-Technik in die Arteria femoralis gelegt. Über diesen Zugang wird Kontrastmittel gegeben, das bei einer Blutung dann durch bildgebende Verfahren wie Computertomographie, Magnetresonanztomographie oder digitaler Subtraktionsangiographie als Extravasat sichtbar gemacht werden kann. Eine minimale Blutungsstärke von 0,5–1 ml/min wird zur Detektion einer Blutungsquelle benötigt [32]. Die Erfolgsrate im Auffinden von Blutungsquellen wird mit 4–68 % angegeben [33].

Die Angiographie stellt somit ein invasives und teilweise strahlenbelastendes Verfahren dar. Der Vorteil der Dünndarmangiographie gegenüber den anderen radiologischen Verfahren liegt in der sofortigen Möglichkeit zur therapeutischen Intervention, beispielsweise mit vasoaktiven Substanzen oder Embolisation von Gefäßen [34]. Zudem handelt es sich um ein schnell durchführbares Verfahren, das keine weitere Vorbereitung benötigt.

Sowohl die Kapselendoskopie als auch die Angiographie können als erste Interventionsmöglichkeit bei Patienten mit oberer gastrointestinaler Blutung gewählt werden. Hervorzuheben ist lediglich, dass die Kapselendoskopie der Angiographie in der Detektion von Blutungsquellen überlegen ist [35]. Jedoch wird für Patienten mit akuter massiver Blutung immer ein endoskopisches Verfahren mit therapeutischer Interventionsmöglichkeit oder die Angiographie empfohlen [36].

Szintigraphie

Bei der Szintigraphie werden dem Patienten mit radioaktivem Technetium-99m markierte autologe Erythrozyten injiziert [37]. Sie durchströmen den Körper und reichern sich im Vaskularisationsgebiet des Dünndarms an. Eine bestehende Blutung stellt sich dann als austretendes Extravasat dar, das aufgrund der abgegebenen Strahlung mit einer Gammakamera sichtbar gemacht werden kann [37].

Diese Methode kann prinzipiell in jeder nuklearmedizinischen Abteilung angeboten werden. Sie ist nicht invasiv und erfordert keine spezielle Vorbereitung des Patienten. Vor allem für die Darstellung einer intermittierenden Blutung ist sie von Vorteil, da diese schon ab einer Blutungsrate von 0,1 bis 0,3 ml/min erkennbar ist [37]. Hierin liegt ein großer Vorteil gegenüber der CT-Angiographie.

Die Szintigraphie stellt seit über zwanzig Jahren eine weitere, sie wird jedoch bei der Diagnostik von Blutungsquellen im Dünndarm heute nicht mehr eingesetzt und ist durch die anderen erwähnten Verfahren vollständig abgelöst worden. Aufgrund der hohen Strahlenbelastung mit 8,5 mSv pro Untersuchung, die nahezu der Äquivalenzdosis einer herkömmlichen CT-Untersuchung entspricht, ist die Indikation streng zu stellen.

Dünndarmsonographie

Die Dünndarmsonographie beruht auf dem bekannten Echoprinzip. Ein gerichteter Ultraschall wird ausgesandt und von den aufeinanderfolgenden Schichten des beschallten Objekts mehr oder weniger stark reflektiert. Aus der Laufzeit des reflektierten Signals kann im Anschluss die Schichtstruktur des Objekts rekonstruiert werden. Prinzipiell sind Duodenum, Jejunum und Ileum, also der gesamte Dünndarm, sonographisch darstellbar. Eine besonders gute Bildqualität zeigt sich vor allem im terminalen Ileum [38]. Die Dünndarmsonographie kann nur von einem sehr erfahrenen Untersucher mit einem hochsensitiven Schallkopf mit hoher Aussagekraft durchgeführt werden [39].

Neben dem zumeist verwendeten B-Mode findet auch die Dopplertechnik Anwendung, um eine verstärkte Vaskularisation, zum Beispiel infolge einer Entzündung, darzustellen. Eine Erweiterung dieses Modus ist der CEUS (*contrast-enhanced ultrasound*), der sogar die Identifikation von Mikroperfusion ermöglicht [40]. Auch die 3-D-Darstellung ist möglich sowie eine Kontrastmittelgabe zur erweiterten Diagnostik. Oft können jedoch aufgrund von Luftartefakten, Adipositas und/oder Überlagerung durch Dünndarmschlingen nur einzelne Segmente dargestellt werden [38].

Eine wesentliche Indikation der Dünndarmsonographie ist der Morbus Crohn einschließlich Komplikationen wie Fisteln, Stenosen, Abszesse oder Ileus. Auch andere entzündliche Krankheiten des Dünndarms wie zum Beispiel AIDS-assoziierte Enteropathien, die Strahlenenteritis oder die Zöliakie sind hier zu nennen. Gastrointestinale Blutungen sind für dieses Untersuchungsverfahren praktisch nicht von Bedeutung. Die Dünndarmsonographie ist eine sehr einfache, nicht invasive und nicht strahlenbelastende Methode, die zudem auch noch sehr kostengünstig ist. Für die Diagnostik von Blutungen spielt die Sonographie außer bei Verdacht auf intraabdominelle Blutungen im Rahmen der Notfall-Sonographie in Rettungsstellen keine Rolle.

1.4 Abbildung der Dünndarmkapselendoskopie im DRG-System

Nach Einführung der Dünndarmkapselendoskopie konnte diese Untersuchung unter stationären Bedingungen kodiert und abgerechnet werden. Der vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegebene Katalog für Operationen und Prozedurenschlüssel (OPS) rechnet seit 2008 die Dünndarmkapselendoskopie mit dem Code 1-63a ab. Seit 2009 ist dieser Code in das Abrechnungssystem der „Diagnosis related groups“ (DRG) integriert worden. Die Basis DRGs G47 und G40 werden im Bereich der Hauptdiagnosengruppen MDC 06 (Krankheiten und Störungen der Verdauungsorgane) abgebildet. In bestimmten Fällen, beispielsweise bei Detektion von Blutungsquellen, die im Anschluss an die Kapselendoskopie durch ballonenteroskopische Verfahren therapeutisch versorgt werden, kann durch die Kodierung der Kapselendoskopie ein Mehrerlös von bis zu 1300€ erzielt werden.

Am 1. Juli 2014 trat die bundesweite Qualitätssicherungsvereinbarung für die Durchführung ambulanter Dünndarmkapselendoskopien in Kraft. Zur Abrechnung der Dünndarmkapsel in der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung wurden zum 1. Juli 2014 die Gebührenordnungspositionen 04528, 04529 und 13425 sowie 13426 durch den einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung geschaffen. Die Genehmigung zur Durchführung und Auswertung von ambulanten Videokapselendoskopien kann bei den jeweiligen Krankenkassen beantragt werden.

1.5 Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist der Vergleich zweier Dünndarmkapselendoskopie-Systeme bei der Indikation einer unklaren mittleren gastrointestinalen Blutung. Die Untersuchung wurde innerhalb einer zweiarmigen prospektiven kontrollierten randomisierten Multicenterstudie bei insgesamt 181 Patienten durchgeführt. Die seit 2012 auf dem Markt befindliche CapsoCam SV-1 der Firma Nicolai wurde mit der bis dahin weit verbreiteten PillCam SB 3 der Firma Medtronic gegenübergestellt.

Als primärer Endpunkt wurde die Detektion einer Blutungsquelle pro Dünndarmkapselendoskopie definiert.

Sekundäre Endpunkte waren:

- Rate inkompletter Dünndarmpassagen
- verbesserte Ausleuchtung des Dünndarms und somit eine verbesserte Bildqualität durch den Panoramamodus der CapsoCam SV-1
- Patientenakzeptanz

sowie allgemein:

- Komplikationen während der Videokapselendoskopie
- Veranlassung von Folgeuntersuchungen aufgrund des Kapselbefunds (Follow-up)
- Zufriedenheit des Untersuchers mit der jeweiligen Kapsel und dem Auswertungssystem

Teilergebnisse (insbesondere Diagramme) der vorliegenden Arbeit stehen in Vorbereitung für eine Publikation.

2 Methodik

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum Mai 2013 bis Dezember 2015 wurden 181 Patienten randomisiert. Es wurden die Ergebnisse von 153 Patienten mit obskurer gastrointestinaler Blutung ausgewertet, wobei 75 Patienten mit der PillCam SB 3 und 78 Patienten mit der CapsoCam SV-1 untersucht wurden. Als Studienzentrum für diese multizentrische Untersuchung diente die Zentrale Endoskopie der Charité am Campus Benjamin Franklin. Weitere Standorte waren die Endoskopien der Charité am Campus Virchow sowie die Endoskopie des Allgemeinen Krankenhaus Celle. Es nahm eine gastroenterologische Fachpraxis in Berlin ebenfalls an der Studie teil. Die klinische Studie wurde als Multi-Center-Studie der Ethikkommission der Charité vorgelegt und unter der Antragsnummer EA4/030/13 genehmigt. Für alle Patienten wurde bei der Ecclesia Mildeberger Hospital GmbH eine Probandenversicherung bei der HDI-Gerling Versicherungs AG unter der Versicherungsnummer 57 010326 03017 abgeschlossen.

Einschlusskriterien für die Studie waren eine obscure gastrointestinale Blutung mit vorangegangener unauffälliger Gastroskopie und Koloskopie bei einem mindestens 18-jährigen Patienten, der seine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie nach entsprechender Aufklärung schriftlich dokumentiert hat.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit einer bereits vorangegangenen Kapselendoskopie und vorherigen Dünndarmoperationen sowie dem Verdacht auf enterale Strikturen und Stenosen. Auch Patienten mit bekannten Erkrankungen wie Polyposis-Syndrom, Zöliakie oder chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wurden nicht zugelassen. Als weiteres Ausschlusskriterium galt die fehlende Fähigkeit des Patienten, die geschluckte Kapsel der Firma Nicolai mittels Zubehör aus dem Stuhl zu bergen.

Erfüllte der Patient die genannten Einschlusskriterien und lag kein Ausschlusskriterium vor, wurde er vor dem Untersuchungstag von einem der Studienärzte über Art und Umfang der Studie aufgeklärt. Des Weiteren wurde ihm eine ausführliche Patienteninformation ausgehändigt. Er wurde angewiesen, am Tag vor der Kapselendoskopie nach dem Mittagessen mit flüssiger Nahrung sowie

der Darmlavage mit 1–2 Litern Klean-Prep zu beginnen. Ab 22 Uhr des Abends vor der Videokapselendoskopie sollte er nüchtern bleiben.

2.2 Die PillCam SB 3 der Firma Medtronic



Abbildung 1: Makroskopischer Aufbau der PillCam SB 3

Die seit 15 Jahren zur endoskopischen Darstellung des Dünndarms verwendete PillCam-Kapsel lag mit dem Beginn der Studie als PillCam SB 3 vor. Die Firma Given Imaging ging durch Übernahme in der Firma Covidien auf und wird derzeit durch die Firma Medtronic vertrieben. Die Kapsel wiegt 3,7 g und gleicht mit ihren Abmaßen von 11 x 26 mm einer großen Vitamintablette. Mithilfe von Energie aus zwei Silberoxidbatterien und zwei LED-Leuchten gewährleistet sie eine Aufnahmedauer von bis zu achtzehn Stunden. Sie besitzt eine Kamera, die zwei Bilder pro Sekunde produziert. Insgesamt können damit bis zu 50.000 Bilder bei einer Untersuchung angezeigt werden. Sie ist bereits bei Patienten ab dem 2. Lebensjahr zugelassen und wurde bisher in über 1.600 Studien wissenschaftlich untersucht.

Vor Beginn der Untersuchung werden die Daten des Patienten durch das Assistenzpersonal der Endoskopie an der Workstation im Computer hinterlegt. Nach Anbringen des *Recorder Belt* an die Hüfte des Patienten wird die Kapsel aktiviert. Sie blinkt nach Entnahme aus der Kapselverpackung auf und wird vom Patienten mit einem Gemisch aus Wasser und 25 Tropfen Metoclopramid geschluckt.

Die Kapsel durchwandert infolge der natürlichen Peristaltik den Dünndarm und sendet dabei kontinuierlich über ein Radiofrequenzsignal Bilder an den *Data Recorder*, der im *Recorder Belt*

untergebracht ist. Auf dem Datenrekorder selbst kann mittels *Life Imaging* im Sinne einer sofortigen Visualisierung die aktuelle Lokalisation der Kapsel sichtbar gemacht werden. Pathologische Veränderungen im Dünndarm können durch *Life Imaging* schnell erkannt und die nächsten Schritte zur therapeutischen Intervention geplant werden. Da die *CapsoCam SV-1* keine vergleichbare Visualisierung bietet wurde diese Eigenschaft in der Vergleichsstudie nicht gewertet. Während der Untersuchung sollten extreme körperliche Belastung, weitere diagnostische Untersuchungen und Aufenthalte in der Nähe von starken elektromagnetischen Feldern (zum Beispiel MRT) gemieden werden. Nach acht Stunden kann der Patient den *Recorder Belt* eigenständig abnehmen. Ist die Kapsel nach 48 Stunden noch nicht ausgeschieden kann eine Durchleuchtung die Position der Kapsel ermitteln.

Zur Auswertung der gewonnenen Daten werden diese über eine Dockingstation vom *Data Recorder* auf den Computer geladen und können jetzt vom Arzt durch die *Rapid-Software* gesichtet und ausgewertet werden. Einen besonderen Vorteil bietet das Tool des *Suspected Blood Indicators*, das vermutete Lokalisationspunkte für Blutungen eigenständig markiert. Ebenso ermöglicht die Software die separate Markierung einzelner Darmabschnitte sowie pathologischer Auffälligkeiten. Der abschliessende Befundbericht wird als pdf-Format erstellt und in aller Regel in der Befundakte des Patienten gespeichert.

Darüber hinaus wird von der Firma Medtronic eine Testkapsel, die *AgilTM Patency Capsule*, angeboten, die als erstes Diagnostikum bei fraglicher Stenose des Gastrointestinaltrakts verwendet werden kann. Sie entspricht der eigentlichen Kapsel in Form und Gewicht, besteht jedoch aus Nitrozellulose, welche sich selbst nach 48 Stunden auflöst.

2.3 Die CapsoCam SV-1 der Firma Nicolai



Abbildung 2: Makroskopischer Aufbau der CapsoCam SV-1

Die seit 2012 zugelassene CapsoCam SV-1 der Firma Nicolai weist einige Unterschiede hinsichtlich der technischen Daten sowie Methodik der Datengewinnung im Vergleich zur PillCam SB 3 der Firma Medtronic auf.

Mit 11,5 x 31 mm und 3,8 g ist die CapsoCam SV-1 minimal größer und schwerer als die PillCam SB 3. Vier ultrakompakte Weitwinkelkameras ermöglichen eine 360°-Panoramaansicht des Dünndarms. In den ersten beiden Stunden nimmt die CapsoCam SV-1 zwanzig Bilder pro Sekunde auf, später sind es zwölf pro Sekunde. Jede der vier Kameras macht 35.000 Aufnahmen, zusammen ergeben sich 140.000 Bilder pro Untersuchung. Um Energie zu sparen und die Auswertung zu erleichtern, sind intelligente Bewegungssensoren in die Kapsel integriert. Findet keine Bewegung statt, nimmt die Kamera auch keine Bilder auf. Sie befindet sich dann im „Überwachungsmodus“. Sobald die Kapsel wieder Bewegungen registriert, kehrt sie zum normalen Betrieb zurück und speichert die erfassten Bilder. Eine weitere technische Besonderheit sind die sechzehn LEDs, die eine optimale Beleuchtung des Dünndarms gewährleisten. Ist die Kapsel weit von der Dünndarmwand entfernt, nimmt die Lichtintensität zu, während sie bei Wandnähe abnimmt.

