

Technische Universität München
II. Medizinische Klinik und Poliklinik (Gastroenterologie)
Klinikum rechts der Isar

Prädiktive Faktoren für das Vorhandensein von Angiektasien
und anderer Blutungsquellen des Dünndarms in der Kapselendoskopie
bei Patienten mit obskurer gastrointestinaler Blutung

Annkathrin Elisabeth Machanek

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Stefan J. von Delius
2. Prof. Dr. Roland M. Schmid

Die Dissertation wurde am 13.09.2016 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 14.06.2017 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Epidemiologie und Terminologie der GI-Blutung	1
1.1.1 Angiektasien	3
1.2 Diagnostik der mittleren GI-Blutung	5
1.2.1 Kapselendoskopie	6
1.2.2 Alternativen zur Kapselendoskopie	9
1.2.3 Untersuchungsalgorithmus	10
1.3 Zielsetzung	12
1.4 Fragestellungen	13
2 Patienten, Material und Methoden	14
2.1 Patientenkollektiv	14
2.2 Kapselendoskopie	14
2.2.1 Vorbereitung	14
2.2.2 Durchführung	15
2.2.3 Auswertung	15
2.3 Datenerhebung	16
2.3.1 Untersuchte Merkmale	16
2.3.2 Gruppeneinteilung	17
2.3.3 Angiektasien	18
2.4 Statistische Auswertung	19
3 Ergebnisse	20
3.1 Indikationen der Kapselendoskopie	20
3.2 Obskure gastrointestinale Blutung	21
3.2.1 Untersuchte Merkmale	21
3.2.2 Gruppeneinteilung	24
3.2.3 Univariate Regressionsanalyse zu Prädiktoren für pathologische Dünndarmbefunde	25

3.2.4	Multivariate Regressionsanalyse zu Prädiktoren für pathologische Dünndarmbefunde	28
3.3	Angiektasien	29
3.3.1	Deskriptive Analyse	29
3.3.2	Univariate Regressionsanalyse zu Prädiktoren für Angiektasien des Dünndarms	29
3.3.3	Multivariate Regressionsanalyse zu Prädiktoren für Angiektasien des Dünndarms	32
4	Diskussion	34
4.1	Indikationen	34
4.2	Patientenbezogene Merkmale	34
4.3	Befundbezogene Merkmale	37
4.4	Prädiktoren für pathologische Dünndarmbefunde	41
4.5	Angiektasien	46
4.6	Prädiktoren für Angiektasien des Dünndarms	48
5	Schlussfolgerung	55
6	Zusammenfassung	57
	Literaturverzeichnis	59
	Danksagung	73

Abkürzungsverzeichnis

GI-Blutung	gastrointestinale Blutung
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
OGIB	obskure gastrointestinale Blutung
GAVE	gastrale antrale vaskuläre Ektasien
APC	Argon-Plasma-Koagulation
CMOS	complementary metal oxide semiconductor
LED	Licht-emittierende Diode
RFID	radio frequency identification
ICCE	International Conference of Capsule Endoscopy
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
DBE	Doppelballonenteroskopie
SBE	Single-Ballon-Enteroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
Hb	Hämoglobin
ASS	Acetylsalicylsäure
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
CEST	Capsule Endoscopy Structured Terminology
KI	Konfidenzintervall
p	p-Wert
SD	Standardabweichung (standard deviation)
EK	Erythrozytenkonzentrate
OR	Odds Ratio
vWF	von-Willebrand-Faktor
HMW	high molecular weight
KHK	Koronare Herzkrankheit
VEGF	vascular endothelial growth factor

Abbildungsverzeichnis

1.1	Häufigkeit und Lokalisation gastrointestinaler Blutungen (modifiziert nach Block et al. 2005)	1
1.2	Häufige Ursachen obskurer gastrointestinaler Blutungen (Concha et al. 2007, 243)	3
1.3	Angiektasien in der Kapselendoskopie (Klinikum rechts der Isar)	3
1.4	Schematische Darstellung der Entstehung von Angiektasien (Boley/Brandt 1986, 35)	4
1.5	Schemazeichnung der PillCam (nach Qureshi 2004, 448)	7
1.6	Anatomische Anordnung der Sensoren (Keuchel/Hagenmüller 2005, 3)	7
1.7	Algorithmus zur Diagnostik und Therapie der OGIB (basierend auf Pennazio et al. 2005, 1048)	12
2.1	Befundbezogene Merkmale	17
2.2	Klassifikationen zur Gruppeneinteilung	18
3.1	Patientenkollektiv	20
3.2	Indikationen zur Durchführung der Kapselendoskopie	20
3.3	Hauptdiagnosen positiver Befunde im Dünndarm	23
3.4	Gruppeneinteilung	24
3.5	Häufigkeit und Lokalisation der Angiektasien	29

Tabellenverzeichnis

3.1	Charakteristika der Patienten mit OGIB	22
3.2	Ergebnisse der Kapselendoskopie bei Patienten mit OGIB	24
3.3	Univariate Risikoanalyse zu Prädiktoren für pathologische Dünndarmbefunde	26
3.4	Multivariate Risikoanalyse zu Prädiktoren für pathologische Dünndarmbefunde	28
3.5	Univariate Risikoanalyse zu Prädiktoren für Angiektasien des Dünndarms .	30
3.6	Multivariate Risikoanalyse zu Prädiktoren für Angiektasien des Dünndarms	33

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Terminologie der GI-Blutung

Die gastrointestinale Blutung (GI-Blutung) stellt ein sehr häufiges Krankheitsbild in der Gastroenterologie dar. Sie kann sich entweder als akute Blutung mit Hämatemesis (Bluterbrechen), Hämatochezie (Blutstuhl) oder Meläna (Teerstuhl) manifestieren oder als chronische Sickerblutung in Erscheinung treten (Aken op. 2007, 1231).

Je nach Lokalisation können sowohl akute als auch chronische gastrointestinale Blutungen in obere, mittlere und untere Blutungen unterteilt werden. Während früher das Treitz'sche Band zur Unterscheidung von oberer und unterer gastrointestinaler Blutung diente, hat sich mit verbesserter Einsehbarkeit des Dünndarms durch die Weiterentwicklung endoskopischer Techniken wie Kapselendoskopie und Ballonenteroskopie die mittlere gastrointestinale Blutung als weiterer Terminus etabliert (Ell/May 2006, 73). Somit werden Blutungen oberhalb der Papilla Vateri, welche noch mit der Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) erfasst werden können, als obere gastrointestinale Blutungen bezeichnet. Als anatomische Grenzen der mittleren gastrointestinalen Blutung sind die Papille sowie die Ileocoecalklappe definiert. Blutungen des Kolon werden als untere gastrointestinale Blutung gewertet (Raju et al. 2007, 1698, Ell/May 2006, 73).

Bei einer Inzidenz von 50 - 100 auf 100.000 Einwohner pro Jahr ist die obere gastrointestinale Blutung am häufigsten und macht ungefähr 80 - 90% aller gastrointestinalen Blutungen aus. Die Inzidenz der unteren gastrointestinalen Blutung wird auf 20-36 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr geschätzt und hat an allen Blutungen einen Anteil von etwa 10 - 20% (Laine et al. 2012, 1192, Lanas et al. 2009, 1633, Longstreth 1997, 419, Herold 2013, 453). Mittlere gastrointestinale Blutungen werden vergleichsweise selten beschrieben und stellen ca. 5% der Blutungen dar (Leighton et al. 2003, 650).

Des Weiteren können gastrointestinale Blutungen nach ihrem Blutungstyp als overt oder okkult klassifiziert werden. Während eine overte Blutung an sichtbaren Blutungszeichen zu erkennen ist und somit mit Hämatemesis und/oder Meläna und/oder Hämatochezie einher geht, bleibt die okkulte Blutung makroskopisch verborgen (Güldütuna 2009, 16). Diese kann jedoch entweder mit einem positiven Okkultbluttest nachgewiesen werden oder sich laborchemisch durch eine auffallende Eisenmangelanämie oder einen unklaren Abfall des Hämoglobins manifestieren (Fireman/Kopelman 2004, 97, Zuckerman et al. 2000, 201).

	Häufigkeit	Lokalisation
Obere GI-Blutung	80 – 90 %	Proximal der Papilla vateri
Mittlere GI-Blutung	ca. 5 %	Zwischen Papilla vateri und Ileocoecalklappe
Untere GI-Blutung	10 – 20 %	Distal der Ileocoecalklappe



Abbildung 1.1: Häufigkeit und Lokalisation gastrointestinaler Blutungen
(modifiziert nach Block et al. 2005)

Handelt es sich bei der overten oder okkulten Blutung um eine wiederkehrende oder persistierende Blutung, deren Quelle trotz durchgeführter ÖGD und Koloskopie nicht lokalisiert werden kann, so wird diese als obskur definiert (American Gastroenterological Association 2000, 197). Die für die obskure gastrointestinale Blutung (OGIB) ursächliche Läsion kann hierbei entweder im oberen oder unteren Gastrointestinaltrakt lokalisiert und bei den vorausgegangenen Untersuchung übersehen worden sein, oder aber mehrheitlich im Bereich des bisher nicht eingesehenen Dünndarms liegen (Raju et al. 2007, 1697). In ca. 75% der OGIB kann durch weitere Untersuchungen eine Blutungsquelle im Dünndarm lokalisiert und somit eine mittlere gastrointestinale Blutung diagnostiziert werden (Raju et al. 2007, 1698).

Im oberen Gastrointestinaltrakt scheinen im Rahmen der ÖGD hauptsächlich Cameron-Erosionen, peptische Ulcera, Dieulafoy-Läsionen, Angiektasien sowie gastrale antrale vaskuläre Ektasien (GAVE) übersehen zu werden (Raju et al. 2007, 1698, Zaman/Katon 1998, 372). In der Koloskopie trifft dies vorwiegend auf Neoplasien und Angiektasien zu (Leighton et al. 2003, 650).

Ursache mittlerer gastrointestinaler Blutungen können verschiedenste Läsionen im Dünndarm sein, wobei Angiektasien mit ca. 30-50% in der westlichen Bevölkerung den häufigsten Befund darstellen (Maieron et al. 2004, 864, Pennazio et al. 2004, 646, Foutch 1993, 807). Weitere Ursachen mittlerer gastrointestinaler Blutungen sind neben Ulcera und Erosionen (ca. 15-20%), die häufig bei Morbus Crohn oder chronischem Gebrauch nichtsteroidaler Antirheumatika auftreten, auch Tumore und Metastasen (ca. 5-10%). Seltener Ursachen beinhalten Divertikel, Varizen, oder auch Polyposis-Syndrome (Güldütuna 2009, 80, Concha et al. 2007, 243).

Vor allem bei der Ätiologie von Blutungsquellen im Dünndarm fallen altersabhängige Unterschiede auf. Während bei den über Vierzigjährigen hauptsächlich Angiektasien und medikamenteninduzierte Mukosaläsionen als Blutungsursachen beschrieben werden, weisen jüngere Patienten überwiegend Dünndarmtumore, Morbus Crohn, Meckel-Divertikel und Polyposis-Syndrome auf (Raju et al. 2007, 1698, Scharinger 2007, 22).

Häufige Ursachen obskurer gastrointestinaler Blutungen sind in der Abbildung 1.2 aufgelistet. Ursachen, welche im Dünndarm lokalisiert und daher speziell für die mittlere gastrointestinale Blutung verantwortlich sind, sind farblich hervorgehoben.

Ösophagus <ul style="list-style-type: none"> • Ösophagitis 	Dünndarm <ul style="list-style-type: none"> • Angiektasien • Primäre Neoplasien (Leiomyom, Leiomyosarkom, Karzinoid) • Metastasen (Lungen-Ca, Mamma-Ca, Nierenzell-Ca, Melanom) • Polyposis-Syndrome • Meckel-Divertikel • Medikamentös induzierte Mukosaläsionen (NSAID, KCI) • Morbus Crohn • Portal hypertensive Enteropathie
Magen <ul style="list-style-type: none"> • Cameron-Erosionen/Ulcera • Dieulafoy-Läsionen • Angiektasien • Gastrale antrale vaskuläre Ektasie (GAVE) • Portal hypertensive Gastropathie (PHG) 	
Duodenum <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasien • Aortoenterische Fistel • Hämosuccus pancreaticus • Hämobilie 	Andere <ul style="list-style-type: none"> • Amyloidose • Morbus Osler • Blue-Rubber-Bleb-Nävus Syndrom • Ehlers Danlos Syndrom • Radiatio
Kolon <ul style="list-style-type: none"> • Angiektasien • Portal hypertensive Kolopathie 	

Abbildung 1.2: Häufige Ursachen obskurer gastrointestinaler Blutungen (Concha et al. 2007, 243)

1.1.1 Angiektasien

Definition

Angiektasien sind Gefäßmissbildungen, die im gesamten Gastrointestinaltrakt vorkommen können (Pate/Mulligan 2004, 702). Sie treten flach oder erhaben, isoliert oder multipel in Erscheinung (Bonomini et al. 2005, 171) und können sowohl auf einen Abschnitt begrenzt, als auch in verschiedenen Bereichen des Gastrointestinaltrakts lokalisiert sein (Cappell/Gupta 1992, 1072, Dray et al. 2011, 515). Morphologisch entsprechen Angiektasien dilatierten,

dünnwandigen Venen, Venolen und Kapillaren in der Mukosa und Submukosa, welche häufig nur von Endothelium ausgekleidet und allenfalls von einer spärlichen Schicht glatter Muskulatur begleitet werden (Junquera et al. 1999, 1070, Chait 2010, 149). Bezüglich der Terminologie der Gefäßanomalien besteht noch Uneinigkeit. Häufig werden die Begriffe Angiodysplasie, Angiektasie und arteriovenöse Malformation gleichbedeutend verwendet, während andere Autoren im Allgemeinen von Angiektasien sprechen, um den Begriff „Angiodysplasie“ im Kolon befindlichen Gefäßanomalien vorzubehalten (*Angiodysplasia of the gastrointestinal tract*, 1, Boley/Brandt 1986, 26-27).

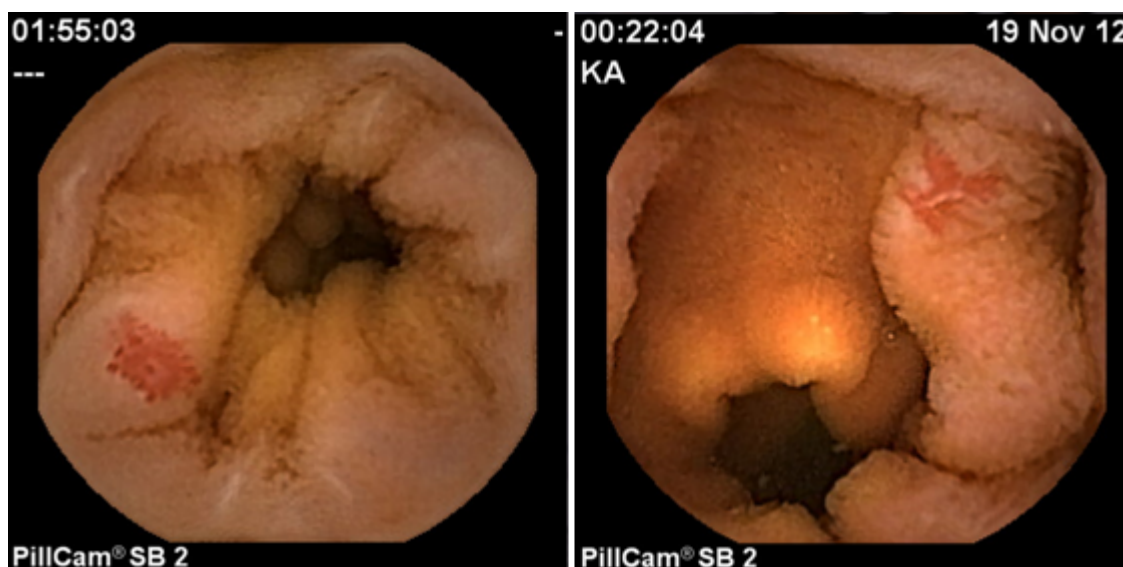
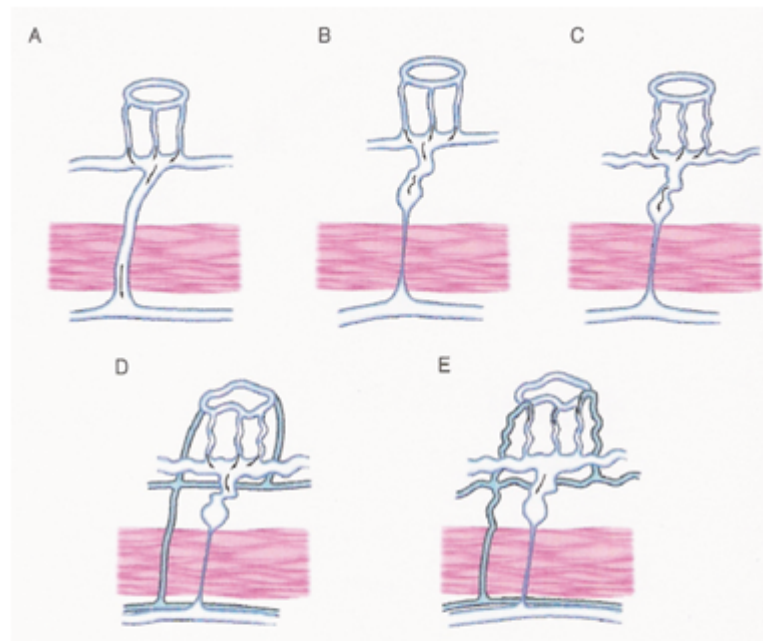


Abbildung 1.3: Angiektasien in der Kapselendoskopie
(Klinikum rechts der Isar)

Ätiologie und Pathogenese

Angiektasien können von Geburt an oder im Zusammenhang mit genetisch-determinierten Erkrankungen wie dem Morbus Osler-Rendu-Weber auftreten (Appleyard/Swain 2001, 308). Den Großteil stellen jedoch mit zunehmendem Alter erworbene Angiektasien dar (Kheterpal 1991, 615, Gordon et al. 2001, 43). Die Pathogenese ist hierbei noch nicht ausreichend geklärt. Einer Theorie zufolge entstehen Angiektasien aufgrund geringgradiger chronisch-venöser Obstruktion. Erhöhter intraluminaler Druck und vermehrte Wandspannung im Gastrointestinaltrakt verhindern einen kontinuierlichen Blutfluss, wobei vor allem die durch die Muscularis verlaufenden Gefäßabschnitte betroffen sind (Chait 2010, 149). Hieraus resultieren im Laufe der Zeit Dilatationen und Gefäßwindungen, zunächst im Bereich der submukösen Venen, später auch in Venolen, Kapillaren, sowie in Arterien der mukösen Gefäßeinheit (Boley et al. 1977, 650). Dies führt letztendlich zur Insuffizienz präkapillärer

Sphinkteren und dadurch zu kleinen arteriovenösen Shuntverbindungen (Boley et al. 1977, 650). Die beschriebene These wird durch den Sachverhalt gestützt, dass Angiektasien meist im rechten Colon lokalisiert sind, welches bei größerem Lumendurchmesser infolge des Laplace-Gesetzes eine vergleichsweise hohe Wandspannung aufweist (Chait 2010, 149, Richter et al. 1984, 481). Des Weiteren scheint das Vorkommen von Angiektasien mit einer erhöhten Expression verschiedener Angiogenesefaktoren assoziiert zu sein (Junquera et al. 1999, 1075).



A: normale Vene, welche die Muskelschicht des Darms durchbricht,
B: durch Muskelkontraktion oder erhöhten intraluminalen Druck wird die Vene partiell obstruiert, **C:** nach mehreren Jahren solcher wiederholter Episoden ist die submuköse Vene dilatiert und gewunden, **D:** die vorgeschalteten Venen und Venolen verändern sich mit der Zeit auf ähnliche Weise, **E:** letztendlich dilatiert der kapilläre Ring, der präkapilläre Sphinkter wird funktionslos und eine arteriovenöse Malformation entsteht

Abbildung 1.4: Schematische Darstellung der Entstehung von Angiektasien (Boley/Brandt 1986, 35)

Über die Prävalenz gastrointestinaler Angiektasien in der Gesamtbevölkerung ist nur wenig bekannt. Insgesamt sind eher Menschen höheren Alters betroffen, da die meisten Angiektasien bei Patienten jenseits des sechzigsten Lebensjahrs diagnostiziert werden (Khetarpal 1991, 615).

Therapie

Zur Behandlung blutender Angiektasien steht eine Vielzahl an Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Endoskopische Verfahren stellen die wichtigsten Therapieansätze dar, wobei vor allem solche, welche die Gefäßmissbildungen mittels Koagulation veröden, im Vordergrund stehen (Appleyard/Swain 2001, 308). Besonders die Argon-Plasma-Koagulation (APC) hat sich aufgrund ihrer einfachen Handhabung und guten Erfolge als Standard-Therapie etabliert (Sanchez-Capilla et al. 2014, 278, Sami et al. 2014, 22, Vargo 2004, 83). Im Gegensatz zu älteren Elektrokoagulationsverfahren wird bei der APC hochfrequente Energie mit Hilfe eines ionisierten Argon-Gases auf die zu behandelnden Läsionen übertragen. Ein direkter Kontakt zwischen Gerät und Mukosa ist somit nicht mehr nötig. Akute Blutungen aus Angiektasien können des Weiteren durch die Applikation von Hämoclips sowie durch Unterspritzen mit Substanzen, welche eine Vasokonstriktion vermitteln, gestillt werden. Weitere, jedoch selten verwendete Verfahren sind die Sklero- und Lasertherapie. Bei Patienten mit endoskopisch nicht beherrschbaren Blutungen besteht zudem die Möglichkeit mittels Angiographie eine Katheterembolisation durchzuführen oder eine chirurgische Resektion zu veranlassen. Der operative Ansatz sollte allerdings nur bei Patienten mit hohem Transfusionsbedarf oder lebensbedrohlicher Blutung aus einer eindeutig identifizierten Blutungsquelle erwogen werden (Sami et al. 2014, 24).

Alternativ zu den etablierten Behandlungsverfahren wurden in den letzten Jahren medikamentöse Therapieansätze diskutiert. Während der Nutzen einer hormonellen Therapie von Angiektasien mit Östrogen- und Progesteronpräparaten in einer placebo-kontrollierten Multicenter Studie nicht bestätigt werden konnte (Junquera et al. 2001, 1073), könnte der Einsatz von Angiogeneseinhibitoren wie Thalidomid vielversprechend sein (Bauditz/Lochs 2007, 5982, Alberto et al. 2008, 788, Ge et al. 2011, 1629). Ebenso scheint die subkutane Applikation des Somatostatinanalogons Octreotid Nachblutungen aus Angiektasien zu reduzieren (Junquera et al. 2007, 254).

1.2 Diagnostik der mittleren GI-Blutung

Die Diagnostik mittlerer gastrointestinaler Blutungen stellt bis heute eine Herausforderung dar. Noch Ende des 20. Jahrhunderts konnten Blutungsquellen im Dünndarm nur schwer lokalisiert werden, da keine direkten Verfahren zur intraluminalen Beurteilung des Dünndarms zur Verfügung standen (Ell/May 2006, 73). Mit Weiterentwicklung endoskopischer Methoden, welche die Erfindung der Kapselendoskopie und der Ballonenteroskopie beinhaltet, wurde die Diagnostik der mittleren gastrointestinalen Blutung deutlich erleichtert (Liu/Kaffes 2011, 416). Somit können heutzutage Diagnosen wesentlich frühzeitiger gestellt, dadurch die

Anzahl weiterer Krankenhausaufenthalte, wiederholter endoskopischer Untersuchungen und Bluttransfusionen reduziert und somit letztendlich die Patientenversorgung verbessert und Behandlungskosten verringert werden (Raju et al. 2007, 1709, Prakash/Zuckerman 2003, 330).

Die Kapselendoskopie kann derzeit aufgrund ihrer sicheren, nicht-invasiven Art sowie ihrer hohen Sensitivität (89-95%) und Spezifität (75-95%) als Verfahren der ersten Wahl in der Diagnostik des Dünndarms bei obskurer gastrointestinaler Blutungen empfohlen werden (Pennazio et al. 2004, 643, Hartmann et al. 2005, 826, Fisher et al. 2010, 477).

1.2.1 Kapselendoskopie

Die Kapselendoskopie ist ein von G. Iddan und P. Swain (Iddan et al. 2000, 417) entwickeltes nicht-invasives bildgebendes Verfahren, welches in erster Linie zur endoskopischen Beurteilung des Dünndarms eingesetzt wird. Erste funktionsfähige Prototypen der Videokapsel wurden 1999 von der Firma Given Imaging Ltd. Yoqneam in Israel produziert, erstmals in einem Selbstversuch des Londoner Arztes Dr. Paul Swain im Rahmen der Dünndarmdiagnostik verwendet (Iddan et al. 2000, 417, Meron 2000, 817) und kurz darauf für die klinische Anwendung am Patienten zugelassen. Am Klinikums rechts der Isar in München werden seit 2001 Kapselendoskopien durchgeführt.

Technologie

Nachdem in den ersten Jahren nur Kapselendoskope der Marke Given Imaging kommerziell erhältlich waren, besteht mittlerweile in Deutschland die Auswahl zwischen vier verschiedenen Endoskopiesystemen. Neben der PillCam von Medtronic, Minneapolis, USA (www.medtronic.com) sind aktuell die EndoCapsule, Olympus Europe GmbH, Hamburg, Deutschland (www.olympus-europa.com/endoscopy) sowie die OMOM, Chongqing Jinshan Science, Beijing, China (www.jinshangroup.com) und die MiroCam, IntroMedic, Seoul, Korea (www.intromedic.com) käuflich zu erwerben. Die erwähnten Systeme variieren teilweise in Bezug auf Kapselgröße, Signalübertragung, eingesetztem Chip und Bildaufzeichnungsrate (May et al. 2010, 1385), weisen aber eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit auf. Die folgenden Erläuterungen beschreiben die am Klinikum rechts der Isar München regelmäßig verwendete PillCam SB der Firma Given Imaging.

Kapselendoskop Die PillCam SB besteht aus biokompatiblen Material und kann bei einer Größe von 11x26 mm problemlos geschluckt werden. Auf dem optischen Dom am vorderen Pol des Kapselendoskops folgen eine asphärische Linse sowie eine complementary

metal oxide semiconductor (CMOS)-Chip-Kamera im Inneren der Kapsel. Vier eingebaute Licht-emittierende Diode (LED)-Lampen erlauben eine ausreichende Beleuchtung des Darmlumens. Der benötigte Strom wird von zwei Silberoxid-Batterien erzeugt und ermöglicht bei einer Funktionsdauer von neun Stunden die Aufzeichnung von bis zu 65.000 Bildern. Des Weiteren verfügt die Kamera über ein Blickfeld von 156° und eine Auflösung von 0,1 mm, wobei die gewonnenen Bilder 8-fach vergrößert werden können. Häufig bildet sich ein dünner Flüssigkeitsfilm zwischen optischem Dom und Mukosa, wodurch sich, im Vergleich zu anderen etablierten Endoskopieverfahren, eine noch bessere Bildqualität erzielen lässt (Güldütuna 2009, 13). Die Videokapsel ist ein Einmalartikel und passiert den Gastrointestinaltrakt alleine durch natürliche Peristaltik. Die Abbildung 1.5 zeigt eine schematische Zeichnung der PillCam.

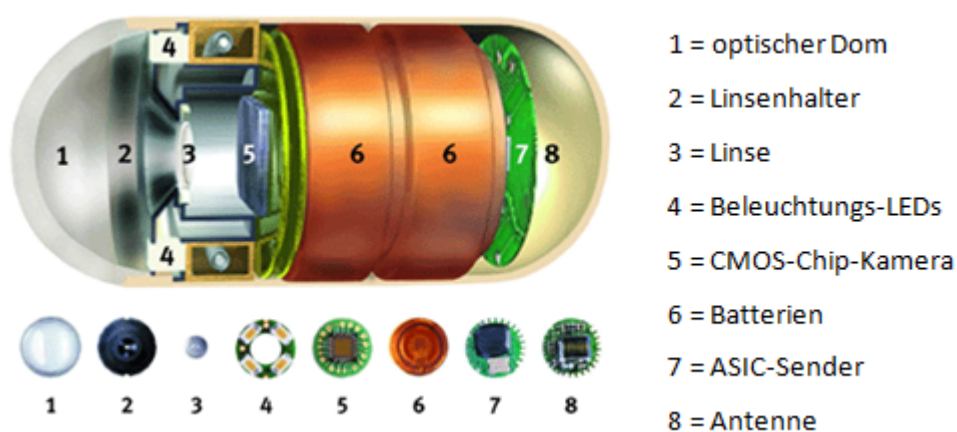


Abbildung 1.5: Schemazeichnung der PillCam (nach Qureshi 2004, 448)

Datenübertragung Da das Kapselendoskop selbst keine Dateien speichern kann, müssen die von der Chip-Kamera erstellten Bilder auf einen externen Rekorder übertragen werden. Zu diesem Zweck werden vor Beginn der Untersuchung acht Sensoren nach einem definierten Schema auf der Bauchhaut des Patienten angebracht (1.6). Bei sehr adipösen Patienten können die Sensoren auch seitenverkehrt auf den Rücken geklebt werden, um eine bessere Signalübertragung zu gewährleisten (Seitz/Soehendra 2003, 714). Ein mit den Sensoren verbundener Datenrekorder, den der Patient bei sich trägt, speichert die generierten Dateien. Diese können nach Ablauf der Untersuchung auf den PC überspielt und mit Hilfe einer speziellen Software ausgewertet werden.

