

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Patrick Michl)

Nachweis von Dünndarmmetastasen des kutanen malignen Melanoms durch die Kapselendoskopie

-
Eine prospektive, multizentrische Studie

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

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

von Martin Fechner
geboren am 15.07.1972 in Stadthagen

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Jörg G. Albert, Frankfurt am Main
2. Prof. Dr. med. Wolfgang Ch. Marsch
3. Prof. Dr. med. Patrick J. Michl

Eröffnungsdatum des Promotionsverfahrens: 07.07.2015
Datum der Verteidigung: 08.02.2016

Meinen Eltern, die die Vollendung dieser Arbeit leider beide nicht mehr miterleben, in tiefer Liebe und voller Dankbarkeit gewidmet.

Referat

Das maligne Melanom ist ein von entarteten Melanozyten, zumeist der Haut, ausgehender neoplastischer Tumor mit zunehmender Inzidenz. UV-Strahlung ist der wichtigste auslösende Faktor in der Tumorgenese des kutanen malignen Melanoms. Es besteht hier eine frühzeitige Metastasierungstendenz und damit ungünstige Prognose, sobald die Basalmembran der Epidermis durchbrochen ist.

Fernmetastasen des malignen Melanoms im Dünndarm sind Autopsiedaten nach in fortgeschrittenen Tumorstadien häufig, werden jedoch selten klinisch in vivo diagnostiziert. Als Gründe dafür werden die eingeschränkte Nachweisgenauigkeit bisheriger Untersuchungsmethoden und die aktuellen Screeningstandards angesehen. Prognostische Daten zur tatsächlichen Häufigkeit und diagnostische Strategieempfehlungen zur Entdeckung von Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms lagen bislang nicht vor. Patienten mit Fernmetastasen des malignen Melanoms im Gastrointestinaltrakt scheinen hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit, so haben vorangehende Studien gezeigt, von einer chirurgischen Therapie mitunter stärker als Patienten mit einer Fernmetastasierung an anderen Lokalisationen zu profitieren. Es gilt also, Dünndarmmetastasen zu entdecken, sofern diese vorhanden sind.

Die hier angewandte Videokapselendoskopie des Dünndarms hat sich in anderen Fragestellungen, beispielsweise in der Diagnostik des Mb. Crohn, den klassischen Untersuchungsmethoden als überlegen erwiesen.

In der der Dissertation zugrunde liegenden prospektiven, multizentrischen Studie wurden 390 erwachsene Patienten mit einem kutanen malignen Melanom (Stadium I/II/III/IV AJCC 2002: 140/80/121/49) untersucht. Dazu wurden zwei Studienarme A und B gebildet. Die Studiengruppe A umfasste dabei die Tumorstadien I, II und III, die Studiengruppe B das Tumorstadium IV. Die Studienpatienten wurden einer typischen Nachsorgeuntersuchung nach den Empfehlungen der ADO sowie einem Screening hinsichtlich Eisenmangelanämiezeichen im Blutbild, okkultem Blut im Stuhl [(g)FOBT] sowie, in einem Studienzentrum, des S100 β -Serumwertes unterzogen. In der Studiengruppe A unterzogen sich die Patienten einer pan-intestinalen Endoskopie (ÖGD, Koloskopie, Kapselendoskopie), falls das FOBT-Ergebnis positiv war, aufgrund der Blutuntersuchung Anzeichen für eine Blutungsanämie vorlagen oder sonstige ernste Hinweise für eine intestinale Metastasierung sprachen. In der Studiengruppe B (Stadium IV) wurde die pan-intestinale Endoskopie unabhängig von Ergebnissen des FOBT, Laborwerten und sonstigem Metastasierungsverdacht durchgeführt.

Die Diagnoserate von Dünndarmmetastasen, bezogen auf Tumorstadium und FOBT-Ergebnis, lag im Tumorstadium III mit positivem FOBT-Ergebnis bei 14,3 %, im Tumorstadium IV mit negativem oder unklarem FOBT bei 23,8 %, im Tumorstadium IV mit positivem FOBT bei 72,7 %. In den initialen Tumorstadien I und II konnten keine Dünndarmfiliae nachgewiesen werden. Ein positiver FOBT, die Tumordicke (nach Breslow) des Primums und ein hoher S100 β -Serumwert konnten als unabhängige Prognosefaktoren für das Vorhandensein von Dünndarmmetastasen identifiziert werden. Ein positiver FOBT offenbarte sich als stärkster negativer Prädiktor für die Überlebensdauer in den Tumorstadien III und IV (OR 4,49; 95 %-KI 2,18-9,23; $p < 0,01$; $n = 130$). Auf Basis der Studie konnte ein diagnostischer Algorithmus entwickelt werden. Bei positivem FOBT ist eine nachfolgende Kapselendoskopie des Dünndarms sowohl im Tumorstadium III als auch im Tumorstadium IV zur Diagnose von Dünndarmmetastasen sinnvoll. Im Tumorstadium IV ist eine Kapselendoskopie auch bei zuvor negativem FOBT-Ergebnis ratsam, da hier trotzdem häufig Dünndarmmetastasen diagnostiziert werden können.