Nachdem der Patient die Kapsel geschluckt hat, durchwandert diese den Gastrointestinaltrakt mit der natürlichen Peristaltik. Da die Bilder auf der Kapsel selbst gespeichert werden, benötigt die CapsoCam SV-1 keinen *Data Recorder* und keinen *Recorder Belt*. Die kabellose Technik funktioniert ohne Radiofrequenzsignale und kann deshalb auch bedenkenlos bei Patienten mit

Herzschrittmacher oder Adipositas angewendet werden. Der Patient wird dazu aufgefordert, seinen Stuhlgang durch ein Stuhlsieb abzusetzen, um die Kapsel zu bergen. Mithilfe des *CapsoRetrieve-Systems*, einem magnetischen Stab, kann die Kapsel ohne direkte Berührung aus dem Stuhlgang entnommen werden. Sie wird vom Patienten in einen kleinen Behälter gegeben und dem Arzt oder dem Pflegepersonal auf einer Krankenstation übergeben. Um die gespeicherten Daten der Kapsel zugänglich zu machen, erfolgt die Spaltung der Kapsel durch *CapsoAccess*, einer Kapselaufbereitungsstation neben dem Computer. Die Daten werden nun an den Computer gesendet und vom Arzt mithilfe des *CapsoView*-Programms ausgewertet.

2.4 Studienablauf

Das Biometrische Institut der Charité randomisierte die Studienteilnehmer im Vorfeld in Blöcke von jeweils zehn Patienten und entschied somit darüber, welcher Patient welche Kapsel bekommen sollte (Blockrandomisierung). Nachdem der Teilnehmer die ihm zugeteilte Dünndarmvideokapsel geschluckt hatte, wurde ihm der zugehörige Auswertungsbogen ausgehändigt. Mithilfe einer visuellen Analogskala konnten hier die Wahrnehmung des Schluckaktes, der Einflussfaktor des Tragegurtes, die Bereitschaft zum Sieben des eigenen Stuhles sowie die Zufriedenheit des Patienten mit der jeweiligen Kapsel erfasst werden.

Die gewonnenen Daten wurden am Computerarbeitsplatz mit der jeweiligen Software der Firma Medtronic bzw. Nicolai geladen und vom auswertenden Arzt beurteilt. Dieser füllte nach Befunderhebung studiengerecht einen Auswertungsbogen zu folgenden Parametern aus:

- Geschlecht, Geburtsjahr, Größe, Gewicht, Hb-Wert, stationäre/ambulante Untersuchung
- Kapseltyp, Dünndarmpassagezeit, Auswertungszeit
- Visualisierung der Blutungsquelle, Blutunglokalisation, Art der Blutungsquelle
- Einnahme von Antikoagulanzen
- Vollständigkeit der Kapselendoskopie/Komplikationen
- Zufriedenheit des Arztes mit Kapsel und Auswertungssoftware

Die Patientenfragebögen, die CRF (Case Report Form) -Bögen der behandelnden Ärzte sowie die Dünndarmvideos selbst wurden anonymisiert ins Studienzentrum weitergeleitet und dort archiviert.

Drei Monate nach stattgehabter Untersuchung erfolgte bei jedem Studienteilnehmer ein Follow-up. Hier wurde eruiert, ob es nach der Videokapselendoskopie innerhalb von drei Monaten zu weiteren diagnostischen und therapeutischen Interventionen am Dünndarm gekommen war.

CRF-Bogen (Teil B – PillCamSB3®):

Prospektive randomisierte kontrollierte Multi-Center-Studie zum Vergleich zweier Dünndarmkapselendoskopie-Systeme bei unklarer mittlerer gastrointestinaler Blutung.

Bitte beantworten Sie am Folgetag nach Kapsleinnahme die folgenden Fragen:

Ich habe die Einnahme/das Schlucken der Kapsel als unangenehm empfunden.

stimme nicht zu stimme voll zu

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Während der Kapselaufzeichnung hat mich der Tragegurt/Datenrekorder gestört.

stimme nicht zu stimme voll zu

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Ich wäre bereit gewesen, meinen Stuhlgang in ein Auffangsieb zu geben um die Kapsel mittels Magnetstift zu bergen und in einem verschlossenen Gefäß zur Auswertung zurückzubringen.

stimme nicht zu stimme voll zu

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Sollte ich jemals eine zweite Kapsel schlucken müssen so würde ich gerne genau dieses Kapselmodell erneut wählen.

stimme nicht zu stimme voll zu

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Ich habe mich während der gesamten Studie über gut betreut gefühlt.

stimme nicht zu stimme voll zu

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Abbildung 3: CRF-Bogen Teil B, PillCam SB 3

**CRF-Bogen (Teil B - CapsoCamSV1®):
Prospektive randomisierte kontrollierte Multi-Center-Studie zum Vergleich zweier
Dünndarmkapselendoskopie-Systeme bei unklarer mittlerer gastrointestinaler
Blutung.**

Bitte beantworten Sie am Folgetag nach Kapsleinnahme die folgenden Fragen:

Ich habe die Einnahme/das Schlucken der Kapsel als unangenehm empfunden.

stimme nicht zu stimme voll zu

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Während der Kapselaufzeichnung hat mich nichts gestört, es ist ein großer Vorteil während der Kapselpassage kein Zubehör am Körper tragen zu müssen.

stimme nicht zu stimme voll zu

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Das Sieben meines Stuhlgangs sowie das Bergen der Kapsel mit dem Magnetstift habe ich als unangenehm empfunden.

stimme nicht zu stimme voll zu

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Sollte ich jemals eine zweite Kapsel schlucken müssen so würde ich gerne genau dieses Kapselmodell erneut wählen.

stimme nicht zu stimme voll zu

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Ich habe mich während der gesamten Studie über gut betreut gefühlt.

stimme nicht zu stimme voll zu

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Abbildung 4: CRF-Bogen Teil B, CapsoCam SV-1

2.5 Statistische Analyse

Primär wurden die Merkmale der Studienteilnehmer mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel 2012 numerisch kodiert. War die volle Anzahl der benötigten Patienten erreicht, erfolgte mithilfe des SPSS-Programms und in Kooperation mit dem Biometrischen Institut der Charité die statistische Datenanalyse. Der primäre Endpunkt war das Entdecken einer Blutungsquelle pro Dünndarmkapselendoskopie. Bei 153 eingeschlossenen Patienten hätte mit einer Power von 80 % ein Unterschied von 20 % (50 % SB3-Kapsel versus 70 % CapsoCam) mittels χ^2 -Test auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ nachgewiesen werden können. Die Fallzahlschätzung wurde mit der Software nQuery 6.0 durchgeführt. Je nach Skalierung der Variablen erfolgten die Gruppenvergleiche hinsichtlich sekundärer Endpunkte mit den geeigneten statistischen Tests (χ^2 -, t- bzw. Mann-Whitney-U-Test bei Verletzung der Normalverteilungsannahme im Falle quantitativer Merkmale). Zum Test auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test, der eine Regression im QQ-Plot ermittelt, durchgeführt. Im anschließenden Levene-Test wurde auf Varianzhomogenität zwischen den beiden Gruppen geprüft. Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen der qualitativen und quantitativen Daten wurden ebenfalls ermittelt.

3 Ergebnisse

3.1 Grundcharakteristika der Gesamtpopulation

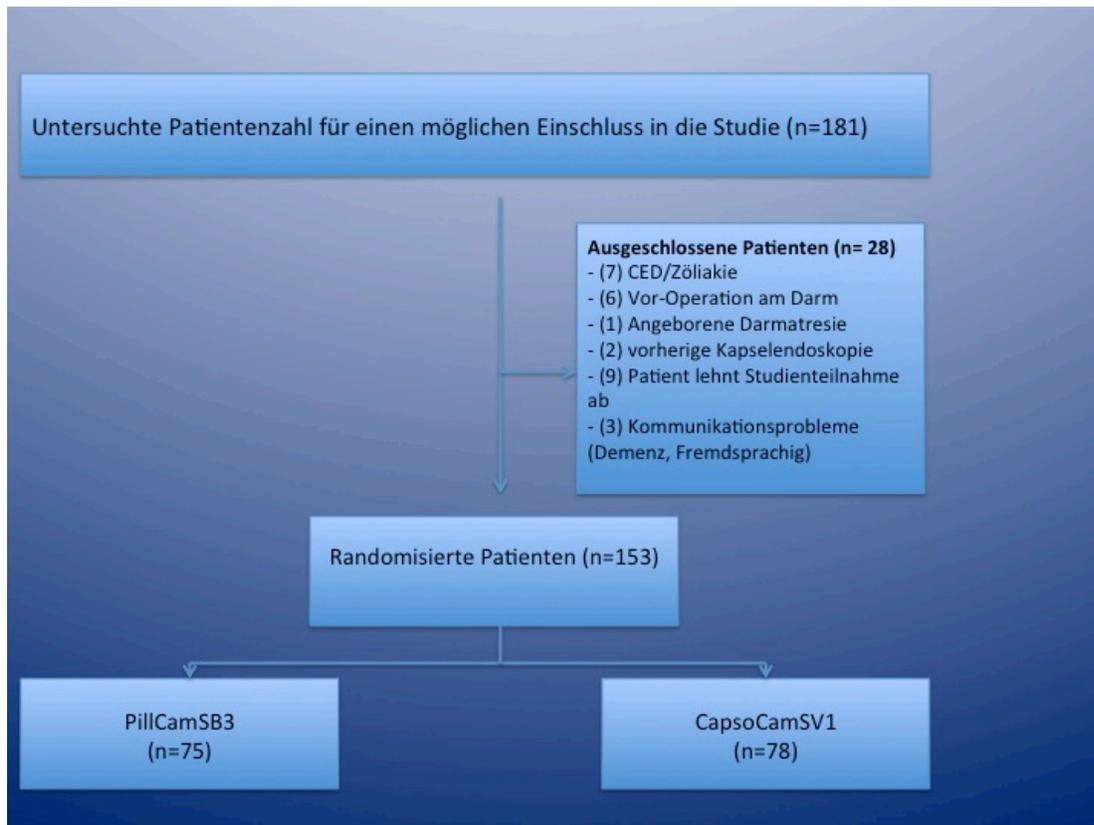


Abbildung 5: Anzahl der Studienteilnehmer, Ausschlusskriterien sowie Anzahl der eingeschlossenen randomisierten Patienten

Von April 2013 bis Dezember 2016 wurden in den verschiedenen Studienzentren 181 Patienten bei Verdacht auf eine obscure gastrointestinale Blutung mit der Videokapselendoskopie untersucht (Screening). 15,5 % dieser Patienten ($n = 28$) wurden aufgrund von Ausschlusskriterien nicht in die Studie eingeschlossen. Damit ergibt sich für die Studie eine Gesamtzahl von 153 randomisierten Probanden. 75 Studienteilnehmer (49 %) wurden mit der PillCam SB 3 und 78 (51 %) mit der CapsoCam SV-1 untersucht. Bei zwei Patienten wurde die Kapsel aufgrund einer im Vorfeld durchgeführten Gastroskopie endoskopisch eingelegt.

3.1.1 Geschlechterverteilung und Alter der Studienteilnehmer

Die Studienpopulation, die mit der PillCam SB 3 untersucht wurde, setzte sich überwiegend aus Männern zusammen. So waren 44 (59 %) der 75 Probanden männlich und 31 (41 %) weiblich. Das Alter der Probanden zum Zeitpunkt der Kapselendoskopie lag zwischen 20 und 88 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 65,1 Jahre \pm Standardabweichung von 14,4.

Die Studienpopulation, die mit der CapsoCam SV-1 untersucht wurde, bestand ebenfalls überwiegend aus Männern. So waren 43 (55 %) der 78 Probanden männlich und 35 (45 %) weiblich. Das Alter der Probanden zum Zeitpunkt der Kapselendoskopie lag zwischen 23 und 88 Jahren, das Durchschnittsalter betrug 62,2 Jahre \pm Standardabweichung von 14,4.

3.1.2 Demographische Parameter

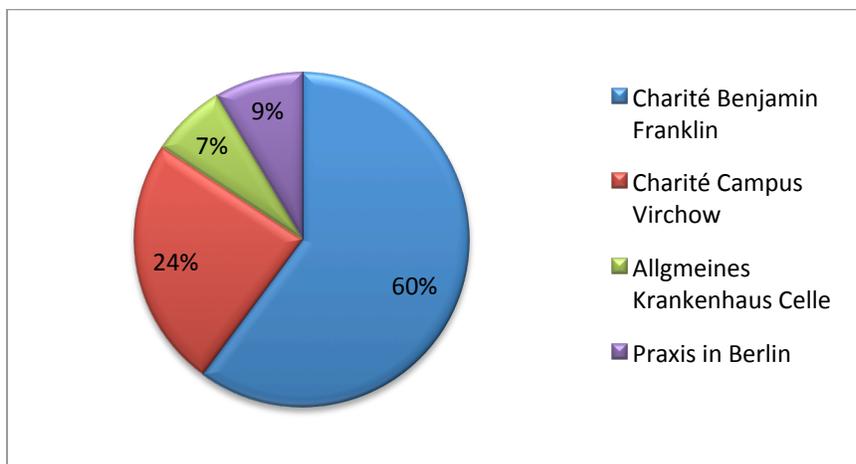


Abbildung 6: Studienzentren und Verteilung der Patienten

In der multizentrischen Studie wurden insgesamt 60,1 % der Patienten (n = 92) im Studienzentrum der Charité Campus Benjamin Franklin untersucht, 24,2 % (n = 37) im Campus Virchow der Charité und 7,2 % (n = 12) im Allgemeinen Krankenhaus Celle. Der Großteil der Untersuchungen (91 %) wurde während eines stationären Aufenthaltes durchgeführt. 14 Patienten (9%) wurden ambulant von einem niedergelassenen Arzt in einer gastroenterologischen Fachpraxis in Berlin untersucht.

3.1.3 Klinische Parameter

	Mittelwert und Standardabweichung	Bereich
Körpergröße (cm)	171,4 ± 9,3	154 –190
Körpergewicht (kg)	78,4 ± 15,6	42–122
Hb (g/dl)	9,3 ± 2,1	5–17

Tabelle 1: PillCam SB 3 – Klinische Parameter Körpergröße, Körpergewicht und Hämoglobinwert

Tabelle 1 zeigt die klinischen Parameter Körpergröße, Körpergewicht und Hämoglobinwert bei den Patienten, die mit der PillCam SB 3 untersucht wurden. Die Probanden waren durchschnittlich 171,4 cm groß und 78,4 kg schwer. Der mittlere Hb-Wert lag bei 9,3 g/dl, das Minimum bei 4,8 g/dl.

	Mittelwert und Standardabweichung	Bereich
Körpergröße (cm)	171,6 ± 9,3	152–194
Körpergewicht (kg)	83,5 ± 19,9	47–125
Hb (g/dl)	9,2 ± 2,2	4–15

Tabelle 2: CapsoCam SV-1 – Klinische Parameter Körpergröße, Körpergewicht und Hämoglobinwert

Tabelle 2 zeigt die klinischen Parameter Körpergröße, Körpergewicht und Hämoglobinwert bei den Patienten, die mit der CapsoCam SV-1 untersucht wurden. Die Probanden waren durchschnittlich 171,6 cm groß und 83,4 kg schwer. Der mittlere Hb-Wert lag bei 9,2 g/dl, das Minimum bei 4,0 g/dl.