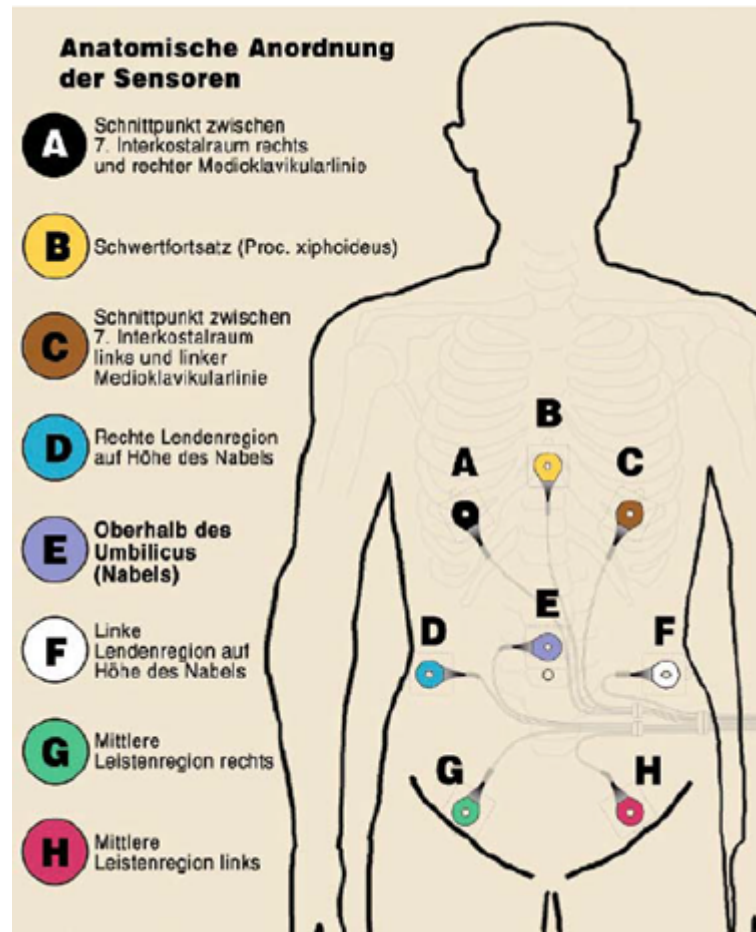


Abbildung 1.6: Anatomische Anordnung der Sensoren
(Keuchel/Hagenmüller 2005, 3)

Indikationen, Kontraindikationen und Komplikationen

Indikationen Prinzipiell kann die Kapselendoskopie bei verschiedensten Dünndarmerkrankungen zum Einsatz kommen. Während sie sich bei der Abklärung mittlerer gastrointestinaler Blutungen schon als Verfahren erster Wahl etabliert hat (Fisher et al. 2010, 477, Pohl et al. 2008, 612), ist ihr diagnostischer Nutzen bei anderen Krankheitsbildern teilweise weniger eindeutig. Weitere mögliche Indikationen bestehen bei begründetem Verdacht auf Morbus Crohn, therapierefraktärer Sprue, verdächtigen Dünndarmtumoren sowie bei der Überwachung von Polyposis-Syndromen (Eliakim 2013, 133, Culliford et al. 2005, 55). Neben der Suche intestinaler Metastasen ist die Kapselendoskopie auch potenziell zum Therapiemonitoring nach Dünndarmtransplantation, bei Verdacht einer akuten gastrointestinalen Graft-versus-Host-Reaktion nach Stammzelltransplantation sowie zur Beobachtung von Medikamentenwirkungen, Nebenwirkungen und Infektionskrankheiten des Dünndarms geeignet (Prakoso/Selby 2007, 1204, Franchis et al. 2003, 728, Yakoub-Agha et al. 2004, 1697, Yu 2002, 26).

Kontraindikationen Stenosen des Gastrointestinaltrakts stellen eine absolute Kontraindikation der Kapselendoskopie dar und sollten unter anderem bei Patienten mit ausgedehntem Morbus Crohn, vorausgegangener abdomineller Radiatio oder nach größeren bauchchirurgischen Eingriffen durch spezielle Voruntersuchungen ausgeschlossen werden (Güldütuna 2009, 22). Radiologische Methoden wie das Enteroklysma, die Computer- oder Kernspintomographie können Stenosen teilweise ermitteln, eine komplikationsfreie Kapselpassage jedoch nicht garantieren (Mow et al. 2004, 38). Eine genauere Vorhersage, ob das Kapselendoskop den Gastrointestinaltrakt des Patienten problemlos durchwandern kann, lässt sich mit Hilfe einer Pilotkapsel (Patency-Kapsel) treffen (Boivin et al. 2005, 808). In Größe und Form einer normalen Videokapsel entsprechend, löst sich die aus Laktose bestehende Patency-Kapsel im Falle einer Retention fast vollständig auf. Da die Testkapsel mit einem radio frequency identification (RFID) Stift versehen ist, kann ihr Aufenthaltsort über einen Scanner lokalisiert werden (Sidhu et al. 2008, 132). Die Patency-Kapsel stellt eine sichere und effektive Möglichkeit zur Überprüfung der Durchgängigkeit des Dünndarms dar. Mit ihrer Hilfe können auch Stellen als passierbar bewertet werden, welche radiologische Verfahren als Strikturen diagnostizieren (Spada et al. 2005, 793). Von einer komplikationslosen nachfolgenden Kapselendoskopie darf ausgegangen werden, wenn die Patency-Kapsel intakt ohne äußerliche Veränderungen ausgeschieden wird, der RFID-Stift beim Scannen nach dreißig Stunden nicht mehr nachweisbar ist (Herrerias et al. 2008, 902) und während der Untersuchung keine Schmerzen auftreten (Caunedo-Álvarez 2008, 5271).

Zu den weiteren Kontraindikationen der Kapselendoskopie zählen Schluckstörungen, Schwangerschaft, Magnetresonanztomographie vor Ausscheiden der Kapsel sowie elektromedizinische Implantate (Mishkin et al. 2006, 541, Wang et al. 2013, 807). Letzte werden nicht mehr als absolute Kontraindikation angesehen, da verschiedene Studien keine Interferenzen zwischen Videokapsel und Herzschrittmacher (Leighton et al. 2004, 569, Payeras et al. 2005, 1181) bzw. Defibrillator (Leighton et al. 2005, 1729/1730) aufzeigen konnten.

Komplikationen Als häufigste Komplikation wird die Retention des Kapselendoskops angesehen (Li et al. 2008, 174). Definiert wird sie laut International Conference of Capsule Endoscopy (ICCE) als der Verbleib der Kapsel im Gastrointestinaltrakt für zwei Wochen oder mehr mit der Konsequenz weiterer medizinischer Interventionen wie endoskopischer oder chirurgischer Entfernung (Höög et al. 2012, 1, Cave et al. 2005, 1065). Auch wenn das Steckenbleiben der Kapsel die häufigste Komplikation darstellt, wird sie insgesamt bei Retentionsraten von zumeist weniger als 2% (Liao et al. 2010, 284, Li et al. 2008, 175, Rondonotti et al. 2005, 713) selten beobachtet. Eine weitere, wenn auch nur in Einzelfällen beschriebene Komplikation ist die Aspiration der Kapsel (Sinn et al. 2004, 926). Um diese zu vermeiden, sollte die Videokapsel bei bekannter Schluckstörung endoskopisch platziert werden (2.2.2).

1.2.2 Alternativen zur Kapselendoskopie

Zur Detektion einer Blutungsquelle im mittleren Gastrointestinaltrakt (GI-Trakt) stehen neben der Kapselendoskopie alternative radiologische, chirurgische und endoskopische Verfahren zur Verfügung. Zu den radiologischen Methoden zählen konventionelle radiologische Verfahren wie Magen-Darm-Passage oder Enteroklysmata nach Sellink, konventionelle Angiographie, Angio-CT und Erythrozytenszintigraphie. Chirurgisch besteht die Möglichkeit einer intraoperativen Enteroskopie. Als endoskopische Verfahren sind abgesehen von der Kapselendoskopie die Push-Enteroskopie und Doppelballonenteroskopie (DBE) von Bedeutung. Bezüglich der diagnostischen Ausbeute scheint die Kapselendoskopie den anderen Verfahren gegenüber mindestens gleichwertig oder überlegen zu sein.

Im Vergleich zur Kapselendoskopie spielen konventionelle radiologische Verfahren in der Diagnostik mittlerer gastrointestinaler Blutungen eine untergeordnete Rolle. Bei Magen-Darm-Passage und konventionellem Enteroklysmata nach Sellink bleibt die diagnostische Ausbeute deutlich hinter der der Kapselendoskopie zurück (Triester et al. 2005, 2409). Klassische Angiographie und Angio-Computertomographie können im Vergleich zur Kapselendoskopie ebenfalls weniger Dünndarmläsionen identifizieren (Saperas et al. 2007, 735). Ein Erklärungsansatz hierfür ist, dass die Ursache der OGIB größtenteils Angiektasien sind, die aufgrund ihres häufig intermittierenden Blutungspotential durch die Angiographie, welche eine Blutungsintensität von mehr als 0,5 ml/min voraussetzt, nur unzureichend erkannt werden können (May et al. 2010, 1390, Fisher et al. 2010, 473, Nusbaum et al. 1969, 510). Obwohl die Angiographie der Kapselendoskopie in Hinblick auf die diagnostische Ausbeute unterlegen ist, kann sie daher jedoch bei Patienten mit schwerer GI-Blutung aufgrund der Möglichkeit zur therapeutischen Blutstillung von Vorteil sein (May et al. 2010, 1390) (1.7). Die Erythrozytenszintigraphie, welche mittels mit Technetium markierten Erythrozyten Blutungsquellen lokalisieren kann, eignet sich ebenfalls nur für aktive Blutungen, allerdings schon ab einer Intensität von 0,1-0,4 ml/min (Fisher et al. 2010, 473, Brunner et al. 2008, 5018).

Während die intraoperative Enteroskopie früher als Goldstandard bei Patienten mit vermutterter Dünndarmblutung galt, wird die Kapselendoskopie heute bei ähnlicher diagnostischer Ausbeute (Hartmann et al. 2005, 829) als nicht-invasives Verfahren mit geringerer Komplikationsrate bevorzugt.

Im Vergleich zur Push-Enteroskopie, die mit Hilfe eines verlängerten Gastroskops Einsicht in obere Dünndarmanteile ermöglicht, eignet sich das Kapselendoskop wesentlich besser zum Nachweis von Blutungsquellen im Dünndarm (May et al. 2010, 1389, Triester et al. 2005, 2409, Raju et al. 2007, 1703). Dies liegt vor allem darin begründet, dass die Videokapsel eine Darstellung des gesamten Dünndarms ermöglicht, während mit der Push-Enteroskopie

zumeist nur der proximale Anteil des Jejunums zu beurteilen ist (Ell/May 2006, 73). Ein Vorteil der Push-Enteroskopie besteht allerdings in der Möglichkeit zur Biopsieentnahme und therapeutischen Intervention.

Die Ballonenteroskopie - durchgeführt als Single-Ballon-Enteroskopie (SBE) oder Doppelballonenteroskopie, erlaubt ebenso wie die Kapselendoskopie eine Visualisierung des gesamten Dünndarms und wird in Bezug auf die Höhe der diagnostischen Ausbeute bei OGIB als gleichwertige Alternative zur Kapselendoskopie angesehen (Kamalaporn et al. 2008, 491, Arakawa et al. 2009, 866, Pasha et al. 2008, 671). Wie auch die Push-Enteroskopie bietet die Ballonenteroskopie im Gegensatz zur Kapselendoskopie den Vorteil, während der Untersuchung histologische Probeexzisionen und therapeutische Interventionen vornehmen zu können (Kamalaporn et al. 2008, 491). Andererseits ist die Durchführung der Ballonenteroskopie im Vergleich zur Kapselendoskopie zeitaufwändig, invasiv und erfordert eine prozedurale Sedierung oder Kurznarkose (Sanchez-Capilla et al. 2014, 276). Kapselendoskopie und Ballonenteroskopie werden somit heutzutage als sich ergänzende Verfahren betrachtet, wobei in der Regel „der Kapselendoskopie wegen der einfachen Durchführbarkeit die Rolle in der initialen Abklärung und Indikationsstellung zur Therapie“ zukommt (May et al. 2010, 1389).

1.2.3 Untersuchungsalgorithmus

Im Rahmen der Diagnostik einer obskuren gastrointestinalen Blutung sollte zunächst eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung erhoben werden, da in vielen Fällen bereits hierdurch wichtige Informationen zur Ursache und Lokalisation der Blutung gewonnen werden können (Raju et al. 2007, 1699-1700, Liu/Kaffes 2011, 417).

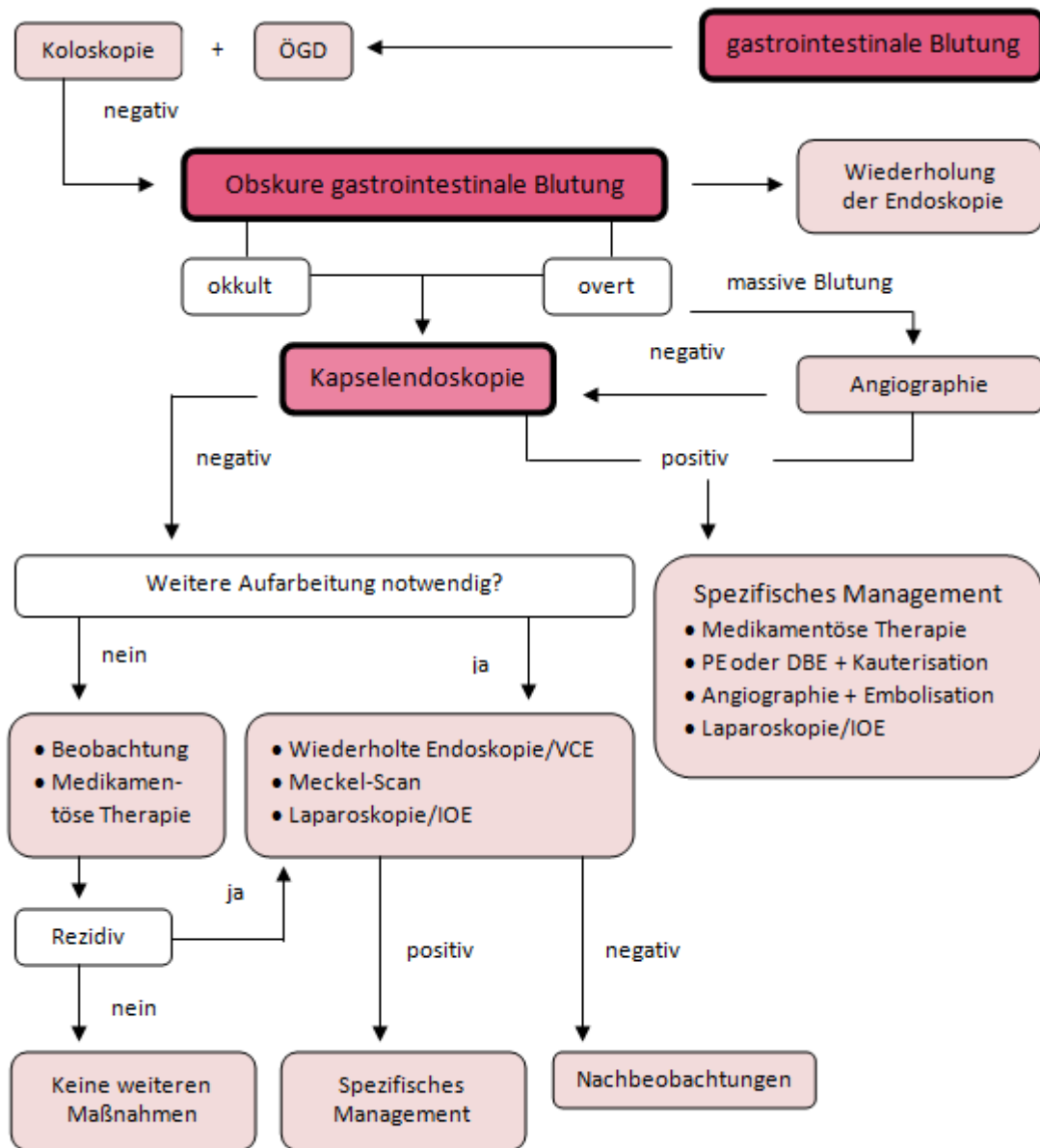
Eine obere gastrointestinale Blutung sollte mittels vollständiger Ösophagogastroduodenoskopie, eine untere gastrointestinale Blutung mittels Ileokoloskopie ausgeschlossen sein (May et al. 2010, 1388). Im Falle des Verdachts, Läsionen nicht erfasst zu haben, sollte eine großzügige Wiederholung von ÖGD und Ileokoloskopie in Betracht gezogen werden, da nicht selten potenziell lokalisierbare Blutungsquellen in Magen und Kolon in einer ersten bidirektionalen Endoskopie übersehen werden (Delvaux et al. 2004, 1067, Peter et al. 2005, 242, Liu/Kaffes 2011, 421). Wird weiterhin keine für die Blutung ursächliche Läsion identifiziert, ist eine mittlere GI-Blutung zu vermuten, zu deren Abklärung sich zunächst vor allem eine Kapselendoskopie als dritte, vorerst rein diagnostische Untersuchungsmodalität anbietet (Raju et al. 2007, 1709). Abhängig von den erhobenen Befunden können sich dann gezielt invasivere therapeutische Maßnahmen anschließen. Bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität und massiver Blutung sollte primär eine Angiographie durchgeführt werden (Sanchez-Capilla et al. 2014, 276).

Kann die Kapselendoskopie eine Blutungsquelle im Dünndarm detektieren, hängt das weitere therapeutische Prozedere auch von Lage und Verteilung der Läsion(en) ab. Bei Blutungsquellen in proximalen Dünndarmanteilen kann zunächst versucht werden, diese mittels Push-Enteroskopie zu erreichen. Bei Blutungsursachen in tieferen Dünndarmabschnitten sollte die Ballonenteroskopie den Vorzug erhalten (Raju et al. 2007, 1709). Hier wird in der Regel bei Läsionen, welche sich laut Kapselendoskopie in den oberen 2/3 des Dünndarms befinden, ein oraler, bei Läsionen im unteren Dünndarmdrittel ein analer Zugangsweg gewählt (Gay et al. 2006, 49).

In Fällen, in denen Läsionen sehr diffus im Dünndarm verteilt sind, sodass eine endoskopische Therapie nicht erfolgsversprechend erscheint, können auch medikamentöse Therapieansätze in Betracht gezogen werden (Raju et al. 2007, 1710-1711).

Wird mit Hilfe der Kapselendoskopie keine Blutungsursache entdeckt, besteht je nach klinischer Symptomatik des Patienten die Möglichkeit zur Beobachtung, medikamentöser Therapie (z.B. Eisensubstitution) oder zur weiteren diagnostischen Abklärung mittels wiederholender Kapselendoskopie oder alternativer Untersuchungsmodalität (z.B. Ballonenteroskopie) (Liu/Kaffes 2011, 421, Fisher et al. 2010, 475).

Die Abbildung 1.7 zeigt einen zum diagnostischen und therapeutischen Vorgehen bei obskurer/mittlerer gastrointestinaler Blutung entwickelten Algorithmus.



(ÖGD = Ösophagogastroduodenoskopie, PE = Push-Enteroskopie, DBE = Doppelballonenteroskopie, IOE = intraoperative Enteroskopie, VCE = Videokapselendoskopie)

Abbildung 1.7: Algorithmus zur Diagnostik und Therapie der OGIB (basierend auf Pennazio et al. 2005, 1048)

1.3 Zielsetzung

Die Videokapselendoskopie ermöglicht heutzutage eine nicht-invasive und sichere Methode der Dünndarmdiagnostik. Im Vergleich zu anderen Verfahren kann mit der Kapselendoskopie in der Regel eine signifikant höhere diagnostische Ausbeute erzielt werden (Triester et al. 2005, 2407, Saperas et al. 2007, 731). Mit Werten von 31% bis 89% variiert diese Ausbeute allerdings stark zwischen den zahlreich durchgeführten Studien und liegt im Mittel bei 63%

(May et al. 2010, 1388). Dass der Blutungstyp, der Zeitpunkt der Kapseluntersuchung sowie ein fortgeschrittenes Patientenalter die Höhe der diagnostischen Ausbeute beeinflussen können, ist bereits bekannt (Bresci et al. 2005, 256, Apostolopoulos et al. 2007, 1174, Esaki et al. 2010, 2294, Lepileur et al. 2012, 1376). Auch weitere klinische Merkmale wie Begleiterkrankungen und Medikamenteneinnahmen scheinen Einfluss auf die diagnostische Ausbeute zu nehmen (Sakai et al. 2013, 412-420, Lepileur et al. 2012, 1376-1380, Shahidi et al. 2012, 1381-1385). Insgesamt mangelt es weiterhin an Daten, die verlässliche Prädiktoren für das Vorkommen pathologischer Befunde in der Kapselendoskopie bei Patienten mit obskurer gastrointestinaler Blutung festlegen. Das Wissen um solche Prädiktoren ist von großer klinischer Bedeutung, um Patientenkollektive definieren zu können, welche insbesondere von einer Kapselendoskopie des Dünndarms profitieren. Ziel dieser Arbeit ist es daher, Faktoren zu identifizieren, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens pathologischer Dünndarmbefunde in der Kapselendoskopie bei Patienten mit obskurer gastrointestinaler Blutung erhöhen. Auch wirtschaftlich könnten diese Faktoren von Interesse sein, da eine sorgfältigere Patientenselektion mit einer besseren Ausschöpfung der Ressourcen einhergehen würde.

Angiektasien stellen die häufigste Diagnose bei Patienten mit OGIB dar (Liao et al. 2010, 282-283). Aufgrund des für Angiektasien typisch intermittierenden Blutungspotentials führen sie nicht selten mehrfach zu stationären Aufenthalten, wiederholten Untersuchungen und damit verbunden zu hohen Kosten für das Gesundheitssystem. Die Optimierung bisheriger Untersuchungsalgorithmen und Therapieansätze ist daher von großem Interesse. Dafür bedarf es aber auch eines tiefergreifenden Verständnisses der klinischen Eigenschaften von Patienten mit Angiektasien. Bisher sind allerdings nur kleinere Studien und Fallberichte publiziert worden, die sich mit solchen klinischen Charakteristika beschäftigen. Hier wurden als mögliche Risikofaktoren für das Vorkommen von Angiektasien ein höheres Lebensalter, kardiovaskuläre Erkrankungen, chronische Niereninsuffizienz, bestimmte Koagulopathien sowie die Durchführung einer Antikoagulation beschrieben (Warkentin et al. 2003, 272, Karagiannis et al. 2006, 5182, Duray et al. 1984, 539). Größere Studien zu klinischen Faktoren, die speziell mit Angiektasien des Dünndarms assoziiert sein könnten, existieren bisher nicht. Der zentrale Bestandteil dieser Arbeit ist es daher, Risikofaktoren für das Vorkommen von Angiektasien im Dünndarm zu ermitteln.

Um die Behandlung von Angiektasien im Dünndarm zu verbessern, ist nicht nur das Verständnis ihrer Risikofaktoren von Bedeutung. Mit Hilfe der Kenntnis von Lokalisation und Verteilung der Angiektasien innerhalb des Dünndarms kann auch über den optimalen Zugangsweg für Diagnostik und Therapie entschieden werden. In dieser Arbeit wird deshalb zudem überprüft, in welchen Dünndarmabschnitten Angiektasien mehrheitlich lokalisiert sind.

1.4 Fragestellungen

Primärfrage:

Weisen Patienten mit obskurer gastrointestinaler Blutung bei Vorliegen bestimmter Charakteristika ein erhöhtes Risiko für Angiektasien des Dünndarms auf?

- Gibt es innerhalb dieses Patientenkollektivs eine Assoziation zwischen dem Lebensalter oder Geschlecht und dem Auftreten von Angiektasien?
- Sind der Blutungstyp der OGIB, laborchemische Parameter wie der Hb-Wert oder die Thrombozytenzahl sowie der Einsatz von Bluttransfusionen hierbei von Bedeutung?
- Inwieweit nehmen gerinnungshemmende Medikamente oder Begleiterkrankungen Einfluss auf die Diagnostik und das Vorkommen von Angiektasien des Dünndarms bei Patienten mit OGIB?

Weitere Fragen:

- Lassen sich unter den oben genannten Faktoren Prädiktoren identifizieren, welche das Risiko für pathologische Dünndarmbefunde bei Patienten mit OGIB erhöhen?
- Wie stellt sich das Verteilungsmuster von Angiektasien innerhalb des Dünndarms dar?

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Als Kollektiv dienten alle Patienten, bei denen zwischen Juli 2001 und Juli 2011 in der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar in München eine Kapselendoskopie-Untersuchung durchgeführt wurde. Bei Patienten, die im genannten Zeitraum zwei oder mehr kapselendoskopische Untersuchungen erhielten, wurden alle außer der jeweils ersten vollständigen Untersuchung als Mehrfachuntersuchung gewertet und doppelte Untersuchungen ausgeschlossen. Ebenfalls entfernt wurden Untersuchungen von Patienten, bei denen sich keine ausreichenden Informationen anhand der Patientenakten (elektronisch und nicht-elektronisch) erheben ließen.

2.2 Kapselendoskopie

Alle Kapselendoskopie-Untersuchungen wurden mit der PillCam SB der Firma Given Images (1.2.1) nach sachgerechter Vorbereitung und mit Einverständnis der Patienten durchgeführt. Patienten, bei denen die Kapselendoskopie aufgrund einer obskuren gastrointestinalen Blutung durchgeführt wurde, hatten zuvor alle eine ÖGD und Koloskopie erhalten.

2.2.1 Vorbereitung

Um möglichst optimale Untersuchungsbedingungen zu erreichen, wurden einige Vorbereitungsmaßnahmen vor dem Schlucken der Kapsel getroffen. So wurden die Patienten gebeten eine 12-stündige Nahrungskarenz zu beachten und auf Medikamente, welche die Magendarmpassage verzögern, zu verzichten. Patienten, die eine Eisensubstitution erhielten, wurde eine Einnahmepause von mindestens drei Tagen empfohlen.

Des Weiteren wurde vor der Kapselapplikation eine Darmlavage durchgeführt, um die Sichtqualität während der Kapselendoskopie zu erhöhen. Hierzu erhielten die Patienten in der Regel am Vorabend der Untersuchung 2 Liter Polyethylenglycol-Lösung (zB. Oralav, B. Braun, Melsungen) zum Trinken sowie einen weiteren Liter am Tag der Untersuchung mit einem Mindestabstand von 2 Stunden zu dieser. Zudem wurde den Patienten stilles Wasser mit wenigstens 5 ml Sab-Lösung (Pfizer Pharma GmbH, Berlin), entsprechend 350 mg Simeticon, ca. 30 Minuten vor Kapselgabe verabreicht, um durch die Gabe dieses

Entschäumers störende Luftblasen zu verringern und somit die Dünndarmmukosa besser beurteilen zu können. Prokinetika wurden nicht standardmäßig eingesetzt.

2.2.2 Durchführung

Im Anschluss an die beschriebenen Vorbereitungen wurden die acht Elektroden des Sensorenfeldes nach standardisiertem Schema auf der Bauchhaut der Patienten angebracht (1.6) und mit dem mit Patienten- und Kapseldaten programmierten Rekorder verbunden. Danach wurden die Patienten gebeten das Kapselendoskop mit einem Glas Wasser zu schlucken. Im Fall von Dysphagien oder Magenentleerungsstörungen erfolgte gegebenenfalls eine endoskopische Platzierung bzw. Weitertransport der Kapsel ins Duodenum.

Die Patienten wurden dazu angehalten innerhalb der ersten 4 Stunden nach Kapselapplikation lediglich schluckweise Wasser zu trinken. Danach waren klare Flüssigkeiten wie Tee, Kaffee oder Säfte ohne Fruchtfleisch, jedoch keine Milch erlaubt. Mahlzeiten sollten erst wieder 8 Stunden nach Beginn der Kapselendoskopie eingenommen werden. Alle Patienten wurden außerdem angewiesen auf das Ausscheiden des Kapselendoskops nach spätestens 48 Stunden zu achten und bei Schmerzen oder fehlendem Ausscheiden der Kapsel innerhalb dieses Zeitraums unverzüglich einen Arzt zu verständigen. Während sich das Kapselendoskop im Körper befand, durften keine Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchungen durchgeführt werden.

2.2.3 Auswertung

Nach Beendigung der Kapselaufzeichnung wurden die gespeicherten Daten vom Rekorder auf einen Computerarbeitsplatz überspielt. Dort wurden die Bilder mit Hilfe des Programms Rapid Reader (Given Imaging, Hamburg) analysiert, welches die bis zu 100.000 aufgenommenen Einzelbilder in Form eines Videos zusammenfasste. Die Auswertung erfolgte ausschließlich durch in der Kapselendoskopie erfahrene Ärzte mit einer Lesegeschwindigkeit von 8-15 Bildern pro Sekunde. Neben Gesamtaufzeichnungsdauer und Zeitpunkt der anatomischen Landmarken (Cardia, Pylorus und Bauhin'scher Klappe) wurden auffällige Einzelbilder dokumentiert. Basierend auf diesen Daten wurde ein Befundbericht erstellt und auf einem Zentralrechner gespeichert.

2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv auf Grundlage von Kapselendoskopiebefunden, Labordaten, Aufnahmeberichten, Arztbriefen sowie weiteren Angaben aus dem Klinikdokumentationsprogramm SAP und archivierten Patientenakten.

2.3.1 Untersuchte Merkmale

Patientenbezogene Merkmale

Zunächst wurde die Hauptindikation zur Durchführung der Kapselendoskopie ermittelt, um die Patienten danach in die Gruppen (1) obscure gastrointestinale Blutung (OGIB), (2) Tumor, (3) chronisch-entzündliche Darmerkrankung (CED), (4) Sprue, (5) Polypen, (6) Sonstige sowie (7) Indikation unbekannt zu unterteilen. Zu Patienten mit Hauptindikation obscure gastrointestinale Blutung wurden außerdem grundlegende Merkmale wie das Alter zum Zeitpunkt der Kapselendoskopie und das Geschlecht erhoben. Des Weiteren wurde untersucht, ob sich die obscure gastrointestinale Blutung als overt oder okkult manifestierte. Ferner erfolgte innerhalb der Gruppe der Patienten mit overter Blutung eine Differenzierung je nach klinischer Symptomatik in Teerstuhl, Hämatochezie, Teerstuhl und Hämatochezie sowie Hämatemesis. Patienten mit okkulten Blutungen wurden ebenfalls in die Kategorien Hämooccult positiv, bekannter Eisenmangel und unklarer Hämoglobin (Hb)-Abfall gruppiert. Außerdem wurden Ergebnisse der Laboruntersuchungen wie der niedrigste Hämoglobinwert (g/dl) und die Thrombozytenzahl (G/l) berücksichtigt. Untersuchte Merkmale waren weiterhin Begleiterkrankungen wie Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, Koronare Herzkrankheit und Aortenklappenstenose. Darüber hinaus war die Einnahme thrombozytenaggregationshemmender Medikamente wie Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel ebenso wie der Gebrauch von non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) und die Durchführung einer Vollantikoagulation von Interesse. Zuletzt wurde auch festgehalten, ob und in welchem Umfang die Patienten Erythrozytenkonzentrate transfundiert bekommen hatten.