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung in die Studie.....	1
2	Thematische Grundlagen und Hintergründe.....	3
2.1	Das maligne Melanom.....	3
2.2	Der Dünndarm.....	6
2.3	Die Untersuchung des Dünndarms.....	6
2.3.1	Die Videokapselendoskopie.....	7
2.3.2	Alternative Untersuchungsverfahren des Dünndarms.....	10
2.4	Marker des malignen Melanoms.....	11
2.4.1	S100-Proteine und S100 β -Monomer als Tumormarker.....	11
2.4.2	Laktatdehydrogenase (LDH), gesamt.....	14
2.4.3	Alkalische Phosphatase (AP), gesamt.....	15
2.5	Grundlagen zur Tumorgenese und Metastasierung.....	16
2.6	Metastasierung des malignen Melanoms.....	17
2.7	Intestinale Metastasen.....	18
2.7.1	Dünndarmfiliae des malignen Melanoms.....	18
2.7.2	Faktoren einer Melanommetastasierung in den Dünndarm.....	19
2.7.2.1	Chemokinrezeptor CCR9 und Ligand CCL25.....	20
2.8	Symptome primärer und sekundärer Neoplasien im Dünndarm.....	21
2.8.1	Die Dünndarmblutung.....	22
2.9	Therapeutische Optionen bei Dünndarmfiliae des malignen Melanoms.....	23
3	Fragestellung.....	25
4	Patienten und Methoden.....	26
4.1	Erhobene Laborparameter.....	26
4.2	Studienziele.....	26
4.3	Studiendesign und Patientenauswahl.....	27
4.4	Statistik und Fallzahlschätzung.....	30
4.4.1	Prozedere beim Nachweis von Metastasen.....	31
4.5	Endpunkte.....	31
4.6	Zeitlicher Ablauf und Verlaufsbeobachtungsphase.....	32
4.7	Zugrunde gelegte Definitionen.....	33
4.8	Ethische Anforderungen.....	33
4.9	Sponsoring.....	33
4.10	Eingesetzte Materialien.....	34
4.10.1	Laboranalytik.....	34
4.10.2	Videokapselendoskopie-System.....	35
4.10.3	Software.....	35
5	Ergebnisse.....	37
5.1	Korrelationsanalyse von Patienten-, Tumor- und Labordaten.....	39
5.2	Analyse der Ergebnisse der Kapselendoskopie.....	41
5.3	Vorhersage von Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms durch Patienten-, Tumor- und Labordaten.....	42

5.4	Überlebenszeitanalyse.....	43
5.5	Nebenwirkungsprofil.....	47
6	Diskussion.....	48
6.1	Begründung für die Entwicklung eines klinischen Algorithmus.....	48
6.1.1	Beurteilung der betrachteten Marker und Laborparameter.....	48
6.2	Klinische Relevanz.....	52
6.3	Einschränkungen der Studienergebnisse und -daten.....	55
6.4	Schlussfolgerung.....	56
7	Zusammenfassung.....	58
8	Ausblick und neu aufgeworfene Fragen.....	60
9	Verzeichnisse.....	62
10	Anlagen.....	76
11	Thesen der Dissertation.....	79

- Lebenslauf

- Eidesstattliche Selbständigkeitserklärung

- Erklärung zum Promotionsverfahren und zu früheren Promotionsversuchen / Verzeichnis Publikationen

- Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALM	akrolentiginöses [akral-lentiginöses] Melanom
AMM	amelanotisches malignes Melanom
AP	Alkalische Phosphatase(n)
ASIC	Application Specific Integrated Circuit (dt.: Anwendungsspezifische Integrierte Schaltung)
AS	Aminosäure
ASS	Acetylsalicylsäure
BALP, BAP, BSAP	bone-specific alkaline phosphatase
BRAF, B-Raf	<u>r</u> apidly <u>a</u> ccelerated <u>f</u> ibrosarcoma / <u>r</u> at <u>f</u> ibrosarcoma isoform <u>B</u>
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CE	capsule endoscopy (= → KE, = → VKE, = → WCE)
CE-[Kennzeichnung]	Conformité Européenne (etwa: "Konform mit EU-Richtlinien")
Ch.	Christus
CMOS	Complementary Metal Oxide Semiconductor (dt.: Komplementärer Metall-Oxid-Halbleiter)
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Koloniestimulierender Faktor
CT	Computertomographie
d	Dezi ($10^{-1} = 0,1$)
d	[lat. dies] Tag(e)
Da	Dalton [atomare Masseneinheit, (engl.) <u>u</u> nified atomic mass unit = u. 1 u = $1,660538921(73) \times 10^{-27}$ kg]
DBE	Doppel-Ballon-Enteroskopie / Double balloon enteroscopy (→ PPE)
Def.	Definition
dl	Deziliter ($10^{-1} \text{ l} = 0,1 \text{ l}$)
DN	Dysplastischer Nävus / Dysplastische Nävi
DNA, DNS	deoxyribonucleic acid, Desoxyribonukleinsäure
dt.	deutsch
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay, erweiterter Chemi-lumineszenz-Immunoassay
ECS	European Calcium Society
ELICA	enzyme-linked immuno-culture assay
ELISA	enzyme-linked immuno-sorbent assay
EMT	epitheliale-mesenchymale Transition/Transformation (epithelialer-mesenchymaler Übergang)
engl.	englisch
ESO	esophagus [amerikanisches Engl.] = oesophagus
et al.	et alii (Maskulinum), et aliae (Femininum), et alia (Neutrum) = und andere

etc.	et cetera
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FKZ	Förderkennzeichen
fl	Femtoliter (10^{-15} l)
FOBT	fecal occult blood test, fäkaler Okkultbluttest
5-HT	5-Hydroxytryptamin = Serotonin
5-HTR	5-Hydroxytryptamin-Rezeptor = Serotoninrezeptor
g	Gramm
GALT	gut-associated lymphoid tissue (Gilt als Teil des → MALT)
gFOBT, G-FOBT	Guajak-basierter Stuhlbluttest (→ FOBT)
ggf.	gegebenenfalls
GI	gastrointestinal
GIB	gastrointestinale Blutung
GIT	Gastrointestinaltrakt
GNU	[rekursives Akronym] „GNU is <u>not</u> <u>U</u> nix“
GPC-3	Glypican-3
GPL	General Public License
gr.	griechisch
h	[lat. hora] Stunde(n)
hCG	humanes Choriongonadotropin
hebr.	hebräisch
HGNC	→ HUGO Gene Nomenclature Committee
HUGO	Human Genom Organisation
IDA	iron deficiency anemia (Eisenmangelanämie)
i. e. S.	im engeren Sinn [auch: im eigentlichen Sinn]
IFN	Interferon
iFOBT, I-FOBT	immunologischer Stuhlbluttest (→ FOBT)
IL	Interleukin
ILMA	Immunluminometrischer Assay [Variante des → LIA]
IRMA	Immunradiometrischer Assay [Variante des → RIA]
Jh.	Jahrhundert
JÜR	Jahresüberlebensrate
kDa	[seltener auch Abkürzung: kD] Kilodalton = 1000 → Da
KE	Kapselendoskopie (= → CE, = → VKE, = → WCE)
KH	Krankenhaus
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
lat.	lateinisch
LDH	Lactatdehydrogenase
LED	Lichtemittierende Diode („Leuchtdiode“)
LGPL	Lesser General Public License [Lizenz für freie Software]
LIA	Lumineszenzimmunoassay
LK	Lymphknoten
LM	Lentigo maligna
LMM	Lentigo-maligna-Melanom
LPA	Landesprüfungsamt
LR	Logistische Regression
m	Meter
m	Milli (10^{-3})