Der Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest erbrachte keine Normalverteilung für die Körpergröße, das Körpergewicht und den Hb-Wert. Im anschließenden Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben, die nicht normverteilt sind, zeigte sich im Vergleich der Variablen der beiden Gruppen jeweils kein signifikanter Unterschied.

3.1.4 Antikoagulation

	n = 75	n = 78
	PillCam SB 3 Anzahl Patienten (% innerhalb der Gruppe)	CapsoCam SV-1 Anzahl Patienten (% innerhalb der Gruppe)
Thrombozytenaggregationshemmer	16 (21.3%)	23 (29,5 %)
Heparine	5 (6.7%)	8 (10,3 %)
Vitamin-K-Antagonisten	12 (16%)	12 (15,4 %)
Neue orale Antikoagulanzen (NOAK)	4 (5,3 %)	4 (5,1 %)

Table 3: Antikoagulanzen in der PillCam-SB3- und der CapsoCam-SV1-Gruppe

Für die Berechnungen sind Patienten zu berücksichtigen, die mehrfach antikoaguliert sind und deshalb in den einzelnen Spalten doppelt genannt werden.

In der Gruppe der Patienten, die mit der PillCam-SB3-Kapsel untersucht wurden, bestand zum Zeitpunkt der Kapselendoskopie bei 35 Probanden (46,6 %) eine blutgerinnungshemmende Medikation. Die am häufigsten eingenommenen blutverdünnenden Medikamente in dieser Gruppe waren Thrombozytenaggregationshemmer (21.3%), gefolgt von Vitamin-K-Antagonisten (16%). Heparine wurden mit einem Prozentsatz von 6.7% und NOAK mit einem Prozentsatz von 5,3 % eingenommen.

In der Gruppe der Patienten, die mit der CapsoCam-SV1-Kapsel untersucht wurden, bestand zum Zeitpunkt der Kapselendoskopie bei 41 Probanden (52, 6 %) eine blutgerinnungshemmende Medikation. Die am häufigsten eingenommenen blutverdünnenden Medikamente in dieser Gruppe waren ebenfalls Thrombozytenaggregationshemmer (29,5 %), gefolgt von Vitamin-K-Antagonisten (15,4 %). Heparine wurden mit einem Prozentsatz von 10,3 % und NOAK mit einem Prozentsatz von 5,1 % eingenommen.

Im Vergleich der Häufigkeit der Medikation mit Antikoagulanzen innerhalb der beiden Gruppen zeigte sich im exakten Test nach Fisher mit $p = 0,25$ (zweiseitig) kein signifikanter Unterschied.

3.2 Beurteilung der Kapsel durch den Patienten

Insgesamt kamen in beiden Gruppen ca. 60% der Auswertungsbögen der untersuchten Patienten an das Studienzentrum der Endoskopie des Campus Benjamin Franklin der Charité zurück und erbrachten folgende Ergebnisse.

Ich habe die Einnahme/das Schlucken der Kapsel als unangenehm empfunden.

..... PillCam SB 3: Mittelwert 2,7

___ CapsoCam SV-1: Mittelwert 2,5



Sollte ich jemals eine zweite Kapsel schlucken müssen, so würde ich gerne genau dieses Modell erneut wählen.

..... PillCam SB 3: Mittelwert 7,1

___ CapsoCam SV-1: Mittelwert 7,7



PillCam SB 3

Während der Kapselaufzeichnung hat mich der Tragegurt/Datenrekorder gestört.

Mittelwert 3,3



Ich wäre bereit gewesen, meinen Stuhl in ein Auffangsieb zu geben, um die Kapsel mittels Magnetstift zu bergen und in einem verschlossenen Gefäß zur Auswertung zurückzubringen.

Mittelwert 5,4



CapsoCam SV-1

Während der Kapselaufzeichnung hat mich nichts gestört, es ist ein großer Vorteil, während der Kapselpassage kein Zubehör am Körper tragen zu müssen.

Mittelwert 8,4



Das Sieben meines Stuhlgangs sowie das Bergen der Kapsel mit dem Magnetstift habe ich als unangenehm empfunden.

Mittelwert 4,0



Abbildung 7: Beurteilung der Kapselendoskope durch den Patienten

3.3 Beurteilung der Kapsel durch den Arzt

3.3.1 Gesamtzufriedenheit mit dem Kapselsystem

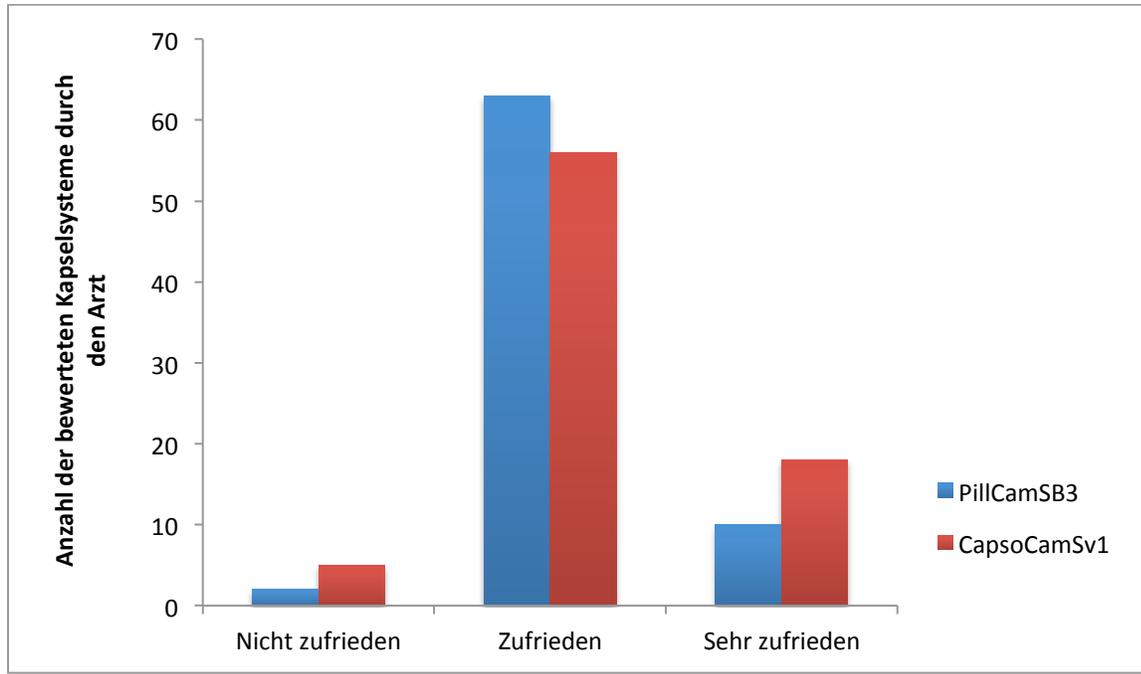


Abbildung 8: Zufriedenheit mit der PillCam SB 3 und der CapsoCam SV-1 (Arzt)

In der Gesamtzufriedenheit der Ärzte zeigte sich im statistischen Mittelwert auf einer Auswertungsskala von *nicht zufrieden*, *zufrieden* und *sehr zufrieden* eine minimale Höherbewertung der PillCam SB 3 mit einem Wert von 2,3 gegenüber der CapsoCam SV-1 mit 2,2.

In einem χ^2 -Test wurden die Ergebnisse für *zufrieden* (zusammengesetzt aus der Gruppe *zufrieden* und *sehr zufrieden*) versus *nicht zufrieden* zwischen den beiden Gruppen verglichen. Hier zeigte sich mit $p = 0,10$ (zweiseitig) kein signifikanter Unterschied in der Zufriedenheit der Ärzte mit der jeweiligen Kapsel. Damit sind beide Kapselsysteme als gleichwertig anzusehen.

3.3.2 Gesamtzufriedenheit mit der Auswertungssoftware

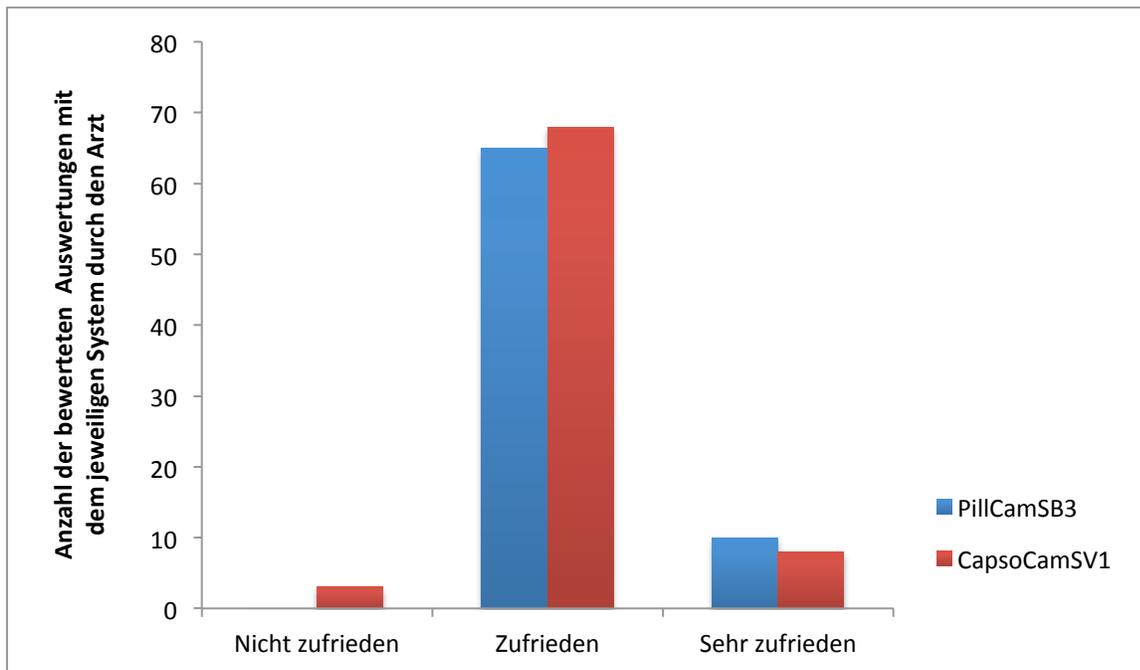


Abbildung 9: Zufriedenheit mit den jeweiligen Auswertungsprogrammen der beiden Kapselendoskope (Arzt)

Die Auswertungssoftware RAPID for PillCam der Firma Medtronic zeigte sich in der Gesamtzufriedenheit des Arztes dem CapsoView-System der Firma Nicolai mit einem Wert von 2,6 im Vergleich zu 2,2 bei einer maximalen Zufriedenheit von 3 minimal überlegen.

In einem χ^2 -Test wurde hier ebenfalls *zufrieden* (zusammengesetzt aus der Gruppe *zufrieden* und *sehr zufrieden*) versus *nicht zufrieden* zwischen den beiden Gruppen verglichen. Es zeigte sich hier mit $p = 0,12$ (zweiseitig) kein signifikanter Unterschied in der Zufriedenheit des Arztes mit der Auswertungssoftware der jeweiligen Kapsel. Damit sind beide Auswertungssysteme als gleichwertig anzusehen.

3.4 Vergleich der Untersuchungsergebnisse

3.4.1 Detektion der Blutung

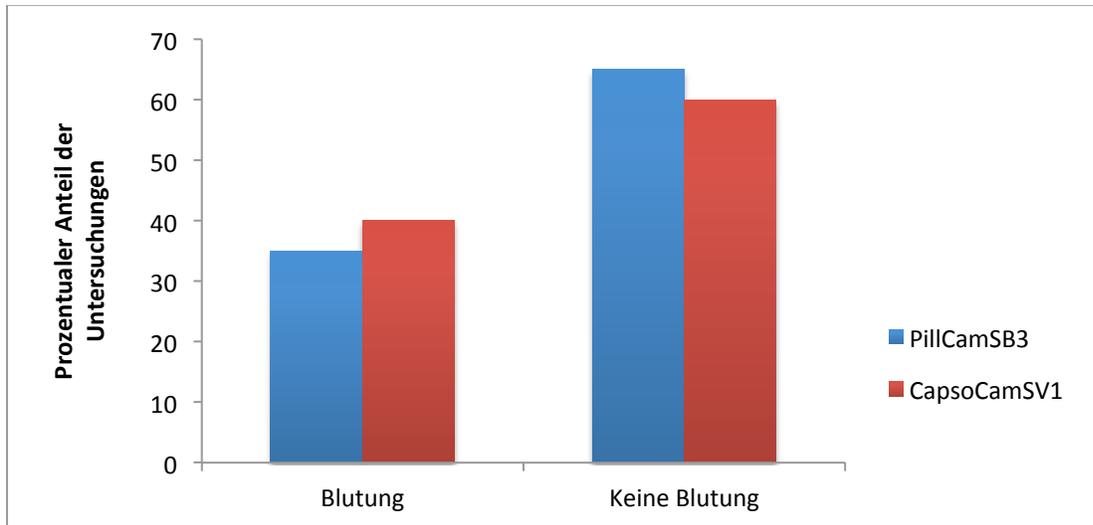


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung hinsichtlich Detektion einer Blutung mit der PillCam SB 3 und der Capsocam SV-1

Mit der Capsocam SV-1 konnte bei 31 von 78 Patienten eine Blutung nachgewiesen werden (39,7 %). Mithilfe der PillCam SB 3 wurde bei 26 von 75 Patienten eine Blutung detektiert (34,6 %). Im χ^2 -Test zeigte sich mit $p = 0,32$ kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Detektion einer Blutung im Vergleich beider Dünndarmkapseln.

3.4.2 Lokalisation der Blutung

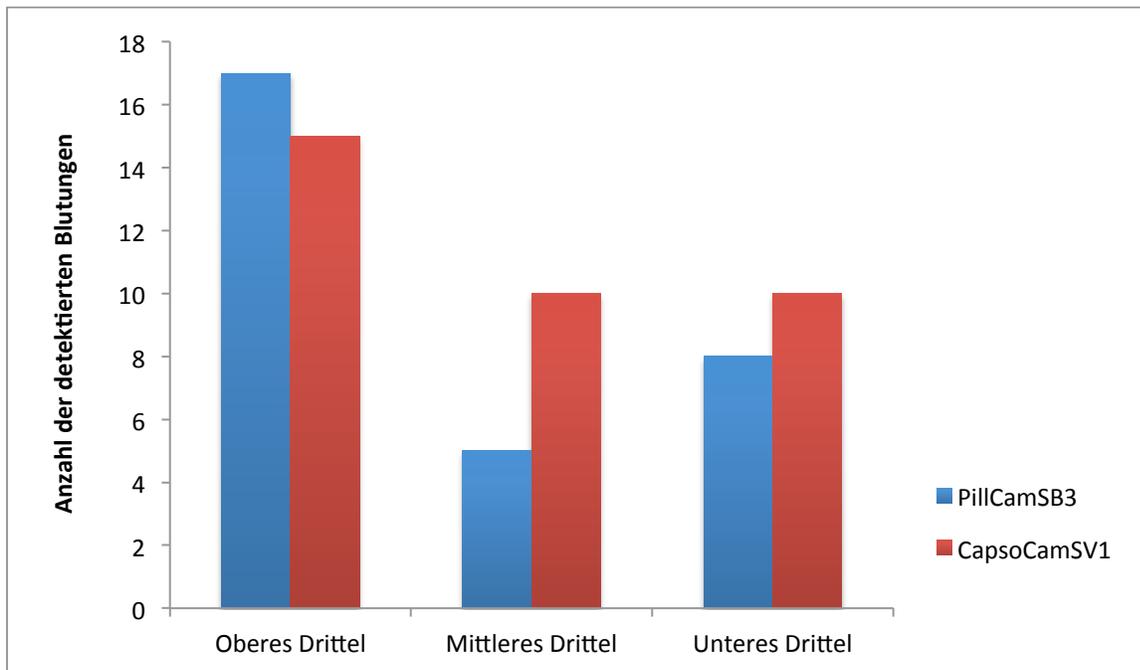


Abbildung 11: Lokalisationen der Blutungen im Dünndarm, detektiert durch PillCam SB 3 und CapsoCam SV-1

Bei beiden Kapseln fanden sich am häufigsten Blutungen im oberen Dünndarmdrittel. Es wurden 17 Blutungen mit der PillCam SB 3 und 15 Blutungen mit der CapsoCam SV-1 detektiert. Im mittleren Drittel fanden sich bei der PillCam SB 3 fünf und bei der CapsoCam SV-1 zehn Blutungen. Im unteren Dünndarmdrittel waren acht Blutungen mit der PillCam SB 3 und zehn Blutungen mit der CapsoCam SV-1 zu sehen.