Befundbezogene Merkmale

Alle Kapselendoskopie-Untersuchungen von Patienten mit obskurer gastrointestinaler Blutung wurden des Weiteren hinsichtlich ausreichender Qualität und Vollständigkeit überprüft. Nicht weiter analysiert wurden Untersuchungen mit technischem Defekt, unzureichender Beurteilbarkeit aufgrund mangelnder Darmreinigung oder fehlender Dünndarmdarstellung. Eine vollständige Untersuchung lag vor, wenn die Kapsel während der Aufzeichnungsdauer die Ileocoecalklappe passierte. Ansonsten war ein inkompletter Dünndarmtransit zu

verzeichnen. Bei allen in die Analyse eingehenden Untersuchungen wurde zunächst zwischen negativen und positiven Befunden unterschieden. Als negative Befunde wurden dabei unauffällige Normalbefunde gewertet. Positive Befunde wurden auf ihre Lokalisation in Magen, Dünndarm und Kolon untersucht. Wurden dabei pathologische Veränderungen im Dünndarm beschrieben, so wurden diese Fälle der Kategorie „Dünndarm“ zugeordnet. Wenn die Läsionen außerhalb des Dünndarms lagen, fielen die Befunde in die Kategorien „Magen“ oder „Kolon“. Positive Befunde im Dünndarm wurden in Anlehnung an die von Delvaux et al. entwickelte Capsule Endoscopy Structured Terminology (CEST)-Nomenklatur (Delvaux et al. 2005, 945) als Angiektasie, Ulcus, Tumor, Varize, Blut, Erosion, Punkt, Polyp und Divertikel beschrieben und für jede Untersuchung eine gleichnamige Hauptdiagnose festgelegt (siehe Abbildung 2.1). In Fällen, in denen im Kapselbefund Läsionen mehrerer Diagnosekategorien beschrieben wurden, wurde die Einteilung zu Gunsten derjenigen Veränderung vorgenommen, die mit höherer Wahrscheinlichkeit als Ursache der gastrointestinalen Blutung angesehen werden konnte.

2.3.2 Gruppeneinteilung

Für weitere Analysen wurden die Diagnosegruppen „Angiektasie“, „Normalbefund/nicht-signifikanter Befund“ und „andere signifikante Pathologie“ gebildet. Zur Einteilung dieser Gruppen wurden Pathologien des Endoskopieberichts unter anderem hinsichtlich des Grades ihrer Diagnosegewissheit beurteilt. Dabei wurde zwischen der Diagnosegewissheit „sicher“, „wahrscheinlich“ und „unwahrscheinlich“ unterschieden. Angiektasien, welche dem Endoskopiebericht zufolge als „sicher“ oder „wahrscheinlich“ eingestuft werden konnten, wurden als Hauptdiagnose der Untergruppe „Angiektasie“ zugeordnet. Angiektasien, die laut Auswertendem aber nur als unwahrscheinliche Differentialdiagnose in Betracht kamen, wurden der Hauptdiagnose „Punkt“ zugeschrieben. Des Weiteren spielte bei der Gruppenzuordnung die P0-P2-Klassifikation (Saurin et al. 2003, 578) eine wichtige Rolle, bei der Läsionen mit hohem Blutungspotential als P2-Läsionen gewertet werden, während Veränderungen mit unsicherem Blutungspotential zu den P1-Läsionen zählen. Unter P0-Läsionen werden dieser Klassifikation zufolge alle Befunde zusammengefasst, die keinerlei Blutungspotential aufweisen. Alle Befunde mit Hauptdiagnose „Angiektasie“ wurden demnach als P2-Läsion eingeteilt. Befunde mit Hauptdiagnose „Punkt“ wurden als P1-Läsion und damit als nicht-signifikanter Befund klassifiziert. Befunde ohne pathologische Veränderungen fielen nach der P0-P2-Klassifikation in die Kategorie P0 und wurden für den Gruppenvergleich als Normalbefund mit den nicht-signifikanten Befunden in der gleichnamigen Gruppe „Normalbefund/nicht-signifikanter Befund“ zusammengefasst (siehe Abbildung 2.2). Für die Diagnosegruppe „andere signifikante Pathologie“ wurden alle Untersuchungen mit signifikanten pathologischen Dünndarmläsionen abgesehen von Angiektasien berücksichtigt.

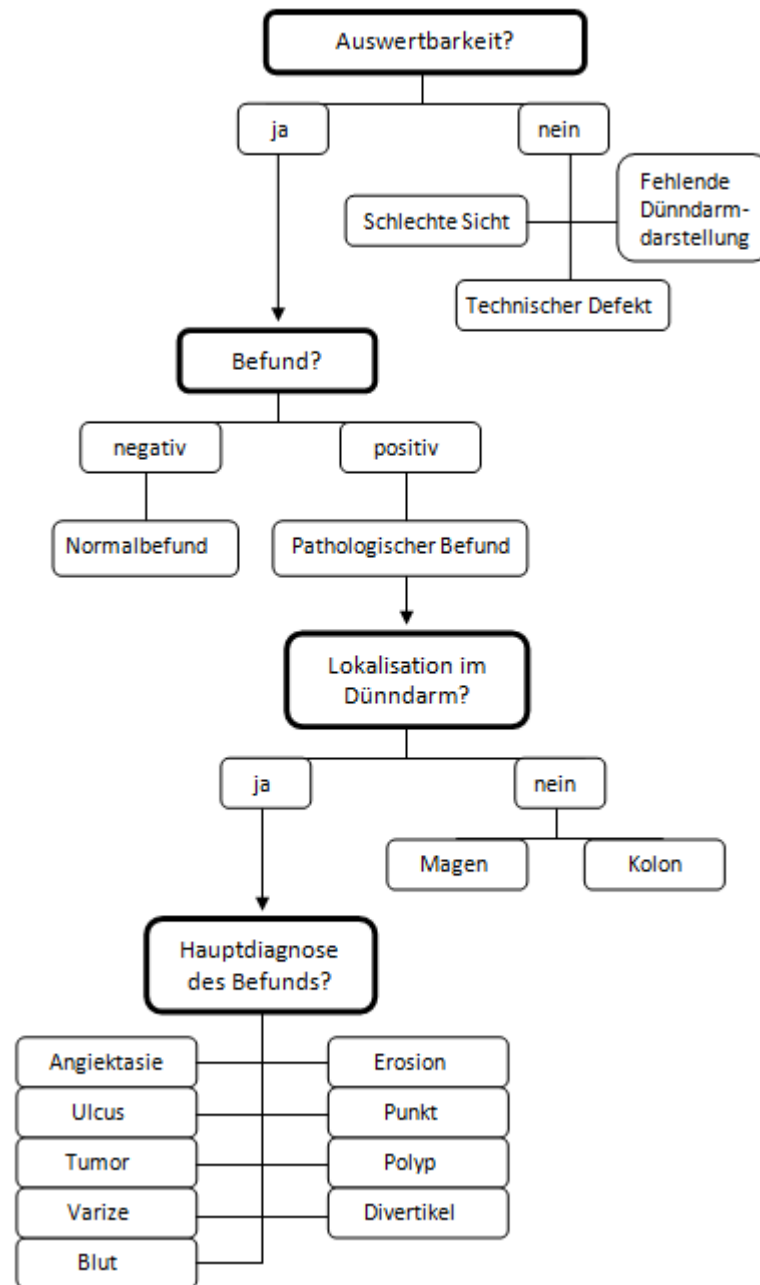


Abbildung 2.1: Befundbezogene Merkmale

Diese Gruppe beinhaltete somit die Hauptdiagnosen Erosion, Ulcus, Tumor, Varize, Blut ohne Läsion, Polyp und Divertikel.

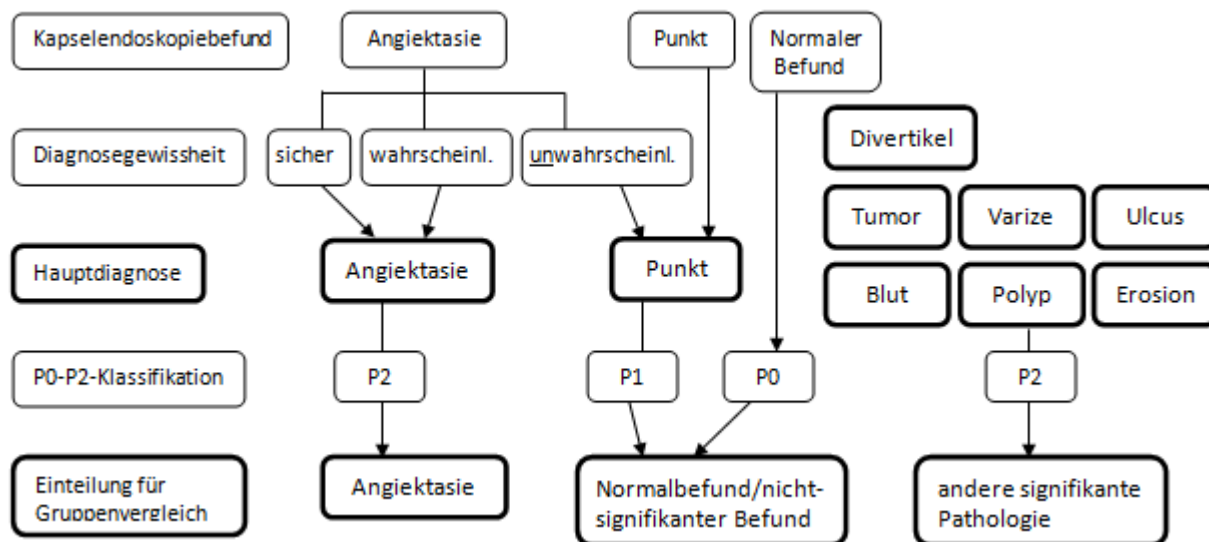


Abbildung 2.2: Klassifikationen zur Gruppeneinteilung

2.3.3 Angiektasien

Des Weiteren wurden Untersuchungen mit der Hauptdiagnose Angiektasie genauer betrachtet. Zum einen wurde unterschieden, ob Angiektasien solitär oder multipel in Erscheinung traten. Sofern bekannt, wurde zum anderen für jede Angiektasie der Zeitpunkt ihres Auftretens nach Beginn der Kapselaufzeichnung festgehalten und mit Kenntnis der Dünndarmpassagezeit jede Angiektasie einem Dünndarmdrittel zugeteilt. Angiektasien, die während des ersten Drittels des Dünndarmpassagezeitraums beschrieben wurden, fielen in die Kategorie „oberes Dünndarmdrittel“, Angiektasien im Zeitbereich des mittleren bzw. letzten Passagedrittels in die Kategorien „mittleres Dünndarmdrittel“ und „unteres Dünndarmdrittel“. Lagen multiple Angiektasien vor, so wurde überprüft in welchem Dünndarmdrittel die meisten Angiektasien lokalisiert waren und der Befund dem entsprechenden Dünndarmabschnitt zugeordnet.

2.4 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mit IBM SPSS Statistics Version 22 (IBM, Armonk, USA) ausgewertet. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden kategoriale Variablen mit Hilfe von Häufigkeitstabellen dargestellt. Die Werte stetiger Variablen wurden mittels explorativer Datenanalyse berechnet und als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. War keine Normalverteilung anzunehmen, so erfolgte die Angabe der metrischen Werte als Median mit Interquartilsabstand. Um prädiktive Faktoren für das Auftreten pathologischer Befunde bei Patienten mit obskurer GI-Blutung zu identifizieren, wurden univariat Odds Ratios mittels binärer logistischer Regressionsanalyse ermittelt. Auf diese Weise erfolgte ebenso eine Risikoeinschätzung für das Vorkommen von Angiektasien im Dünndarm bei Vorliegen verschiedener möglicher Prädiktoren. Als Referenzgruppe dienten bei beiden Analysen Patienten, welche einen normalen oder nicht-signifikanten Befund in der Kapselendoskopie-Untersuchung aufwiesen. Variablen, die in den univariaten Analysen mit einem signifikant erhöhten Risiko für das Auftreten pathologischer Befunde einhergingen, wurden des Weiteren in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell gegeneinander adjustiert. Das Konfidenzintervall (KI) wurde sowohl für die univariaten als auch die multivariaten Regressionsanalysen mit 95% bestimmt. Für alle statistischen Auswertungen wurde ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt, sodass alle Ergebnisse mit p-Wert ($p < 0,05$) als statistisch signifikant angesehen werden können.

3 Ergebnisse

Zwischen Juli 2001 und Juli 2011 wurden an der II. Medizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar in München 717 Kapselendoskopie-Untersuchungen durchgeführt. Hiervon wurden 57 Untersuchungen aufgrund von Doppeluntersuchungen ausgeschlossen. Ebenfalls nicht berücksichtigt wurden 11 Untersuchungen von Patienten, zu denen weder im Dokumentationsprogramm SAP, noch im Archiv des Klinikums Arztbriefe und Laborbefunde aufgefunden werden konnten. Insgesamt wurden somit 649 Kapselbefunde analysiert (3.1).

3.1 Indikationen der Kapselendoskopie

649 Patientenfälle wurden hinsichtlich ihrer Indikation zur Durchführung der Kapselendoskopie untersucht. Mit 512 (78,9%) Patienten wurde die Kapselendoskopie am häufigsten bei Vorliegen einer obskuren gastrointestinalen Blutung (OGIB) veranlasst. 44 (6,8%) Patienten erhielten die Kapseluntersuchung wegen der Verdachtsdiagnose eines Dünndarmtumors, 18 (2,8%) Patienten aufgrund einer möglichen chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED), 4 (0,6%) Patienten bei Verdacht auf Sprue und 40 (6,2%) Patienten wegen vermuteter Polypen. 29 (4,5%) Patienten mit unspezifischen gastrointestinalen Beschwerden wurden unter der Indikation „Sonstige“ zusammengefasst. Bei 2 (0,3%) Patienten war die Indikation unbekannt (siehe Grafik 3.2).

3.2 Obskure gastrointestinale Blutung

3.2.1 Untersuchte Merkmale

Patientenbezogene Merkmale

78,9% (512/649) der Patienten erhielten eine Untersuchung mittels Kapselendoskop aufgrund einer obskuren gastrointestinalen Blutung. Das mittlere Alter dieses Patientenkollektivs lag bei 64,86 Jahren mit einer Standardabweichung (SD) von 15,47 Jahren. 56,8% (291/512) waren männlichen Geschlechts. Die Verteilung dieser und im weiteren Verlauf genannter Werte ist in Tabelle 3.1 dargestellt.

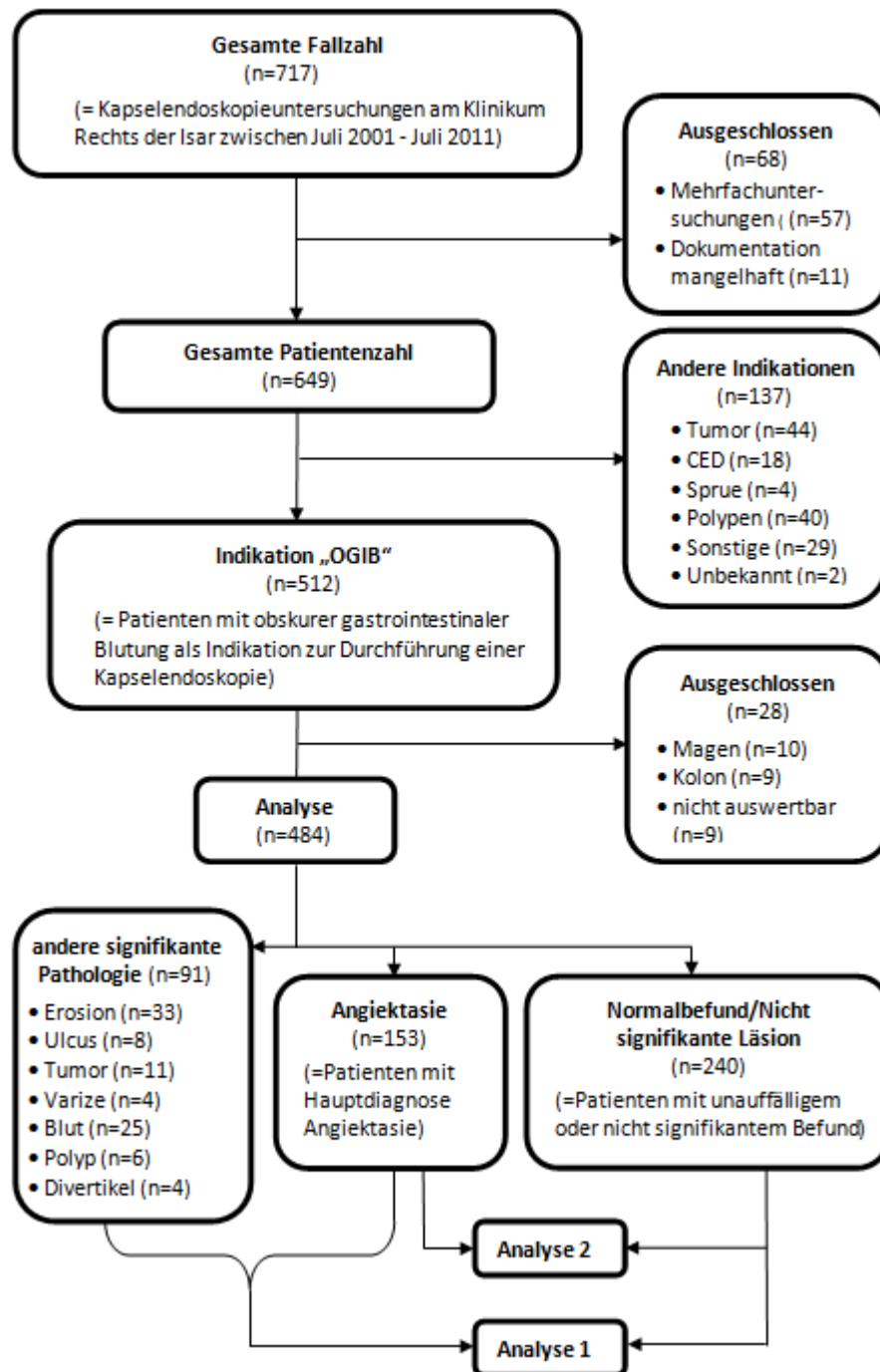


Abbildung 3.1: Patientenkollektiv

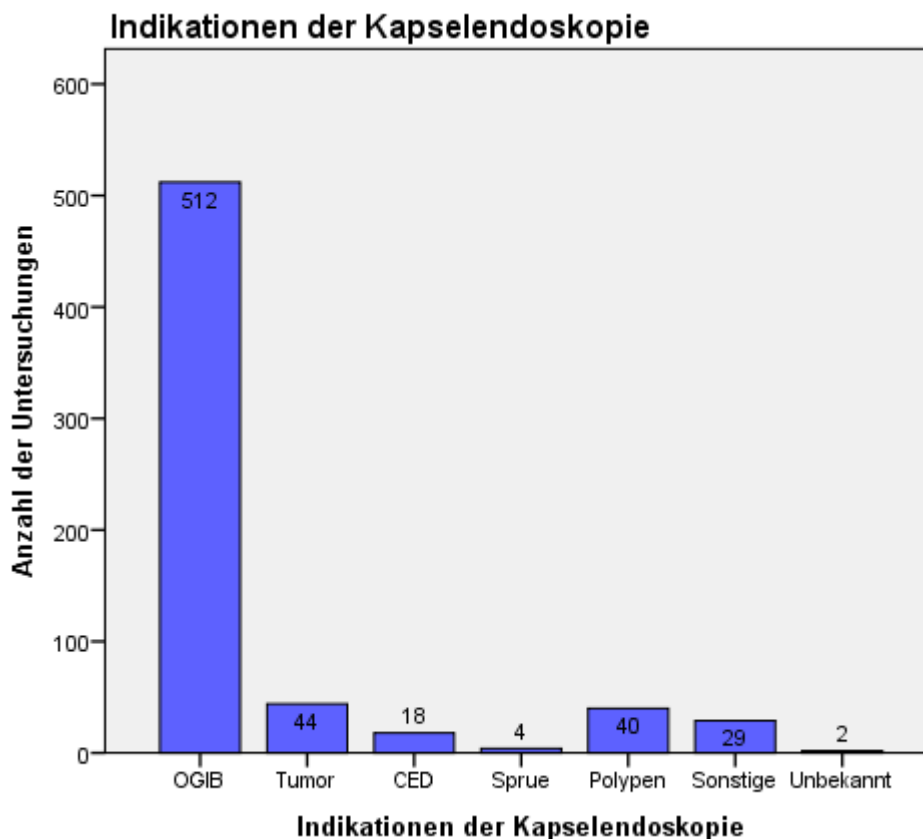


Abbildung 3.2: Indikationen zur Durchführung der Kapselendoskopie

Die Auswertung der Laborergebnisse zeigte einen durchschnittlich niedrigsten Hämoglobinwert von 9,71 g/dl (SD 2,25) sowie eine mittlere Thrombozytenzahl von 265,75 G/l (SD 114,81).

Bei 300 (58,6%) Patienten konnte die obscure gastrointestinale Blutung als overt klassifiziert werden. 152 (50,7%) dieser overten Blutungen manifestierten sich als Teerstuhl, 130 (43,3%) als Hämatochezie, 15 (5,0%) sowohl als Teerstuhl als auch als Hämatochezie und 3 (1,0%) als Hämatemesis. 212 (41,4%) Patienten wiesen eine okkulte Blutung auf. Diese zeigte sich bei 49 (23,1%) Patienten als positiver Hämoccult-Test. Bei 96 (45,3%) Patienten mit okkulten Blutungen war ein Eisenmangel bekannt und bei 67 (31,6%) die Ursache für den Abfall des Hämoglobinwerts unklar.

Als häufigste Begleiterkrankung lag bei 163 (33,1%) Patienten eine Koronare Herzkrankheit vor. Ferner war bei 77 (15,7%) eine Aortenklappenstenose und bei 26 (5,3%) Patienten eine Leberzirrhose vorbekannt. Insgesamt 112 (22,7%) Patienten waren an einer Niereninsuffizienz erkrankt, wovon 9 (1,8%) als akut und 103 (20,8%) als chronisch eingestuft wurden.

Mit Hinblick auf die Medikamenteneinnahme wurde für 143 (30,6%) Patienten eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS sowie für 61 (13,1%) mit Clopidogrel beschrieben. Bei jeweils einem Patienten wurde eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Prasugrel

Tabelle 3.1: Charakteristika der Patienten mit OGIB

	N¹(%)/ Mittelwert	SD²
Alter (Jahre)	64,85	15,47
Geschlecht (männlich)	291 (56,8)	
niedrigster Hb ³ -Wert (g/dl)	9,71	2,25
Thrombozytenzahl (G/l)	265,75	114,81
overta Blutung	300 (58,6)	
Teerstuhl	152 (50,7)	
Hämatochezie	130 (43,3)	
Teerstuhl + Hämatochezie	15 (5,0)	
Hämatemesis	3 (1,0)	
okkulta Blutung	212 (41,4)	
Hämoccult positiv	49 (23,1)	
bekannter Eisenmangel	96 (45,3)	
unklarer Hb-Abfall	67 (31,6)	
Begleiterkrankungen		
Leberzirrhose	26 (5,3)	
KHK ⁴	163 (33,1)	
Aortenklappenstenose	77 (15,7)	
Niereninsuffizienz	112 (22,7)	
akut	9 (1,8)	
chronisch	103 (20,9)	
Medikamenteneinnahme		
ASS ⁵	143 (30,6)	
Clopidogrel	61 (13,1)	
doppelte Thrombozytenaggregationshemmung	41 (8,8)	
NSAID ⁶	21 (4,5)	
Vollantikoagulation	110 (23,6)	
Marcumar	83 (17,8)	
Heparin	27 (5,8)	
Bluttransfusion	177 (37,9)	
Menge transfundierter EK⁷		
0 EK	290 (62,1)	
1-2 EK	114 (24,2)	
3-9 EK	53 (11,3)	
≥ 10 EK	10 (2,1)	

¹ Anzahl² Standardabweichung³ Hämoglobin⁴ Koronare Herzkrankheit⁵ Acetylsalicylsäure⁶ Nichtsteroidale Antirheumatika⁷ Erythrozytenkonzentrat

bzw. Ticagrelor durchgeführt. Eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung lag bei 41 (8,8%) vor. 21 (4,5%) Patienten nahmen nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID) ein. 110 (23,6%) Patienten erhielten eine Vollantikoagulation. Diese erfolgte bei 83 (17,8%) mit Marcumar und bei 27 (5,8%) mit Heparin.

Zu 467 Patienten konnten Angaben zur Bluttransfusion erhoben werden. 177 (37,9%) dieser Patienten erhielten eine Transfusion von ein oder mehreren Erythrozytenkonzentraten. Da die Anzahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate (EK) nicht normalverteilt war, wurde anstelle des Mittelwerts der Median berechnet. Dieser lag bei 2 EK mit einem Interquartilsabstand von ebenfalls 2 Erythrozytenkonzentraten. Maximal wurden 32 EK transfundiert. Wurde die Menge der transfundierten EK in vier Kategorien aufgeteilt, so erhielten 290 (62,1%) Patienten keine Erythrozytenkonzentrate. Bei 114 (24,2%) wurden 1-2 EK transfundiert, 3-9 EK bei 53 (11,3%) Patienten und bei 10 (2,1%) erfolgte die Transfusion von 10 oder mehr EK.

Befundbezogene Merkmale

Bei Betrachtung auf Vollständigkeit der Kapselendoskopie wurde in 427 (83,4%) der 512 Untersuchungen das Coecum innerhalb des Aufzeichnungszeitraums erreicht. Die mittlere Dünndarmverweildauer betrug dabei 244 Minuten mit einer Standardabweichung von 5 Minuten. Bei 76 (14,8%) Patienten zeigte sich eine inkomplette Dünndarmaufzeichnung. In 4 dieser Fälle wurde das Coecum aufgrund von Retentionen nicht erreicht. Die Retentionsrate lag somit bei 0,8%. Die retinierten Kapseln konnten überwiegend endoskopisch geborgen werden. In einem Fall war bei Retention der Kapsel im blind endenden Schenkel bei Dünndarmanastomose im Bereich des terminalen Ileums eine chirurgische Bergung mittels Dünndarmsegmentresektion notwendig. Bei 3 (0,6%) Kapseluntersuchungen war anlässlich technischer Defekte keine Auswertung möglich. In einem Fall (0,2%) konnte aufgrund sehr schlechter Sicht im Dünndarm bei unzureichender Darmlavage kein Befund erhoben werden. Insgesamt 5 (1,0%) Untersuchungen waren in Folge fehlender Dünndarmdarstellung ebenfalls nicht auswertbar. Bei 3 dieser Patienten verweilte die Kapsel während der gesamten Aufzeichnungsdauer im Ösophagus, bei einem Patienten im Magen und bei einem weiteren in der zuführenden Schlinge bei Z.n. Billroth-II-Resektion.

369 (72,1%) der Kapselendoskopien zeigten positive Befunde. Bei 134 (26,2%) Untersuchungen wurden keine Auffälligkeiten dokumentiert. Hinsichtlich der Lokalisation konnten 350 (94,9%) positive Befunde im Dünndarm, 10 (2,7%) im Magen und 9 (2,4%) im Kolon identifiziert werden.

Unter den positiven Befunden im Dünndarm waren 153 (43,7%) Angiektasien, 8 (2,3%) Ulcera, 11 (3,1%) Tumore, 4 (1,1%) Varizen, 25 (7,1%) Blut ohne Läsion, 33 (9,4%)

Erosionen, 106 (30,3%) Punkte, 6 (1,7%) Polypen sowie 4 (1,1%) Divertikel zu verzeichnen (siehe Tabelle 3.2 und Grafik 3.3).

Tabelle 3.2: Ergebnisse der Kapselendoskopie bei Patienten mit OGIB

Befund (N=512)	N (%)
positiv	369 (72,1)
negativ	134 (26,2)
nicht auswertbar	9 (1,8)
Lokalisation positiver Befunde (N=369)	N (%)
Dünndarm	350 (94,9)
Magen	10 (2,7)
Kolon	9 (2,4)
Hauptdiagnosen positiver Befunde im Dünndarm (N=350)	N (%)
Angiektasie	153 (43,7)
Ulcus	8 (2,3)
Tumor	11 (3,1)
Varize	4 (1,1)
Blut	25 (7,1)
Erosion	33 (9,4)
Punkt	106 (30,3)
Polyp	6 (1,7)
Divertikel	4 (1,1)

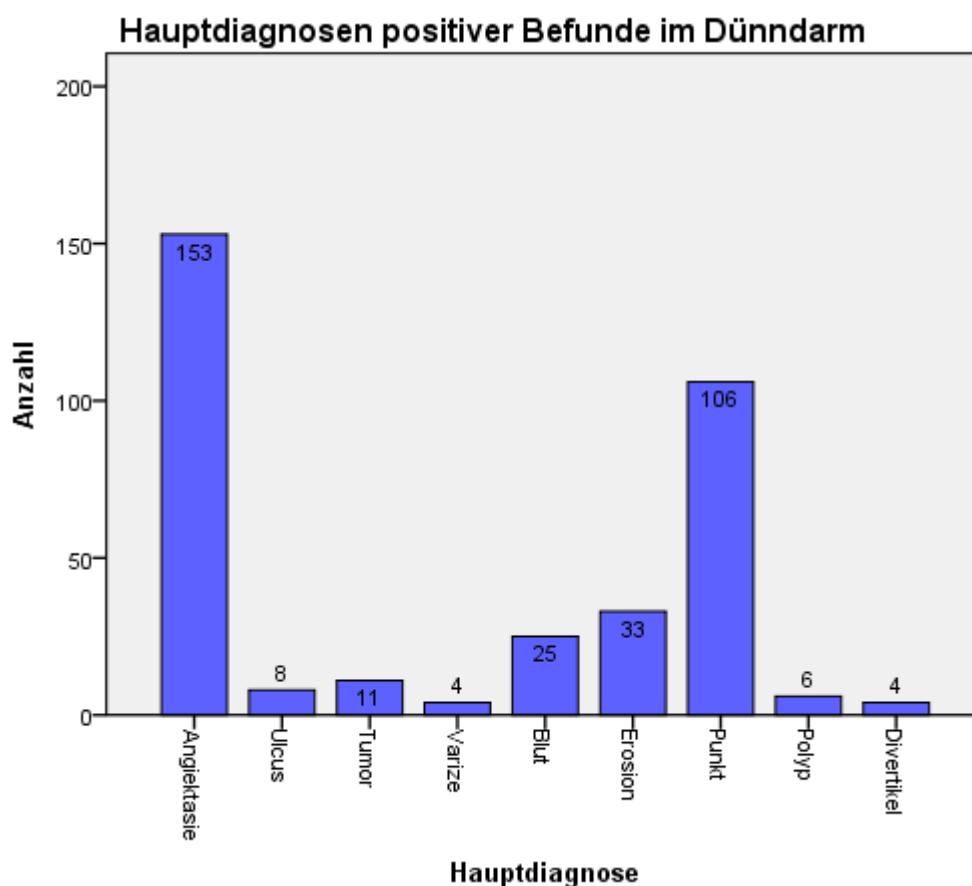


Abbildung 3.3: Hauptdiagnosen positiver Befunde im Dünndarm

3.2.2 Gruppeneinteilung

Für die logistischen Regressionsmodelle wurden 484 zu analysierende Patienten in 3 Gruppen eingeteilt. 153 Patienten mit der Hauptdiagnose Angiektasie wurden der Diagnosegruppe „Angiektasie“ zugeordnet. Patienten, die keine Angiektasien, aber andere signifikante pathologische Veränderungen aufwiesen, wurden in der 91 Patienten zählenden Gruppe „andere signifikante Pathologie“ zusammengefasst. Diese Gruppe berücksichtigte somit Patienten mit den Hauptdiagnosen Erosion (33), Ulcus (8), Tumor (11), Varize (4), Polyp (6) und Divertikel (4). Ebenso wurden solche Fälle eingeschlossen, in denen sich Blut (25) im Dünndarm darstellte, welches nicht auf Angiektasien oder andere Läsionen zurückzuführen war. Die dritte Kategorie „Normalbefund/Nicht-signifikanter Befund“ setzte sich aus den 134 Normalbefunden (= negative Befunde) sowie der nicht-signifikanten Hauptdiagnose „Punkt“ (106) zusammen und umfasste insgesamt 240 Patienten (siehe Abbildung 3.4).