m ²	Quadratmeter [auch: qm]
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue
Mb.	Morbus
MCV	mean corpuscular volume (Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen)
MGIB	mittlere gastrointestinale Blutung
MGIT	mittlerer Gastrointestinaltrakt
MIA	Melanoma Inhibitory Activity
min.	Minuten
MLU	Martin-Luther-Universität (Halle-Wittenberg)
mm	Millimeter (= 10 ⁻³ m)
mm ²	Quadratmillimeter [qmm]
MM	malignes Melanom
mol	Mol [Stoffmengeneinheit, 1 mol ≈ 6,022 x 10 ²³ Teilchen]
mRNA	messenger → RNA
MR(T)	Magnetresonanztomographie (Kernspintomographie)
MUP	melanoma of unknown primary (origin)
n	number/s (Nummer/n, Fallzahl/en)
NAD	Nicotin(säure)amid-Adenin-Dinukleotid
NAD ⁺	[oxidierte Form von → NAD]
NADH	[reduzierte Form von → NAD]
NF-κB	nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
ng	Nanogramm (= 10 ⁻⁹ g)
N(M)M	noduläres (malignes) Melanom
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (Kernspinresonanz)
NND	number needed to diagnose
NNT	number needed to treat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NZN	Nävuszellnävus / Nävuszellnävi
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
OGIB	obscure gastrointestinal bleeding [CAVE!, mitunter wird darunter auch <u>obere</u> gastrointestinale Blutung verstanden]
OGIT	oberer Gastrointestinaltrakt
OR	Odds Ratio
PCR	polymerase chain reaction
PE	Push-Enteroskopie / push enteroscopy
PE	Probeexzision /-entnahme
PEG	Polyethylenglykol ("Macrogol")
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pH(-Wert)	pondus/potentia hydrogenii
PKC	Proteinkinase C
p. o.	peroral (per os)
PPE	push-and-pull enteroscopy (→ DBE, → SBE)
p-Wert	Signifikanzwert, „Überschreitungswahrscheinlichkeit“ [p = (engl.) probability]
p53	protein 53 [53 aufgrund der scheinbaren Molekülmasse von 53 → kDa beim Lauf auf einer → SDS-PAGE]
r	Korrelationskoeffizient (Korrelationswert)
RAFAEL	hebr. Akronym für „Behörde zur Kampfmittelentwicklung“
resp.	respektive
RIA	Radioimmunoassay
RKU	Ruprecht-Karls-Universität (Heidelberg)

RNA, RNS	ribonucleic acid, Ribonukleinsäure
RPE	retinales Pigmentepithel
SALT	skin-associated lymphoid tissue (Gilt als Teil des → MALT)
SB	small bowel (= Dünndarm) [auch: → SI]
SBE	Single-Ballon-Enteroskopie / single balloon enteroscopy (→ PPE)
SBM	small bowel metastasis/-es
SD	standard deviation/degression (= Standardabweichung), Symbol σ (kleines Sigma)
SDS-PAGE	sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis
SI	small intestine (= Dünndarm) [auch: → SB]
SLNB	sentinel lymph node biopsy (= Wächterlymphknotenbiopsie = WLKB)
SPARC	secreted protein acidic and rich in cysteine
SpE (auch: SE)	Spiral-Enteroskopie
SSM	superfiziell spreitendes Melanom
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
T1-Relaxation	longitudinale Relaxation [Zeit, zu der die longitudinale Magnetisierung wieder den Gleichgewichtswert, 63 % des Wertes vor der Anregung, erreicht]
Tab.	Tabelle
TA90-IC	TA90 immune complex [(engl.) tumor-associated 90 kDa glycoprotein antigen immune complex]
TD	Tumordicke
TECK	Thymus-Expressed-ChemoKine (= CCL25)
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	Tumor / Nodus / Metastase [-Klassifikation maligner Tumore]
u. a.	unter anderem
UCM	unclassified melanoma
UGIB	untere gastrointestinale Blutung
UGIT	unterer Gastrointestinaltrakt
UICC	(fr.) Union Internationale Contre le Cancer, (engl.) Union for International Cancer Control; zuvor: (lat.): Unio Internationalis Contra Canrum], (engl.) International Union Against Cancer
u. U.	unter Umständen
UV	ultraviolett
v.	von, vor
VCE, VKE	Videokapselendoskopie (= → CE, = → KE, = → WCE)
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
vs.	versus
WCE	wireless capsule endoscopy (= → CE, = → KE, = → VKE)
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
μ	Mikro (10^{-6})
μg	Mikrogramm (= 10^{-6} g)

1 Einführung in die Studie

Der Nachweis von Dünndarmmetastasen des kutanen malignen Melanoms mit Hilfe der Videokapselendoskopie und die Entwicklung eines klinisch-diagnostischen Algorithmus auf Basis der Studienergebnisse ist Thema dieser Dissertation. Hierzu wurden in einer prospektiven, multizentrischen Studie an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg sowie federführend der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre alt) mit einem kutanen malignen Melanom rekrutiert und in zwei Studienarmen untersucht.