Hinsichtlich der Blutungslokalisierung fand sich in einem χ^2 -Test im Vergleich der unterschiedlichen Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p = 1,00$ für obere Blutung, $p = 0,19$ für mittlere Blutung und $p = 0,63$ für untere Blutung).

3.4.3 Detektion der Blutungsquelle

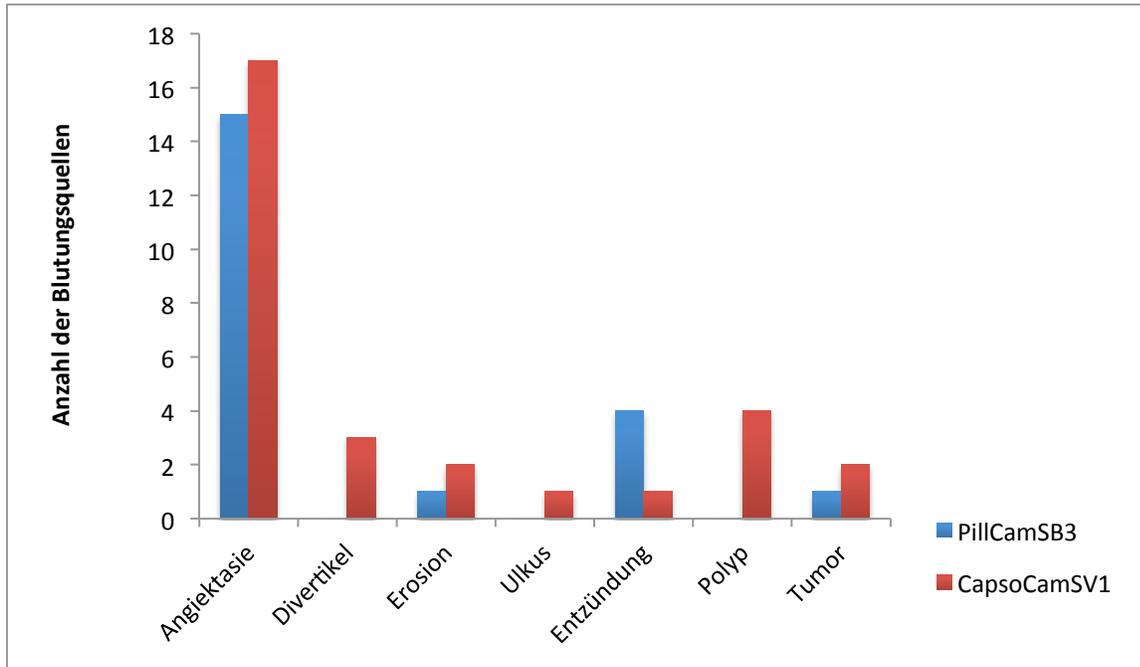


Abbildung 12: Blutungsquellen bei obskuren gastrointestinalen Blutungen, detektiert mit der PillCam SB 3 und der CapsoCam SV-1

Von 78 mittels CapsoCam SV-1 untersuchten Patienten fand sich bei 30 (38,4 %) eine relevante Blutungsquelle, bei den 75 mittels PillCam SB 3 untersuchten Patienten waren es 21 (28,0 %). Die häufigsten Ursachen waren in beiden Gruppen Angiektasien, gefolgt von Entzündungen, Polypen, Tumoren, Erosionen, Ulzera und Divertikeln. Bei den Tumoren handelt es sich um einen über 3cm großen Gastrointestinalen Stromatumor, sowie zwei kleinere Gastrointestinale Stromatumoren, welche im weiteren Verlauf größenkontrolliert wurden (siehe auch Kapitel 3.4.7). Im χ^2 -Test zeigte sich mit $p = 0,17$ kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Detektion der Blutungsquelle.

3.4.4 Dünndarmpassagezeit

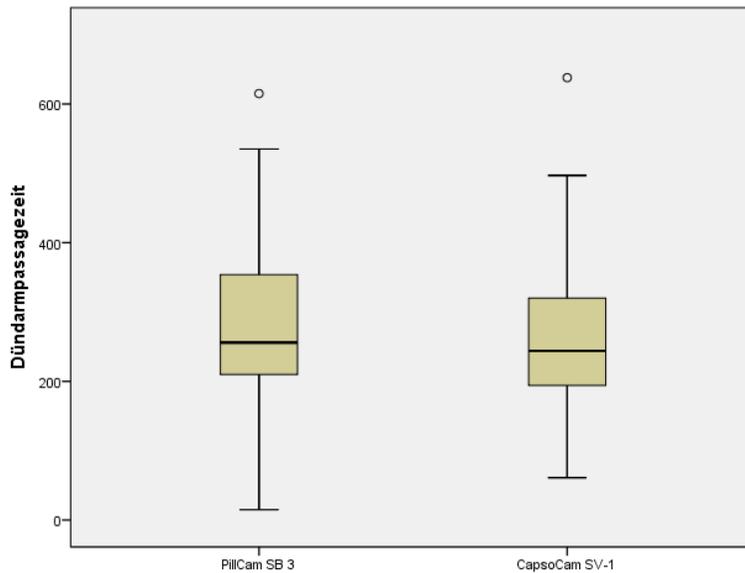


Abbildung 13: Dünndarmpassagezeit für PillCam SB 3 und CapsoCam SV-1

Bei jeder Untersuchung wurde die Passagezeit durch den Dünndarm, also die Zeit von der ersten Aufnahme im Duodenum bis zum Erreichen des Zökalpols, dokumentiert. Diese Zeit konnte somit nur bei den Untersuchungen errechnet werden, bei denen die Kapsel das Kolon erreichte. Die unvollständigen Videokapselendoskopien wurden hier von der Auswertung ausgeschlossen. In der Gruppe der CapsoCam SV-1 waren dies acht und in der Gruppe der PillCam SB3 neun, jeweils unvollständige Videokapselendoskopien.

Bei der PillCam SB 3 der Firma Medtronic betrug die Dünndarmpassagezeit im Median 256 Minuten. Die kürzeste Passagezeit dauerte 15 Minuten und die längste 615 Minuten. Bei der CapsoCam SV-1 der Firma Nicolai betrug die Dünndarmpassagezeit im Median 244 Minuten. Die kürzeste Passagezeit lag bei 61 Minuten und die längste bei 638 Minuten.

Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde der Kolmogorow-Smirnow-Test durchgeführt. Mit einem p-Wert von 0,034 für die CapsoCam SV-1 und von 0,2 für die PillCam SB 3 weichen beide signifikant von der Normalverteilung ab. Im anschließenden Levene-Test konnte Varianzhomogenität zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Im Anschluss wurde ein t-Test durchgeführt, bei dem sich kein signifikanter Unterschied zeigte ($p = 0,50$ zweiseitig). Zur Bestätigung der Ergebnisse führten wir zudem bei nicht normverteilten Daten den Mann-Whitney-U-Test durch ($p = 0,47$).

3.4.5 Auswertungszeit

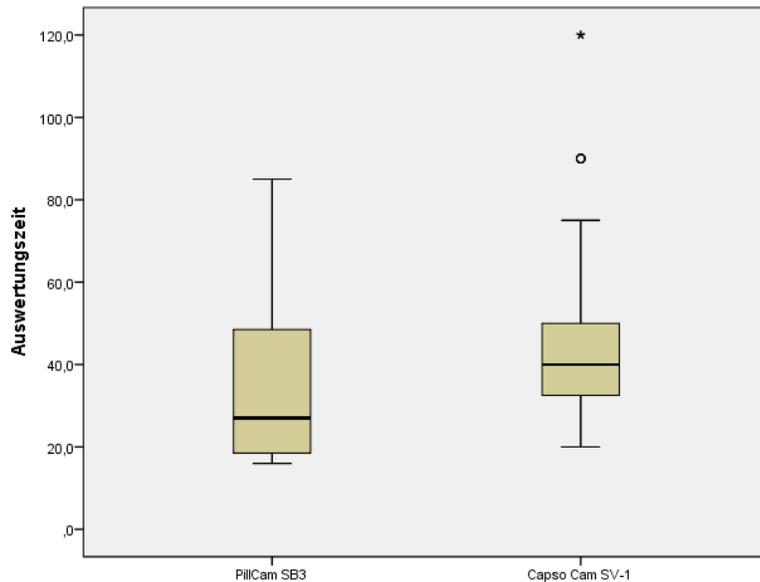


Abbildung 14: Auswertungszeit für PillCam SB 3 und CapsoCam SV-1 (Arzt)

Nach Beendigung der Untersuchung wurden die Daten mit der jeweiligen firmenspezifischen Auswertungssoftware vom Arzt ausgewertet. Mit dem System RAPID for PillCam SB 3 lag die Gesamtauswertungszeit im Median bei 27 Minuten; die kürzeste Zeit betrug 16 Minuten, die längste 85 Minuten. Mit dem CapsoView-System der CapsoCam SV-1 lag die Gesamtauswertungszeit im Median bei 40 Minuten; hier lag die kürzeste Zeit bei 20 Minuten, die längste bei 120 Minuten.

Zur Prüfung auf Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Mit einem p-Wert von 0,00 für die CapsoCam SV-1 und einem p-Wert von 0,03 für die PillCam SB 3 weichen beide signifikant von der Normalverteilung ab. Im anschließenden Levene-Test konnte Varianzhomogenität zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden ($p = 0,47$).

Im Anschluss wurde ein t-Test durchgeführt, in dem sich ein signifikanter Unterschied in der Auswertungszeit der gewonnenen Daten innerhalb der beiden Gruppen zeigte ($p = 0,50$ zweiseitig). Zur Bestätigung der Ergebnisse führten wir bei nicht normverteilten Daten den Mann-Whitney-U-Test durch. Mit einem p von 0,01 zeigte sich hier ebenfalls ein signifikanter Unterschied. Die Auswertung der SB3-Kapsel gelang somit signifikant schneller im Vergleich zur SV-1 Kapsel.

3.4.6 Komplikationen

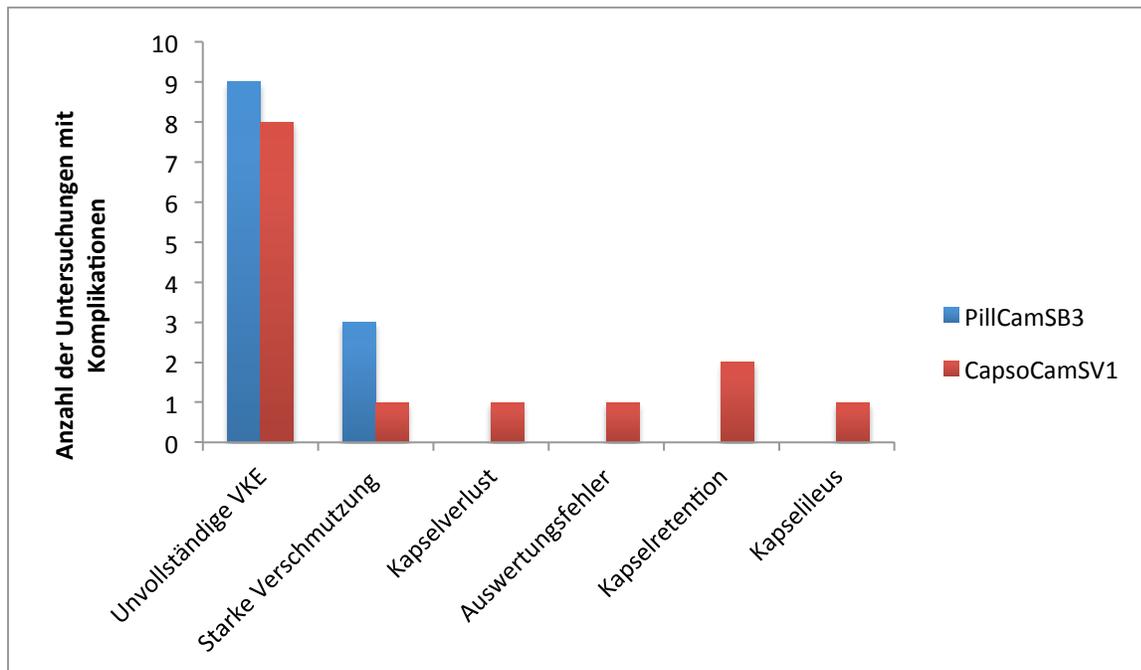


Abbildung 15: Komplikationen bei PillCam SB 3 und CapsoCam SV-1

Bei insgesamt 153 in die Studie eingeschlossenen Probanden traten bei 26 unerwünschte Nebenwirkungen, technische Defekte oder Komplikationen auf. Auf die Gesamtzahl bezogen zeigten sich bei der CapsoCam SV-1 mit 17,9 % (14 Patienten) minimal mehr Komplikationen als bei der PillCam SB 3 mit 16 % (12 Patienten). In der statistischen Auswertung erwies sich dies bei Anwendung des χ^2 -Tests als nicht signifikanter Unterschied ($p = 0,84$).

Die häufigste Komplikation bei beiden Dünndarmkapseln war die unvollständige Dünndarmpassage. Bei der PillCam SB 3 trat dies bei neun Patienten und bei der CapsoCam SV-1 bei acht Patienten auf.

Aufgrund starker Darmverschmutzung war bei drei Patienten, welche die PillCam SB 3 erhielten, die Auswertung beeinträchtigt. Bei denen mit der CapsoCam SV-1 untersuchten Probanden zeigte nur einer eine Verschmutzung. Bei Einführung der CapsoCam SV-1 im stationären Bereich kam es in der Anfangsphase trotz ausführlicher Einweisung aller Pflegekräfte vor Studienbeginn zu einem einmaligen „Kapselverlust“. Hier war die Dünndarmkapsel vom Pflegepersonal versehentlich entsorgt worden, womit alle gespeicherten Daten verloren waren. Eine weitere CapsoCam SV-1 wurde beim Schneiden beschädigt, sodass das Video von der Firma wiederhergestellt werden musste. Als schwerwiegendste Komplikation trat bei zwei mit der CapsoCam SV-1 untersuchten Patienten eine Kapselretention im Gastrointestinaltrakt auf. Bei einem Patienten, welcher mit der CapsoCam SV-1 untersucht wurde, kam es sogar zu einem klinischen Ileus. (siehe auch Angaben in 3.4.7).