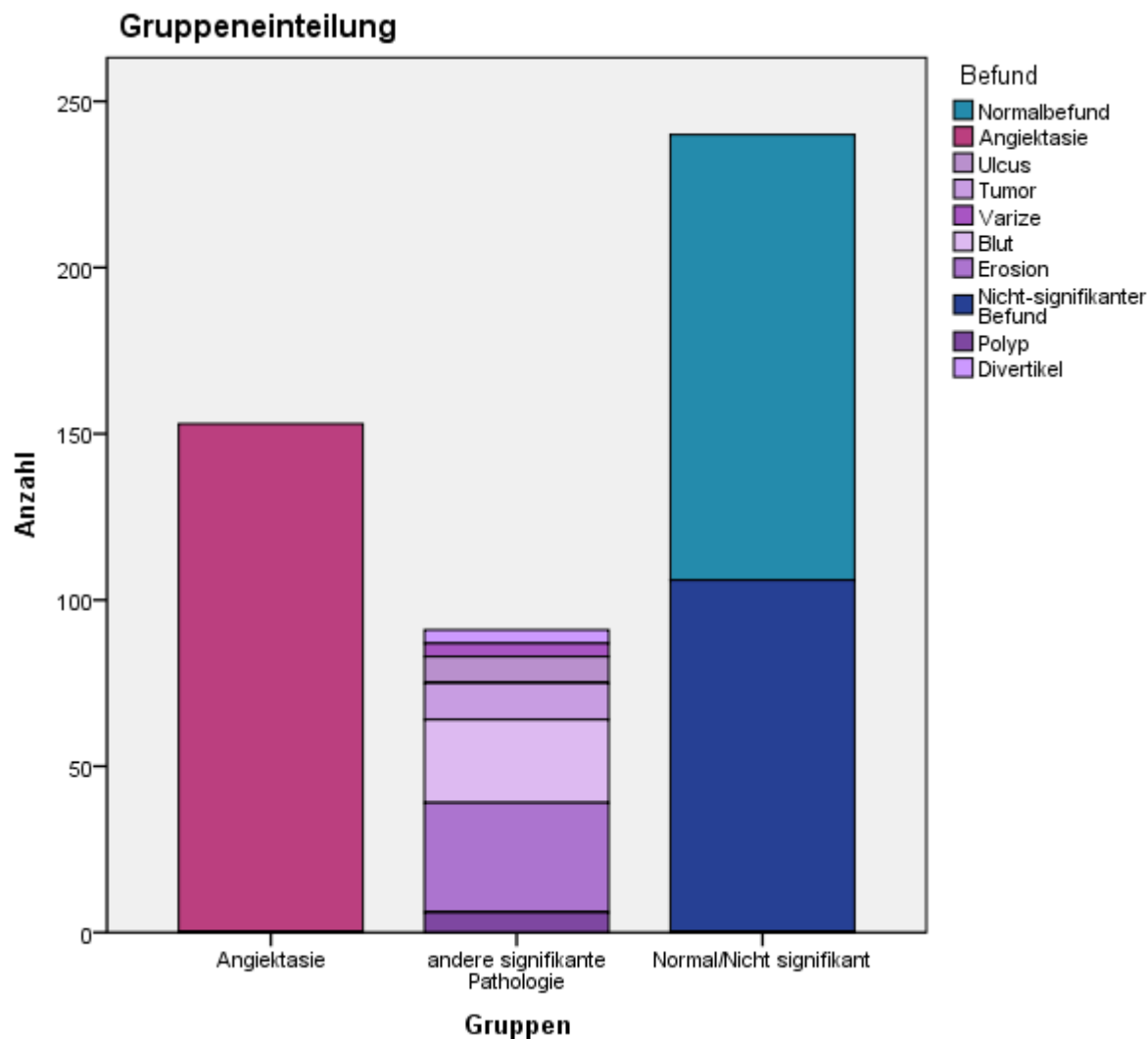


Abbildung 3.4: Gruppeneinteilung

3.2.3 Univariate Regressionsanalyse zu Prädiktoren für pathologische Dünndarmbefunde

Um Prädiktoren für das Auftreten pathologischer Dünndarmbefunde in der Kapselendoskopie bei obskurer GI-Blutung zu ermitteln, wurden binäre logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Hierzu wurden die beschriebenen Diagnosegruppen „Angiektasie“ und „andere signifikante Pathologie“ zusammengefasst und gemeinsam mit der Gruppe „Normalbefund/nicht-signifikanter Befund“ als Referenz analysiert (siehe Abbildung 3.1).

Als zu analysierende Variablen wurden mögliche Risikofaktoren für das Vorkommen pathologischer Veränderungen im Dünndarm gewählt und kategorial dichotom formuliert. Mögliche Prädiktoren waren hierbei „Alter > 65 Jahre“, „männliches Geschlecht“, „overter Blutungstyp“, „Hb < 8 g/dl“, „Thrombozytenzahl < 150 G/l“ und „Bluttransfusion“. Des Weiteren

wurden Begleiterkrankungen mit den Variablen „Leberzirrhose“, „Niereninsuffizienz“, „Koronare Herzkrankheit“ und „Aortenklappenstenose“ sowie Medikationen mit „Einnahme von ASS“, „Einnahme von Clopidogrel“, „doppelte Thrombozytenaggregationshemmung“, „Einnahme von NSAID“ sowie „Vollantikoagulation“ bedacht. Für alle genannten Variablen wurden zunächst univariat Odds Ratios mittels binärer Regressionsmodelle berechnet. Variablen, welche hierbei signifikant waren, wurden zusammengefasst und zusätzlich in einer multivariaten Analyse betrachtet.

Die Ergebnisse der Risikoeinschätzung verschiedener möglicher Prädiktoren für das Vorkommen pathologischer Dünndarmbefund können der Tabelle 3.3 entnommen werden.

Alter und Geschlecht

Patienten älter als 65 Jahre zeigten im Vergleich zu jüngeren Patienten ein 1,879-fach erhöhtes Risiko, pathologische Veränderungen des Dünndarms in der Kapselendoskopie aufzuweisen. Diese Risikoeinschätzung war bei einem p-Wert von 0,001 statistisch signifikant. Bezüglich des Geschlechts stellte sich das Risiko für Männer mit einem Odds Ratio (OR) von 0,947 geringfügig geringer als das weiblicher Patienten dar. Das Ergebnis war allerdings nicht signifikant ($p=0,765$).

Niedrigster Hämoglobinwert und Thrombozytenzahl

Für den Hämoglobinwert (Hb-Wert) wurde ein Cut-Off-Wert von 8 g/dl gewählt. Dabei wurde das Risiko für pathologische Läsionen des Dünndarms bei Patienten mit einem Hb-Wert < 8 g/dl etwas höher (OR=1,163), aber nicht signifikant ($p=0,518$) eingeschätzt. In Hinblick auf die Thrombozytenzahl im Labor der Patienten wurde ein Cut-Off-Wert von 150 G/l festgelegt. Hierbei zeigten Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter 150 G/l im Vergleich zu denjenigen mit einem Wert ≥ 150 G/l ein 1,261-fach erhöhtes Risiko für Pathologien. Dieses Risiko war bei einem p-Wert von 0,435 jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Blutungstyp

Bei der Risikoanalyse wurde auch der Blutungstyp als möglicher Prädiktor für das Vorkommen pathologischer Befunde betrachtet. Patienten mit overter Blutung zeigten dabei im Vergleich zu Patienten mit okkultem Blutungstyp ein 1,752-faches Risiko für eine auffällige Diagnose. Die erhöhte Wahrscheinlichkeit bei overter Blutung eine Pathologie aufzuweisen, wurde mit einem Wert von $p=0,003$ als statistisch signifikant ermittelt.

Tabelle 3.3: Univariate Risikoanalyse zu Prädiktoren für pathologische Dünndarmbefunde

N=484	Odds Ratio	95%-KI ¹	p-Wert
Alter			
Alter ≤ 65Jahre	Referenz		
Alter > 65 Jahre	1,879	1,302-2,712	0,001
Geschlecht			
weiblich	Referenz		
männlich	0,947	0,661-1,356	0,765
Hb-Wert²			
Hb ≥ 8g/dl	Referenz		
Hb < 8 g/dl	1,163	0,736-1,838	0,518
Thrombozytenzahl			
Thr ≥ 150 G/l	Referenz		
Thr < 150 G/l	1,261	0,704-2,257	0,435
Blutungstyp			
okkulte Blutung	Referenz		
overt Blutung	1,752	1,215-2,527	0,003
Leberzirrhose²			
	1,387	0,603-3,190	0,441
Niereninsuffizienz²			
	1,450	0,930-2,259	0,101
Koronare Herzkrankheit²			
	1,313	0,892-1,935	0,168
Aortenklappenstenose²			
	1,069	0,649-1,763	0,793
ASS²			
	1,100	0,735-1,647	0,641
Clopidogrel²			
	1,263	0,727-2,192	0,407
doppelte Thrombozytenaggregationshemmung²			
	0,909	0,471-1,754	0,775
NSAID²			
	1,465	0,587-3,656	0,413
Vollantikoagulation²			
	0,919	0,589-1,433	0,710
Bluttransfusion²			
	1,248	0,850-1,833	0,258

¹ Konfidenzintervall

² Referenz ist „nein“

Begleiterkrankungen

Als weitere mögliche Risikofaktoren wurde das Vorliegen verschiedener Begleiterkrankungen untersucht. Hierbei zeigte sich für alle analysierten Erkrankungen eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko für pathologische Befunde in der Kapselendoskopie. Die Höhe des tendenziellen Risikos fiel jedoch abhängig von der beschriebenen Begleiterkrankung unterschiedlich aus. So wiesen zum Beispiel Patienten mit Leberzirrhose ein 1,387-fach erhöhtes Risiko für Pathologien auf. Dieses Risiko war bei Patienten mit bekannter Niereninsuffizienz noch höher (OR=1,450). Auch Patienten mit Koronarer Herzkrankheit zeigten bei einem Odds Ratio von 1,313 ein erhöhtes Risiko für pathologische Dünndarmveränderungen. Bei Vorliegen einer Aortenklappenstenose konnte nur eine geringfügige tendenzielle Risikoerhöhung festgestellt werden (OR=1,069). Wenngleich für alle Begleiterkrankungen ein erhöhtes Risiko berechnet wurde, war diese Einschätzung weder bei bekannter Leberzirrhose ($p=0,441$), Niereninsuffizienz ($p=0,101$), Koronarer Herzkrankheit ($p=0,168$) noch bei vorbeschriebener Aortenklappenstenose ($p=0,793$) statistisch signifikant.

Medikamenteneinnahmen

Des Weiteren wurde die Einnahme verschiedener Medikamente berücksichtigt. Während sowohl bei regelmäßiger Anwendung von ASS als auch von Clopidogrel ein etwas erhöhtes Risiko für Läsionen beobachtet wurde (OR=1,100 bzw. OR=1,263), zeigten Patienten, die eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung erhielten, eine leichte Risikoreduktion (OR=0,909). Allerdings war die Risikoeinschätzung mit $p=0,641$, $p=0,407$ und $p=0,775$ für keine dieser Medikamenteneinnahmen statistisch signifikant. Patienten, die anamnestisch einen regelmäßigen Gebrauch nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAID) beschrieben, wiesen ein 1,465-fach erhöhtes, jedoch nicht signifikantes ($p=0,413$) Risiko für Dünndarmveränderungen auf. Mit einem Odds Ratio von 0,919 verringerte sich das Risiko für pathologische Befunde, sofern eine Vollantikoagulation mit Marcumar oder Heparin durchgeführt wurde. Auch dieses Ergebnis war bei einem p-Wert von 0,710 nicht statistisch signifikant.

Bluttransfusion

Abschließend war auch der Bedarf an Bluttransfusionen als möglicher Prädiktor für pathologische Dünndarmbefunde von Interesse. Dabei wurde für Patienten, die Erythrozytenkonzentrate transfundiert bekommen hatten, eine Risikoerhöhung um den Faktor 1,248 ermittelt, welche jedoch nicht signifikant war (OR=0,258).

3.2.4 Multivariate Regressionsanalyse zu Prädiktoren für pathologische Dünndarmbefunde

Variablen, welche in der univariaten Analyse signifikante Risikofaktoren darstellten, wurden in einem multivariaten Regressionsmodell gemeinsam analysiert und dazu untereinander adjustiert. Da nur die Variablen „Alter“ und „Blutungstyp“ als signifikante Prädiktoren ermittelt werden konnten, gingen nur diese beiden in die nachfolgende Analyse ein. Die Ergebnisse hierzu sind in der Tabelle 3.4 enthalten.

Tabelle 3.4: Multivariate Risikoanalyse zu Prädiktoren für pathologische Dünndarmbefunde

N=484	Odds Ratio	95%-KI	p-Wert
Alter > 65 Jahre	1,855	1,281-2,686	0,001
overt Blutung	1,727	1,193-2,500	0,004

Wie bereits in der univariaten Analyse war ein fortgeschrittenes Lebensalter auch im multivariaten Regressionsmodell mit einem erhöhten Risiko für das Vorkommen auffälliger Dünndarmbefunde vergesellschaftet. Das Risiko erhöhte sich hierbei für Patienten mit einem Alter über 65 Jahre um das 1,855-fache. Diese Risikoeinschätzung wurde aufgrund des p-Werts von 0,001 als statistisch signifikant bewertet. Ebenso wie das Alter konnte auch der Blutungstyp als signifikanter Prädiktor identifiziert werden. Bei Patienten mit overter Blutung wurde eine Risikoerhöhung von 1,727 für pathologische Läsionen beobachtet. Mit einem p-Wert von 0,004 war auch dieses Ergebnis statistisch signifikant.

3.3 Angiektasien

3.3.1 Deskriptive Analyse

66 (43,1%) Befunde, in denen nur eine einzelne Angiektasie beschrieben wurde, konnten als solitär gewertet werden. Bei 87 (56,9%) Befunden wurde das Vorliegen von 2 oder mehr Angiektasien beobachtet. Diese Befunde wurden als multipel klassifiziert.

Bei 86 (56,6%) Befunden waren die Angiektasien vorwiegend im oberen Dünndarmdrittel lokalisiert. 39 (25,7%) Befunde konnten dem mittleren und nur 27 (17,8%) dem unteren Dünndarmdrittel zugeschrieben werden. Einem Befund waren keine Angaben zur vorherrschenden Lokalisation der Angiektasien zu entnehmen. Dieser ging daher nicht in die Lokalisationsanalyse ein.

Während im oberen Dünndarmdrittel mit 68,6% (59/86) die meisten Angiektasien multipel und nur in 31,4% (27/86) der Fälle solitär auftraten, waren es in der Gruppe der Angiektasien mit vorherrschender Lokalisation im mittleren Dünndarmabschnitt nur 35,9% (14/39) mit multipler Erscheinung. Mit einer Mehrheit von 64,1% (25/39) wurden Angiektasien in der Kategorie „mittleres Dünndarmdrittel“ als solitär beschrieben. In der Gruppe „unteres Dünndarmdrittel“ lag der Anteil der multiplen Angiektasien bei 48,1% (13/27). Solitäre Angiektasien fanden sich hier in 51,9% (14/27) der Fälle. Die Verteilungen hinsichtlich solitärem und multipltem Auftreten von Angiektasien in den Gruppen oberes, mittleres und unteres Dünndarmdrittel waren bei einem p-Wert von $p=0,002$ statistisch signifikant different. Die beschriebenen Verteilungen sind in der Grafik 3.5 veranschaulicht.

Häufigkeit und Lokalisation der Angiektasien

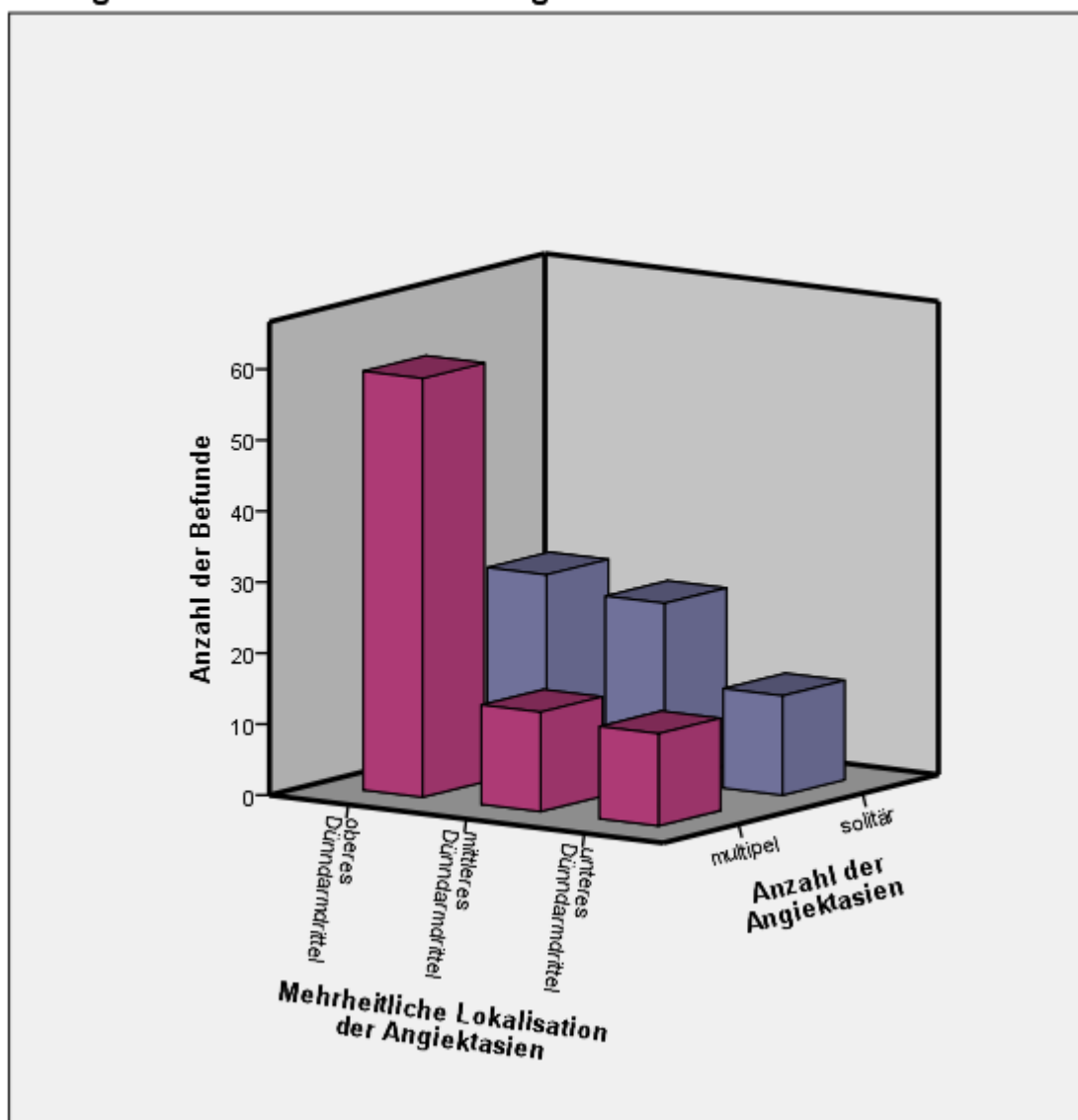


Abbildung 3.5: Häufigkeit und Lokalisation der Angiektasien

3.3.2 Univariate Regressionsanalyse zu Prädiktoren für Angiektasien des Dünndarms

Zum Abschätzen des Einflusses verschiedener Variablen auf das Vorkommen von Angiektasien im Dünndarm wurden ebenfalls Regressionsanalysen durchgeführt. In einem binären Regressionsmodell wurden dafür Patienten mit Angiektasien gegenüber Patienten mit normalem oder nicht-signifikantem Befund bezüglich der bereits beschriebenen Variablen (3.2.3) verglichen. Die Odds Ratios und deren Signifikanzen für die verschiedenen Variablen, mit denen das Risiko für das Vorkommen von Angiektasien des Dünndarms im Vergleich zu einem unauffälligen Befund eingeschätzt werden kann, sind in Tabelle 3.5 dargestellt.

Alter und Geschlecht

Patienten mit einem Alter von über 65 Jahren zeigten im Vergleich zu Patienten jüngeren Alters ein 2,213-fach erhöhtes Risiko Angiektasien des Dünndarms aufzuweisen. Diese Risikoeinschätzung war bei einem p-Wert von $<0,0001$ signifikant. Mit einem mittleren Lebensalter von 69,24 Jahren waren die Patienten mit Angiektasien im Vergleich zu denen mit anderen signifikanten Pathologien (64,87 Jahre) bzw. normalem oder nicht-signifikantem Befund (61,82 Jahre) durchschnittlich 4,37 bzw. 7,42 Jahre älter. Für Patienten männlichen Geschlechts war das Risiko für Angiektasien mit einem Odds Ratio von 0,940 geringer als für Frauen, das Ergebnis jedoch nicht signifikant ($p=0,766$).

Niedrigster Hämoglobinwert und Thrombozytenzahl

Das Risiko für Angiektasien des Dünndarms war bei Patienten mit einem Hb-Wert von weniger als 8 g/dl im Vergleich zu Patienten mit einem $Hb \geq 8$ g/dl um den Faktor 1,176 und damit nur leicht erhöht. Diese Einschätzung war bei einem p-Wert von 0,537 nicht signifikant. In Hinblick auf die Thrombozytenzahl war das Risiko zur Gruppe „Angiektasien“ zu gehören für Patienten mit einem Wert unter 150 G/l 1,367-fach höher. Allerdings war auch dieses Ergebnis nicht signifikant.

Blutungstyp

Auch der Blutungstyp wurde als unabhängige Variable mittels binärer logistischer Regression analysiert. Overt Blutungen waren dabei mit einem Odds Ratio von 1,736 mit einem höheren Risiko für das Vorkommen von Angiektasien assoziiert. In diesem Fall war die Risikoeinschätzung statistisch signifikant ($p=0,010$).

Tabelle 3.5: Univariate Risikoanalyse zu Prädiktoren für Angiektasien des Dünndarms

N=379	Odds Ratio	95%-KI	p-Wert
Alter			
Alter \leq 65Jahre	Referenz		
Alter $>$ 65 Jahre	2,213	1,442-3,396	$<0,0001$
Geschlecht			
weiblich	Referenz		
männlich	0,940	0,625-1,414	0,766
Hb-Wert			
Hb \geq 8g/dl	Referenz		
Hb $<$ 8 g/dl	1,176	0,703-1,969	0,537
Thrombozytenzahl			
Thr \geq 150 G/l	Referenz		
Thr $<$ 150 G/l	1,367	0,721-2,594	0,338
Blutungstyp			
okkulte Blutung	Referenz		
overt Blutung	1,736	1,142-2,638	0,010
Leberzirrhose¹	1,754	0,726-4,238	0,212
Niereninsuffizienz¹	1,707	1,049-2,778	0,031
Koronare Herzkrankheit¹	1,288	0,831-1,997	0,257
Aortenklappenstenose¹	1,123	0,641-1,967	0,684
ASS¹	0,960	0,605-1,523	0,862
Clopidogrel¹	1,538	0,849-2,788	0,156
doppelte Thrombozyten- aggregationshemmung¹	1,142	0,564-2,312	0,711
NSAID¹	1,325	0,470-3,738	0,595
Vollantikoagulation¹	0,953	0,579-1,571	0,851
Bluttransfusion¹	1,212	0,786-1,869	0,384

¹ Referenz ist „nein“

Begleiterkrankungen

Des Weiteren wurden verschiedene Begleiterkrankungen als mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Angiektasien im Dünndarm analysiert. Für alle Begleiterkrankungen war das Vorliegen der entsprechenden Krankheit mit einer Tendenz zu einem höheren Risiko für Angiektasien vergesellschaftet. So war bei Patienten mit Leberzirrhose das Risiko um 1,754 erhöht, mit $p=0,212$ allerdings nicht signifikant. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz war das Risiko für Angiektasien mit einem Odds Ratio von 1,707 ähnlich erhöht, in diesem Fall jedoch statistisch signifikant ($p=0,031$). Für Patienten mit Koronarer Herzkrankheit zeigte sich ein tendenziell 1,288-fach höheres Risiko. Ebenfalls eine geringe Risikoerhöhung von 1,123 konnte bei Patienten mit Aortenklappenstenose beobachtet werden. In beiden Fällen waren diese Risikoeinschätzungen mit $p=0,257$ bzw. $p=0,684$ nicht statistisch signifikant.

Medikamenteneinnahmen

Darüber hinaus waren Einflüsse verschiedener eingenommener Medikamente in Hinblick auf das Vorkommen von Angiektasien von Interesse. Hierfür wurde die Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel sowie nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAID) betrachtet. Ferner wurde die Bedeutung einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung und einer durchgeführten Vollantikoagulation analysiert. Patienten, die ASS einnahmen, zeigten bei einem Odds Ratio von 0,960 ein geringeres Risiko für Angiektasien als Patienten, welche kein ASS erhielten. Das Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p=0,862$). Bei Einnahme von Clopidogrel erhöhte sich das Risiko für Angiektasien des Dünndarms um 1,538 im Vergleich zur Nichteinnahme. Auch hier war die Einschätzung mit $p=0,156$ nicht signifikant. Ebenfalls keine Signifikanz der Risikoeinschätzung ließ sich für die doppelte Thrombozytenaggregationshemmung ermitteln ($p=0,711$), auch wenn sich das Risiko für Angiektasien bei Einnahme von 2 Medikamenten zur Hemmung der Thrombozytenaggregation um 1,142 leicht erhöhte. Die Einnahme von NSAID ging mit einer 1,325-fachen, jedoch nicht signifikanten Risikoerhöhung ($p=0,595$) einher. Mit einem Odds Ratio von 0,953 verringerte die Durchführung einer Vollantikoagulation mit Marcumar oder Heparin das Risiko Angiektasien im Dünndarm aufzuweisen. Auch diese Risikoeinschätzung war bei einem p-Wert von 0,851 nicht statistisch signifikant.

Bluttransfusion

Zuletzt wurde auch geschätzt, inwieweit Bluttransfusionen das Vorkommen von Angiektasien des Dünndarms beeinflussen. Dabei konnte festgestellt werden, dass bei einem Odds

Ratio von 0,873 die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) im Vergleich zu keinen transfundierten EK mit einem geringeren Risiko für Angiektasien einherging. Diese Einschätzung war allerdings mit $p=0,719$ nicht statistisch signifikant.

3.3.3 Multivariate Regressionsanalyse zu Prädiktoren für Angiektasien des Dünndarms

Für die multivariate Analyse wurden, im Gegensatz zur univariaten Analyse, verschiedene Merkmale gemeinsam betrachtet. Die einzelnen Merkmale wurden hierfür zur Risikoeinschätzung untereinander adjustiert. In die multivariate Analyse gingen dabei nur Variablen ein, deren Risiko in der univariaten Analyse als signifikant berechnet wurde. Für die Risikoeinschätzung zu Prädiktoren für Angiektasien des Dünndarms traf dies auf die Variablen „Alter“, „Blutungstyp“ und „Niereninsuffizienz“ zu (3.5). Die Ergebnisse der multivariate Risikoanalyse zum Vorkommen von Angiektasien sind in Tabelle 3.6 dargestellt.

Tabelle 3.6: Multivariate Risikoanalyse zu Prädiktoren für Angiektasien des Dünndarms

N=379	Odds Ratio	95%-KI	p-Wert
Alter > 65 Jahre	2,145	1,360-3,384	0,001
overt Blutung	1,892	1,220-2,935	0,004
Niereninsuffizienz	1,284	0,768-2,145	0,341

Auch im multivariaten Regressionsmodell hatten Patienten mit einem Alter über 65 Jahren ein vermehrtes Risiko Angiektasien aufzuweisen. Das Risiko war dabei um den Faktor 2,145 erhöht. Diese Risikoeinschätzung war statistisch signifikant ($p=0,001$). Als signifikanter Risikofaktor für Angiektasien konnten ebenso overt Blutungen ausgemacht werden. Hierfür wurde ein Odds Ratio von 1,892 sowie ein p-Wert von 0,004 berechnet. Auch bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz wurde ein 1,284-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Angiektasien ermittelt. In diesem Fall war die Risikoeinschätzung allerdings nicht signifikant ($p=0,341$).

4 Diskussion

4.1 Indikationen

Als Hauptindikation der Kapselendoskopie gilt die obscure gastrointestinale Blutung. Weitere Indikationen können Verdacht auf Morbus Crohn, therapierefraktäre Sprue, Dünndarmtumore sowie die Überwachung von Polyposis-Syndromen sein (Wang et al. 2013, 807, Nadler/Eliakim 2014, 87, May et al. 2010, 1385). Auch in der vorliegenden Arbeit wurde mit 78,9% der Untersuchungen eine Kapselendoskopie am häufigsten bei obscuren gastrointestinalen Blutungen veranlasst. Deutlich seltenere Indikationen waren Tumore (6,8%) und Polypen (6,2%). 4,5% der Kapseluntersuchungen wurden aufgrund unspezifischer gastrointestinaler Beschwerden durchgeführt. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) (2,8%) und Sprue (0,6%) waren ebenfalls nur selten Anlass einer Kapselendoskopie.