Rekrutierung, Befragung, primäre Untersuchungen sowie die Betreuung der Patienten erfolgten über die Polikliniken für dermatologische Onkologie der beteiligten Universitätsklinik. Die anschließenden gastroenterologischen Untersuchungen (Ösophago-Gastro-Duodeno- und Koloskopie sowie Kapselendoskopie) fanden dann in den gastroenterologischen Abteilungen der jeweiligen Universitätsklinik für Innere Medizin statt.

Primäre Malignome im Dünndarm gelten trotz der großen Oberfläche des Dünndarms, diese macht etwa 90 % der Mukosaoberfläche des Gastrointestinaltrakts aus [1], gemeinhin als sehr selten, Metastasen im Dünndarm als selten [2]. Dabei konnte Willis zeigen, dass in einem Drittel (45/135) der vorgefundenen Fälle von Dünndarmmetastasen diese Filiae eines malignen Melanoms waren [3].

Ohne Vorliegen einer familiären Vorbelastung wird die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose einer gastrointestinalen Metastasierung mit 1,8 % als Erstmanifestation beziehungsweise mit 16,7 % im Krankheitsverlauf angegeben [4]. In anderen Untersuchungen wurden bei 4,4 % [5] beziehungsweise 3,6 % [6] der Patienten gastrointestinale Metastasen gefunden. Demgegenüber wurden in Autopsieserien in bis zu 60 % der an einem malignen Melanom verstorbenen Patienten gastrointestinale Filiae nachgewiesen, überwiegend im Dünndarm [7–10]. Die Diskrepanz zwischen in vivo und post mortem diagnostizierten Fällen ist möglicherweise durch die eingeschränkte Nachweisgenauigkeit bisher angewandter Untersuchungsmethoden zu erklären, wenn denn überhaupt der Darm beziehungsweise Dünndarm untersucht wird. Die Untersuchung des (Dünn-)darms ist unabhängig vom (vermuteten) Primärstadium weder bei der Erstaufnahme noch in der Nachsorge bislang Standard im Rahmen des Melanom-Stagings. Wird eine Untersuchung des Dünndarms durchgeführt, wird zu meist ein Röntgen- oder CT-, bisweilen auch ein MRT-Enteroklysma eingesetzt. Diese Untersuchungsmethode weist bei der obskuren gastrointestinalen Blutung und Dünndarmerkrankungen wie dem Morbus Crohn eine wesentlich niedrige Sensitivität auf als die Kapselendoskopie. So wird beim Mb. Crohn durch das Röntgen-Enteroklysma eine Nachweisgenauigkeit von etwa 30 % bis maximal 60 % angegeben, für die Kapselendoskopie eine Nachweisgenauigkeit von mehr als 90 % [11]. Gute Detektionsraten der Kapselendoskopie verglichen mit dem Enteroklysma in der Diagnose von Blutungen und sonstigen Erkrankungen des Dünndarms werden von mehreren Autoren beschrieben [12–16].

Ausgangspunkt dieser Studie war somit die Annahme, dass die Kapselendoskopie zur Detektion von Melanofiliae im Dünndarm eine geeignete Untersuchungsmethode ist.

Die konventionelle Computertomographie, die im Rahmen der Erhebung des bestehenden Erkrankungsstatus beim malignen Melanom noch am ehesten in der heutigen Praxis neben Hautuntersuchung, Thoraxröntgen, Abdomen- und Lymphknoten-sonographie angewandt wird, weist Dünndarmmetastasen schlecht nach [10]. Inwieweit eine Positronenemissionstomographie (PET), meist kombiniert mit einem CT als PET-CT, in der Diagnose von Dünndarmfiliae des malignen Melanoms frühzeitig sensitive Ergebnisse liefert, ist unklar und umstritten [17, 18], ebenso, inwieweit sich modernere Tomographen in Zukunft der Sensitivität der Kapselendoskopie annähern werden.

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie ging es einerseits darum, die Häufigkeit von Dünndarmmetastasen bei Patienten mit kutanem malignen Melanom mit Hilfe der Kapselendoskopie zu ermitteln. Damit verbunden ist die Fragestellung, ob durch die Kapselendoskopie in mehr Fällen als bislang vermutet in vivo ein metastatischer Dünndarmbefall nachgewiesen werden kann und welche klinischen Konsequenzen dadurch gegebenenfalls erwachsen. Eine prospektive Studie zu dieser Thematik hatte es bislang nicht gegeben. Differenziert ging es um eine Aufschlüsselung der Häufigkeit von Dünndarmfiliae in den unterschiedlichen Tumorstadien, bei verschiedenen klinisch-histologischen Subtypen des malignen Melanoms und um mögliche Verbindungen zu weiteren erhobenen Parametern, insbesondere Laborwerten. Hinsichtlich Diagnostik und Therapie wurde damit eine differenzierte Klärung der Frage ermöglicht, wann es empfohlen sein könnte, die Untersuchung des Dünndarms in das primäre Staging und Nachsorge-Staging aufzunehmen.