3.4.7 Follow-up nach drei Monaten

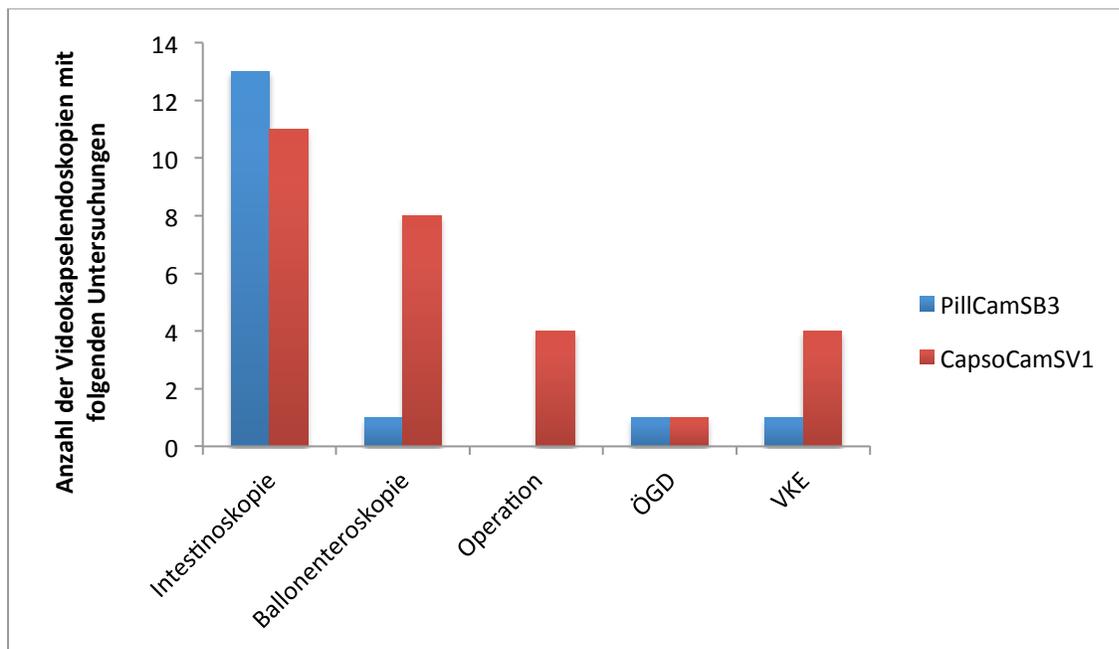


Abbildung 16: Weitere Interventionen nach Videokapselendoskopie mit der PillCam SB 3 und CapsoCam SV-1 im 3-Monats-Follow-up

Das Follow-up ist ein wesentlicher Parameter zur Dokumentation etwaiger therapeutischer Folgeeingriffe nach durchgeführter Dünndarmkapselendoskopie. Insgesamt wurden 44 Patienten nach der Videokapselendoskopie mit einer weiteren Endoskopie erneut untersucht oder therapeutisch versorgt. Es handelte sich um 21,3 % (16 Patienten) der zuvor mit der PillCam SB 3 untersuchten und 35,9 % (28 Patienten) der zuvor mit der CapsoCam SV-1 untersuchten Gruppe. In der statistischen Auswertung zeigte sich bei Verwendung des χ^2 -Tests ($p = 0,15$) kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Dünndarmkapseln hinsichtlich der Häufigkeit weiterer interventioneller Untersuchungen.

Als häufigste Folgeuntersuchung wurde zum Auffinden und zur Therapie okkultur Blutungen die Intestinoskopie genutzt. Bei der PillCam SB 3 betraf dies 13 der untersuchten Patienten, bei der CapsoCam SV-1 waren es 11 Patienten. Die Ballonenteroskopie fand bei 8 Patienten aus der CapsoCam-SV1-Gruppe Anwendung und nur bei einem der Patienten aus der PillCam-SB-3-Gruppe. 4 Patienten wurden nach Untersuchung mit der CapsoCam SV-1 operativ versorgt, zweimal wurde ein Darmdivertikel und einmal ein Meckel-Divertikel operativ entfernt. Bei einem Patienten zeigte sich ein über 3 cm großer Gastrointestinaler Tumor des Dünndarms. Bei dieser Untersuchung kam es zu einem klinischen Kapselileus. Anschließend an die Videokapselendoskopie erfolgte umgehend die operative Versorgung. Eine Ösophagogastroduodenoskopie erfolgte bei jeweils einem Patienten der beiden Gruppen. Eine erneute Kapselendoskopie wurde bei 4 Patienten aus der CapsoCam-SV1- und bei einem Patienten aus der PillCam-SB3-Gruppe durchgeführt.

4 Diskussion

In der Gastroenterologie gilt die nicht invasive Methode der Videokapselendoskopie als Goldstandard zur Detektion der obskuren gastrointestinalen Blutung [41]. Andere Möglichkeiten der Dünndarmuntersuchung, wie zum Beispiel die Ballonenteroskopie, wurden in prospektiven und metaanalytischen Studien mit nur 55 % diagnostischer Ausbeute im Vergleich zu 75 % für die Videokapselendoskopie negativ getestet [42] [34, 35].

Seit über zehn Jahren ist die PillCam die am häufigsten verwendete Kapsel zur Untersuchung des Dünndarms [36, 37]. Jedoch haben mittlerweile auch andere Kapseln wie die EndoCapsule [47] und die Mirocam [48] ihre Zuverlässigkeit in der Diagnostik von Blutungsquellen im Dünndarm gezeigt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die bekannte PillCam SB 3 mit der neuen Videokapsel CapsoCam SV-1, die dank eines 360°-Panoramablicks eine verbesserte Sicht verspricht, verglichen. Bisher gibt es nur zwei Studien, die Daten über diese neue Kapsel erhoben, ausgewertet und publiziert haben. In einer prospektiven randomisierten französischen Studie aus dem Jahre 2014 von Pioch et al. wurde an 60 Probanden der Vorgänger der PillCam SB 3, die PillCam SB 2, mit der CapsoCam SV-1 verglichen. Friedrich et al. untersuchten bereits im Jahre 2013 an 33 Patienten die Detektionsrate der Papilla Vateri, sowie die Dünndarmpassagezeit mit der neuen CapsoCam SV-1. Als Zielparameter unserer Studie wählten wir die Detektion einer Blutung bzw. die Identifikation einer Blutungsquelle. Zudem erfolgte ein Vergleich hinsichtlich Beurteilung der beiden Dünndarmkapseln sowie der Anwendungssoftware durch den Arzt, ferner der Vergleich der Dünndarmpassage- und der Auswertungszeit. Zusätzlich wurde die Zufriedenheit des Patienten mit dem jeweiligen Kapselendoskopiesystem untersucht. Hier war insbesondere die spannende Frage zu klären, ob es den Patienten Mühe bereitet, die SV-1-Kapsel mittels Stuhlsieb zu bergen.

4.1 Blutung, Blutungsquelle, Lokalisation und Follow-up

Im Ergebnis zeigte sich, dass mit der CapsoCam SV-1 im Vergleich zur PillCam SB 3 mehr Blutungen detektiert werden konnten (39,7 % gegenüber 34,6 %). Dieser Unterschied erwies sich in der statistischen Auswertung jedoch als nicht signifikant.

Bei der PillCam SB 3 gibt es im Vergleich zum Vorgängermodell, der PillCam SB 2, eine neue *Suspected-Blood-Indicator*-Funktion, die die Datenauswertung bei der Detektion angenommener Blutungsquellen im Dünndarm erleichtern soll. Mit einer Sensitivität zwischen 20 und 56 % hinsichtlich der Beeinflussung durch die Hintergrundfarbe und zwischen 58 und 93 % hinsichtlich der Schnelligkeit der Kapselpassage ist die Trefferquote im Fall einer aktiven Blutung jedoch leider nur sehr gering [49]. Auch ein erfahrener Gastroenterologe muss sich weiterhin alle gesammelten Bilder ansehen, um zu einem zufriedenstellenden Ergebnis zu gelangen und alle aktiven Blutungen zu markieren [50]. Für eine schnelle Vorab-Information ist der Suspected-Blood-Indikator jedoch in klinischem Alltag durchaus von Vorteil, falls nicht genügend Zeit für eine sofortige Auswertung des gesamten Videos zur Verfügung steht.

Als häufigste Ursache für eine Blutung wurden sowohl von der PillCam SB 3 als auch von der CapsoCam SV-1 eine oder mehrere Angiektasien gefunden. Hinsichtlich der Häufigkeit zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Videokapseln.

In der Studie von Pioch et al. wurden signifikant mehr Läsionen von der CapsoCam SV-1 als mit der PillCam SB 2 erkannt (108 versus 85 Läsionen, $p = 0.001$) [51]. Als häufigste Ursache wurden von beiden Kapselsystemen, wie auch in der vorliegenden Studie, Angiektasien gesehen. Bei einer anderen, ähnlich aufgebauten prospektiven randomisierten Studie, in der die PillCam SB 2 und die MiroCam bei der Indikation der obskuren gastrointestinalen Blutung miteinander verglichen wurden, waren ebenfalls Angiektasien die häufigste Ursache [52].

Die Sensitivität der Kapselendoskopie für die Detektion relevanter Läsionen ist abhängig von der Zahl der Bilder, die innerhalb einer Sekunde erzeugt werden, sowie der Qualität dieser Bilder und der Qualität der Auswertung durch den Arzt mithilfe der jeweiligen Auswertungssoftware [53]. Die CapsoCam SV-1 ist mit zwanzig Bildern pro Sekunde in den ersten beiden Stunden und zwölf Bildern pro Sekunde in den darauffolgenden Stunden der PillCam SB 3 mit kontinuierlich zwei Bildern pro Sekunde deutlich überlegen. In einer Studie von Friedrich et al. konnte gezeigt werden, dass durch die CapsoCam SV-1 die Papilla Vateri als einzige Landmarke des Dünndarms in über 70 % der Untersuchungen identifiziert werden konnte [54]. Im klinischen Alltag erfolgt die

Papilleninspektion jedoch mit höchster Genauigkeit durch die Duodenoskopie, der Nutzen der Papillenidentifikation durch eine Dünndarmkapsel ist somit fraglich.

Als weiteren möglichen Einflussfaktor ist zu erwähnen, dass die in unserer Studie durchgeführten 153 Videokapselendoskopien jeweils von unterschiedlichen Ärzten ausgewertet wurden. Diesbezüglich ist auf eine Studie von Meltzer et al. zu verweisen, in der sich eine exzellente Übereinstimmung der einerseits von Gastroenterologen, andererseits von in der Videokapselendoskopie geschulten Notärzten dokumentierten Ergebnisse zeigte [55]. Dabei wurden über sechs Monate 25 Videokapselendoskopien des Dünndarms von jeweils zwei Notärzten und zwei Gastroenterologen ausgewertet. Für die Detektion von frischem Blut zeigte sich eine Übereinstimmung von $K = 0,9$. In einer weiteren Studie von Levinthal und Kollegen wurden die Auswertungsergebnisse eines Gastroenterologen mit denen einer geschulten Endoskopie-Pflegekraft verglichen. Hier zeigte sich, dass die Pflegekraft 93 % der klinisch signifikanten Läsionen, die auch vom Gastroenterologen gesehen wurden, ebenfalls erkannte. Aufgrund der hohen Übereinstimmung der Untersuchungsergebnisse wurde in dieser Studie die Schlussfolgerung gezogen, dass mit einer Vorbeurteilung der Videokapselendoskopiebilder durch eine geschulte Schwester sowohl Kosteneffizienz als auch Zeitmanagement des Gastroenterologen optimiert werden können [56].

Zusammenfassend werten wir – auch in Anbetracht der Ergebnisse der genannten Studien – den Einflussfaktor der subjektiven Auswertung durch die auf die Gastroenterologie spezialisierten Studienärzte in der von uns durchgeführten Multicenterstudie auf die Ergebnisse als sehr gering und gehen bei unserer Studie nicht von einem Untersucher-Bias aus.

Die häufigste Lokalisation der obskuren gastrointestinalen Blutung lag in unserer Studie bei beiden Kapseln im oberen Dünndarmdrittel. Es wurden hier 17 Blutungen mit der PillCam SB 3 und 15 Blutungen mit der CapsoCam SV-1 detektiert.

Als weiterer möglicher Schwachpunkt bei der Detektion der obskuren gastrointestinalen Blutung im Dünndarm in der vorliegenden Untersuchung ist zu nennen, dass nicht beide Kapseln nacheinander vom demselben Patienten eingenommen wurden. Somit war kein direkter Vergleich beider

Kapselsysteme möglich. Durch die hohe Patientenzahl in beiden Armen der Multicenterstudie war es jedoch möglich, dies in der statistischen Auswertung methodisch weitgehend auszugleichen.

Die 2012 auf dem Markt eingeführte CapsoCam SV-1 ist in der Detektion der gastrointestinalen obskuren Blutung der älteren PillCam SB 3 nicht unterlegen, sondern als gleichwertig anzusehen und kann somit in Zukunft ohne Einschränkung ebenfalls empfohlen werden. Patienten haben nach unserer Erhebung keine Probleme damit, die Kapsel aus dem Stuhl zu bergen und zur Analyse zurückzugeben (siehe auch 4.3). Es wird zudem von vielen Patienten als Vorteil gewertet, kein Zubehör am Körper tragen zu müssen. Das Marketing-Argument des Herstellers, der Panoramamodus, bringt jedoch in unserer Studie keinen signifikanten Vorteil gegenüber den Kapseln der Mitbewerber.

Im Follow-up nach drei Monaten zeigte sich, dass nach Untersuchung mit der CapsoCam SV-1 häufiger als bei der PillCam SB 3 eine Folgeuntersuchung wie Intestinoskopie, Ballonenteroskopie oder sogar eine Operation erforderlich war. Insgesamt waren bei 44 (28,57%) von 153 Patienten in unserer Studie Folgeuntersuchungen notwendig. In einer Studie von Kraus et al. erfolgten bei 33 % der Patienten nach Videokapselendoskopie mit der Indikation einer obskuren gastrointestinalen Blutung zusätzliche diagnostische und therapeutische Untersuchungen [57].

Bei Patienten mit relevanten Befunden, die eine therapeutische interventionelle Behandlung erhalten haben, ist das Risiko einer erneuten Blutung deutlich geringer als bei Patienten ohne detektierte pathologische Befunde und Intervention [58]. Viaz et al. zeigten in einer Studie, dass 65 % der Patienten mit einem negativen Ergebnis in der Videokapselendoskopie innerhalb einer durchschnittlichen Zeit von 24 Monaten erneut Zeichen einer obskuren gastrointestinalen Blutung aufwiesen [59].

In einer anderen Studie zeigten sich bei initial negativer Videokapselendoskopie nach Wiederholung der Untersuchung in 55 % neue Befunde, die bei 39 % der Patienten zu einer Veränderung der Therapie führten [60]. Die Indikation für eine zweite Kapselendoskopie ist gegeben bei einem Wechsel von einer obskuren Blutung auf eine Blutung mit aktiver Symptomatik oder bei einem

signifikanten Hb-Abfall größer 4 g/dl [59]. Zusätzlich müssen hier Strategien für eine weitere suffiziente Überwachung entwickelt werden [61].