In einer groß angelegten Metaanalyse, die insgesamt 227 englischsprachige Originalartikel mit 22840 Kapselendoskopie-Untersuchungen berücksichtigt, identifizieren Liao et al. mit 66,0% ebenfalls die OGIB als häufigste Indikation einer Kapselendoskopie neben den weitaus selteneren Indikationen „klinische Beschwerden“ (10,6%), „Morbus Crohn“ (10,4%), „Sonstige“ (7%), „Neoplasien“ (3,5%), „Zöliakie“ (1,7%) und „gesunder Proband“ (0,8%) (Liao et al. 2010, 282). Wengleich sowohl in der vorliegenden Arbeit als auch in der Studie von Liao jeweils zwischen 7, teilweise ähnlichen Kategorien differenziert wird, so sind diese, abgesehen von der Indikation OGIB, zu unterschiedlich, um Vergleiche der einzelnen Prozentangaben vornehmen zu können. Auffällig war jedoch, dass in dieser Arbeit mit 78,9% Kapselendoskopien etwas häufiger als bei Liao et al. (66,0%) aufgrund einer OGIB veranlasst wurden. Ursache hierfür könnte der Umstand sein, dass in der vorliegenden Arbeit Untersuchungen mit mehreren Indikationsangaben aufgrund des Studienschwerpunkts eher der Kategorie OGIB zugeordnet wurden. Diese Vermutung wird dadurch gestützt, dass auch bei Goenka et al., welche sich in ihrer Studie ebenfalls auf die Kapselendoskopie bei Patienten mit obskurer gastrointestinaler Blutung fokussieren, die Indikation OGIB mit 76,2% aller Untersuchungen ähnlich häufig beschrieben wird (Goenka et al. 2011, 775).

4.2 Patientenbezogene Merkmale

Das mittlere Alter der Patienten dieser Studie lag bei 65 Jahren, ähnlich den Angaben vergleichbarer Studien (Shahidi et al. 2012, 1382, Carey et al. 2007, 91, Pennazio et al. 2004,

644). Männliche Patienten waren mit 56,8% im Gegensatz zu anderen Arbeiten etwas häufiger vertreten (Shahidi et al. 2012, 1382, Carey et al. 2007, 91). Zusätzlich zu diesen Charakteristika wurden auch klinische Merkmale wie Laborwerte, Begleiterkrankungen, Medikamenteneinnahmen und der Transfusionsbedarf erhoben. Die Datenerhebung war aufgrund des retrospektiven Studiendesigns jedoch mit Einschränkungen verbunden. So konnten die mittleren Werte für den niedrigsten Hämoglobinwert (9,71 g/dl) und die Thrombozytenzahl (265,75 G/l) nicht auf Grundlage aller Patienten berechnet werden, da in einigen Fällen keine oder unvollständige Laborwerte vorlagen. Bei einem Großteil der Patienten zeigte sich der niedrigste Hämoglobinwert im Aufnahmelabor. Dieses war jedoch nicht immer vorhanden. In Fällen mit fehlendem Aufnahmelabor musste daher der niedrigste Wert zu einem späteren Zeitpunkt vor Durchführung der Kapselendoskopie herangezogen werden, auch wenn der Wert bei Aufnahme eventuell noch geringer ausgefallen wäre. Dies könnte erklären, weshalb der mittlere niedrigste Hämoglobinwert dieser Arbeit im Vergleich zu den mittleren Werten von Lepileur (8,6 g/dl) und Zhang (8,73 g/dl) um etwa 1 g/dl höher ausfällt (Lepileur et al. 2012, 1377, Zhang et al. 2009, 5741).

Des Weiteren wurden 58,6% der Patienten mit Teerstuhl, Hämatochezie und Hämatemesis dem overten, sowie 41,4% ohne sichtbare Blutungszeichen dem okkulten Blutungstyp zugeordnet. Während in einer Arbeit von Pennazio ebenfalls für eine Mehrheit von 57% overte Blutungen beschrieben werden (Pennazio et al. 2004, 644), sind in einigen vergleichbaren Publikationen okkulte Blutungen häufiger (Lepileur et al. 2012, 1377, Carey et al. 2007, 91, Shahidi et al. 2012, 1382, Sidhu et al. 2009, 274). Die Blutungstypen overt und okkult wurden in der vorliegenden Arbeit zusätzlich in Unterformen gegliedert. Dabei waren Teerstuhl (50,7%) und Hämatochezie (43,3%) häufige, Teerstuhl gemeinsam mit Hämatochezie (5,0%) sowie Hämatemesis (1,0%) seltene Symptome der overten Blutung. Okkulte Blutungen gingen zumeist mit einem bekannten Eisenmangel (45,3%) einher. 31,6% der okkulten Blutungen äußerten sich durch einen Hämoglobinabfall, 23,1% in Form eines positiven Hämoculttests. Auch andere Studien unterscheiden overte bzw. okkulte Blutungen nach ähnlichen oder identischen Kriterien. Wie in dieser Arbeit konnten Lepileur und Redondo-Cerezo bei der Differenzierung overter Blutungen ebenfalls am häufigsten Teerstuhl beobachten (Lepileur et al. 2012, 1377, Redondo-Cerezo et al. 2007, 1377). Demgegenüber beschreibt Shahidi allerdings nicht einen Eisenmangel, sondern einen positiven Hämoculttest als häufigste Manifestation okkulten Blutungen (Shahidi et al. 2012, 1382). Anders als bei Betrachtung der Laborwerte lagen hinsichtlich des Blutungstyps für alle 512 Patienten mit Indikation OGIB Angaben vor. So konnten 300 Blutungen als overt und 212 als okkult eingeteilt werden. Diese Zuordnung beruht jedoch nur teilweise auf objektiv messbaren Werten. Während ein Eisenmangel ebenso wie okkultes Blut im Stuhl laborchemisch nachgewiesen werden kann, muss für klinische Symptome wie Teerstuhl und Hämatochezie häufig auf anamnestiche Patientenangaben zurückgegriffen werden. Auch in

dieser Arbeit wurden somit subjektive Merkmale mit Hilfe von Arztbriefen erhoben, welche aufgrund der retrospektiven Vorgehensweise nachträglich nicht mehr verifizierbar waren.

Als Begleiterkrankungen wurde am häufigsten eine Koronare Herzkrankheit (33,1%), gefolgt von Niereninsuffizienz (22,7%), Aortenklappenstenose (15,7%) und Leberzirrhose (5,3%) beschrieben. Auch hierbei konnte für die Datenerhebung zumeist nur auf Angaben in Arztbriefen zurückgegriffen werden. Andere Arbeiten, welche sich mit Prädiktoren für Dünndarmläsionen bei Patienten mit OGIB auseinandersetzen, berücksichtigen zusätzlich Hypertonie, Diabetes und Malignome ebenso wie pulmonale, rheumatologische und neurologische Erkrankungen (Sakai et al. 2013, 2, Shahidi et al. 2012, 1382, Sidhu et al. 2009, 274). Diese wurden in der vorliegenden Arbeit jedoch unter anderem aufgrund unzureichender Daten nicht einbezogen. Ferner muss davon ausgegangen werden, dass einige der beachteten Krankheiten auch bei Patienten ohne entsprechender Diagnose vorlagen und die realen Häufigkeiten deshalb noch höher ausfallen. Um beispielsweise korrekte Aussagen zum Vorliegen von Aortenklappenstenosen treffen zu können, hätten alle Patienten echokardiographisch untersucht werden müssen. Dieses Vorgehen ist allerdings nur bei prospektiven Studien möglich und reduziert somit die Aussagekraft dieser und anderer retrospektiver Arbeiten.

Des Weiteren wurden Angaben zur Medikamenteneinnahme ermittelt. Am häufigsten wurde dabei zum Zeitpunkt der Kapselendoskopie eine regelmäßige Einnahme von ASS beschrieben (30,6%). Demgegenüber erhielten nur 13,1% aller Patienten eine Thrombozytenaggregationshemmung mit Clopidogrel. Eine doppelte Thrombozytenaggregationshemmung wurde bei 8,8% durchgeführt. NSAID nahmen 4,5% der Patienten, wie auch in einer Studie von Shahidi (4,79%) (Shahidi et al. 2012, 1382), ein. 23,6% aller Patienten wurden vollantikoaguliert, wobei Marcumar (17,8%) wesentlich häufiger als Heparin (5,8%) zum Einsatz kam. Damit erhielten insgesamt deutlich mehr Patienten blutgerinnungshemmende Medikamente als in zwei vergleichbaren Studien (Sidhu et al. 2009, 274, Shahidi et al. 2012, 1382).

Zuletzt wurde als patientenbezogenes Merkmal auch der Bedarf an Bluttransfusionen analysiert. Die Recherche ob bzw. in welcher Anzahl Patienten Erythrozytenkonzentrate (EK) transfundiert bekommen hatten, gestaltete sich besonders schwierig, da häufig unzureichende Informationen vorhanden waren. Zu 45 Patienten konnten keine Angaben hinsichtlich ihres Transfusionsbedarfs erhoben werden. Unter den verbleibenden Patienten war für 37,9% (177/467) eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten dokumentiert. Während in einer anderen Arbeit ebenfalls nur 34% einen Transfusionsbedarf aufweisen (8% transfusionspflichtig, 26% bereits transfundiert) (Sidhu et al. 2009, 274), beschreiben weitere Studien bei etwa 70% aller Patienten Transfusionen und damit einen wesentlich höheren Bedarf (Carey et al. 2007, 90, Shahidi et al. 2012, 1382). Deutliche Unterschiede zeigten sich auch in Hinblick auf die Menge der transfundierten Erythrozytenkonzentrate. Mit 2 EK lag der Median dieser Arbeit noch unterhalb der Hälfte einer anderen Studie (4,63

EK) (Zhang et al. 2009, 5741). Wurden je nach Transfusionsmenge Gruppen zu 1-2 EK, 3-9 EK und mehr als 10 EK gebildet, so fiel auch hier auf, dass nur sehr wenige Patienten einen hohen Transfusionsbedarf aufwiesen. Während in der vorliegenden Arbeit nur 11,3% der Patienten 3-9 EK und gerade einmal 2,1% mehr als 10 EK erhielten, stellen diese Patienten bei Shahidi et al. einen Anteil von 28,59% bzw. 32,49% dar (Shahidi et al. 2012, 1382). Eine mögliche Erklärung für diese deutlichen Unterschiede kann darin gesehen werden, dass die Entscheidung zur Transfusion auf Grundlage des Gesundheitszustandes der Patienten sowie der fachlichen Einschätzung des behandelnden Arztes getroffen wird. Damit erfolgt die Entscheidung größtenteils subjektiv und unterliegt folglich keinen streng einheitlichen Kriterien.

4.3 Befundbezogene Merkmale

Ein kompletter Dünndarmtransit, für den das Kapselendoskop die Ileocecalklappe innerhalb des Aufzeichnungszeitraums passiert haben musste, wurde in 83,4% der Untersuchungen beobachtet. Dieses Ergebnis entspricht dem durchschnittlichen Wert von 83,6%, den Liao et al. bei Auswertung der vollständigen Untersuchungsdaten von 37 Studien zur Kapselendoskopie bei Indikation OGIB ermitteln konnten (Liao et al. 2010, 283-284). In der vorliegenden Arbeit wurde in 14,8% der Kapselendoskopien das Cecum innerhalb der Batterielaufzeit nicht erreicht. Obwohl davon ausgegangen werden kann, dass der komplette Dünndarm während einer Batteriedauer von 8 Stunden eingesehen werden kann (Wang et al. 2013, 807), berichten auch größere Studien vergleichbare Werte (15%, 17%) (Lepileur et al. 2012, 1378, Rondonotti et al. 2005, 716,). Ursache unvollständiger Aufzeichnungen ist häufig ein verlängerter Magentransit bei Motilitätsstörung. Aufgrund der verspäteten Pyloruspassage verkürzt sich die Aufnahmezeit im Dünndarm, wodurch eine vollständige Darstellung desselben verhindert wird (Carey et al. 2007, 94). Bei Patienten mit bekannter Gastroparese sollte daher die Videokapsel endoskopisch im Duodenum platziert werden, auch wenn dies keine vollständige Dünndarmuntersuchung garantiert (Hollerbach et al. 2003, 226, Gibbs/Bloomfeld 2012, 909). Auch wenn eine Gastroparese noch nicht vorbekannt ist, kann mit Hilfe des Real-Time-Viewers eine verlängerte Magenverweildauer frühzeitig detektiert und in einem solchen Fall die Kapsel mit einem Gastroskop ins Duodenum vorgeschoben werden (Höög et al. 2012, 2). Patienten mit verzögertem Dünndarmtransit könnten zudem von neueren Videokapseln mit verlängerter Batterielebensdauer profitieren (Wang et al. 2013, 805). Während die Kapselendoskope der ersten und zweiten Generation nur mit einer Batterielaufzeit von 8 Stunden ausgestattet waren, ermöglichen Videokapseln der dritten Generation mittlerweile Aufzeichnungen von bis zu 16 Stunden.

9 (1,8%) Kapselendoskopien waren aufgrund verschiedener Komplikationen nicht ausreichend auswertbar. In 3 dieser Fälle traten technische Defekte während der Untersuchung auf. Dies entspricht einem Anteil von 0,6% (3/512) bezogen auf alle durchgeführten Kapselendoskopien und ist damit dem Ergebnis einer vergleichbaren Studie von Lepileur et al. (0,8%) recht ähnlich (Lepileur et al. 2012, 1378). Auch eine schlechte Dünndarmreinigung wird als Risikofaktor für unvollständige Untersuchungen angesehen (Westerhof et al. 2009, 74). In der vorliegenden Arbeit wurde nur 1 Kapselendoskopie aufgrund zu schlechter Sicht im Dünndarm als nicht beurteilbar klassifiziert. Diese geringe Anzahl ist vermutlich dadurch begründet, dass Kapselendoskopien mit unzureichender Darmreinigung meistens Anlass für eine Wiederholung der Untersuchung waren. Da bei Mehrfachuntersuchungen aber jeweils nur die erste vollständige Untersuchung analysiert wurde, dürfte aufgrund dieser Vorselektion der Anteil sehr schlechter Darmreinigungen in Bezug auf die gesamte Fallzahl der Kapseluntersuchungen dieser Arbeit summa summarum höher ausfallen.

Als häufigste, wenn auch insgesamt seltene Komplikation der Kapselendoskopie wird die Kapselretention beschrieben. Diese verläuft zumeist asymptomatisch und kann durch dauerhafte Einnahme von NSAID, Strahlenenteritis, ausgeprägten Morbus Crohn oder einen vorausgegangenen bauchchirurgischen Eingriff begünstigt werden (Liao et al. 2010, 285, Cheifetz et al. 2006, 2218). In der Literatur variieren die Retentionsraten zwischen 0% und 13% und unterscheiden sich dabei vor allem in Abhängigkeit von der Indikationsstellung (Wang et al. 2013, 811). Meistens werden allerdings Raten von weniger als 2% beschrieben. Zwei neuere Studien zu 2300 bzw. 1000 Kapseluntersuchungen geben allgemeine Retentionsraten von 1,3% und 1,4% an (Höög et al. 2012, 1, Li et al. 2008, 174). Liao et al. ermitteln aus insgesamt 150 Studien ebenfalls eine für alle Indikationen gemeinsame Retentionsrate von 1,4%. Die Retentionsrate für die Indikation OGIB liegt bei 1,2% (Liao et al. 2010, 284) und ist damit vergleichbar mit der der vorliegenden Arbeit, für die bei 4 Retentionen eine Rate von 0,8% (4/512) berechnet wurde. Die retinierten Kapseln konnten überwiegend endoskopisch geborgen werden. In einem Fall war jedoch eine chirurgische Bergung mit Dünndarmsegmentresektion bei Retention der Kapsel im blind endenden Schenkel bei Dünndarmanastomose im Bereich des terminalen Ileums notwendig.

Für die diagnostische Ausbeute der Kapselendoskopie bei Patienten mit OGIB werden sehr unterschiedliche Werte von 30-80% angegeben (Esaki et al. 2010, 2294, Wang et al. 2013, 808). Diese Spannweite kann einerseits durch verschiedene klinische Merkmale, welche die Höhe der Ausbeute zu beeinflussen scheinen, erklärt werden (4.4). Andererseits ist es von Bedeutung unterschiedliche Definitionen, auf deren Basis die diagnostische Ausbeute ermittelt wird, zu beachten. Grundsätzlich wird die diagnostische Ausbeute als Anteil der Untersuchungen mit positivem Befund gegenüber allen Untersuchungen berechnet. Die Kriterien, wonach ein Befund als positiv gilt, werden jedoch nicht einheitlich gehandhabt (Liao et al. 2010, 281, Carey et al. 2007, 92)). Costamagna bewertet Befunde beispielsweise

nur dann als positiv, wenn diese die Symptome des Patienten und damit die Indikation der Kapselendoskopie eindeutig erklären können (Costamagna et al. 2002, 1000). Viele Studien zur Kapselendoskopie bei Patienten mit OGIB berücksichtigen ebenfalls nur für die Blutung klinisch signifikante Läsionen als positive Befunde. Allerdings stellt sich auch hierbei die Frage, welche Läsionen überhaupt als klinisch signifikant bezeichnet werden. Einen wichtigen Beitrag zur Klärung dieser Frage liefern Carey et al. in einer Arbeit von 2007. In der Kapselendoskopie gesichtete Läsionen werden darin nach strikten Kriterien als klinisch signifikant oder nicht signifikant definiert. Klinisch nicht signifikante Läsionen beinhalten rote und weiße Punkte, Erytheme sowie kleine Polypen. Beispiele für möglicherweise klinisch signifikante Läsionen sind Angiektasien, Tumore, aktive Blutungen, Blutkoagel und Mukosaeinrisse. Um tatsächlich als klinisch signifikant eingeordnet zu werden, müssen die Läsionen zusätzlich definitive oder wahrscheinliche Ursachen der OGIB sein (Carey et al. 2007, 90). Anhand dieser Kriterien errechnen Carey et al. eine diagnostische Ausbeute von 53% (Carey et al. 2007, 90). Dieses Ergebnis ähnelt der diagnostischen Ausbeute von 50%, die Sidhu et al. in einer Studie mit vergleichbaren Einschlussfaktoren ermitteln (Sidhu et al. 2009, 274). Auch aktuellere Arbeiten von Shahidi und Lepileur berücksichtigen neben Läsionen, welche als Blutungsquellen erachtet werden, nur noch in der Kapselendoskopie sichtbares Blut ohne erkennbare Läsion (Shahidi et al. 2012, 1382, Lepileur et al. 2012, 1377, Carey et al. 2007, 90, Sidhu et al. 2009, 274). Trotz vergleichbarer Kriterien fällt Lepileurs diagnostische Ausbeute mit 64% deutlich höher als bei Shahidi aus (42%) und entspricht damit eher den Ergebnissen zweier Metaanalysen (Lepileur et al. 2012, 1378, Shahidi et al. 2012, 1383). Während Liao et al. aus 84 Studien einen durchschnittlichen Wert von 60,5% bei Indikation OGIB berechnen, liegt die mittlere diagnostische Ausbeute von 10 Studien bei Raju et al. bei 63% (Liao et al. 2010, 282, Raju et al. 2007, 1703-1704). In dieser Arbeit fiel die diagnostische Ausbeute mit 72,1% noch höher aus. Grund hierfür könnte sein, dass alle in der Kapselendoskopie gesichteten Pathologien als positive Befunde gewertet wurden. Folglich wurden, im Gegensatz zu Arbeiten, welche nur für die OGIB klinisch relevante Läsionen berücksichtigen, auch Veränderungen wie rote Punkte oder kleine Polypen in die Detektionsrate mit einbezogen. Auch wenn ein Großteil der Studien die diagnostische Ausbeute bei Indikation OGIB nur aufgrund klinisch signifikanter Befunde berechnet, unterscheiden sich die Vorgehensweisen zur Bestimmung dieser dennoch deutlich (Turenhout et al. 2010, 142, Sakai et al. 2013, 2, Carey et al. 2007, 90, Shahidi et al. 2012, 1382, Lepileur et al. 2012, 1377). Um zukünftig transparentere Interpretationen und korrekte Vergleiche der Detektionsraten vornehmen zu können, ist daher eine einheitliche Definition positiver Befunde zwingend notwendig.

Das Kapselendoskop, welches in dieser Arbeit verwendet wurde, ist in erster Linie zur Visualisierung des Dünndarms entwickelt worden. Alle Patienten, bei denen die Kapselendoskopie aufgrund einer OGIB veranlasst wurde, hatten zuvor eine ÖGD und Koloskopie

mit jeweils negativem Ergebnis erhalten. Dennoch zeigten sich in 5,1% (19/369) der Kapseluntersuchungen mit positivem Befund Blutungsereignisse ausschließlich außerhalb des Dünndarms. Bei 10 Untersuchungen (2,7%) konnten Blutungen im Magen, bei 9 (2,4%) Blutungen im Kolon beobachtet werden. Auch andere Studien ermitteln im Rahmen der Kapselendoskopie in 2,8% (Kitiyakara/Selby 2005, 234) und 4,7% (Sidhu et al. 2006, 375) verdächtige Blutungsquellen in Reichweite der ÖGD. Häufige Beispiele übersehener Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt sind dabei unter anderem Cameron-Erosionen, peptische Ulcera, Angiektasien, Dieulafoy-Läsionen sowie GAVE (Fisher et al. 2010, 472). Obwohl bei der Kapselendoskopie der Großteil auffälliger Befunde im Dünndarm verzeichnet wird, werden insgesamt in bis zu 10-13% pathologische Läsionen in Magen und Kolon gefunden (Carey et al. 2007, 94, Sidhu et al. 2009, 274, Lepileur et al. 2012, 1378, Turenhout et al. 2010, 143). Diese Werte unterstreichen die Bedeutung sorgfältiger Voruntersuchungen durch ÖGD und Koloskopie. Die Empfehlung im Fall negativer Ergebnisse eine Wiederholung von ÖGD und Koloskopie vor Durchführung der Kapselendoskopie zu veranlassen, wird allerdings konträr diskutiert. Einige Studien geben den diagnostischen Nutzen wiederholter Standard-Endoskopien als gering bzw. nicht signifikant an (Gilbert et al. 2008, 1806, Selby 2004, 786). Andere empfehlen eine Wiederholung bei mangelnder Qualität der Voruntersuchungen, weitere wenn die klinische Symptomatik trotz negativer Befunde eine Läsion im oberen bzw. unteren Gastrointestinaltrakt nahe legt (Lepileur et al. 2012, 1379, Fisher et al. 2010, 477, Raju et al. 2007, 1700). Eine Wiederholung von ÖGD und Koloskopie sollte daher individuell erwogen werden.

In dieser Arbeit zeigten sich in der Kapselendoskopie bei Patienten mit OGIB Angiektasien als häufigste Diagnose (43,7%). Sogenannte Punkte oder „red spots“ wurden bei 30,3% der Untersuchungen detektiert, gefolgt von Erosionen (9,4%), Blut ohne Läsion (7,1%), Tumoren (3,1%) und Ulcera (2,3%). Varizen, Polypen und Divertikel traten jeweils nur in etwas mehr als einem Prozent der Fälle auf. Auch in den meisten anderen Studien zur Kapselendoskopie bei Patienten mit OGIB stellen Angiektasien die häufigste Diagnose dar (Lepileur et al. 2012, 1377, Sidhu et al. 2009, 274, Turenhout et al. 2010, 144, Carey et al. 2007, 93). In der großen Metaanalyse von Liao et al., welche 64 Studien mit 4828 Untersuchungen einschließt, wurden Angiektasien mit einem Anteil von 50% am häufigsten, gefolgt von Ulcera (26,8%) und Neoplasien (8,8%) diagnostiziert (Liao et al. 2010, 282-283). Die Ursachen obskurer gastrointestinaler Blutungen scheinen sich jedoch regional zu unterscheiden (Tae/Shim 2014, 409). Während in der westlichen Bevölkerung Angiektasien die häufigste Ursache darstellen, ermitteln Studien aus Südkorea, Indien und Japan Erosionen und Ulcera als vorherrschende Läsionen (Min et al. 2014, 61, Goenka et al. 2011, 774, Sakai et al. 2013, 3). Obwohl bezüglich der Häufigkeitsverteilung verschiedener Diagnosen Tendenzen erkennbar sind, können diese nicht exakt miteinander verglichen werden. Grund ist, wie schon bei der Berechnung der diagnostischen Ausbeute, das Fehlen einheitlicher Definitionen. Ferner

beruhen die Prozentangaben zu den verschiedenen Diagnosen je nach Studie auf ganz unterschiedlichen Grundlagen. Während einige Werte auf Basis aller Kapseluntersuchungen berechnet werden, beziehen sich andere Häufigkeitsangaben nur auf die Gesamtheit positiver Befunde (Sakai et al. 2013, 3, Lepileur et al. 2012, 1377, Liao et al. 2010, 282, Turenhout et al. 2010, 143-144). Ebenso gilt es zu differenzieren, ob nur positive Befunde im Dünndarm oder auch solche in Magen und Kolon einbezogen werden (Turenhout et al. 2010, 144, Carey et al. 2007, 93). Darüber hinaus variieren die Diagnosekategorien. In Übereinstimmung mit dieser Arbeit werden als Diagnosen zumeist „Angiektasien“, „Erosionen“, „Ulcera“, „Blut“ und „Tumore“ angegeben. Varizen, Polypen und Divertikel stellen nur selten eigenständige Diagnosekategorien dar und werden oftmals als vaskuläre Läsionen (Varizen) oder Tumore bzw. Raumforderungen (Polypen) mit einbezogen (Lepileur et al. 2012, 1377, Sakai et al. 2013, 3-4). Manche Studien gehen jedoch auch noch genauer vor und unterscheiden bei erosiven und ulzerierenden Läsionen beispielsweise zwischen den Kategorien „Morbus Crohn“, „Zöliakie“ und „Ulcera im Dünndarm“ (Sidhu et al. 2009, 275). Des Weiteren werden im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit Erosionen und Ulcera häufig in einer gemeinsamen Kategorie zusammengefasst, was den Vergleich zusätzlich erschwert. Werden Erosionen und Ulcera in Anlehnung an dieses Vorgehen als gemeinsame Diagnose gewertet und Punkte als nicht-signifikante Läsionen ausgeschlossen, so stellen auch in dieser Arbeit Erosionen/Ulcera nach Angiektasien die zweithäufigste Diagnose dar. Dieses Ergebnis stimmt mit Liaos Angaben zur westlichen Population überein (Liao et al. 2010, 283). Abgesehen von Angiektasien und Erosionen/Ulcera sind Tumore, Raumforderungen bzw. Neoplasien und Blut ohne erkennbare Läsion in der Literatur häufig beschriebene Diagnosen. Einige Studien ermitteln dabei ebenso wie diese Arbeit „Blut“ als dritthäufigste Diagnose und erwähnen Tumore an vierter Stelle (Lepileur et al. 2012, 1377, Shahidi et al. 2012, 1383). Andere Arbeiten gelangen zu einer umgekehrten Reihenfolge (Liao et al. 2010, 282).

4.4 Prädiktoren für pathologische Dünndarmbefunde

Innerhalb der letzten 10 Jahre haben sich bereits einige Studien mit Prädiktoren für positive Dünndarmbefunde in der Kapselendoskopie bei Patienten mit OGIB auseinander gesetzt. Viele dieser Arbeiten beziehen sich allerdings nur auf geringe Fallzahlen oder berücksichtigen abgesehen vom Blutungstyp (overt/okkult) nur wenige klinische Merkmale (Pennazio et al. 2004, 643, Selby 2004, 782, May et al. 2005, 684, Carey et al. 2007, 89, Turenhout et al. 2010, 141, Goenka et al. 2011, 774, Esaki et al. 2010, 2294). Studien, welche große Patientenkollektive bezüglich verschiedener Faktoren wie Laborwerte, Begleiterkrankungen und Medikamenteneinnahmen analysieren sind selten und unterscheiden sich in Hinblick

auf die untersuchten Merkmale und Vorgehensweisen (Sidhu et al. 2009, 273, Lepileur et al. 2012, 1376, Shahidi et al. 2012, 1381, Sakai et al. 2013, 1). In der vorliegenden Arbeit wurde eine Vielzahl vermuteter prädiktiver Faktoren untersucht. Dabei wurden vor allem solche Charakteristika betrachtet, welche als mögliche Prädiktoren mit klinischer Relevanz eingeschätzt wurden.

In der univariaten Regressionsanalyse konnte ein erhöhtes Lebensalter als signifikanter Risikofaktor für das Auftreten pathologischer Befunde identifiziert ($OR=1,879$, $p=0,001$) und im multivariaten Modell bestätigt werden ($OR=1,855$, $p=0,001$). Dieses Ergebnis, zu dem auch andere Studien kommen, kann im Wesentlichen durch das mit zunehmendem Alter gehäufte Auftreten von Angiektasien erklärt werden, welche auch in dieser Arbeit den häufigsten Befund darstellen (Lepileur et al. 2012, 1379, Carey et al. 2007, 91-92, Sidhu et al. 2009, 273). Bezüglich des Merkmals „Geschlecht“ variieren die Angaben in der Literatur. Während in dieser Arbeit Männer mit einem Odds Ratio von 0,947 im Vergleich zu Frauen ein tendenziell geringeres Risiko für Pathologien aufwiesen, zeigten männliche Patienten in einer Studie von Robinson et al. häufiger auffällige Befunde in der Kapselendoskopie (Robinson et al. 2011, 1061). Weitere Studien, welche das weibliche Geschlecht als möglichen Prädiktor untersuchen, kommen ebenfalls zu unterschiedlichen Ergebnissen (Carey et al. 2007, 91-92, Shahidi et al. 2012, 1383-1384). Wie auch in der vorliegenden Arbeit wird der Einfluss des Geschlechts jedoch in keiner dieser Studien als statistisch signifikant eingeschätzt. Eine Ausnahme hierzu bildet eine einzige Studie, die ein weibliches Geschlecht als signifikanten Faktor für das Vorkommen negativer Kapselbefunde ermittelt (Lepileur et al. 2012, 1379). Als Erklärungsansatz für dieses Ergebnis ziehen Lepileur et al. chronische Blutverluste im Rahmen gynäkologischer Krankheitsbilder in Betracht und empfehlen daher für Patientinnen mit okkulten OGIB bei isolierter Eisenmangelanämie und negativer Kapselendoskopie eine frühzeitige gynäkologische Abklärung (Lepileur et al. 2012, 1379).

Auch ein mittlerer niedrigster Hämoglobinwert von weniger als 8 g/dl wurde als möglicher Risikofaktor für pathologische Dünndarmläsionen analysiert, war jedoch übereinstimmend mit anderen Arbeiten bei einem p-Wert von 0,518 als nicht-signifikant zu bewerten (Esaki et al. 2010, 2297, Lepileur et al. 2012, 1379). Esaki et al. vermuten als Ursache der fehlenden Assoziation zwischen niedrigem Hb-Wert und positiven Kapselbefunden ein insgesamt sehr niedriges Hämoglobinlevel in ihrer Arbeit, welches sie auf die hohe Prävalenz von Leberzirrhose und Niereninsuffizienz in ihrem Patientenkollektiv zurückführen (Esaki et al. 2010, 2298).

Patienten, welche eine Thrombozytenzahl von weniger als 150 G/l aufwiesen, zeigten bei einem Odds Ratio von 1,261 tendenziell häufiger pathologische Befunde. Dieser potenzielle Risikofaktor, der in anderen Studien bisher nicht berücksichtigt wurde, war allerdings nicht signifikant.