Sekundär ging es in der Studie darum, das mögliche Nebenwirkungsprofil der Kapselendoskopie bei Patienten mit malignem Melanom zu ermitteln.

Dass die komplette chirurgische Resektion von Dünndarmfiliae eines malignen Melanoms neben einem palliativen Effekt einen Überlebensvorteil für den Patienten erbringen könnte, ist in mehreren Studien [5, 19–24] eindrucksvoll beschrieben worden (→ Tabelle 11, Seite 49; Tabelle 12, Seite 51).

2 Thematische Grundlagen und Hintergründe

2.1 Das maligne Melanom

Das maligne Melanom [gr. μελανός, melanós = schwarz] ist ein neoplastischer Tumor entarteter Melanozyten (Pigmentzellen/-bildner), zumeist der Haut, seltener von Schleimhaut, Uvea, Meningen, Cochlea, vestibulärem Labyrinth und weiterer rarer Lokalisationen. Die grundlegende Rolle zahlreicher unterschiedlicher somatischer Mutationen in der Entwicklung des malignen Melanoms und anderer bösartiger Tumorerkrankungen ist Gegenstand aktueller Forschung [25]. Zudem wird ein Einfluss von Krebsstammzellen [26–28] sowie epigenetischer Faktoren [29] an Tumorgenese und Tumorerhalt angenommen.

Als wesentlicher und zumeist ursächlich entscheidender Faktor in der Entwicklung kutaner maligner Melanome wird die UV-Strahlung angesehen [30]. Laut WHO können bis zu 80-90 % aller weltweit auftretenden Fälle des kutanen malignen Melanoms und anderer Hauttumoren auf die UV-Strahlung zurückgeführt werden [31]. Das Freizeitverhalten [„Sonnenbaden“] in Kombination mit dem Schönheitsideal der vermeintlich „gesunden“ Hautbräune auf Grundlage einer geringen genetisch-konstitutionellen Hautpigmentierung und somit hoher UV-Empfindlichkeit wird als eine der Hauptursachen für den Inzidenzanstieg angesehen. Beim malignen Melanom werden gerade Sonnenbrände und hohe UV-Exposition in der Kindheit und Jugend als risikoe erhöhend angesehen [32]. Angenommen wird, dass teilweise unterschiedliche Pathomechanismen in der Entstehung von Primärtumoren an stark sonnen- und an nicht oder wenig sonnenexponierten Arealen eine Rolle spielen [33].

Die Inzidenz maligner Melanome der Haut nimmt weltweit und scheinbar stetig zu. Die höchsten Inzidenzraten werden in Australien, Neuseeland, Europa und den USA registriert, die niedrigsten in Nord-, Ost- und Westafrika sowie Südostasien einschließlich Japan [34, 35]. Europäer haben eine etwa hundertfach höhere Inzidenzrate für ein malignes Melanom als Schwarzafrikaner und Asiaten [36].

In westeuropäische Staaten beträgt das statistische Risiko, im Laufe des Lebens an einem malignen Melanom zu erkranken, mittlerweile etwa 1 zu 50 [37].

Durch verstärkte Vorsorge und eine verstärkte Sensibilisierung der Bevölkerung werden Melanome heutzutage generell häufiger und eher in einem frühen Stadium diagnostiziert. Trotzdem hat bei steigenden Fallzahlen insgesamt die Mortalität zugenommen, wobei in den vergangenen Jahren offenbar eine Stabilisierung der Mortalitätsrate zu beobachten ist [38, 39].

Das maligne Melanom wird in der Bundesrepublik Deutschland absolut am häufigsten in der Altersgruppe der 60- bis 79-jährigen diagnostiziert, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Männern bei 59 Jahren und bei Frauen bei 60 Jahren [40]. Nur etwa 1-2 % der Patienten sind unter 20 Jahre alt [41, 42]. Nach dem 60. Lebensjahr nimmt insbesondere die Häufigkeit des Lentigo-Maligna-Melanoms (LMM) zu [41].