4.2 Dünndarmpassage- und Auswertungszeit

In der Dünndarmtransitzeit gab es zwischen der PillCam SB 3 und der CapsoCam SV-1 keinen signifikanten Unterschied. Der Mittelwert für die CapsoCam SV-1 lag mit 267 Minuten leicht höher als bei Friedrich et al. mit 258 Minuten [54] und bei Pioch et al. mit 257 Minuten [62].

Die CapsoCam SV-1 arbeitet mit Bewegungssensoren, welche die Bewegung der Kapsel durch Analyse der erfassten Bilder einschätzen können. Werden keine Bewegungen festgestellt, schaltet die Kapsel in den Überwachungsmodus, in dem Bilder erfasst und analysiert, aber nicht gespeichert werden. Dieser Modus spart Energie, verlängert die Batterielebensdauer und reduziert die Dünndarmpassagezeit.

Eine weitere Möglichkeit zur Reduktion der Dünndarmpassagezeit ist die Gabe von Prokinetika. Niv et al. analysierten in einer Studie diesen Zusammenhang am Beispiel einer oralen Gabe von 200 mg Erythromycin und deren Auswirkungen auf die Transitdauer. Es zeigte sich eine Senkung der Passagezeit im Magen, jedoch keine Verkürzung der Verweildauer im Dünndarm [63].

Ein sehr wichtiger Punkt für die Arbeit der Gastroenterologen ist die Zeit, die für die Auswertung der Ergebnisse benötigt wird. Die Auswertung gelang bei der PillCam SB 3 mit dem RAPID-for-PillCam-System signifikant schneller (im Mittelwert 34 Minuten) als bei der CapsoCam SV-1 mit dem CapsoView-System (im Mittelwert 48 Minuten). In der Studie von Friedrich et al. dauerte die Auswertung der CapsoCam SV-1 im Mittel ebenfalls 48 Minuten [54], in der Untersuchung von Pioch et al. jedoch nur 26 Minuten [64].

Ein neues und sehr interessantes Programm für die Auswertung der Bilder der PillCam SB 3 ist der *Quickview*. Dieses Programm senkt signifikant die Auswertungszeit, indem es einzelne Bilder mit dessen Mustern und Farben analysiert und wichtige Aufnahmen heraussucht, um einen kurzen Überblick vom gesamten Video zu erstellen [65]. Die französische Kapsel-Kommission SFED (French Society of Digestive Endoscopy) berichtete bezüglich der Evaluation mit dem Quickview-

System über eine klare Reduktion der Auswertungszeit auf einen Mittelwert von 12 Minuten pro Untersuchung und eine Detektionsrate für die wichtigen Läsionen von 93,5 % im Vergleich zur üblichen Auswertung. Allerdings werden hier häufiger einige wichtige Läsionen übersehen, deshalb sollte dieses Programm auch nur bei akuten Fällen und zur schnellen Vorab-Information verwendet werden [51]. Auch wenn das QuickView-System die Auswertungszeit reduziert, zeigen prospektive Studien eine 8–12 %ige Fehlerquote [66]. In naher Zukunft sollen Videokapseln entwickelt werden, die diese Fehlerquote senken.

Die in der vorliegenden Studie ermittelte signifikant kürzere Auswertungszeit bei der PillCam SB 3 könnte darin begründet liegen, dass das auswertende ärztliche Personal zumeist seit Jahren im Umgang mit dem RAPID-for-PillCam-System geschult und erfahren war. Erst mit Beginn der Studie begann die Einarbeitungsphase in das neue CapsoView-System der CapsoCam SV-1. In der Studie von Pioch et al. konnte jedoch gezeigt werden, dass die Auswertungszeit bei der CapsoCam SV-1 in der zweiten Hälfte der Studienzeit nicht gefallen war; dies verdeutlicht die Einfachheit der Software und die kurze Lernzeit für das neue System [51]. Eine weitere Möglichkeit, die Auswertungszeit für den Arzt zu reduzieren, ist das vorherige Sichten der Ergebnisse durch speziell geschultes Endoskopieassistentenpersonal. Hierdurch kann nicht nur Arbeitszeit gespart, sondern zudem eine noch gründlichere Auswertung erzielt werden [67].

Eine weitere Möglichkeit zur Reduktion der Auswertungszeit wurde 2011 an der Charité Campus Benjamin Franklin überprüft. In einer klinischen Studie wurden zwei unterschiedliche Auswertungssysteme an den Daten von insgesamt 70 Patienten miteinander verglichen. Gegenübergestellt wurden der Ein-Kammer-Blick mit 10 Bildern pro Sekunde und der Vier-Kammer-Blick mit 20 Bildern pro Sekunde. Die durchschnittliche Auswertungszeit betrug bei Verwendung des Ein-Kammer-Blicks 22 Minuten, bei Verwendung des 4-Kammer-Blicks nur 12 Minuten. Im Endergebnis zeigte sich, dass es häufig möglich war, den Vier-Kammer Blick mit seiner hohen Auswertungsgeschwindigkeit zu nutzen, um die insgesamt benötigte Zeit zu verkürzen [68].

Die Auswertungszeit ist sicherlich ein zentraler Punkt in der klinischen Praxis und ihre weitere Reduktion ein bedeutsames Ziel. Dennoch kann auch den in vergangenen Jahren zunehmend

verdichteten Arbeitszeiten dem Wunsch nach schneller Befundung nur bedingt entgegengekommen werden. Software-basierte Lösungen zur Reduktion der Auswertungszeit sind zu begrüßen, am Ende ist jedoch die individuelle Erfahrung des Untersuchers entscheidend und allgemein darf die Fähigkeit, immer schnellere Bildfolgen ausreichend auflösen und befunden zu können, nicht als Kriterium herangezogen werden.

4.3 Beurteilung der Kapselendoskopie durch Patienten und Arzt

In der vorliegenden Studie wurde erstmals auch die Patientenzufriedenheit hinsichtlich der Videokapselendoskopie als wichtiger Parameter untersucht. Wir befragten die Studienteilnehmer mithilfe von Fragebögen und einer visuellen Analogskala von 1 bis 10 über ihre Meinung zu verschiedenen Aspekten der Kapselendoskopie.

Es zeigte sich vonseiten der Patienten bezüglich der Gesamtzufriedenheit mit der Videokapselendoskopie ein leichter Vorsprung der CapsoCam SV-1 (Mittelwert 7,7) gegenüber der PillCam SB 3 (Mittelwert 7,1) auf der Beurteilungsskala von 1 bis 10. Dieses Ergebnis ist sicherlich auf den günstigeren Tragekomfort ohne zusätzlichen Gürtel zurückzuführen. Der Unterschied erwies sich jedoch in der statistischen Auswertung als nicht signifikant. Mit einem Mittelwert von 8,4 stimmten die Probanden, welche die CapsoCam SV-1 eingenommen hatten, der Aussage zu, dass sie während der Kapselaufzeichnung nichts gestört habe und ein großer Vorteil darin liege, während der Kapselpassage kein Zubehör am Körper tragen zu müssen. Mit der CapsoCam SV-1 erlebte sich der Patient also in seinen Bewegungen und Aktivitäten nicht eingeschränkt.

Erstaunlicherweise zeigte sich, dass die meisten Patienten, die mit der PillCam SB 3 untersucht wurden, sich auch vorstellen konnten, ihren Stuhl zu sieben und die Kapsel mittels eines Magnetstifts zu bergen. Auch bei den Probanden, welche die CapsoCam SV-1 eingenommen hatten, wurde tendenziell deutlich, dass sie die Aussage im Fragebogen – dass das Sieben des Stuhls sowie das Bergen der Kapsel mit dem Magnetstift als unangenehm empfunden werde – nicht bestätigten. Offenbar stellt also das Sieben des Stuhls für die meisten Patienten grundsätzlich kein Hindernis dar und wird für die freie Mobilität während der Kapselpassage gerne in Kauf genommen.

Bezüglich der Patientenzufriedenheit war festzustellen, dass das Schlucken der CapsoCam SV-1 im Vergleich zur PillCam SB 3 im Mittel subjektiv unangenehmer empfunden wurde. Grund hierfür ist sicherlich der Größenunterschied zwischen der CapsoCam SV-1 mit 11,3 x 31 mm gegenüber der kleineren PillCam SB 3 mit 11 x 26 mm. Dieser Unterschied erwies sich in der statistischen Auswertung jedoch als nicht signifikant. Die Größe der Kapsel spielt möglicherweise auch eine Rolle beim Auftreten von Komplikationen (siehe auch 4.4).

Als Schwachpunkt in der Untersuchung der Patientenzufriedenheit ist zu nennen, dass nicht alle an die Patienten ausgegebenen Fragebögen wieder an das Studienzentrum zurückgesandt wurden.

Die Beurteilung der Kapseln sowie der Auswertungssoftware durch den Arzt erfolgte ebenfalls mit Fragebögen; als Antwortmöglichkeiten gegeben waren *zufrieden* versus *nicht zufrieden*. Sowohl in der Beurteilung der Kapseln als auch der Auswertungssoftware zeigte sich kein signifikanter Unterschied und jeweils eine durchschnittliche Zufriedenheit. Als Referenzpunkt dient hier eine Studie von Friedrich et al., in der 91,4 % der Bilder der CapsoCam SV-1 von jeweils drei unabhängigen Gastroenterologen ebenfalls als gut oder exzellent bezeichnet wurden [54]. Zusammenfassend ist zu sagen, dass also auch subjektiv die Qualität der Bilder der CapsoCam SV-1 zur Detektion von Pathologien im Dünndarm positiv bewertet wurde.

4.4 Komplikationen

Die Gesamtkomplikationsrate bei der PillCam SB 3 (12 von 75 Untersuchungen) und der CapsoCam SV-1 (14 von 78 Untersuchungen) zeigte insgesamt keinen signifikanten Unterschied. Die häufigste Komplikation war bei beiden Kapseln, dass sie den Ileozökopol nicht während der Aufzeichnungszeit erreichten und somit nicht der gesamte Dünndarm eingesehen werden konnte. Ursachen hierfür waren zum einen die sehr lange Dünndarmpassagezeit der Videokapselendoskops und zum anderen die batteriebedingt begrenzte Aufzeichnungszeit der Kapsel.

Bei drei der mit der PillCam SB 3 und bei einem der mit der CapsoCam SV-1 untersuchten Patienten konnten die Bilder aufgrund von starker Darmverschmutzung nicht vollständig ausgewertet werden. Am ehesten ist dies bei vorher festgelegtem Ablauf der Vorbereitung auf eine Incompliance des Patienten zurückzuführen. Aktuell gibt es eine Vielzahl an Einteilungsskalen für die Sauberkeit des Dünndarms bei Verwendung der Kapselendoskopie, doch eine einheitliche, objektive, am ehesten durch einen Computer berechnete Beurteilungsskala fehlt aktuell noch [26].

Der einmalig aufgetretene Verlust einer CapsoCam SV-1 nach erfolgreichem Sieben des Stuhlgangs und Bergung der Kapsel ist am ehesten auf die nicht adäquate Schulung des Pflegepersonals im Vorfeld zurückzuführen. Das neue System der Firma Nicolai, bei dem die Daten auf der Kapsel selbst und nicht in einem externen Datenrekorder gespeichert sind, sollte auch so dem gesamten medizinischen Team im Vorfeld vorgestellt werden, um eine solche Komplikation mit dem Verlust aller gesammelten Bilder zu vermeiden. Bei der Studie von Pioch et al. waren es sogar fünf Kapseln, die von Patienten nicht an das Studienzentrum zur Auswertung zurückgebracht wurden. Es ist also von nicht unerheblicher Bedeutung, zunächst die Compliance des Patienten einzuschätzen und ihn dann über das Prozedere der Untersuchung ausführlich aufzuklären.

Die schwerwiegendste Komplikation, die in unserer Studie bei insgesamt zwei Patienten auftrat, jedoch in beiden Fällen klinisch asymptomatisch verlief, war die Kapselretention, also der Verbleib der Kapsel für mehr als zwei Wochen im Darm. Der erste Teilnehmer war ein 77-jähriger Patient mit Leberzirrhose im Stadium Child B, der aufgrund von Vorhofflimmern therapeutisch auf Marcumar eingestellt war. Er war bei einer akuten kreislaurelevanten gastrointestinalen Blutung infolge von Angiodysplasien des Dünndarms stationär aufgenommen worden. Nach initialer Behandlung auf der Intensivstation mit komplikationsloser Transfusion von drei Erythrozytenkonzentraten konnte der Patient auf die Normalstation verlegt werden. Nachdem weder Gastroskopie noch Koloskopie einen Anhalt für die Lokalisation der Blutung ergab, erfolgte die Kapselendoskopie des Dünndarms. Leider verblieb die Kapsel bei träger Darmpassage über einen längeren Zeitraum im Darm, wo sie radiologisch am ehesten in Projektion auf das Colon descendens nachweisbar war. Die koloskopische Bergung musste aufgrund einer Skrotalhernie mit Koloneinschluss abgebrochen werden. In einer erneuten radiologischen Darstellung konnte dann zu diesem Zeitpunkt keine Kapsel mehr nachgewiesen werden, sodass wir am ehesten von einem

spontanen, unbemerkten Abgang der Kapsel im Verlauf ausgehen. In der Folge wurde eine zweite Videokapselendoskopie durchgeführt, in der diesmal im proximalen Dünndarm der Nachweis mehrerer Angiektasien gelang. Anschließend wurden eine therapeutische Intestinoskopie mit APC-Therapie der Läsionen durchgeführt.

Bei dem zweiten Patienten, bei dem die Kapsel im Gastrointestinaltrakt verblieb, handelte es sich um einen 79-jährigen Mann mit einer Hb-relevanten Blutung aus dem proximalen Dünndarm, am ehesten bei infiltrativ wachsenden Metastasen eines Nierenzellkarzinoms sowie unter Antikoagulation mit Rivaroxaban. Bei einem Verbleib der Kapsel von fünf Tagen im Gastrointestinaltrakt wurde während der Aufzeichnungszeit der Ileozökalpol nicht erreicht. Nach fünf Tagen ging die Kapsel dann komplikationslos und ohne Schmerzen mit dem Stuhl ab. Eine Ileussympomatik trat nicht auf. In einer nach Aufschneiden der Kapsel und Auswertung der Aufzeichnungen durchgeführten Intestinoskopie in Single-Ballontechnik wurde ein kleines fibrinbelegtes Ulkus im Jejunum detektiert und dieses sowie die Umgebung mittels Argon-Plasma-Koagulation versorgt.

Eine Kapselretention tritt laut Cave et al. mit einer Wahrscheinlichkeit von 1,4 % auf [69]. So stellen bekannte Obstruktionen im Dünndarm, Strikturen und eine ausgeprägte chronisch-entzündliche Darmerkrankung eine relative Kontraindikation für die Kapselendoskopie dar [70]. Um der Notwendigkeit einer intraoperativen Maßnahme in der Folge vorzubeugen, muss bei Verdacht auf Strikturen zunächst die „Patiency-Kapsel“ verwendet werden [71].

Andere mögliche und bekannte Komplikationen der Videokapselendoskopie wie Kapselaspiration, Kapselperforation oder Kapselinterferenz, wie beispielsweise beschrieben für Träger von Herzschrittmachern, ICDs und LVADs [72], traten in der vorliegenden Studie nicht auf.

4.5 Ausblick

Ein Ausblick in die Zukunft der Videokapselendoskopie wirft die Frage auf, inwieweit innovative Ideen zu einer Verbesserung des diagnostischen Outcomes und zu einer Umsetzung therapeutischer Optionen führen können.