In der Literatur herrscht Unstimmigkeit bezüglich der Frage, ob die Art der Manifestation einer OGIB als Prädiktor für positive Befunde in der Kapselendoskopie herangezogen werden kann. In dieser Arbeit wurde das Risiko pathologischer Läsionen für Patienten mit overtem Blutungstyp in der univariaten Regressionsanalyse 1,752-fach und im multivariaten Modell 1,727-fach höher eingeschätzt. In beiden Fällen waren die Risikoerhöhungen mit $p=0,003$ und $p=0,004$ statistisch signifikant. Dieses klinisch bedeutsame Ergebnis wird von einigen anderen Arbeiten bestätigt. Pennazio et al. stellten dabei als erste fest, dass Patienten mit anhaltender overter Blutung im Vergleich zu Patienten mit okkultem Blutungstyp mit höherer Wahrscheinlichkeit positive Kapseluntersuchungen aufweisen (Pennazio et al. 2004, 643). Auch aktuellere Studien ermitteln signifikant mehr definitive Läsionen bzw. eine signifikant höhere diagnostische Ausbeute bei Patienten mit obskur-overter Blutung (Goenka et al. 2011, 777, Carey et al. 2007, 89). Turenhout et al. konstatieren für Patienten mit overter Blutungsmanifestation ebenfalls eine höhere Ausbeute gegenüber Patienten mit Eisenmangelanämie (58% vs. 44%) (Turenhout et al. 2010, 144). Wie in der vorliegenden Arbeit analysieren auch Lepileur et al. den Blutungstyp als Risikofaktor in einem logistischen Regressionsmodell und identifizieren dabei overte Blutungen in der Anamnese als stärksten Prädiktor für pathologische Dünndarmbefunde (Lepileur et al. 2012, 1378-1379). Dem stehen jedoch auch einige Studien gegenüber, die keine signifikante Korrelation zwischen Blutungstyp und positivem Kapselbefund feststellen können (Selby 2004, 782, Redondo-Cerezo et al. 2007, 1378, Sidhu et al. 2009, 274, Shahidi et al. 2012, 1384). Des Weiteren scheint es wichtig bei overten Blutungen zwischen anhaltenden und vorausgegangenen Blutungen zu differenzieren. Arbeiten, die eine solche Unterscheidung vornehmen, ermitteln signifikant höhere Ausbeuten bei Patienten mit anhaltender Blutung (Pennazio et al. 2004, 643, Carey et al. 2007, 91, Goenka et al. 2011, 776). Im Rahmen vorausgegangener Blutungen scheint vor allem das Zeitintervall zwischen Blutungsereignis und Kapseluntersuchung den Anteil positiver Befunde zu beeinflussen. Bisherige Studien beschreiben den optimalen Zeitraum für die Kapselendoskopie bei Patienten mit overter OGIB innerhalb weniger Tage bis maximal 2 Wochen nach Blutungsmanifestation (Pennazio et al. 2004, 647, Bresci et al. 2005, 256, Esaki et al. 2010, 2294, Singh et al. 2013, 761). Notfallmäßig veranlasste Kapselendoskopien bei schweren GI-Blutungen gehen ebenfalls mit hohen Detektionsraten einher (Schlag et al. 2014, 1, Lecleire et al. 2012, 337). Dabei ist nicht nur der Zeitpunkt, sondern auch der Schweregrad der Blutung relevant (Parikh et al. 2011, 357, Zhang et al. 2009, 5742). Im Allgemeinen scheint die diagnostische Ausbeute umso besser, je intensiver sich die Blutung darstellt und je frühzeitiger die Kapseluntersuchung durchgeführt wird (May et al. 2010, 1389). Als Einschränkung dieser Arbeit ist zu erwähnen, dass Persistenz und Schweregrad overter Blutungen ebenso wenig wie der Zeitpunkt der Kapselendoskopie als Prädiktoren für auffällige Befunde analysiert wurden. Grund hierfür war ein Mangel an entsprechenden Daten.

Verschiedene Begleiterkrankungen stehen im Verdacht, mit einer erhöhten Rate pathologischer Dünndarmveränderungen assoziiert zu sein. In dieser Arbeit wurden daher Erkrankungen wie Leberzirrhose, Niereninsuffizienz, Koronare Herzkrankheit und Aortenklappenstenose als mögliche Prädiktoren untersucht. Einige Studien diagnostizieren bei Patienten mit Leberzirrhose signifikant häufiger Mukosaveränderungen wie Angiektasien, Punkte oder Varizen in der Kapselendoskopie (Palma et al. 2005, 529) und ermitteln einen Child-Pugh-Score B, Aszites, sowie das Vorliegen einer portalen hypertensiven Gastropathie als Risikofaktoren für ein vermehrtes Auftreten von Dünndarmläsionen (Aoyama et al. 2013, 1390). Während Sidhu et al. eine Leberzirrhose sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten Regressionsanalyse mit einer signifikant höheren Kapselausbeute in Verbindung bringen (Sidhu et al. 2009, 275), zeigten Patienten mit Leberzirrhose in der vorliegenden Arbeit zwar ein 1,387-fach erhöhtes, allerdings nicht signifikantes Risiko für Dünndarmpathologien. Auch andere Studien können keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Leberzirrhose und einer höheren Anzahl definitiv pathologischer Kapselbefunde feststellen (Robinson et al. 2011, 1065, Esaki et al. 2010, 2297). Patienten mit Niereninsuffizienz zeigten in dieser Arbeit eine Tendenz häufiger Dünndarmveränderungen aufzuweisen (OR=1,450). Ebenso bestand bei Patienten mit vorbekannter Aortenklappenstenose eine minimale tendenzielle Risikoerhöhung (OR=1,069). Diese war jedoch mit $p=0,793$, wie auch die Risikoeinschätzung im Fall einer Niereninsuffizienz ($p=0,101$), nicht statistisch signifikant. Eine Vielzahl an Studien setzt sich mit der Bedeutung von Niereninsuffizienz und Aortenklappenstenose im Rahmen gastrointestinaler Blutungen auseinander (Karagiannis et al. 2006, 5182, King et al. 1987, 514, Pate/Mulligan 2004, 701). Da die meisten Publikationen jedoch einen besonderen Zusammenhang beider Begleiterkrankungen mit Angiektasien vermuten, werden diese im Kapitel „Prädiktoren für Angiektasien des Dünndarms“ (4.6) ausführlicher diskutiert. Wie bereits bei den anderen untersuchten Begleiterkrankungen, zeigten auch Patienten mit Koronarer Herzkrankheit ein nicht-signifikant erhöhtes Risiko für pathologische Dünndarmläsionen (OR=1,313, $p=0,168$). Im Gegensatz zu dieser Arbeit identifizieren Sidhu et al. im univariaten Regressionsmodell neben renalen auch kardiovaskuläre Begleiterkrankungen als signifikante Risikofaktoren (Sidhu et al. 2009, 275). Diese Risikoeinschätzungen können in der multivariaten Analyse allerdings nicht bestätigt werden. Eine weitere Studie untersucht neben dem möglichen Prädiktor „Koronare Herzkrankheit“ auch Patienten mit Herzklappenerkrankung, Kardiomyopathie, angeborenem Herzfehler und kardialer Arrhythmie bezüglich des Auftretens definitiver Pathologien im Dünndarm, berechnet bei geringen Fallzahlen aber keine signifikanten Unterschiede (Robinson et al. 2011, 1065).

Des Weiteren wurde auch der Einfluss verschiedener Medikamenteneinnahmen untersucht. Während sowohl der regelmäßige Gebrauch von ASS als auch von Clopidogrel mit einem tendenziell höheren Risiko für positive Kapselbefunde einherging (OR=1,100 bzw. OR=1,263),

zeigte sich im Rahmen einer doppelten Thrombozytenaggregationshemmung eine geringe Tendenz zur Risikoreduktion (OR=0,909). Die größte Wahrscheinlichkeit Dünndarmpathologien aufzuweisen, konnte bei Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika beobachtet werden (OR=1,465). Es darf gemutmaßt werden, dass die Einnahme von Antikoagulantien das Blutungspotential erhöht und auf diese Weise die Diagnostik von Dünndarmläsionen in der Kapselendoskopie erleichtert. So existieren einzelne Fallberichte, in denen mit Hilfe von Antikoagulantien eine Blutung während der Kapselendoskopie provoziert und dadurch eine verbesserte Sensitivität erreicht wurde (Rieder et al. 2006, 526). Eine weitere Arbeit ermittelt eine Antikoagulation mit Warfarin als signifikanten Prädiktor für pathologische Dünndarmbefunde und stellt bei diesen Patienten am häufigsten Angiektasien fest (Sidhu et al. 2009, 275). In der vorliegenden Arbeit sowie in mehreren vorausgegangenen Studien hingegen wiesen Patienten, welche eine Antikoagulation mit Heparin oder Marcumar erhielten, ein tendenziell geringeres Risiko für signifikante Veränderungen auf (OR=0,919). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte ein unter Antikoagulation erhöhtes Risiko für diffuse Schleimhautblutungen sein, welche ohne Identifikation einer umschriebenen Blutungsquelle als nicht-signifikante Läsionen gewertet werden. Alle erwähnten Risikoeinschätzungen waren jedoch, wie auch in anderen Studien mit Untersuchungen zu vergleichbaren Medikamenteneinnahmen, nicht statistisch signifikant (Lepileur et al. 2012, 1377-1378, Shahidi et al. 2012, 1383). Obwohl die vorliegende Arbeit eine Einnahme von NSAID nicht als signifikanten Risikofaktor für pathologische Dünndarmbefunde identifiziert, werden im Allgemeinen bei chronischem NSAID-Gebrauch gehäuft Läsionen der Dünndarmmukosa beschrieben (Graham et al. 2005, 55, Goldstein et al. 2005, 133, Maiden et al. 2005, 1172). Auch bei Shahidi et al. manifestiert sich eine Medikation mit NSAID nicht als Risikofaktor. Allerdings finden sich dort bei 3 Patienten, die eine chronische Einnahme verneint hatten, klassische Befunde NSAID-induzierter Pathologien in der Kapselendoskopie (Shahidi et al. 2012, 1384). Dieses Ergebnis legt nahe, dass die fehlende Korrelation zwischen NSAID-Gebrauch und positiven Befunden durchaus einer inkorrekten oder verschwiegenen Medikamentenanamnese geschuldet sein könnte. Auch diese Arbeit stützt sich bezüglich der Medikamenteneinnahmen teilweise auf Patientenangaben, welche nicht objektiviert werden konnten. Zudem war es nicht möglich für alle Patienten vollständige Daten zur Medikation zu erheben, was ebenfalls die Aussagekraft der Risikoanalysen einschränkt.

Zuletzt wurde auch der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten als möglicher Prädiktor für pathologische Dünndarmbefunde betrachtet. Dabei zeigten Patienten, die eine Transfusion erhielten, ein um 1,248 erhöhtes Risiko für Läsionen, welches jedoch nicht signifikant war ($p=0,258$). In der Literatur wird der Einfluss des Transfusionsbedarfs kontrovers diskutiert. Einige Arbeiten berechnen eine höhere diagnostische Ausbeute bei Patienten, welche Erythrozytenkonzentrate erhalten und identifizieren einen erhöhten Transfusionsbedarf von mehr als 3 EK sowohl in der univariaten als auch multivariaten Regressionsanalyse als

signifikanten Risikofaktor für Dünndarmpathologien (Turenhout et al. 2010, 144, Sidhu et al. 2007, 1329, Shahidi et al. 2012, 1384). Auch Estévez et al. erreichen die höchste Anzahl signifikanter Kapselbefunde bei Patienten, welche im Rahmen einer overtren Blutung Transfusionen erhalten haben (Estevez et al. 2006, 881). Passend hierzu ermittelt eine weitere Studie einen deutlichen Hb-Abfall von mehr als 5 g/dl (Transfusionsindikation) als stärkste signifikante Einflussgröße auf die Kapselausbeute bei Patienten mit overter OGIB (Esaki et al. 2010, 2298). Gleichwohl können andere Studien bezüglich des Transfusionsbedarfs keine signifikanten Unterschiede in der Kapselausbeute feststellen oder eine Transfusionspflicht nur im univariaten Regressionsmodell als signifikanten Prädiktor für Dünndarmpathologien ermitteln, nicht aber in der multivariaten Analyse als solchen bestätigen (Selby 2004, 785, Sidhu et al. 2009, 275). Ein Erklärungsansatz für die Inkongruenz der Ergebnisse könnte sein, dass die Indikation zur Bluttransfusion weitgehend auf Grundlage des Gesundheitszustands des Patienten und der ärztlichen Einschätzung gestellt wird. Um den prädiktiven Einfluss von Transfusionen auf die Höhe pathologischer Kapselbefunde zu untersuchen, wäre es daher sinnvoll sich künftig auf objektivierbare Kriterien zu stützen. In dieser Arbeit stellt die Notwendigkeit von Bluttransfusionen keinen Risikofaktor dar. Dieses Ergebnis ist aufgrund der unvollständigen Datenerhebung (4.2) jedoch nur eingeschränkt verwertbar. Letztendlich sollte in jedem Fall berücksichtigt werden, dass der Transfusionsbedarf der Patienten ein Hinweis auf anhaltende oder schwere GI-Blutungen sein kann, welche bereits als Risikofaktoren diskutiert wurden.

4.5 Angiektasien

Angiektasien stellen mit 30-50% die häufigste Ursache obskurer gastrointestinaler Blutungen in der westlichen Bevölkerung dar und konnten auch in dieser Arbeit bei 43,7% der Patienten mit OGIB festgestellt werden (Maieron et al. 2004, 864, Foutch 1993, 807). Früher wurden Angiektasien als mögliche Blutungsquellen überwiegend dem Kolon zugeschrieben. Dank verbesserter Dünndarmdiagnostik durch Kapselendoskopie und Ballonenteroskopie finden mittlerweile auch Angiektasien des Dünndarms zunehmend Beachtung. Mit Hilfe der Kapselendoskopie können wichtige Aussagen über Anzahl, Größe und Lokalisation von Angiektasien im Dünndarm getroffen und somit therapeutische Interventionen entsprechend angepasst werden. In dieser Arbeit wiesen 31,6% der 484 Patienten mit mittlerer GI-Blutung Angiektasien des Dünndarms als Hauptdiagnose auf, wobei bei 43,1% der Patienten nur eine einzige Angiektasie gesichtet und bei 56,9% Angiektasien des Dünndarm multipel in Erscheinung traten. Angiektasien können prinzipiell in allen Abschnitten des Gastrointestinaltrakts lokalisiert sein. Zumeist werden sie im Bereich des Kolons beschrieben und kommen nur in etwa 15% der Fälle im Dünndarm vor (Meyer et al. 1981, 36, Dray et al. 2011, 515). Werden nur Angiektasien des Dünndarms betrachtet, so präsentiert sich die Mehrheit in

proximalen Dünndarmanteilen und dabei besonders häufig im Jejunum (Sidhu et al. 2009, 274, Selby 2004, 783, DeBenedet et al. 2011, 1778, Meyer et al. 1981, 36). Allerdings scheint die Häufigkeitsverteilung von Angiektasien im Dünndarm je nach Population zu variieren. Während in der westlichen Bevölkerung Angiektasien vorwiegend im proximalen Dünndarm zur Darstellung kommen, weisen Angiektasien bei Patienten östlicher Herkunft eine ähnliche Verteilung zwischen proximalen und distalen Abschnitten auf (Sun et al. 2006, 2013, Okazaki et al. 2009, 553). Die Ursache der unterschiedlichen Verteilungsmuster ist dabei noch unbekannt. Übereinstimmend mit Ergebnissen zur westlichen Population befanden sich Angiektasien in dieser Arbeit hauptsächlich in proximalen Dünndarmanteilen: In 56,6% der Kapseluntersuchungen zeigten sich Angiektasien vorwiegend im oberen, in 25,7% im mittleren, sowie in 17,8% im unteren Dünndarmdrittel. Auch Sidhu et al. identifizieren mit 49% Angiektasien größtenteils im proximalen Dünndarmabschnitt innerhalb einer Stunde nach Pyloruspassage. Weitere Befunde werden mit jeweils 20% mittleren und distalen Dünndarmsegmenten zugeordnet (Sidhu et al. 2009, 274-275). Ein genauer Vergleich der Prozentangaben verschiedener Studien wird jedoch aufgrund unterschiedlicher Vorgehensweisen erschwert. Während sich einige Publikationen ebenfalls nur auf Angiektasien des Dünndarms beschränken, berücksichtigen andere Angiektasien im gesamten Gastrointestinaltrakt (DeBenedet et al. 2011, 1779, Bollinger et al. 2012, 6237, Meyer et al. 1981, 36). Zudem unterscheiden manche Studien zwischen einer Lokalisation in Jejunum mit/ohne Duodenum und Ileum oder nehmen, wie diese Arbeit, eine Unterteilung in oberes, mittleres, unteres Dünndarmdrittel bzw. proximale, mittlere und distale Dünndarmanteile vor.

In der vorliegenden Arbeit, welche 153 Patienten mit Angiektasien einschloss, wurde des Weiteren ein solitäres bzw. multiples Erscheinungsbild innerhalb der verschiedenen Dünndarmabschnitte analysiert. Hierbei zeigte sich ein solitäres Auftreten vor allem bei Angiektasien des mittleren Dünndarmdrittels (64,1%). Auch Angiektasien im unteren Dünndarm kamen mit 51,9% überwiegend einzeln zur Darstellung. Die wenigsten solitären Angiektasien ließen sich im oberen Drittel identifizieren. Gefäßveränderungen mit vorherrschender Lokalisation in diesem Abschnitt traten mit 56,6% hauptsächlich multipel in Erscheinung. Die Unterschiede zwischen den Gruppen oberes, mittleres und unteres Dünndarmdrittel waren dabei bezüglich des Erscheinungsbilds statistisch signifikant ($p=0,002$).

Dieses Ergebnis ist in Übereinstimmung mit der Erkenntnis zu sehen, dass Angiektasien in der westlichen Population innerhalb des Dünndarms mehrheitlich im proximalen Anteil vorkommen. Dabei scheint dieser Abschnitt nicht nur im Vergleich zu anderen Dünndarmanteilen häufiger betroffen zu sein, sondern auch innerhalb dieses Segments mehr Angiektasien aufzuweisen. Neben Anzahl und Lokalisation scheint auch die Größe der Angiektasien die klinische Symptomatik und das therapeutische Prozedere zu beeinflussen. Redondo-Cerezo et al. erheben im Zusammenhang mit Angiektasien von mehr als einem Zentimeter Größe niedrigere Hb-Werte sowie einen erhöhten Transfusionsbedarf. Dies führt

vermehrt zu therapeutischen Interventionen, wodurch größere Angiektasien letztendlich paradoxerweise mit weniger Rezidivblutungen einhergehen (Redondo-Cerezo et al. 2008, 205). Die Kapseldatenbank, auf der diese Arbeit basiert, enthält auch Angaben zur Größe der einzelnen Angiektasien.

4.6 Prädiktoren für Angiektasien des Dünndarms

Obwohl durch die Weiterentwicklung endoskopischer Verfahren vermehrt Informationen zu Angiektasien, auch speziell zu denen des Dünndarms, vorliegen, hat sich dies bisher kaum auf Therapie und Untersuchungsalgorithmen ausgewirkt. Eine Ursache hierfür ist das noch immer mangelhafte Verständnis der Pathophysiologie dieser Gefäßveränderungen. Die Ermittlung klinischer Merkmale, welche mit Angiektasien assoziiert sind, könnte diesbezüglich zu neuen Erkenntnissen führen. Bislang existieren jedoch kaum Studien, die sich mit klinischen Merkmalen bei Patienten mit Angiektasien auseinandersetzen. Die Ergebnisse der bisherigen Arbeiten basieren zudem größtenteils nur auf kleinen Patientenkollektiven und Fallberichten. Des Weiteren wurde nur in zwei Studien der Fokus auf Angiektasien des Dünndarms und die damit verbundenen klinischen Merkmale gerichtet (Holleran et al. 2013, 433, DeBenedet et al. 2011, 1776). Eine Berechnung möglicher Risikofaktoren für das Auftreten von Angiektasien des gesamten Dünndarms bei Patienten mit mittlerer GI-Blutung mittels logistischer Regressionsanalysen wurde erstmalig in der vorliegenden Arbeit durchgeführt.

Als einer der wenigen bekannten Risikofaktoren für das Auftreten von Angiektasien gilt ein höheres Lebensalter. Schon Kheterpal et al. beschrieben 1991 ein gehäuftes Vorkommen von Angiektasien bei Patienten im Alter von 60 bis 69 Jahren (Kheterpal 1991, 615). In der vorliegenden Arbeit lag das durchschnittliche Lebensalter der Patienten mit Angiektasien des Dünndarms bei 69,24 Jahren und war damit deutlich höher als das mittlere Alter der beiden anderen Vergleichsgruppen („andere signifikante Pathologie“ 64,87 Jahre, „Normalbefund/nicht-signifikanter Befund“ 61,82 Jahre). Darüber hinaus ist dieses mittlere Lebensalter vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien zu Angiektasien des Dünndarms, welche für das Alter dieser Patienten einen durchschnittlichen Wert von 69, 67 und 66,9 Jahren ermitteln (DeBenedet et al. 2011, 1776, Sidhu et al. 2009, 274, Holleran et al. 2013, 435). Wie bereits in anderen Studien konnte auch in dieser Arbeit ein Alter über 65 Jahre sowohl in der univariaten, als auch in der multivariaten logistischen Regressionsanalyse als signifikanter Risikofaktor für Angiektasien des Dünndarms bestätigt werden (DeBenedet et al. 2011, 1776, Sidhu et al. 2009, 275). Eine Ausnahme hierzu bildet die Arbeit von Sakai et al., in welcher ein Alter > 65 Jahre nicht mit einer signifikanten Risikoerhöhung für vaskuläre Läsionen bei Patienten mit OGIB einhergeht (Sakai et al.

2013, 5-6). Unter vaskulären Läsionen werden dabei neben Angiektasien auch Varizen und aktive Blutungen unklarer Ursache berücksichtigt. Da somit keine Differenzierung zwischen hereditären und sporadischen/erworbenen vaskulären Malformationen vorgenommen wird, könnte dies die fehlende Risikosteigerung mit zunehmendem Lebensalter erklären. Letztendlich unterstreicht dieser Sachverhalt einmal mehr, welche Bedeutung einer genau definierten Terminologie vaskulärer Läsionen zugeschrieben werden sollte. Die Ursache des vermehrten Auftretens von Angiektasien bei Patienten mit erhöhtem Lebensalter ist unklar. Die Hypothese, wonach eine chronisch-venöse Obstruktion über einen längeren Zeitraum zur Entstehung von Angiektasien führt, könnte erklären, weshalb diese vorwiegend erst im fortgeschrittenen Alter auftreten. Weitere Hypothesen gehen von einer Assoziation von Angiektasien mit diversen Begleiterkrankungen aus. Da diese zumeist Erkrankungen des höheren Lebensalters darstellen, liegt hierin ein weiterer Erklärungsansatz.

In Bezug auf geschlechtsspezifische Unterschiede im Auftreten von Angiektasien wurden bisher kaum Daten veröffentlicht. Im Allgemeinen wird von einer vergleichbaren Inzidenz bei beiden Geschlechtern ausgegangen (Kheterpal 1991, 615). Auch in der vorliegenden Arbeit war das Risiko für Angiektasien des Dünndarms zwischen den Geschlechtern nicht erhöht. Ebenso konnten zwei weitere Studien das Geschlecht nicht als signifikanten Risikofaktor für vaskuläre Läsionen identifizieren (Sakai et al. 2013, 5-6, DeBenedet et al. 2011, 1779). Nur in einer Arbeit von Holleran et al. zeigten Frauen mit einem Anteil von 60% ein erhöhtes Risiko für Angiektasien auf (Holleran et al. 2013, 60). Bei einem relativ kleinen Studienkollektiv von nur 81 Teilnehmern mit Dünndarmangiektasien ist die Aussagekraft dieser Studie allerdings nur eingeschränkt verwertbar.

In der vorliegenden Arbeit wurde weder für einen erniedrigten Hb-Wert (unter 8 g/dl) noch für eine erniedrigte Thrombozytenzahl (kleiner 150 G/l) ein signifikant erhöhtes Risiko für Angiektasien des Dünndarms gefunden. Sakai et al. konnten den niedrigsten Hb-Wert ebenfalls weder für overte noch für okkulte Blutungen als signifikanten Risikofaktor für Angiektasien identifizieren (Sakai et al. 2013, 5-6). Weitere Risikoanalysen für Angiektasien des Dünndarms bei erniedrigter Thrombozytenzahl liegen bislang nicht vor.

Ein overter Blutungstyp zeigte sich sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Regressionsanalyse als statistisch signifikanter Risikofaktor für Angiektasien des Dünndarms. Auch wenn diesbezüglich bisher keine weiteren Vergleichsstudien vorliegen, darf wohl wie bei anderen pathologischen Dünndarmbefunden (4.4) davon ausgegangen werden, dass im Falle overter Blutungen eine höhere Blutungsintensität sowie ein kürzeres Zurückliegen des Blutungsereignisses die Diagnosestellung erleichtern.

Verschiedene Begleiterkrankungen stehen im Verdacht mit dem Vorkommen von Angiektasien assoziiert zu sein (Foutch 1993, 807). In dieser Arbeit zeigte sich für alle untersuchten Erkrankungen eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko für Angiektasien des Dünndarms.

Auch Holleran et al., die in ihrer Studie Patienten mit Angiektasien des Dünndarms gegenüber Patienten ohne Angiektasien vergleichen, stellen in der Gruppe der Patienten mit Angiektasien eine signifikant höhere Rate an Komorbiditäten fest (Holleran et al. 2013, 435). Für Patienten mit Leberzirrhose wird eine erhöhte Prävalenz vaskulärer Dünndarmläsionen, vor allem im Rahmen einer portalen hypertensiven Enteropathie beschrieben (Palma et al. 2005, 529, Sakai et al. 2013, 7). Mit einem Odds Ratio von 1,754 war auch in dieser Arbeit eine Leberzirrhose mit einem tendenziell erhöhten Risiko für Angiektasien des Dünndarms vergesellschaftet. Eine statistische Signifikanz zeigte sich jedoch nicht.

Das Vorliegen einer Niereninsuffizienz wurde dagegen zumindest in der univariaten Risikoanalyse als signifikanter Risikofaktor für Angiektasien des Dünndarms ermittelt. Die Ergebnisse dieser Arbeit verhalten sich damit kongruent zu anderen Publikationen, die bei Patienten mit Niereninsuffizienz ebenfalls eine erhöhte Prävalenz für Angiektasien feststellen. Karagiannis et al. vergleichen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und obskurer GI-Blutung mit solchen, welche im Rahmen einer OGIB eine normale Nierenfunktion aufweisen. Während sich bei 47% der Patienten mit Niereninsuffizienz Angiektasien des Dünndarms darstellen, liegt der Anteil in der Kontrollgruppe bei nur 17% (Karagiannis et al. 2006, 5184). Ferner bestätigt auch die logistische Regressionsanalyse eine Niereninsuffizienz als signifikant prädiktiven Faktor für Angiektasien. Eine weitere Studie mit Patienten unter Hämodialyse kommt zu ähnlichen Ergebnissen und diagnostiziert innerhalb dieses Patientenkollektivs gehäuft vaskuläre Läsionen des Dünndarms (Ohmori et al. 2012, 1455). Auffällig viele Arbeiten, die das Vorliegen einer Niereninsuffizienz als signifikanten Prädiktor für Angiektasien ermitteln, berücksichtigen ihren Einschlusskriterien zufolge Patienten mit Nierenversagen fortgeschrittener Stadien (Karagiannis et al. 2006, 5183, Sakai et al. 2013, 4, Ohmori et al. 2012, 1453). Bereits 1996 vermuteten Chalasani et al., dass die Prävalenz für vaskuläre Läsionen von Dauer und Schweregrad der Niereninsuffizienz abhängen könne (Chalasani et al. 1996, 2329). Da Angiektasien jedoch auch im Rahmen früherer Stadien der Niereninsuffizienz für gastrointestinale Blutungen verantwortlich sein können, ist eine zeitige Kapselendoskopie bereits bei Patienten mit moderater Niereninsuffizienz und OGIB zu empfehlen (Holleran et al. 2013, 436, Bonomini et al. 2005, 171). In Hinblick auf die erhöhte Prävalenz von Angiektasien bei Patienten mit Niereninsuffizienz gilt es zu berücksichtigen, dass die zitierten Studien ihren Fokus auf Patienten mit OGIB legen, welche nebenbefundlich eine Niereninsuffizienz aufweisen. Arbeiten, die endoskopisch das Auftreten asymptomatischer Angiektasien bei Patienten mit Niereninsuffizienz ermitteln, verbieten sich aus ethischen Gründen. In dieser Arbeit konnte eine Niereninsuffizienz in der univariaten Risikoanalyse als positiver Prädiktor für Angiektasien des Dünndarms berechnet, im multivariaten Modell unter Berücksichtigung des Blutungstyps jedoch nicht als ein solcher bestätigt werden. Sakai et al. identifizieren eine terminale Niereninsuffizienz alters- und geschlechtsunabhängig als signifikanten Risikofaktor für Angiektasien bei Patienten mit

overtem Blutungstyp (Sakai et al. 2013, 5). Im Falle einer okkulten Blutung ermitteln sie jedoch keine statistische Signifikanz (Sakai et al. 2013, 6). Sowohl die vorliegende als auch Sakais Arbeit legen daher nahe, dass der overte Blutungstyp als Confounder angesehen werden muss und die Niereninsuffizienz somit keinen unabhängigen Risikofaktor für Angiektasien des Dünndarms darstellt. Letztendlich ist es vorstellbar, dass die tatsächliche Prävalenz von Angiektasien bei niereninsuffizienten Patienten aufgrund eines erhöhten Blutungspotentials überschätzt wird. Das erhöhte Blutungsrisiko bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist unter anderem auf die Anwendung von Antikoagulantien im Rahmen der Dialysetherapie sowie eine urämiebedingte Thrombozytenfunktionsstörung zurückzuführen (Weigert/Schafer 1998, 94, Boccardo et al. 2004, 579, Escolar et al. 1990, 1336). Dabei werden Veränderungen im Aggregations- und Adhäsionsverhalten der Thrombozyten sowohl in Zusammenhang mit extrinsischen als auch intrinsischen Faktoren vermutet.