Aggressive Krankheitsverläufe bei Immunsupprimierten und Immundefizienten [43], aber auch die gegenteilige Schilderung von Spontanremissionen belegen die Bedeutung immunologischer Faktoren bei der Karzinogenese. Dementsprechend ist die Immuntherapie (insbesondere IFN- α) Teil der aktuellen Therapie des malignen Melanoms und die Immunologie Forschungsgebiet möglicher neuer Therapieansätze (z. B. Vakzine, onkolytische Viren, monoklonale Antikörper). Zahlreiche weitere Risikofaktoren einer Melanomentstehung sind bekannt, die wichtigsten werden in der im Anhang angegebenen Tabelle genannt (→ Tabelle 14, Seite 76).

Als Primärtumor können Melanome überall dort entstehen, wo Melanozyten physiologisch oder ektopisch vorkommen und entsprechend eben auch eine Entartung möglich ist. Die kutanen Melanozyten liegen in der Regel in der Basalschicht der Epidermis.

Etwa 50 % (30-70 %) der kutanen malignen Melanome entsteht auf dem Boden präexistenter melanozytärer Nävuszellnävi (NZN). Circa 50 % (30-70 %) entwickeln sich de novo aus Melanozyten in scheinbar gesunder Haut, genauer der Epidermis. 10-20 % entwickeln sich nach Jahren aus einer Präkanzerose, meist einer Lentigo maligna (LM). Sind zahlreiche NZN vorhanden, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Melanomentwicklung. Etwa 10 % der Melanome treten familiär gehäuft auf. Das Wachstum fast aller Melanome der Haut beginnt an der dermoepidermalen Junktionszone. Dermale Melanome gelten als sehr seltene Sonderfälle [44].

Häufig schon anhand des klinisch-makroskopischen, letztendlich aber anhand des histologischen Befundes lassen sich die 1969 erstmals von Clark beschriebenen und 1977 durch Arrington, Reed et al. um das akrolentiginöse Melanom (ALM) erweiterten vier Haupt(bau)typen des primären kutanen malignen Melanoms unterscheiden [45, 46]. Das **superfiziell spreitende Melanom (SSM)** ist mit rund 60 % der häufigste Melanomtyp. Das SSM zeigt primär und häufig über einige Jahre ein horizontales Wachstum, bevor es zu einer vertikalen Tumorausbreitung kommt, ein Übergang in ein knotiges Wachstum kommt vor. Das (primär) **noduläre Melanom (NM)** stellt mit etwa 20 % die zweithäufigste Melanomgruppe dar. Das NM entwickelt sich meist rasch und zeigt frühzeitig ein vertikales Wachstumsmuster, was prognostisch ungünstig ist. Das **Lentigo-Maligna-Melanom (LMM)** findet sich in circa 10 % der Fälle. Es tritt meist im höheren Lebensalter in stark lichtexponierten Arealen auf, in circa 70 % der Fälle ist der Gesichts-/Kopfbereich betroffen. Als Verläuferläsion findet sich zumeist eine Lentigo maligna (LM), ein Melanoma in situ. Mit durchschnittlich 5 % ist das **akrolentiginöse (akral-lentiginöses) Melanom (ALM)** die seltenste Melanomform. Wie der Name bereits andeutet, befindet es sich hauptsächlich an Plantae und Palmae sowie subungual. Unter dunkelhäutigen Afrikanern und Asiaten ist das ALM die häufigste Melanomform. [41, 47] Das **amelanotische Melanom (AMM)**, das keine oder nur noch teilweise Melanine bildet, nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als dass es durch die Atypizität die Diagnose oft erheblich erschwert. Weniger als 2 % rein amelanotisch Melanome sind beschrieben [48]. Ferner kommen Mischformen, nicht klassifizierbare Melanome (UCM) und Sonderformen vor. Das MUP-Syndrom (melanoma of unknown primary origin) stellt wiederum insofern einen Sonderfall dar, als dass die maligne Neoplasie hier erstmalig durch eine metastatische Absiedlung auffällig wird. Interessanterweise ist die

Überlebensprognose offenbar insgesamt etwas günstiger als bei vergleichbaren Melanomen mit bekanntem Primum [49, 50]. In praxi bislang wenig verbreitet ist die molekularpathologische und/oder genetische Analyse und Einteilung, die verlässlichere Daten zu Entwicklung und Prognose liefert und ein möglicher Ansatzpunkt einer individualisierten Therapie sein kann [51].

Die Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung und somit letztlich die Prognose hängt beim malignen Melanom der Haut wesentlich von der Eindringtiefe des Primärtumors und damit der Möglichkeit ab, über eröffnete Lymph- oder Blutgefäße zu streuen.