Zur Optimierung der visuellen Darstellung dient derzeit das *Flexible Spectral Imaging Colour Enhancement* (FICE), eine besondere Form der virtuellen Chromoendoskopie, die mit einer erhöhten Detektionsrate bei Angiektasien, Erosionen und Ulzerationen in der Videokapselendoskopie gegenüber konventionellem weißem Licht einhergeht [73]. Zudem wird derzeit an den Möglichkeiten einer 3D-Darstellung gearbeitet. Erste Ergebnisse mit einer speziellen Software zeigen hier eine Bildverbesserung für einen relevanten Anteil an vaskulären Läsionen [74].

Zusätzlich zur Verbesserung der Bildqualität ist auch die präzise Zuordnung der detektierten Läsion zur genauen Lokalisation im Dünndarm ein wichtiges Anliegen, da weitere invasive oder nicht invasive Methoden zur Versorgung vom Ort der Läsion abhängig sein können [75]. Aktuell ist dies nur durch eine Abschätzungsmethode mithilfe der Markierungspunkte Pylorus und Zökum sowie dem Wissen über die gesamte Dünndarmpassagezeit möglich. Eine exakte Lokalisation der Läsion ist neuerdings über ein Videokapselendoskop, das ein magnetisches Feld oder magnetische Wellen emittiert, möglich [72]. Die magnetischen Felder können auch genutzt werden, um die Bewegung des Videokapselendoskops kontrolliert zu steuern [76]. Das gleichzeitige Nutzen der magnetischen Felder zur Lokalisation und Bewegung der Kapsel ist jedoch aufgrund auftretender Interaktionen aktuell noch nicht möglich.

Derzeit werden unterschiedliche Methoden zur Gewinnung von Biopsien vorgestellt. Reale Proben könnten über Clippen oder Schneiden mit Werkzeugen in der Videokapsel selbst gewonnen werden. Ebenfalls denkbar ist eine Form der virtuellen Darstellung durch konfokale Bilddarstellung oder mithilfe der optischen Kohärenz [77]. Auch soll es in naher Zukunft die Möglichkeit geben, kontrolliert Medikamente über die Videokapselendoskopie freizusetzen [78].

In einer Videokapsel sind viele Stoffe enthalten, die die Umwelt potenziell gefährden. Pezzoli et al. fanden heraus, dass es möglich ist, die Videokapsel nach Bergung und Reinigung in einer 10-minütigen Aktion wieder zu reaktivieren und mit einer neuen Batterie, die nur zwei Euro kostet, auszustatten. Dies wäre als umweltschonende Form des „Recyclings“ sinnvoll und wünschenswert.

In der Vergangenheit war die Videokapselendoskopie ein Diagnostikum. Die Bewegung der Kapsel war unmittelbar von der Motilität des Gastrointestinaltraktes abhängig. Zukünftig werden neue Videokapselendoskopiesysteme ein größeres Spektrum an minimal-invasiver Diagnostik und gezielter Therapie bieten. Ferner wird die Bewegung des Kapselendoskops aktiv von außen zu kontrollieren sein [79].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die neue CapsoCam SV-1 der seit vielen Jahren verwendeten PillCam in der Detektion von Blutungen sowie Blutungsquellen als gleichwertig anzusehen ist. Auch in der Zukunft dürfen wir gespannt sein auf die Entwicklung weiterer diagnostischer und therapeutischer Optionen der Videokapselendoskopie.

Bei der Fertigstellung dieser Arbeit lag die Videokapsel der Firma Nicolai bereits in der dritten Generation vor. Nach der CapsoCam SV-2 ist seit Ende 2016 die CapsoCam Plus die aktuelle Kapsel des Herstellers. Mit Einführung dieser Kapsel konnten weitere Verbesserungen der Auflösung sowie der Auswertungssoftware realisiert werden.

5 Zusammenfassung

Die diagnostischen Verfahren zur Detektion der obskuren gastrointestinalen Blutung haben sich in den letzten Jahren stets weiterentwickelt, sodass heutzutage viele neue Untersuchungsmethoden vorhanden sind. Aktuell ist die diagnostische Methode mit der höchsten Sensitivität die Videokapselendoskopie. In der vorliegenden prospektiven randomisierten Studie verglichen wir bei 153 Probanden zwei unterschiedliche Dünndarmkapsel-Systeme miteinander.

Die schon seit vielen Jahren in der Dünndarmdiagnostik verwendete PillCam SB 3 der Firma Medtronic wird vom Patienten selbständig geschluckt. Auf einem externen Datenrekorder, welchen der Patient am Gürtel trägt, werden die Bilder kontinuierlich aufgezeichnet. Die Kapsel wird mit dem Stuhl ausgeschieden und die Bilder werden von dem Datenrekorder auf ein Auswertungssystem im Computer übertragen, wo sie vom auswertenden Arzt gesichtet werden.

Diese Form der Videokapselendoskopie wurde in der vorliegenden Untersuchung mit einer neuen Dünndarmvideokapsel, der CapsoCam SV-1 von der Firma Nicolai verglichen. Hier werden die Bilder direkt auf der Kapsel gespeichert, sodass diese vom Patienten für die anschließende Datenauswertung aus dem Stuhlgang herausgesiebt werden muss. Durch den Verzicht auf einen externen Datenrekorder soll die Untersuchung gleichzeitig für den Patienten angenehmer gestaltet werden. Das Besondere an der neuen Kapsel ist, dass sie über eine 360°-Kamera verfügt, die eine höhere Detektion von Blutungsquellen gewährleisten soll (Panoramamodus).

Bei beiden Kapseln wurden die Detektion von Blutungen und Blutungsquellen sowie deren genaue Lokalisation im Dünndarm, die Dünndarmpassagezeit, die Auswertungszeit, die Komplikationen und ein Follow-up nach drei Monaten erhoben und miteinander verglichen. Zudem wurde die Zufriedenheit der Patienten und der Ärzte mit dem jeweiligen Videokapselendoskop anhand von CRF-Bögen im Vergleich untersucht. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe eines t-Tests.

Nach dem Screening von 181 Patienten konnten 153 Patienten in die Studie eingeschlossen und in die beiden Studienarme randomisiert werden. Dabei erhielten 75 Patienten die SB3-Kapsel und 78 Patienten die SV-1-Kapsel.

In den mit der CapsoCam SV-1 durchgeführten Untersuchungen konnten in 40 % der Fälle Blutungen detektiert werden, bei der PillCam SB 3 waren es nur 34 %. Ebenfalls wurden mit der CapsoCam SV-1 mehr Blutungsquellen detektiert. In der statistischen Auswertung zeigten sich diese Unterschiede nicht signifikant.

Die häufigste Lokalisation für eine okkulte Blutung fand sich bei beiden Kapseln im oberen Dünndarmdrittel. Die CapsoCam SV-1 passierte mit einem Median von 244 Minuten – dies am ehesten aufgrund der neuen integrierten Bewegungssensoren – den Dünndarm schneller als die PillCam SB 3 (Median 256 Minuten). Die Auswertung der Videokapselendoskopie durch den Arzt gelang mit der PillCam SB 3 signifikant schneller als mit der CapsoCam SV-1.

Die Beurteilung durch den Arzt zeigte eine minimale Höherbewertung der PillCam SB 3 gegenüber der CapsoCam SV-1 ($p = 0,2$). Die Auswertungssoftware RAPID for Pillcam der Firma Medtronic war in der Gesamtzufriedenheit des Arztes dem CapsoView-System der Firma Nicolai ebenfalls überlegen ($p = 0,13$). Dies dürfte am ehesten an der kürzeren Auswertungszeit beim RAPID-System liegen. Im Median wurden für die Auswertung mit diesem System 27 Minuten benötigt, beim CapsoView-System waren es 40 Minuten.

Bei der CapsoCam SV-1 traten minimal mehr Komplikationen (14 Patienten/17,9 %) im Vergleich zur PillCam SB 3 auf (12 Patienten/16 %). Im Follow-up zeigte sich, dass Probanden, die mit der CapsoCam SV-1 untersucht worden waren, häufiger therapeutische Interventionen im Anschluss erhielten (16 Patienten/21 %) als Probanden, die mit der PillCam SB 3 untersucht worden waren (28 Patienten/35 %). Drei Patienten aus der CapsoCam SV-1-Gruppe hatten eine Kapselretention, davon musste ein Patient mit einem Dünndarmtumor operiert werden, die Rate an schweren Nebenwirkungen (SAE) war somit 0% mit der SB3-Kapsel und 4% mit der SV-1-Kapsel.

In der Vergangenheit war die Videokapselendoskopie ein ausschließlich diagnostisches Verfahren. In der Zukunft werden neue Generationen an Dünndarmkapseln ein größeres Spektrum an minimal-invasiver Diagnostik und möglicherweise gezielten therapeutischen Interventionen bieten. Zudem wird zukünftig die Bewegung der Kapsel aktiv kontrollierbar sein [75].

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Makroskopischer Aufbau der PillCam SB 3, Medtronic, www.medtronic.com.....	25
Abbildung 2:	Makroskopischer Aufbau der CapsoCam SV-1 Device Technologies Australia, www.device.com.au.....	27
Abbildung 3:	CRF-Bogen Teil B, PillCam SB 3.....	30
Abbildung 4:	CRF-Bogen Teil B, CapsoCam SV-1	31
Abbildung 5:	Anzahl der Studienteilnehmer, Ausschlusskriterien sowie Anzahl der eingeschlossenen randomisierten Patienten	33
Abbildung 6:	Studienzentren und Verteilung der Patienten	34
Abbildung 7:	Beurteilung der Kapselendoskope durch den Patienten	38
Abbildung 8:	Bewertung der Zufriedenheit mit der PillCam SB 3 und der CapsoCam SV-1 (Arzt)	39
Abbildung 9:	Bewertung der Zufriedenheit mit den jeweiligen Auswertungsprogrammen der beiden Kapselendoskope (Arzt)	40
Abbildung 10:	Prozentuale Verteilung hinsichtlich Detektion einer Blutung mit der PillCam SB 3 und der CapsoCam SV-1.....	41
Abbildung 11:	Lokalisationen der Blutungen im Dünndarm, detektiert durch PillCam SB 3 und CapsoCam SV-1.....	42
Abbildung 12:	Blutungsquellen bei obskuren gastrointestinalen Blutungen, detektiert mit der PillCam SB 3 und der CapsoCam SV-1	43
Abbildung 13:	Dünndarmpassagezeit für PillCam SB 3 und CapsoCam SV-1	44
Abbildung 14:	Auswertungszeit für PillCam SB 3 und CapsoCam SV-1 (Arzt)	45
Abbildung 15:	Komplikationen bei PillCam SB 3 und CapsoCam SV-1	46
Abbildung 16:	Weitere Untersuchungen oder Eingriffe nach Videokapselendoskopie mit der PillCam SB 3 und der CapsoCam SV-1 im 3-Monats-Follow-up	47

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	PillCam SB 3: Klinische Parameter Körpergröße, Körpergewicht und Hämoglobinwert	35
Tabelle 2:	CapsoCam SV-1: Klinische Parameter Körpergröße, Körpergewicht und Hämoglobinwert	35
Tabelle 3:	Antikoagulation in der PillCam-SB3- und CapsoCam-SV1-Gruppe	36

Literaturverzeichnis:

1. Scharinger L & Aigner E, Diagnostik der obskuren gastrointestinalen Blutung - Stellenwert von Kapselendoskopie und Doppelballonenteroskopie. *J. für Gastroenterol. und Hepatische Erkrankungen* 2007;5(4):22–27.
2. Liu K & Kaffes J Review article: The diagnosis and investigation of obscure gastrointestinal bleeding. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34(4):416–23.
3. Singh A, Baptista V, Stoicov C. & Cave, D. R. Evaluation of small bowel bleeding. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2013;29(2):119–24.
4. Seiringer A, Kurzüberblick über die Geschichte der Endoskopie. *Tumordiagnostik und Therapie* 2008; 29:166.
5. Manner H, Moderne Dünndarmendoskopie: Wie und wann? *J. für Gastroenterol. und Hepatische Erkrankungen* 2012; 10(4):7–13.
6. May A, Albert J, Keuchel M, Moog G, Hartmann D & Bergedorf BK, „Kapselendoskopie in der Diagnostik von Dünndarmerkrankungen Update des Positionspapiers der Sektion Endoskopie der DGVS 2010; 7:1384–1404.
7. Ell C, May A, Nachbar L & Plum N, Dünndarmendoskopie – Innovationen in Diagnostik und Therapie. *Dtsch. Arzteblatt* 2006;45:3033–3039.
8. Hopper A D, Sidhu R, Hurlstone DP, McAlindon M E & Sanders, Capsule endoscopy: An alternative to duodenal biopsy for the recognition of villous atrophy in coeliac disease? *Dig. Liver Dis.* 2007;39:140–145.
9. Schulmann K, Hollerbach S, Kraus K, Willert J, Vogel T, Moslein G, Pox C, Reiser M, Reinacher-Schick A, and Schmiegel W, 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.
10. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJA, Gittelsohn AM, Booker SV, Krush AJ, Yardley JH & Luk GD, Increased Risk of Cancer in the Peutz–Jeghers Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1987;316:1511–1514.
11. Gupta A, Postgate AJ, Burling D, Ilangovan R, Marshall M, Phillips RKS, Clark SK & Fraser CH, A prospective study of MR enterography versus capsule endoscopy for the surveillance of adult patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Am. J. Roentgenol.* 2010;195:108–116.
12. Postgate A, Hyer W, Phillips R, Gupta A, Burling D, Bartram C, Marshall M, Taylor S, Brown G, Schofield G, Bassett P, Spray C, Fitzpatrick A, Latchford & Fraser C, Feasibility of video capsule endoscopy in the management of children with Peutz-Jeghers syndrome: a

- blinded comparison with barium enterography for the detection of small bowel polyps. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009;49:417–23.
13. Fireman Z, Paz D & Kopelman Y, Capsule endoscopy: Improving transit time and image view. *World J. Gastroenterol.* 2005;11:5863–5866.
 14. 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;101:2218–2222.
 15. Bizid S, Sabbah M, Abdallah HB, Haddad W, Bouali R & Abdelli N, Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal angiodysplasia: Experience in 69 consecutive patients. *Tunisie Medicale* 2015; 93(10):606–611.
 16. Reddy ND, Laparoscopically assisted panenteroscopy for snare excision. *Gastrointest. Endosc.* 1996;46(5):208–209
 17. Bonnet S, Douard R, Malamut G, Cellier C & Wind P, Intraoperative enteroscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding. *Dig. Liver Dis.* 2013; 45(4):277–284.
 18. Mylonaki M, Fritscher-Ravens A & Swain P, Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding. *Gut* 2003;52(8):1122–1126.
 19. Modi C, Desai A. D, Depasquale JR, Nguyen NQ & Spira RS, Push Enteroscopy: A Useful Diagnostic Modality for Proximal Small-Bowel Mass Lesions. *J. Gastrointest. Cancer* 2012;44(3):4–7.
 20. May A, Nachbar L, Wardak A, Yamamoto H EC, Double-Balloon Enteroscopy : Preliminary Experience in Patients with Obscure Gastrointestinal Bleeding or Chronic Abdominal Pain. *Endoscopy* 2003;35(12):985–991.
 21. Hottenrott C, Gokdogan C, Seufert R, Wahl R. & Junghanns K, Eine neue Methode zur Durchführung der Panintestinoskopie. *Acta Endosc. Radiocinematographica* 1975; 5(5–6):265–268.
 22. Saygili F, Examining the whole bowel, double balloon enteroscopy: Indications, diagnostic yield and complications. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2015;7(3):247.
 23. Zhang ZH, Qiu CH. & Li Y, Different roles of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in obscure small intestinal diseases. *World J. Gastroenterol.* 2015;21(23): 7297–304.
 24. Akerman PA, Agrawal D, Chen W, Cantero D & Avila J, Spiral enteroscopy : a novel method of enteroscopy by using the Endo-Ease Discovery SB overtube and a pediatric colonoscope. *Gastrointest. Endosc.* 2009; 69(2):327–332.