Eine Assoziation zwischen Aortenklappenstenose und Blutungen aus Angiektasien wurde erstmals 1958 als sogenanntes Heyde-Syndrom beschrieben (Heyde 1958, 196). Dieser Sachverhalt ist in den letzten Jahrzehnten mehrfach kontrovers diskutiert worden. So konnten mehrere Studien, ebenso wie die vorliegende Arbeit (OR=1,123, p=0,684), keine signifikante Korrelation zwischen Aortenklappenstenosen und Angiektasien aufzeigen (Mehta et al. 1989, 275, Oneglia et al. 1993, 75). Dagegen bestätigen ältere Arbeiten die Annahme von Heyde et al., weisen teils jedoch große methodische Mängel auf (Weaver et al. 1979, 1, Meyer et al. 1981, 36, Imperiale/Ransohoff 1988, 1670). Allerdings ermittelt auch eine zuverlässige Studie von Batur et al. eine signifikant höhere Prävalenz von echokardiographisch gesicherten Aortenklappenstenosen bei Patienten mit Angiektasien im Vergleich zur Normalbevölkerung (31,7% vs. 14%, p<0,001) (Batur et al. 2003, 1821). Die bislang größte Studie hierzu stellt eine signifikante Assoziation im Sinne des Heyde-Syndroms fest (Pate/Mulligan 2004, 713). Die Autoren weisen allerdings auch auf die insgesamt kleine Fallzahl der Patienten mit beiden Merkmalen (Aortenklappenstenose und Angiektasien) hin und vermuten darin eine Erklärung für das Fehlen signifikanter Korrelationen in kleineren Studien (Pate/Mulligan 2004, 713). Da auch in der vorliegenden Arbeit nur bei 25 Patienten mit Angiektasien eine Aortenklappenstenose vorlag, könnte diese Vermutung auch hier zutreffen. Zudem muss erwähnt werden, dass bei 5 dieser Patienten zum Zeitpunkt der Kapselendoskopie bereits ein Aortenklappenersatz vorgenommen wurde. In der Pathogenese des Heyde-Syndroms wird vor allem dem von-Willebrand-Faktor (vWF), einem Glykoprotein mit wichtigen Funktionen in der Hämostase, eine bedeutende Rolle zugeschrieben. Hohe Druckbelastung und Scherkräfte im Bereich der Aortenklappenstenose spalten größere high molecular weight (HMW) Multimerkomplexe des vWF, führen somit zu einem Mangel und infolgedessen zu einem erworbenen von-Willebrand-Syndrom (Vincentelli et al. 2003, 343). Dadurch wird die Fähigkeit des von-Willebrand-Faktors Adhäsion und Aggregation zwischen Thrombozyten und dem Subendothelium beschädigter Blutgefäße zu vermitteln, gestört. Da für Angiektasien

gerade die Multimerkomplexe höheren Molekulargewichts essentiell sind (Warkentin et al. 2003, 278), könnte dies die erhöhte Prävalenz blutender Angiektasien im Rahmen von Aortenklappenstenosen erklären. Diese Hypothese wird durch Studien unterstützt, welche nach Aortenklappenersatz eine Abnahme des Blutungspotentials aus Angiektasien sowie ein zunehmendes Level an zirkulierenden HMW Multimeren des vWF feststellen (Vincentelli et al. 2003, 343, Warkentin et al. 2003, 280). Letztendlich lässt sich die Assoziation zwischen Aortenklappenstenosen und Angiektasien am ehesten dahingehend erklären, dass beide Merkmale Erkrankungen höheren Lebensalters darstellen und niedrige Level an HMW Multimeren im Rahmen einer Aortenklappenstenose das Blutungsrisiko aus bestehenden Angiektasien erhöhen (Sami et al. 2014, 18). In Bezug auf weitere Begleiterkrankungen beobachten einige Studien bei Patienten mit Angiektasien auch ein vermehrtes Vorkommen kardialer, vaskulärer sowie pulmonaler Erkrankungen (Holleran et al. 2013, 436, Rogers 1980, 134, Meyer et al. 1981, 36, Heer et al. 1987, 127). Holleran et al. stellen bei 65% der Patienten mit Angiektasien kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertension, ischämische Herzkrankheit, Arrhythmie oder eine Herzklappenerkrankung fest (Holleran et al. 2013, 436). Da die meisten kardiovaskulären Erkrankungen ebenso wie Angiektasien mit einem erhöhten Lebensalter einhergehen, wurde eine Altersanpassung vorgenommen. Interessanterweise ist die Prävalenz kardialer Erkrankungen bei Holleran et al. jedoch auch in der altersadjustierten Kontrollgruppe signifikant geringer als bei Patienten mit Dünndarmangiektasien. Dies bestärkt die Hypothese, dass kardiovaskuläre Faktoren an der Entstehung von Angiektasien beteiligt sein könnten. Des Weiteren zeigen alle untersuchten kardiovaskulären Begleiterkrankungen in der multivariaten Analyse eine signifikante Korrelation mit Angiektasien des Dünndarms (Holleran et al. 2013, 435). In der vorliegenden Arbeit konnte eine Koronare Herzkrankheit (KHK) zwar nicht als signifikanter Prädiktor identifiziert werden ($p=0,257$), allerdings war das tendenzielle Risiko für Angiektasien des Dünndarms bei Patienten mit KHK etwas höher ($OR=1,288$). Weitere Arbeiten, welche ebenfalls hohe Raten kardiovaskulärer Erkrankungen im Zusammenhang mit blutenden Angiektasien ermitteln, vermuten darin einen Hinweis auf die zugrundeliegende Pathophysiologie der Gefäßveränderungen. Dieser alternativen Entstehungstheorie zufolge verursachen Minderperfusionen im Rahmen dieser Krankheitsbilder hypoxische Zustände im Bereich der Mukosa und begünstigen so die Entwicklung von Angiektasien (Rogers 1980, 134, Heer et al. 1987, 127). Die Angiogenese, bei der Gewebhypoxie zu Gefäßneubildungen (Neovaskularisationen) führt, ist prinzipiell ein bedeutender biologischer Vorgang. Dieser kann bei fehlendem Gleichgewicht zwischen angiogenetischen und anti-angiogenetischen Faktoren jedoch auch ein pathologisches Ausmaß annehmen (Junquera et al. 1999, 1070). Wie in-vitro-Studien zeigen, werden bei Hypoxie vermehrt angiogenetische Wachstumsfaktoren wie vascular endothelial growth factor (VEGF) exprimiert (Chen et al. 2009, 295). Eine erhöhte Expression von VEGF kann auch im Zusammenhang mit Angiektasien des Kolons nachgewiesen werden (Junquera et al. 1999, 1070), womit ein Einfluss dieser Wachstumsfaktoren auf die Entwicklung von

Angiektasien sehr wahrscheinlich ist. Als Konsequenz dieser Erkenntnis wurden in den letzten Jahren Angiogeneseinhibitoren wie Thalidomid zur medikamentösen Therapie der Angiektasien eingesetzt (1.1.1).

Wie bereits bei den Risikoeinschätzungen für alle pathologischen Dünndarmbefunde konnte auch in der Risikoanalyse für Angiektasien des Dünndarms keines der untersuchten Medikamente als signifikanter Risikofaktor identifiziert werden. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Untersuchungen von Sakai, in denen die Einnahme von Antikoagulantien, niedrig-dosiertem ASS, Thienopyridinen oder NSAID in den Regressionsanalysen ebenfalls mit keinem erhöhten Risiko für vaskuläre Läsionen vergesellschaftet ist (Sakai et al. 2013, 5-6). Zwar können auch Holleran et al. in Bezug auf ASS und Clopidogrel keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Dünndarmangiektasien feststellen, für den Gebrauch von Warfarin und Asasantin retard (Acetylsalicylsäure + Dipyridamol) jedoch eine signifikant höhere Assoziation mit Angiektasien aufzeigen (Holleran et al. 2013, 435). Eine mögliche Erklärung hierfür ist der therapeutische Einsatz dieser Substanzen im Zusammenhang mit kardialen und cerebrovaskulären Erkrankungen, welche mit Angiektasien einhergehen. Gerade in Hinblick auf die steigenden Zahlen antikoagulierter Patienten sollte die Beziehung zwischen Antikoagulation und dem Auftreten von Angiektasien bzw. einem erhöhten Blutungsrisiko aus Angiektasien Gegenstand weiterer Studien sein.

Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Regressionsanalyse war das Risiko für Angiektasien des Dünndarms bei Patienten, welche eine oder mehrere Bluttransfusionen erhalten hatten, nicht signifikant verändert. Inwieweit die Höhe des Transfusionsbedarfs das Risiko für Angiektasien beeinflusst, konnte allerdings aufgrund fehlender Daten nicht weiter untersucht werden. Einer Studie von Redondo-Cerezo et al. zufolge sind Angiektasien größer 10 mm sowie ein multiples Vorkommen von mehr als 10 Angiektasien mit einem erhöhten Transfusionsbedarf verbunden (Redondo-Cerezo et al. 2008, 202). Dieses Ergebnis stützt sich allerdings auf ein kleines Patientenkollektiv von 30 Patienten.

Bei einem relativ großen Patientenkollektiv (484 Patienten) ermöglicht diese Arbeit repräsentative Risikoeinschätzungen zu Prädiktoren für Pathologien des Dünndarms bei Patienten mit obskurer GI-Blutung. Nur wenige Studien legen zusätzlich einen Fokus auf Risikofaktoren für Angiektasien des Dünndarms. Zudem verfügen diese über nur kleine Fallzahlen. Daher sind die Ergebnisse dieser Arbeit, die sich auf ein Kollektiv von 153 Patienten mit Angiektasien im Bereich des Dünndarms stützen, von Bedeutung. Als ein Nachteil muss jedoch das retrospektive Studiendesign erwähnt werden. Zum einen konnten hierdurch die Daten bezüglich der untersuchten Risikofaktoren teilweise nicht vollständig erhoben werden, was sich zum Beispiel auf die Berechnung des durchschnittlich niedrigsten Hämoglobin-Werts ausgewirkt haben dürfte. Zum anderen musste zum Teil auf subjektive Patientenangaben zurückgegriffen werden. Gerade in Bezug auf die Medikamenteneinnahmen ist hierin eine

Fehlerquelle zu vermuten. Auch in Hinblick auf das Vorliegen von Begleiterkrankungen war das retrospektive Studienformat von Nachteil. So dürfte der Anteil der jeweiligen Begleiterkrankungen nach entsprechender Diagnostik real höher liegen. Eine weitere Einschränkung liegt darin, dass es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Single-Center Studie handelt. Darüber hinaus ergeben sich aus der Kapselendoskopie einige Besonderheiten, welche auch in einer spezifischen Problematik resultieren. So stellt die Auswertung der Kapselaufzeichnungen spezielle Anforderungen an den Untersucher. Zum einen handelt es sich bei der Kapselendoskopie um eine „physiologische Endoskopie“, in der Pathologien und gesunde Schleimhaut anders als in der traditionellen Endoskopie zur Darstellung kommen. Dies liegt unter anderem daran, dass keine Luftinsufflation durchgeführt wird und sich das Kapselendoskop teilweise nur wenige Millimeter von der Mukosa entfernt befindet. Manche Abnormalitäten werden nur auf einem einzelnen Bild abgebildet. Im Gegensatz zur traditionellen Endoskopie ist eine Ansicht aus verschiedenen Winkeln nicht möglich, weshalb in einem solchen Fall die Diagnose auf Grundlage eines Einzelbilds gestellt werden muss. Dies erfordert ein ausreichendes Maß an Erfahrung, um eine korrekte Identifikation von Läsionen zu gewährleisten. In der vorliegenden Arbeit wurden alle Kapselbefunde durch speziell mit der Kapselendoskopie vertraute Ärzte erhoben. Allerdings erfolgte die Befundung der Aufzeichnungen durch jeweils nur einen einzelnen Arzt. Somit kann eine gewisse Subjektivität bei der Befundung nicht ausgeschlossen werden.

5 Schlussfolgerung

Ziel dieser Arbeit war es, prädiktive Faktoren für das Vorhandensein von Angiektasien sowie anderer Blutungsquellen des Dünndarms bei Patienten mit OGIB zu identifizieren. Mit Hilfe logistischer Regressionsanalysen konnte dabei ein höheres Lebensalter über 65 Jahre als signifikanter Risikofaktor für Angiektasien des Dünndarms ermittelt werden. Dieses Ergebnis unterstützt die Erkenntnis vorausgegangener Arbeiten, welche ebenfalls eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Angiektasien und einem höheren Lebensalter aufzeigen, erlaubt jedoch keine abschließende Aussage über die Ursache dieses Zusammenhangs (4.6). Auch für Dünndarmopathologien stellt, den Berechnungen dieser Arbeit zufolge, ein Lebensalter über 65 Jahre einen Risikofaktor dar. Inwiefern der hohe Anteil an Angiektasien von 43,7% innerhalb der pathologischen Dünndarmbefunde dieses Ergebnis beeinflusst, wurde jedoch nicht geklärt.

Eine signifikante Risikoerhöhung sowohl für Angiektasien des Dünndarms als auch für Dünndarmläsionen im Allgemeinen zeigte sich ebenso bei Vorliegen eines overtren Blutungstyps. Wie aus der Diskussion dieser Arbeit hervorgeht, ist die Studienlage diesbezüglich widersprüchlich. Übereinstimmung herrscht jedoch in der Ansicht, dass bei overtrem Blutungstyp das Zeitintervall zwischen Blutungsereignis und Kapseluntersuchung sowie der Schweregrad der Blutung die diagnostische Ausbeute zu beeinflussen scheinen. Um genauere Aussagen hierzu treffen zu können, bedarf es aber weiterer Forschung.

Zusätzlich konnte in der Risikoanalyse zu Angiektasien des Dünndarms das Vorliegen einer Niereninsuffizienz als Risikofaktor im univariaten Modell berechnet, in der multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigt werden. In Zusammenschau mit anderen Publikationen scheint der overte Blutungstyp hierbei einen Confounder darzustellen (Sakai et al. 2013, 5-6). Ein im Rahmen der Niereninsuffizienz erhöhtes krankheits- und therapiebedingtes Blutungspotential könnte erklären, weshalb innerhalb dieses Patientenkollektivs Angiektasien häufiger symptomatisch werden und die tatsächliche Prävalenz somit überschätzt wird.

Insgesamt wurde nur für wenige der untersuchten Faktoren eine signifikante Risikoerhöhung berechnet. Als Ursache hierfür sind Einschränkungen, welche sich aus dem retrospektiven Studiendesign ergeben, nicht auszuschließen. Gerade in Bezug auf die Medikamenteneinnahmen ist die Richtigkeit der Patientenangaben nicht verifizierbar. Ebenso ist zu vermuten, dass der Anteil der untersuchten Begleiterkrankungen nach entsprechender Diagnostik höher ausfallen würde. Für präzisere Ergebnisse zu Prädiktoren für Dünndarmopathologien bzw. Angiektasien des Dünndarms bei Patienten mit OGIB wäre daher die Durchführung einer prospektiven Studie mit umfassender Patientenzahl wünschenswert. Um zukünftig

konkrete Vergleiche mit anderen Arbeiten zu ermöglichen, sollte zudem ein standardisiertes Vorgehen, vor allem in Hinblick auf Terminologie und Diagnosegewissheit pathologischer Dünndarmbefunde, etabliert werden.

Die Analyse des Verteilungsmusters von Angiektasien innerhalb des Dünndarms ergab eine gehäufte Lokalisation im Bereich proximaler Dünndarmabschnitte mit überwiegend multiplem Erscheinungsbild. Für therapeutische Interventionen sollte daher im Zweifelsfall ein oraler Zugangsweg gewählt werden.

Den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge sollte die Kapselendoskopie als sicheres, nicht-invasives Verfahren mit hoher diagnostischer Ausbeute besonders bei älteren Patienten mit overtrem Blutungstyp großzügig zur Anwendung kommen.

6 Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat sich die Kapselendoskopie als Verfahren erster Wahl bei der Abklärung obskurer GI-Blutungen etabliert. Da sich die Auswertung jedoch zeitintensiv gestaltet, ist es zur Einsparung der Ressourcen bedeutsam, Patientenkollektive genauer definieren zu können, die insbesondere von einer Kapselendoskopie des Dünndarms profitieren und hierfür Faktoren zu identifizieren, welche die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten pathologischer Dünndarmbefunde erhöhen.

In der vorliegenden Arbeit erfolgte daher eine retrospektive Analyse von 717 Videokapselendoskopien, die im Zeitraum von Juli 2001 bis Juli 2011 am Klinikum rechts der Isar durchgeführt wurden. Mit 512 Untersuchungen stellte eine obscure gastrointestinale Blutung (OGIB) die häufigste Indikation dar. Die diagnostische Ausbeute der Kapseluntersuchungen bei Patienten mit OGIB lag bei 72,1%.

Für weitere Analysen wurden die Kapselbefunde der Patienten mit OGIB nach Diagnosen kategorisiert und letztendlich drei übergeordnete Analysegruppen gebildet („Angiektasien“, „Normalbefund/Nicht-signifikanter Befund“, „andere signifikante Pathologie“). Mittels logistischer Regressionsanalysen erfolgten anhand dieser Gruppen Risikoeinschätzungen für das Auftreten von Angiektasien im Dünndarm bzw. für das Vorkommen pathologischer Dünndarmbefunde bei Vorliegen verschiedener möglicher Prädiktoren. Als Referenzgruppe dienten bei beiden Analysen Patienten, welche einen normalen oder nicht-signifikanten Befund in der Kapselendoskopie-Untersuchung aufwiesen.

Auf diese Weise konnten sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse ein erhöhtes Lebensalter über 65 Jahre sowie die Manifestation der OGIB als overte Blutung als Risikofaktoren für pathologische Dünndarmbefunde ermittelt werden.

Als häufigste Dünndarmläsionen wurden Angiektasien mit einem Anteil von 43,7% diagnostiziert. Die Identifikation von Prädiktoren für Angiektasien des Dünndarms war daher von besonderem Interesse. In einem vergleichsweise großen Patientenkollektiv von 153 Patienten mit Dünndarmangiektasien konnten ebenfalls ein fortgeschrittenes Lebensalter (>65 Jahre) sowie der overte Blutungstyp als Risikofaktoren erhoben werden. Ein erhöhtes Risiko für Angiektasien bei Patienten mit Niereninsuffizienz ließ sich zwar in der univariaten Analyse feststellen, im multivariaten Modell jedoch nicht bestätigen.

Da für die Diagnostik und Therapie von Angiektasien des Dünndarms der optimale Zugangsweg von Bedeutung ist, erfolgte auch eine Analyse des Verteilungsmusters von Angiektasien innerhalb des Dünndarms. Hierbei wurde eine gehäufte Lokalisation von Angiektasien

im Bereich proximaler Dünndarmabschnitte mit überwiegend multiplem Erscheinungsbild ermittelt. Sind therapeutische Maßnahmen notwendig, ist daher im Zweifelsfall ein oraler Zugangsweg zu bevorzugen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Kapselendoskopie als sicheres, nicht-invasives Verfahren mit hoher diagnostischer Ausbeute ein wichtiges Diagnostikum zur Abklärung obskurer gastrointestinaler Blutungen darstellt. Den Ergebnissen der Risikoeinschätzungen dieser Arbeit zufolge, sollte sie besonders bei älteren Patienten mit overtem Blutungstyp großzügig zur Anwendung kommen.

Literaturverzeichnis

- Aken, Hugo, (Hrsg.) (op. 2007). *Intensivmedizin: 393 Abbildungen, 495 Tabellen*. 2. Aufl. Stuttgart und New York: Georg Thieme Verlag.
- Alberto, S. F./Felix, J./Deus, J. de (2008). Thalidomide for the treatment of severe intestinal bleeding. In: *Endoscopy* 40.9, 788; author reply 789.
- American Gastroenterological Association (2000). American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. In: *Gastroenterology* 118.1, S. 197–201.
- Aoyama, Taiki/Oka, Shiro/Aikata, Hiroshi/Nakano, Makoto/Watari, Ikue/Naeshiro, Noriaki/Yoshida, Shigeto/Tanaka, Shinji/Chayama, Kazuaki (2013). Small bowel abnormalities in patients with compensated liver cirrhosis. In: *Digestive diseases and sciences* 58.5, S. 1390–1396.
- Apostolopoulos, Periklis/Liatsos, Christos/Gralnek, Ian M./Kalantzis, Chrissostomos/Giannakouloupoulou, Eleftheria/Alexandrakis, Georgios/Tsibouris, Panagiotis/Kalafatis, Evangelos/Kalantzis, Nikolaos (2007). Evaluation of capsule endoscopy in active, mild-to-moderate, overt, obscure GI bleeding. In: *Gastrointestinal endoscopy* 66.6, S. 1174–1181.
- Appleyard, M. N./Swain, C. P. (2001). Endoscopic difficulties in the diagnosis of upper gastrointestinal bleeding. In: *World journal of gastroenterology : WJG* 7.3, S. 308–312.
- Arakawa, Daigo/Ohmiya, Naoki/Nakamura, Masanao/Honda, Wataru/Shirai, Osamu/Itoh, Akihiro/Hirooka, Yoshiki/Niwa, Yasumasa/Maeda, Osamu/Ando, Takafumi/Goto, Hidemi (2009). Outcome after enteroscopy for patients with obscure GI bleeding: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and videocapsule endoscopy. In: *Gastrointestinal endoscopy* 69.4, S. 866–874.
- Batur, Pelin/Stewart, William J./Isaacson, J. Harry (2003). Increased prevalence of aortic stenosis in patients with arteriovenous malformations of the gastrointestinal tract in Heyde syndrome. In: *Archives of internal medicine* 163.15, S. 1821–1824.
- Bauditz, Juergen/Lochs, Herbert (2007). Angiogenesis and vascular malformations: antiangiogenic drugs for treatment of gastrointestinal bleeding. In: *World journal of gastroenterology : WJG* 13.45, S. 5979–5984.
- Block, Berthold/Schachschal, Guido/Schmidt, Hartmut (2005). *Der Gastroskopie-Trainer: Schritt-für-Schritt-Anleitungen für die Ösophago-, Gastro- und Duodenoskopie ; 56 Tabellen*. 2. Aufl. Stuttgart und New York: Thieme.
- Boccardo, Paola/Remuzzi, Giuseppe/Galbusera, Miriam (2004). Platelet dysfunction in renal failure. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis* 30.5, S. 579–589.

- Boivin, M. L./Lochs, H./Voderholzer, W. A. (2005). Does passage of a patency capsule indicate small-bowel patency? A prospective clinical trial? In: *Endoscopy* 37.9, S. 808–815.
- Boley, S. J./Brandt, L. J. (1986). Vascular ectasias of the colon–1986. In: *Digestive diseases and sciences* 31.9 Suppl, 26S–42S.
- Boley, S. J./Sammartano, R./Adams, A./DiBiase, A./Kleinhaus, S./Sprayregen, S. (1977). On the nature and etiology of vascular ectasias of the colon. Degenerative lesions of aging. In: *Gastroenterology* 72.4 Pt 1, S. 650–660.
- Bollinger, Elizabeth/Raines, Daniel/Saitta, Patrick (2012). Distribution of bleeding gastrointestinal angioectasias in a Western population. In: *World journal of gastroenterology* : WJG 18.43, S. 6235–6239.
- Bonomini, M./Sirolli, V./Milano, A./Brummer, U./Laterza, F./Caldarella, M. P./Cappelli, P./Neri, M. (2005). Angiodysplasia of the small bowel: a possible cause of anemia even in mild chronic renal failure. In: *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Societa italiana di nefrologia* 22.2, S. 171–176.
- Bresci, Giampaolo/Parisi, Giuseppe/Bertoni, Michele/Tumino, Emanuele/Capria, Alfonso (2005). The role of video capsule endoscopy for evaluating obscure gastrointestinal bleeding: usefulness of early use. In: *Journal of gastroenterology* 40.3, S. 256–259.
- Brunner, Tanja/Klebl, Frank/Mundorff, Sascha/Eilles, Christoph/Reng, Michael/Korn, Hans von/Scholmerich, Jurgen/Langgartner, Julia/Grune, Stefan (2008). Significance of scintigraphy for the localisation of obscure gastrointestinal bleedings. In: *World journal of gastroenterology* : WJG 14.32, S. 5015–5019.
- Cappell, M. S./Gupta, A. (1992). Changing epidemiology of gastrointestinal angiodysplasia with increasing recognition of clinically milder cases: angiodysplasia tend to produce mild chronic gastrointestinal bleeding in a study of 47 consecutive patients admitted from 1980-1989. In: *The American journal of gastroenterology* 87.2, S. 201–206.
- Carey, Elizabeth J./Leighton, Jonathan A./Heigh, Russell I./Shiff, Arthur D./Sharma, Virender K./Post, Janice K./Fleischer, David E. (2007). A single-center experience of 260 consecutive patients undergoing capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding. In: *The American journal of gastroenterology* 102.1, S. 89–95.
- Caunedo-Álvarez, Ángel (2008). Patency© and agile© capsules. In: *World Journal of Gastroenterology* 14.34, S. 5269.
- Cave, D./Legnani, P./Franchis, R. de/Lewis, B. S. (2005). ICCE consensus for capsule retention. In: *Endoscopy* 37.10, S. 1065–1067.
- Chait, Maxwell M. (2010). Lower gastrointestinal bleeding in the elderly. In: *World journal of gastrointestinal endoscopy* 2.5, S. 147–154.
- Chalasanani, N./Cotsonis, G./Wilcox, C. M. (1996). Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia. In: *The American journal of gastroenterology* 91.11, S. 2329–2332.

- Cheifetz, Adam S./Kornbluth, Asher A./Legnani, Peter/Schmelkin, Ira/Brown, Alphonso/Lichtiger, Simon/Lewis, Blair S. (2006). The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. In: *The American journal of gastroenterology* 101.10, S. 2218–2222.
- Chen, Hui-Min/Ge, Zhi-Zheng/Liu, Wen-Zhong/Lu, Hong/Xu, Chun-Hong/Fang, Jing-Yuan/Xiao, Shu-Dong (2009). The mechanisms of thalidomide in treatment of angiodysplasia due to hypoxia. In: *Zhonghua nei ke za zhi* 48.4, S. 295–298.
- Concha, Ronald/Amaro, Rafael/Barkin, Jamie S. (2007). Obscure gastrointestinal bleeding: diagnostic and therapeutic approach. In: *Journal of clinical gastroenterology* 41.3, S. 242–251.
- Costamagna, Guido/Shah, Saamil K./Riccioni, Maria Elena/Foschia, Francesca/Mutignani, Massimiliano/Perri, Vincenzo/Vecchioli, Amorino/Brizi, Maria Gabriella/Picciochi, Aurelio/Marano, Pasquale (2002). A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. In: *Gastroenterology* 123.4, S. 999–1005.
- Culliford, Andrea/Daly, Jeanine/Diamond, Beverly/Rubin, Moshe/Green, Peter H. R. (2005). The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease. In: *Gastrointestinal endoscopy* 62.1, S. 55–61.
- DeBenedet, Anthony T./Saini, Sameer D./Takami, Mimi/Fisher, Laurel R. (2011). Do clinical characteristics predict the presence of small bowel angioectasias on capsule endoscopy? In: *Digestive diseases and sciences* 56.6, S. 1776–1781.
- Delvaux, M./Fassler, I./Gay, G. (2004). Clinical usefulness of the endoscopic video capsule as the initial intestinal investigation in patients with obscure digestive bleeding: validation of a diagnostic strategy based on the patient outcome after 12 months. In: *Endoscopy* 36.12, S. 1067–1073.
- Delvaux, M./Friedman, S./Keuchel, M./Hagenmuller, F./Weinstein, M./Cave, D./Franchis, R. de/Gay, G./Korman, L. Y. (2005). Structured terminology for capsule endoscopy: results of retrospective testing and validation in 766 small-bowel investigations. In: *Endoscopy* 37.10, S. 945–950.
- Dray, Xavier/Camus, Marine/Coelho, Jessica/Ozenne, Violaine/Pocard, Marc/Marteau, Philippe (2011). Treatment of gastrointestinal angiodysplasia and unmet needs. In: *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 43.7, S. 515–522.
- Duray, P. H./Marcal, J. M. JR/LiVolsi, V. A./Fisher, R./Scholhamer, C./Brand, M. H. (1984). Gastrointestinal angiodysplasia: a possible component of von Willebrand's disease. In: *Human pathology* 15.6, S. 539–544.
- Eliakim, Rami (2013). Video capsule endoscopy of the small bowel. In: *Current opinion in gastroenterology* 29.2, S. 133–139.

- Ell, C./May, A. (2006). Mid-gastrointestinal bleeding: capsule endoscopy and push-and-pull enteroscopy give rise to a new medical term. In: *Endoscopy* 38.1, S. 73–75.
- Esaki, Motohiro/Matsumoto, Takayuki/Yada, Shinichiro/Yanaru-Fujisawa, Ritsuko/Kudo, Tetsuji/Yanai, Shunichi/Nakamura, Shotaro/Iida, Mitsuo (2010). Factors associated with the clinical impact of capsule endoscopy in patients with overt obscure gastrointestinal bleeding. In: *Digestive diseases and sciences* 55.8, S. 2294–2301.
- Escolar, G./Cases, A./Bastida, E./Garrido, M./Lopez, J./Revert, L./Castillo, R./Ordinas, A. (1990). Uremic platelets have a functional defect affecting the interaction of von Willebrand factor with glycoprotein IIb-IIIa. In: *Blood* 76.7, S. 1336–1340.
- Estevez, Emilio/Gonzalez-Conde, Benito/Vazquez-Iglesias, Jose Luis/Los Angeles Vazquez-Millan, Maria de/Pertega, Sonia/Alonso, Pedro A./Clofent, Joan/Santos, Eva/Ulla, Jose Luis/Sanchez, Eloy (2006). Diagnostic yield and clinical outcomes after capsule endoscopy in 100 consecutive patients with obscure gastrointestinal bleeding. In: *European journal of gastroenterology & hepatology* 18.8, S. 881–888.
- Fireman, Z./Kopelman, Y. (2004). The role of video capsule endoscopy in the evaluation of iron deficiency anaemia. In: *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 36.2, S. 97–102.
- Fisher, Laurel/Lee Krinsky, Mary/Anderson, Michelle A./Appalaneni, Vasundhara/Banerjee, Subhas/Ben-Menachem, Tamir/Cash, Brooks D./Decker, G. Anton/Fanelli, Robert D./Friis, Cindy/Fukami, Norio/Harrison, M. Edwyn/Ikenberry, Steven O./Jain, Rajeev/Jue, Terry/Khan, Khalid/Maple, John T./Strohmeier, Laura/Sharaf, Ravi/Dominitz, Jason A. (2010). The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. In: *Gastrointestinal endoscopy* 72.3, S. 471–479.
- Foutch, P. G. (1993). Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. In: *The American journal of gastroenterology* 88.6, S. 807–818.
- Franchis, R. de/Rondonotti, E./Abbiati, C./Beccari, G./Merighi, A./Pinna, A./Villa, E. (2003). Capsule enteroscopy in small bowel transplantation. In: *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 35.10, S. 728–731.
- Gay, G./Delvaux, M./Fassler, I. (2006). Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push-and-pull enteroscopy. In: *Endoscopy* 38.1, S. 49–58.
- Ge, Zhi-Zheng/Chen, Hui-Min/Gao, Yun-Jie/Liu, Wen-Zhong/Xu, Chun-Hong/Tan, Hong-Hong/Chen, Hai-Ying/Wei, Wei/Fang, Jing-Yuan/Xiao, Shu-Dong (2011). Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. In: *Gastroenterology* 141.5, 1629–37.e1–4.
- Gibbs, Wood B./Bloomfeld, Richard S. (2012). Endoscopic deployment of video capsule endoscopy: does it guarantee a complete examination of the small bowel? In: *Gastrointestinal endoscopy* 76.4, S. 905–909.

- Gilbert, David/O'Malley, Sue/Selby, Warwick (2008). Are repeat upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy necessary within six months of capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding? In: *Journal of gastroenterology and hepatology* 23.12, S. 1806–1809.
- Goenka, Mahesh Kumar/Majumder, Shounak/Kumar, Sanjeev/Sethy, Pradeepta Kumar/Goenka, Usha (2011). Single center experience of capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. In: *World journal of gastroenterology : WJG* 17.6, S. 774–778.
- Goldstein, Jay L./Eisen, Glenn M./Lewis, Blair/Gralnek, Ian M./Zlotnick, Steve/Fort, John G. (2005). Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 3.2, S. 133–141.
- Gordon, F. H./Watkinson, A./Hodgson, H. (2001). Vascular malformations of the gastrointestinal tract. In: *Best practice & research* 15.1, S. 41–58.
- Graham, David Y./Opekun, Antone R./Willingham, Field F./Qureshi, Waqar A. (2005). Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 3.1, S. 55–59.
- Güldütuna, Suekretin (2009). *Praktischer Leitfaden der Kapselendoskopie*. 1. Aufl. Bremen: Uni-Med.
- Hartmann, Dirk/Schmidt, Harald/Bolz, Georg/Schilling, Dieter/Kinzel, Frank/Eickhoff, Axel/Huschner, Winfried/Moller, Kathleen/Jakobs, Ralf/Reitzig, Peter/Weickert, Uwe/Gellert, Klaus/Schultz, Harald/Guenther, Klaus/Hollerbuhl, Hartmut/Schoenleben, Klaus/Schulz, Hans-Joachim/Riemann, Juergen F. (2005). A prospective two-center study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding. In: *Gastrointestinal endoscopy* 61.7, S. 826–832.
- Heer, M./Sulser, H./Hany, A. (1987). Angiodysplasia of the colon: an expression of occlusive vascular disease. In: *Hepato-gastroenterology* 34.3, S. 127–131.
- Herold, Gerd (2013). *Innere Medizin*. 2013. Aufl. Köln: Herold.
- Herrerias, Juan M./Leighton, Jonathan A./Costamagna, Guido/Infantino, Anthony/Eliakim, Rami/Fischer, Doron/Rubin, David T./Manten, Howard D./Scapa, Eitan/Morgan, Douglas R./Bergwerk, Ari J./Koslowsky, Binyamin/Adler, Samuel N. (2008). Agile patency system eliminates risk of capsule retention in patients with known intestinal strictures who undergo capsule endoscopy. In: *Gastrointestinal endoscopy* 67.6, S. 902–909.
- Heyde, E. C. (1958). Gastrointestinal Bleeding in Aortic Stenosis. In: *New England Journal of Medicine* 259.4, S. 196.

- Holleran, Grainne/Hall, Barry/Hussey, Mary/McNamara, Deirdre (2013). Small bowel angiodysplasia and novel disease associations: a cohort study. In: *Scandinavian journal of gastroenterology* 48.4, S. 433–438.
- Hollerbach, S./Kraus, K./Willert, J./Schulmann, K./Schmiegel, W. (2003). Endoscopically assisted video capsule endoscopy of the small bowel in patients with functional gastric outlet obstruction. In: *Endoscopy* 35.3, S. 226–229.
- Höög, Charlotte M./Bark, Lars-Åke/Arkani, Juan/Gorsetman, Jacob/Broström, Olle/Sjöqvist, Urban (2012). Capsule Retentions and Incomplete Capsule Endoscopy Examinations: An Analysis of 2300 Examinations. In: *Gastroenterology Research and Practice* 2012.6785, S. 1–7.
- Iddan, G./Meron, G./Glukhovsky, A./Swain, P. (2000). Wireless capsule endoscopy. In: *Nature* 405.6785, S. 417.
- Imperiale, T. F./Ransohoff, D. F. (1988). Aortic stenosis, idiopathic gastrointestinal bleeding, and angiodysplasia: is there an association? A methodologic critique of the literature. In: *Gastroenterology* 95.6, S. 1670–1676.
- Junquera, F./Saperas, E./Torres, I. de/Vidal, M. T./Malagelada, J. R. (1999). Increased expression of angiogenic factors in human colonic angiodysplasia. In: *The American journal of gastroenterology* 94.4, S. 1070–1076.
- Junquera, F./Feu, F./Papo, M./Videla, S./Armengol, J. R./Bordas, J. M./Saperas, E./Pique, J. M./Malagelada, J. R. (2001). A multicenter, randomized, clinical trial of hormonal therapy in the prevention of rebleeding from gastrointestinal angiodysplasia. In: *Gastroenterology* 121.5, S. 1073–1079.
- Junquera, Felix/Saperas, Esteban/Videla, Sebastian/Feu, Faust/Vilaseca, Jaime/Armengol, Jose Ramon/Bordas, Josep Maria/Pique, Josep Maria/Malagelada, Juan-Ramon (2007). Long-term efficacy of octreotide in the prevention of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasia. In: *The American journal of gastroenterology* 102.2, S. 254–260.
- Kamalaporn, Patarapong/Cho, Sarah/Basset, Nancy/Cirocco, Maria/May, Gary/Kortan, Paul/Kandel, Gabor/Marcon, Norman (2008). Double-balloon enteroscopy following capsule endoscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding: outcome of a combined approach. In: *Canadian journal of gastroenterology* 22.5, S. 491–495.
- Karagiannis, Stephanos/Goulas, Spyros/Kosmadakis, Georgios/Galanis, Petros/Arvanitis, Dimitrios/Boletis, John/Georgiou, Evangelos/Mavrogiannis, Christos (2006). Wireless capsule endoscopy in the investigation of patients with chronic renal failure and obscure gastrointestinal bleeding (preliminary data). In: *World journal of gastroenterology* : WJG 12.32, S. 5182–5185.
- Keuchel, Martin/Hagenmüller, F. (2005). *Atlas der Videokapselendoskopie*. Heidelberg: Springer.

- Kheterpal, S. (1991). Angiodysplasia: a review. In: *Journal of the Royal Society of Medicine* 84.10, S. 615–618.
- King, R. M./Pluth, J. R./Giuliani, E. R. (1987). The association of unexplained gastrointestinal bleeding with calcific aortic stenosis. In: *The Annals of thoracic surgery* 44.5, S. 514–516.
- Kitiyakara, Taya/Selby, Warwick (2005). Non-small-bowel lesions detected by capsule endoscopy in patients with obscure GI bleeding. In: *Gastrointestinal endoscopy* 62.2, S. 234–238.
- Laine, Loren/Yang, Huiying/Chang, Shih-Chen/Datto, Catherine (2012). Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. In: *The American journal of gastroenterology* 107.8, 1190–5; quiz 1196.
- Lanas, Angel/Garcia-Rodriguez, Luis A./Polo-Tomas, Monica/Ponce, Marta/Alonso-Abreu, Inmaculada/Perez-Aisa, Maria Angeles/Perez-Gisbert, Javier/Bujanda, Luis/Castro, Manuel/Munoz, Maria/Rodrigo, Luis/Calvet, Xavier/Del-Pino, Dolores/Garcia, Santiago (2009). Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. In: *The American journal of gastroenterology* 104.7, S. 1633–1641.
- Lecleire, S./Iwanicki-Caron, I./Di-Fiore, A./Elie, C./Alhameedi, R./Ramirez, S./Herve, S./Ben-Soussan, E./Ducrotte, P./Antonietti, M. (2012). Yield and impact of emergency capsule enteroscopy in severe obscure-overt gastrointestinal bleeding. In: *Endoscopy* 44.4, S. 337–342.
- Leighton, Jonathan A./Goldstein, Jay/Hirota, William/Jacobson, Brian C./Johanson, John F./Mallery, J. Shawn/Peterson, Kathryn/Waring, J. Patrick/Fanelli, Robert D./Wheeler-Harbaugh, Jo/Baron, Todd H./Faigel, Douglas O. (2003). Obscure gastrointestinal bleeding. In: *Gastrointestinal endoscopy* 58.5, S. 650–655.
- Leighton, Jonathan A./Sharma, Virender K./Srivathsan, Komandoor/Heigh, Russell I./McWane, Tony L./Post, Janice K./Robinson, Sara R./Bazzell, Jane L./Fleischer, David E. (2004). Safety of capsule endoscopy in patients with pacemakers. In: *Gastrointestinal endoscopy* 59.4, S. 567–569.
- Leighton, Jonathan A./Srivathsan, Komandoor/Carey, Elizabeth J./Sharma, Virender K./Heigh, Russell I./Post, Janice K./Erickson, Paula J./Robinson, Sarah R./Bazzell, Jane L./Fleischer, David E. (2005). Safety of wireless capsule endoscopy in patients with implantable cardiac defibrillators. In: *The American journal of gastroenterology* 100.8, S. 1728–1731.
- Lepieur, Lucie/Dray, Xavier/Antonietti, Michel/Iwanicki-Caron, Isabelle/Grigioni, Sebastien/Chaput, Ulriikka/Di-Fiore, Aude/Alhameedi, Raied/Marteau, Philippe/Ducrotte, Philippe/Lecleire, Stephane (2012). Factors associated with diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding by video capsule enteroscopy. In: *Clinical gastroenterology and*

- hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 10.12, S. 1376–1380.
- Li, Feng/Gurudu, Suryakanth R./Petris, Giovanni de/Sharma, Virender K./Shiff, Arthur D./Heigh, Russell I./Fleischer, David E./Post, Janice/Erickson, Paula/Leighton, Jonathan A. (2008). Retention of the capsule endoscope: a single-center experience of 1000 capsule endoscopy procedures. In: *Gastrointestinal endoscopy* 68.1, S. 174–180.
- Liao, Zhuan/Gao, Rui/Xu, Can/Li, Zhao-Shen (2010). Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. In: *Gastrointestinal endoscopy* 71.2, S. 280–286.
- Liu, K./Kaffes, A. J. (2011). Review article: the diagnosis and investigation of obscure gastrointestinal bleeding. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 34.4, S. 416–423.
- Longstreth, G. F. (1997). Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. In: *The American journal of gastroenterology* 92.3, S. 419–424.
- Maiden, Laurence/Thjodleifsson, Bjarni/Theodors, Asgeir/Gonzalez, Juan/Bjarnason, Ingvar (2005). A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. In: *Gastroenterology* 128.5, S. 1172–1178.
- Maieron, A./Hubner, D./Blaha, B./Deutsch, C./Schickmair, T./Ziachehabi, A./Kerstan, E./Knoflach, P./Schoeff, R. (2004). Multicenter retrospective evaluation of capsule endoscopy in clinical routine. In: *Endoscopy* 36.10, S. 864–868.
- May, A./Albert, J./Keuchel, M./Moog, G./Hartmann, D. (2010). Capsule endoscopy for the diagnosis of small bowel diseases. An updated statement by the endoscopy section of DGVS. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 48.12, S. 1384–1404.
- May, Andrea/Wardak, Ahmad/Nachbar, Lars/Remke, Stefanie/Ell, Christian (2005). Influence of patient selection on the outcome of capsule endoscopy in patients with chronic gastrointestinal bleeding. In: *Journal of clinical gastroenterology* 39.8, S. 684–688.
- Mehta, P. M./Heinsimer, J. A./Bryg, R. J./Jaszewski, R./Wynne, J. (1989). Reassessment of the association between gastrointestinal arteriovenous malformations and aortic stenosis. In: *The American journal of medicine* 86.3, S. 275–277.
- Meron, G. D. (2000). The development of the swallowable video capsule (M2A). In: *Gastrointestinal endoscopy* 52.6, S. 817–819.
- Meyer, C. T./Troncale, F. J./Galloway, S./Sheahan, D. G. (1981). Arteriovenous malformations of the bowel: an analysis of 22 cases and a review of the literature. In: *Medicine* 60.1, S. 36–48.
- Min, Yang Won/Kim, Jin Su/Jeon, Seong Woo/Jeen, Yoon Tae/Im, Jong Pil/Cheung, Dae Young/Choi, Myung-Gyu/Kim, Jin-Oh/Lee, Kwang Jae/Ye, Byong Duk/Shim, Ki-Nam/Moon, Jeong Seop/Kim, Ji Hyun/Hong, Sung Pil/Chang, Dong Kyung (2014). Long-term outcome of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding: a nationwide analysis. In: *Endoscopy* 46.1, S. 59–65.

- Mishkin, Daniel S./Chuttani, Ram/Croffie, Joseph/Disario, James/Liu, Julia/Shah, Raj/Somogyi, Lehel/Tierney, William/Song, Louis M. Wong Kee/Petersen, Bret T. (2006). ASGE Technology Status Evaluation Report: wireless capsule endoscopy. In: *Gastrointestinal endoscopy* 63.4, S. 539–545.
- Mow, William S./Lo, Simon K./Targan, Stephan R./Dubinsky, Marla C./Treyzon, Leo/Abreu-Martin, Maria T./Papadakis, Konstantinos A./Vasiliauskas, Eric A. (2004). Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2.1, S. 31–40.
- Nadler, Moshe/Eliakim, Rami (2014). The role of capsule endoscopy in acute gastrointestinal bleeding. In: *Therapeutic advances in gastroenterology* 7.2, S. 87–92.
- Nusbaum, M./Baum, S./Blakemore, W. S. (1969). Clinical experience with the diagnosis and management of gastrointestinal hemorrhage by selective mesenteric catheterization. In: *Annals of surgery* 170.3, S. 506–514.
- Ohmori, Teppei/Konishi, Hiroyuki/Nakamura, Shinichi/Shiratori, Keiko (2012). Abnormalities of the small intestine detected by capsule endoscopy in hemodialysis patients. In: *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 51.12, S. 1455–1460.
- Okazaki, Hirotohi/Fujiwara, Yasuhiro/Sugimori, Satoshi/Nagami, Yasuaki/Kameda, Natsuhiko/Machida, Hirohisa/Yamagami, Hirokazu/Tanigawa, Tetsuya/Shiba, Masatsugu/Watanabe, Kenji/Tominaga, Kazunari/Watanabe, Toshio/Oshitani, Nobuhide/Arakawa, Tetsuo (2009). Prevalence of mid-gastrointestinal bleeding in patients with acute overt gastrointestinal bleeding: multi-center experience with 1,044 consecutive patients. In: *Journal of gastroenterology* 44.6, S. 550–555.
- Oneglia, C./Sabatini, T./Rusconi, C./Gardini, A./Paterlini, A./Buffoli, F./Graffeo, M. (1993). Prevalence of aortic valve stenosis in patients affected by gastrointestinal angiodysplasia. In: *The European journal of medicine* 2.2, S. 75–78.
- Palma, Giovanni D. de/Rega, Maria/Masone, Stefania/Persico, Francesco/Siciliano, Saverio/Patrone, Francesco/Matantuono, Luigi/Persico, Giovanni (2005). Mucosal abnormalities of the small bowel in patients with cirrhosis and portal hypertension: a capsule endoscopy study. In: *Gastrointestinal endoscopy* 62.4, S. 529–534.
- Parikh, Dhavan A./Mittal, Mohit/Leung, Felix W./Mann, Surinder K. (2011). Improved diagnostic yield with severity of bleeding. In: *Journal of digestive diseases* 12.5, S. 357–363.
- Pasha, Shabana F./Leighton, Jonathan A./Das, Ananya/Harrison, M. Edwyn/Decker, G. Anton/Fleischer, David E./Sharma, Virender K. (2008). Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 6.6, S. 671–676.

- Pate, Gordon E./Mulligan, Aisling (2004). An epidemiological study of Heyde's syndrome: an association between aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. In: *The Journal of heart valve disease* 13.5, S. 713–716.
- Payeras, G./Piqueras, J./Moreno, V. J./Cabrera, A./Menendez, D./Jimenez, R. (2005). Effects of capsule endoscopy on cardiac pacemakers. In: *Endoscopy* 37.12, S. 1181–1185.
- Pedrosa, Marcos C. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. URL: <http://www.uptodate.com/contents/angiodysplasia-of-the-gastrointestinal-tract>.
- Pennazio, M./Eisen, G./Goldfarb, N. (2005). ICCE consensus for obscure gastrointestinal bleeding. In: *Endoscopy* 37.10, S. 1046–1050.
- Pennazio, Marco/Santucci, Renato/Rondonotti, Emanuele/Abbiati, Carla/Beccari, Gizela/Rossini, Francesco P./Franchis, Roberto de (2004). Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. In: *Gastroenterology* 126.3, S. 643–653.
- Peter, Shajan/Heuss, Ludwig T./Beglinger, Christoph/Degen, Lukas (2005). Capsule endoscopy of the upper gastrointestinal tract – the need for a second endoscopy. In: *Digestion* 72.4, S. 242–247.
- Pohl, J./Delvaux, M./Ell, C./Gay, G./May, A./Mulder, C. J./Pennazio, M./Perez-Cuadrado, E./Vilman, P. (2008). European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guidelines: flexible enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel diseases. In: *Endoscopy* 40.7, S. 609–618.
- Prakash, Chandra/Zuckerman, Gary R. (2003). Acute small bowel bleeding: a distinct entity with significantly different economic implications compared with GI bleeding from other locations. In: *Gastrointestinal endoscopy* 58.3, S. 330–335.
- Prakoso, Emilia/Selby, Warwick S. (2007). Capsule endoscopy in patients with malignant melanoma. In: *The American journal of gastroenterology* 102.6, S. 1204–1208.
- Qureshi, Waqar A. (2004). Current and future applications of the capsule camera. In: *Nature reviews* 3.5, S. 447–450.
- Raju, Gottumukkala S./Gerson, Lauren/Das, Ananya/Lewis, Blair (2007). American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. In: *Gastroenterology* 133.5, S. 1697–1717.
- Redondo-Cerezo, E./Gomez-Ruiz, C. J./Sanchez-Manjavacas, N./Vinuelas, M./Jimeno, C./Perez-Vigara, G./Morillas, J./Perez-Garcia, J. I./Garcia-Cano, J./Perez-Sola, A. (2008). Long-term follow-up of patients with small-bowel angiodysplasia on capsule endoscopy. Determinants of a higher clinical impact and rebleeding rate. In: *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva* 100.4, S. 202–207.
- Redondo-Cerezo, Eduardo/Perez-Vigara, Gracia/Perez-Sola, Angel/Gomez-Ruiz, Carmen J./Chicano, Miriam Vinuelas/Sanchez-Manjavacas, Natividad/Morillas, Julia/Perez-Garcia, Jose I./Garcia-Cano, Jesus (2007). Diagnostic yield and impact of capsule

- endoscopy on management of patients with gastrointestinal bleeding of obscure origin. In: *Digestive diseases and sciences* 52.5, S. 1376–1381.
- Richter, J. M./Hedberg, S. E./Athanasoulis, C. A./Schapiro, R. H. (1984). Angiodysplasia. Clinical presentation and colonoscopic diagnosis. In: *Digestive diseases and sciences* 29.6, S. 481–485.
- Rieder, F./Schneidewind, A./Bolder, U./Zorger, N./Scholmerich, J./Schaffler, A./Golder, S./Kullmann, F./Herfarth, H. (2006). Use of anticoagulation during wireless capsule endoscopy for the investigation of recurrent obscure gastrointestinal bleeding. In: *Endoscopy* 38.5, S. 526–528.
- Robinson, Carl A./Jackson, Christian/Condon, David/Gerson, Lauren B. (2011). Impact of inpatient status and gender on small-bowel capsule endoscopy findings. In: *Gastrointestinal endoscopy* 74.5, S. 1061–1066.
- Rogers, B. H. (1980). Endoscopic diagnosis and therapy of mucosal vascular abnormalities of the gastrointestinal tract occurring in elderly patients and associated with cardiac, vascular, and pulmonary disease. In: *Gastrointestinal endoscopy* 26.4, S. 134–138.
- Rondonotti, Emanuele/Herrerias, Juan Manuel/Pennazio, Marco/Caunedo, Angel/Mascarenhas-Saraiva, Miguel/Franchis, Roberto de (2005). Complications, limitations, and failures of capsule endoscopy: a review of 733 cases. In: *Gastrointestinal endoscopy* 62.5, 712–6; quiz 752, 754.
- Sakai, Eiji/Endo, Hiroki/Taniguchi, Leo/Hata, Yasuo/Ezuka, Akiko/Nagase, Hajime/Yamada, Eiji/Ohkubo, Hidenori/Higurashi, Takuma/Sekino, Yusuke/Koide, Tomoko/Iida, Hiroshi/Hosono, Kunihiro/Nonaka, Takashi/Takahashi, Hirokazu/Inamori, Masahiko/Maeda, Shin/Nakajima, Atsushi (2013). Factors predicting the presence of small bowel lesions in patients with obscure gastrointestinal bleeding. In: *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society* 25.4, S. 412–420.
- Sami, S. S./Al-Araji, S. A./Ragunath, K. (2014). Review article: gastrointestinal angiodysplasia - pathogenesis, diagnosis and management. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 39.1, S. 15–34.
- Sanchez-Capilla, Antonio Damian/La Torre-Rubio, Paloma de/Redondo-Cerezo, Eduardo (2014). New insights to occult gastrointestinal bleeding: From pathophysiology to therapeutics. In: *World journal of gastrointestinal pathophysiology* 5.3, S. 271–283.
- Saperas, Esteve/Dot, Joan/Videla, Sebastian/Alvarez-Castells, Agusti/Perez-Lafuente, Mercedes/Armengol, Jose Ramon/Malagelada, Juan-R (2007). Capsule endoscopy versus computed tomographic or standard angiography for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. In: *The American journal of gastroenterology* 102.4, S. 731–737.
- Saurin, J-C/Delvaux, M./Gaudin, J-L/Fassler, I./Villarejo, J./Vahedi, K./Bitoun, A./Canard, J-M/Souquet, J. C./Ponchon, T./Florent, C./Gay, G. (2003). Diagnostic value

- of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. In: *Endoscopy* 35.7, S. 576–584.
- Scharinger, L. (2007). Diagnostik der obskuren gastrointestinalen Blutung - Stellenwert von Kapselendoskopie und Doppelballonenteroskopie. In: *Journal für gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen* 5, S. 22.
- Schlag, Christoph/Menzel, Christoph/Nennstiel, Simon/Neu, Bruno/Phillip, Veit/Schuster, Tibor/Schmid, Roland M./Deliuss, Stefan von (2014). Emergency video capsule endoscopy in patients with acute severe GI bleeding and negative upper endoscopy results. In: *Gastrointestinal endoscopy*.
- Seitz, U./Soehendra, N. (2003). Solving the problem of video recording gaps in capsule endoscopy of overweight patients. In: *Endoscopy* 35.8, S. 714.
- Selby, Warwick (2004). Can clinical features predict the likelihood of finding abnormalities when using capsule endoscopy in patients with GI bleeding of obscure origin? In: *Gastrointestinal endoscopy* 59.7, S. 782–787.
- Shahidi, Neal C./Ou, George/Svarta, Sigrid/Law, Joanna K./Kwok, Ricky/Tong, Jessica/Lam, Eric C./Enns, Robert (2012). Factors associated with positive findings from capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 10.12, S. 1381–1385.
- Sidhu, R./Sanders, D. S./Morris, A. J./McAlindon, M. E. (2008). Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. In: *Gut* 57.1, S. 125–136.
- Sidhu, Reena/Sanders, David S./McAlindon, Mark E. (2006). Does capsule endoscopy recognise gastric antral vascular ectasia more frequently than conventional endoscopy? In: *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD* 15.4, S. 375–377.
- Sidhu, Reena/Sanders, David S./Sakellariou, Viv P./McAlindon, Mark E. (2007). Capsule endoscopy and obscure gastrointestinal bleeding: are transfusion dependence and comorbidity further risk factors to predict a diagnosis? In: *The American journal of gastroenterology* 102.6, S. 1329–1330.
- Sidhu, Reena/Sanders, David S./Kapur, Kapil/Leeds, John S./McAlindon, Mark E. (2009). Factors predicting the diagnostic yield and intervention in obscure gastrointestinal bleeding investigated using capsule endoscopy. In: *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD* 18.3, S. 273–278.
- Singh, Anupam/Marshall, Christopher/Chaudhuri, Biswashree/Okoli, Chidimma/Foley, Anne/Person, Sharina D./Bhattacharya, Kanishka/Cave, David R. (2013). Timing of video capsule endoscopy relative to overt obscure GI bleeding: implications from a retrospective study. In: *Gastrointestinal endoscopy* 77.5, S. 761–766.
- Sinn, Ingolf/Neef, Bernhard/Andus, Tilo (2004). Aspiration of a capsule endoscope. In: *Gastrointestinal endoscopy* 59.7, S. 926–927.

- Spada, C./Spera, G./Riccioni, M./Biancone, L./Petruzzello, L./Tringali, A./Familiari, P./Marchese, M./Onder, G./Mutignani, M./Perri, V./Petruzzello, C./Pallone, F./Costamagna, G. (2005). A novel diagnostic tool for detecting functional patency of the small bowel: the Given patency capsule. In: *Endoscopy* 37.9, S. 793–800.
- Sun, Bo/Rajan, Elizabeth/Cheng, Shidan/Shen, Ruizhe/Zhang, Chengli/Zhang, Shu/Wu, Yunlin/Zhong, Jie (2006). Diagnostic yield and therapeutic impact of double-balloon enteroscopy in a large cohort of patients with obscure gastrointestinal bleeding. In: *The American journal of gastroenterology* 101.9, S. 2011–2015.
- Tae, Chung Hyun/Shim, Ki-Nam (2014). Should capsule endoscopy be the first test for every obscure gastrointestinal bleeding? In: *Clinical endoscopy* 47.5, S. 409–414.
- Triester, Stuart L./Leighton, Jonathan A./Leontiadis, Grigoris I./Fleischer, David E./Hara, Amy K./Heigh, Russell I./Shiff, Arthur D./Sharma, Virender K. (2005). A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. In: *The American journal of gastroenterology* 100.11, S. 2407–2418.
- Turenhout, Sietze T. van/Jacobs, Maarten A. J. M./Weyenberg, Stijn J. van/Herdes, Erik/Stam, Fred/Mulder, Chris J. J./Bouma, Gerd (2010). Diagnostic yield of capsule endoscopy in a tertiary hospital in patients with obscure gastrointestinal bleeding. In: *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD* 19.2, S. 141–145.
- Vargo, John J. (2004). Clinical applications of the argon plasma coagulator. In: *Gastrointestinal endoscopy* 59.1, S. 81–88.
- Vincentelli, Andre/Susen, Sophie/Le Tourneau, Thierry/Six, Isabelle/Fabre, Olivier/Juthier, Francis/Bauters, Anne/Decoene, Christophe/Goudemand, Jenny/Prat, Alain/Jude, Brigitte (2003). Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. In: *The New England journal of medicine* 349.4, S. 343–349.
- Wang, Amy/Banerjee, Subhas/Barth, Bradley A./Bhat, Yasser M./Chauhan, Shailendra/Gottlieb, Klaus T./Konda, Vani/Maple, John T./Murad, Faris/Pfau, Patrick R./Pleskow, Douglas K./Siddiqui, Uzma D./Tokar, Jeffrey L./Rodriguez, Sarah A. (2013). Wireless capsule endoscopy. In: *Gastrointestinal endoscopy* 78.6, S. 805–815.
- Warkentin, Theodore E./Moore, Jane C./Anand, Sonia S./Lonn, Eva M./Morgan, David G. (2003). Gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, cardiovascular disease, and acquired von Willebrand syndrome. In: *Transfusion medicine reviews* 17.4, S. 272–286.
- Weaver, G. A./Alpern, H. D./Davis, J. S./Ramsey, W. H./Reichelderfer, M. (1979). Gastrointestinal angiodysplasia associated with aortic valve disease: part of a spectrum of angiodysplasia of the gut. In: *Gastroenterology* 77.1, S. 1–11.
- Weigert, A. L./Schafer, A. I. (1998). Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. In: *The American journal of the medical sciences* 316.2, S. 94–104.
- Westerhof, Jessie/Weersma, Rinse K./Koornstra, Jan J. (2009). Risk factors for incomplete small-bowel capsule endoscopy. In: *Gastrointestinal endoscopy* 69.1, S. 74–80.

- Yakoub-Agha, Ibrahim/Maunoury, Vincent/Wacrenier, Agnes/Couignoux, Sandrine/Depil, Stephane/Desreumaux, Pierre/Bauters, Francis/Colombel, Jean-Frederic/Jouet, Jean Pierre (2004). Impact of Small Bowel Exploration Using Video-Capsule Endoscopy in the Management of Acute Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. In: *Transplantation* 78.11, S. 1697–1701.
- Yu, Marcia (2002). M2A capsule endoscopy. A breakthrough diagnostic tool for small intestine imaging. In: *Gastroenterology nursing : the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates* 25.1, S. 24–27.
- Zaman, A./Katon, R. M. (1998). Push enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding yields a high incidence of proximal lesions within reach of a standard endoscope. In: *Gastrointestinal endoscopy* 47.5, S. 372–376.
- Zhang, Bing-ling/Fang, You-hong/Chen, Chun-xiao/Li, You-Ming/Xiang, Zun (2009). Single-center experience of 309 consecutive patients with obscure gastrointestinal bleeding. In: *World journal of gastroenterology : WJG* 15.45, S. 5740–5745.
- Zuckerman, G. R./Prakash, C./Askin, M. P./Lewis, B. S. (2000). AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. In: *Gastroenterology* 118.1, S. 201–221.

Danksagung

Besonders möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Stefan von Delius sowie Herrn PD Dr. med. Christoph Schlag für die Überlassung des Themas und die vielfältige Unterstützung während der Planung und Erstellung meiner Dissertation bedanken.

Vielen Dank an Herrn Dr. rer. nat. Bernhard Haller für die Hilfe bei statistischen Fragen.

Für die Einführung und Unterstützung im Umgang mit LaTeX möchte ich mich bei meiner Freundin Babsi bedanken.

Herzlichen Dank auch meinem Freund Alex für die abschließende Durchsicht der Arbeit sowie meiner Oma Elisabeth, meinen Geschwistern und Freunden für die Aufmunterungen und ihr Verständnis, wenn ich weniger Zeit für sie hatte.

Bei meinen Eltern bedanke ich mich für die Ermöglichung meines Studiums, ihre uneingeschränkte Unterstützung sowie meinem Papa für die Hilfe beim Korrekturlesen.