25. Akerman Pa & Haniff M, Spiral enteroscopy: prime time or for the happy few? *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2012;26(3) 293–301.
26. Ponte A, Pinho R, Rodrigues A & Carvalho, J. Review of small-bowel cleansing scales in capsule endoscopy: A panoply of choices. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2016;8:600.
27. Van der Merwe BS, Ackermann C & Els H, CT enteroclysis in the developing world: How we do it, and the pathology we see. *Eur. J. Radiol.* 2013;82(8):1–9.
28. Whipple GH, Obituary notices. *Br. Med. Journal* 1976, 6007(1):468.
29. Lalitha P, Reddy MC, Reddy KJ & Kumari MV, Computed tomography enteroclysis: a review. *Jpn. J. Radiology* 2011;29(10):673–81.
30. SchreyerAG, Seitz, Feuerbach, Rogler HH, Modern Imaging Using Computer Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Inflammatory Bowel. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(1): 45–54.
31. H. H, MR Imaging of the Small Bowel : Is MR Enteroclysis the Only Valid First-Line Investigation ? From Rakesh Sinha , MBBS , MD , FRCR , Department of Clinical Radiology , Warwick Hospital Foundation NHS Trust & Warwick Medical School , Lakin Rd , Warwick Depa. 2013;266(2):689–691.
32. Gerson LB, Is there a role for angiography in patients with obscure overt bleeding? *Am. J. Gastroenterol.* 2012;107(9):1377–9.
33. Rollins ES, Picus D, Hicks ME, Darcy MD, Bower BL & Kleinhoffer Ma, Angiography is useful in detecting the source of chronic gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Am. J. Roentgenol.* 1991;156(2):385–388.
34. Kovacs TOG & Jensen DM, Recent advances in the endoscopic diagnosis and therapy of upper gastrointestinal, small intestinal, and colonic bleeding. *Med. Clin.* 2016;86(6)1319–1356.
35. Leung WK, Ho SSM, Suen BY, Lai LH, Yu S, Ng EWK, Ng SSM, Chiu PWY, Sung JJY, Chan FKL & Lau JYW, Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am. J. Gastroenterology* 2012;107(9):1370–6.
36. Practice SOF, The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. *Gastrointest. Endoscopy* 210;72(3)471–479.
37. Meller J, Schönborn E, Conrad M, Horstmann O & Becker DRW, Klinik und Forschung Verbessertes Nachweis gastrointestinaler Blutungsquellen mit 99 m Tc-markierten autologen Erythrocyten und kontinuierlicher dynamischer Szintigraphie mit Cine-mode-Befundung. *Der Chirurg* 2000;71:292–299.

38. Kasznia-Brown J & Burn P, Imaging the small bowel. *Surg. Clin. North Am.* 2011;3(1): 109–125.
39. Schreyer AG, Menzel C, Friedrich C, Poschenrieder F, Egger L, Dornia C, Schill G, Dendl, Schacherer LMD, Girlich C & Jung EM, Comparison of high-resolution ultrasound and MRenterography in patients with inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterology* 2011;17(8): 1018–1025.
40. Schreyer AG, Finkenzeller T, Daneschnejad M, Schacherer D, Strauch U, Feuerbach S & Jung EM, Microcirculation and perfusion with contrast enhanced ultrasound (CEUS) in Crohn’ s disease : First results with linear contrast harmonic imaging (CHI). *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;40:143–155.
41. Triester SLJ, Leighton A, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, Shiff AD & Sharma VK, A Meta-Analysis of the Yield of Capsule Endoscopy Compared to Other Diagnostic Modalities in Patients with Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Am. J. Gastroenterology* 2005;100(11) 2407–2418.
42. Bandorski D, Irnich W, Beyer N, Kramer W & Jakobs R, Capsule endoscopy and cardiac pacemakers: investigation for possible interference. *Endoscopy* 2007;40(1): 36–9.
43. Appleyard M, Glukhovskiy A & Swain P, Wireless-capsule diagnostic endoscopy for recurrent small-bowel bleeding. *New England Journal* 2001;344(3):227–234.
44. Appleyard M, Fireman Z, Glukhovskiy A, Jacob H, Shreiver R, Kadirkamanathan S, Lavy A, Lewkowicz S, Scapa E, Shofti R, Swain P & Zaretsky A, A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. *Gastroenterology* 2000;119(6):1431–8.
45. Saurin JC, Delvaux M, Vahedi K, Gaudin JL, Villarejo J, Florent C, Gay G & Ponchon T, Clinical impact of capsule endoscopy compared to push enteroscopy: 1-year-follow-up study. *Endoscopy* 2005; 37(4): 318–323.
46. De Leusse AK, Vahedi J, Edery D, Tiah E, Fery-Lemonnier C, Cellier Y, Bouhnik & Jian R, Capsule Endoscopy or Push Enteroscopy for First-Line Exploration of Obscure Gastrointestinal Bleeding? *Gastroenterology* 2007;132(3): 855–862.
47. Cave DR, Fleischer DE, Leighton Ja, Faigel DO, Heigh RI, Sharma VK, Gostout CJ, Rajan, Mergener EK, Foley A, Lee M & Bhattacharya K, A multicenter randomized comparison of the Endocapsule and the Pillcam SB. *Gastrointest. Endoscopy* 2008;68(3): 487–494.
48. Dolak W, Evstatiev R, Gasche C & Trauner M, A randomized head-to-head study of small-bowel imaging comparing MiroCam and EndoCapsule. *Endoscopy* 2012;44:1012–1018.

49. Park SC, Chun HJ, Kim ES, Keum B, Seo YS, Kim YS & Jeon YT, Sensitivity of the suspected blood indicator : An experimental study. *World J Gastroenterology* 2012;18(31): 4169–4174.
50. Liangpunsakul S, Mays L. & Rex DK, Performance of Given Suspected Blood Indicator. *Am J Gastroenterology* 2003; 98(12):26–28.
51. Pioche MG, Vanbiervliet P, Jacob C, Duburque R, Gincul, Filoche B, Saurin J, Pioche M & Unit G, Prospective randomized comparison between axial- and lateral-viewing capsule endoscopy systems in patients with obscure digestive bleeding. *Endoscopy* 2014;46(6):479–484.
52. Pioche M, Gaudin JL, Filoche B, Jacob P, Lamouliatte H, Lapalus MG, Duburque C, Chaput, Soussan UE Ben, Daudet J, Tournan R, Gaudric M, Edery J, Cellier C, Halluin PN & Saurin JC, Prospective, randomized comparison of two small-bowel capsule endoscopy systems in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest. Endoscopy* 2011;73(6):1181–8.
53. Saurin JC, Lapalus MG, Cholet F, Halluin PND, Filoche B, Gaudric M, Sacher-Huvelin S, Savalle C, Frederic M, Adenis Lamarre P & Soussan E Ben, Can we shorten the small-bowel capsule reading time with the ‘ Quick-view’ image detection system? *Dig. Liver Dis.* 2012;44(6):477–481.
54. Friedrich K, Gehrke S, Stremmel W, Sieg A & Friedrich K, First clinical trial of a newly developed capsule endoscope with panoramic side view for small bowel : A pilot study. *J. Gastroenterol. Hepatol. (Australia)*. 2013; 28:1496–1501.
55. Meltzer AC, Ali MA, Kresiberg RB, Patel G, Smith JP, Pines JM & Fleischer DE, Video capsule endoscopy in the emergency department: a prospective study of acute upper gastrointestinal hemorrhage. *Ann. Emerg. Medecine* 2013;61(4)438–443.
56. Levinthal GN, Burke CA & Santisi JM, The Accuracy of an Endoscopy Nurse in Interpreting Capsule Endoscopy. *American Journal of Gastroenterology* 2009;8(12):2669–2671.
57. Kraus K, Hollerbach S, Pox P, Willert J, Schulmann K & Schmiegel W, Diagnostic utility of capsule endoscopy in occult gastrointestinal bleeding. *Dtsch. medizinische Wochenschrift* 2004;129(24):1369–1374.
58. Endo H, Matsushashi N, Inamori M, Akimoto K, Ohya T, Yanagawa T, Asayama M, Hisatomi K, Teratani T, Fujita K, Yoneda M & Nakajima A, Rebleeding rate after interventional therapy directed by capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *BMC Gastroenterology* 2008;6:1–6.
59. Viazis N, Papaxoinis K, Vlachogiannakos J & Efthymiou A, Is there a role for second-look capsule endoscopy in patients with obscure GI bleeding after a nondiagnostic first test ? *Gastrointest. Endoscopy* 2009;69(4)850–856.

60. Svarta S, Bhk BS, Law J, Sandhar A & Kwok R, Diagnostic yield of repeat capsule endoscopy and the. *Can J Gastroenterology* 2010;24(7):441–444.
61. Kim JB, Ye BD, Song Y, Yang DH, Jung KW, Kim KJ, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK & Kim JH, Frequency of rebleeding events in obscure gastrointestinal bleeding with negative capsule endoscopy. *J. Gastroenterol. Hepatology* 2013;28(5):834–40.
62. Pioche M, Vanbiervliet G, Jacob P, Duburque C, Gincul R, Filoche B, Saurin J & Unit G, Prospective randomized comparison between axial- and lateral-viewing capsule endoscopy systems in patients with obscure digestive bleeding. *Endoscopy* 2014;2:479–484.
63. Niv E, Bogner I, Barkay O, Halpern Z, Mahajna E, Depsames R & Kopelman Y, Effect of erythromycin on image quality and transit time of capsule endoscopy : A two-center study. *World J. Gastroenterol.* 2008;14:2561–2565.
64. Pioche MG, Vanbiervliet, Jacob P, Duburque C, Gincul R, Filoche B, Daudet J, Filippi J & Saurin JC, Prospective randomized comparison between axial- and lateral-viewing capsule endoscopy systems in patients with obscure digestive bleeding. *Endoscopy.* 2014;2:479–484.
65. Westerhof, J., Koornstra, J. J. & Weersma, R. K. Can we reduce capsule endoscopy reading times ? *Gastrointest. Endoscopy* 2009; 69(3):497–502.
66. Koulaouzidis A, Smirnidis A, Douglas S & Plevris JN, QuickView in small-bowel capsule endoscopy is useful in certain clinical settings , but QuickView with Blue Mode is of no additional benefit. *Eur J Gastroenterol Hepatology* 2012;24(9):1099–104.
67. Bossa F, Cocomazzi G, Valvano MR, Andriulli A. & Annese V, Detection of abnormal lesions recorded by capsule endoscopy A prospective study comparing endoscopist ' s and nurse ' s accuracy. *Dig. Liver Dis.* 2006;38(8): 599–602.
68. Günther U, Daum S, Zeitz M. & Bojarski, C. Capsule endoscopy: Comparison of two different reading modes. *Int. J. Colorectal Dis.* 2012;27(4):21–525.
69. Cave D, Legnani P, Franchis R De, Lewis BS & Review L, ICCE Consensus for Capsule Retention. *Endoscopy* 2005;37(10): 1065–1067.
70. Bakhshi GD, Tayade MB, Jadhav KV, Choure DD, Mane NL & SR Patil, Retention of an endoscopic capsule. *J. Minim. Access Surg.* 2014;10(3):163–165.
71. Spada C, Spera G, Riccioni M, Biancone L, PetruzzIELLO L, Tringali A, Familiari P, Marchese M, Onder G, Mutignani M, Perri V, PetruzzIELLO C, Pallone F & Costamagna G, A novel diagnostic tool for detecting functional patency of the small bowel: The given patency capsule. *Endoscopy* 2015;7(1):13–36.
72. Bruaene C Van De, Looze DDe & Hindryckx P, Small bowel capsule endoscopy : Where are we after almost 15 years of use ? *World J. Gastrointest. Endoscopy* 2015;7(1):13–36.

73. Negreanu L, Cm P, Ionescu D & Ferechide D, Progress in digestive endoscopy : Flexible Spectral Imaging Colour Enhancement (FICE) -technical review. *J. Med. Life* 2015;8(4) 416–422.
74. Koulaouzidis A, Karargyris A, Rondonotti E, Noble CL, Douglas S, Alexandridis E, Zahid AM, Bathgate AJ, Trimble KL & Plevris JN, Three-dimensional representation software as image enhancement tool in small-bowel capsule endoscopy : A feasibility study. *Dig. Liver Dis.* 2013;45(11):909–914.
75. Than TD, Alici G, Zhou H& Li W, A Review of Localization Systems for Robotic Endoscopic Capsules. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2012;59(9):2387–2399.
76. Press D, Magnetic localization and orientation of the capsule endoscope based on a random complex algorithm. *Med Devices (Auckl).* 2015; 8: 175–184..
77. Gora MJ, Sauk JS, Carruth RW, Gallagher KA, Melissa J, Nishioka NS, Kava LE, Rosenberg M, Bouma BE & Tearney GT, HHS Public Access. 2013;19(2):238–240.
78. Woods SP, Constandinou TG & Member S, Wireless Capsule Endoscope for Targeted Drug Delivery : Mechanics and Design Considerations. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2013;60(4):945–953.
79. Neumann H, Fry LC & Neurath MF, Review article on current applications and future concepts of capsule endoscopy. *Digestion* 2013;87(2): 91–9.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Lilli Lina Zwinger, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema *Prospektive randomisierte Multicenterstudie zum Vergleich zweier Dünndarmkapselendoskopie-Systeme bei unklarer mittlerer gastrointestinaler Blutung* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE – www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen in Vorbereitung stehenden Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

17.04.2017

Lilli Lina Zwinger

Anteilserklärung an etwaigen folgenden Publikationen

Lilli Lina Zwinger hat folgenden Anteil an der in Vorbereitung stehenden Publikation: Mitarbeit an der Konzeption der Studie, Erstellung des Ethikantrages, Mitarbeit an der Erhebung der Primärdaten, Auswertung der Daten über die genannten statistischen Tests, sowie graphische Darstellung und Diskussion der Ergebnisse.

Lilli Zwinger, Britta Siegmund, Andrea Stroux, Andreas Adler, Winfried Veltzke-Schlieker, Christian Jürgensen, Bertram Wiedenmann, Felix Wiedbrauck, Thomas Liceni, and Christian Bojarski; *CapsoCam SV-1 versus PillCam SB3 in the detection of obscure middle gastrointestinal bleeding: Results of a prospective randomized comparative multi-center study*

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An erster Stelle danke ich Frau Prof. Dr. Britta Siegmund, Leiterin der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie der Charité Campus Benjamin Franklin, für die Möglichkeit, meine Promotion in ihrer Klinik durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Christian Bojarski für die außerordentlich warmherzige Betreuung und Unterstützung während der ganzen Laufzeit der Studie sowie auch dem gesamten Team der Endoskopie.

Großer Dank gebührt auch Frau Stroux für die professionelle statistische Betreuung.

Ich möchte an dieser Stelle ebenfalls allen Patientinnen und Patienten für ihre Unterstützung durch die Teilnahme an dieser Studie danken.

Widmen möchte ich diese Arbeit meiner Mutter. Ihr gilt mein besonderer Dank für ihre immerwährende Unterstützung.