Die Einteilung der Eindringtiefe des kutanen Primärtumors erfolgt in der Regel sowohl anhand des sogenannten Clark-Levels als auch anhand des Breslow-Index (→ Abbildung 10, Seite 76; Tabelle 15, Seite 76). Gibt der Breslow-Index die absolute Eindringtiefe in Millimetern an, so beschreibt die Einteilung nach Clark das Erreichen bestimmter Schichten. Im Hinblick auf die unterschiedliche Hautdicke liefert somit die kombinierte Angabe beider Werte ein exakteres Bild hinsichtlich der vertikalen Tumordinfiltration.

Im Verhältnis zur Tumormasse besteht beim malignen Melanom eine frühe Tendenz zur Metastasierung und somit eine ungünstige Prognose. Das maligne Melanom ist für etwa 90 % der Mortalität aller Hautkrebsfälle verantwortlich [52].

Eine Metastasierung des Hautmelanoms kann primär lymphogen oder primär hämatogen erfolgen, wobei erstgenanntes am häufigsten ist. Etwa 2/3 aller Erstmetastasierungen betreffen das regionäre Lymphabflussgebiet [53]. Die regionäre Metastasierung kann sich als Satelliten-Metastasen (bis 2 cm um den Primärtumor), In-transit-Metastasen ((sub-)kutan bis zur ersten Lymphknotenstation) oder als regionäre Lymphknotenmetastasen manifestieren.

Bei circa 90 % der Männer und 93 % der Frauen kommen kutane maligne Melanome derzeit als Primärtumore ohne detektierbare Metastasierung zur Erstdiagnose [53]. Die 10-JÜR im Gesamtkollektiv bei primärem malignen Melanom liegt dabei insgesamt bei circa 75-80 bzw. 85 % [53, 54] (→ Tabelle 17, Seite 77), die mittlere 5-JÜR wird mit circa 86-93 % [55, 56] angegeben. Beim Vorliegen von Fernmetastasen sinkt die Überlebensrate deutlich ab (→ Tabelle 16, Seite 77).

Die aktuell gebräuchliche Stadieneinteilung des malignen Melanoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation des AJCC 2002, die von der UICC akzeptiert wurde [57–60] (→ Tabelle 18, 19, 20, Seite 78). Auf dem Weltkongress 2009 zum Melanom in Wien wurde eine leicht angepasste Neuauflage der AJCC/UICC-Klassifikation angekündigt, darin wird die Mitoserate (Mitosen/mm²) des Primärtumors als Prognosefaktor [61] berücksichtigt [62]. Insbesondere in dünnen Melanomen sollen Mitosen jedoch oft schlecht nachweisbar sein [63].

2.2 Der Dünndarm

Der menschliche Dünndarm (Intestinum tenue) ist der Länge nach und anhand der Mechanismen der Oberflächenvergrößerung mit einer Resorptionsoberfläche von 100-200 m² das größte Organ des Menschen, wobei die Literaturangaben zur Fläche weit auseinandergehen. Die Haut des Menschen (Cutis, Integumentum commune), die gemeinhin als größtes Organ des Menschen bezeichnet wird, ist dies nur hinsichtlich der reinen Fläche, ohne vorhandene Maßnahmen der Oberflächenvergrößerung wie beim Darm, und, je nach Betrachtungsweise, mit Subcutis, beim Gewicht mit großer Schwankungsbreite hinsichtlich Lebensalter und körperlicher Konstitution (Körperlänge, Körperrumfang, Körperfett).

Der menschliche Dünndarm eines Erwachsenen ist post mortem durchschnittlich circa 4-7 Meter lang, wegen der ständigen Bewegung und Spannung ist die genaue Länge in vivo deutlich kürzer [64–66]. So ist mittels eines circa 2 Meter langen Ballon- oder Spiral-(Overtube-)Enteroskopie-Systems prinzipiell die Spiegelung des gesamten Dünndarms von oral oder/und anal möglich, bei dieser Push-and-Pull Enteroskopie wird der Dünndarm zieharmonikaartig etwas „gerafft“.

Der Dünndarm beginnt nach dem Magenpförtner (Pylorus) und endet mit der Einmündung in das Colon an der Valva ileocaecalis (Bauhin'sche Klappe). Der Dünndarm wird unterteilt in das größtenteils sekundär retroperitoneal gelegene Duodenum sowie in Jejunum und Ileum, die beide intraperitoneal liegen.

Im Dünndarm findet die eigentliche Verdauung und Resorption der aufgespaltenen Nahrungsbestandteile, Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente statt.

Der Wandaufbau des Dünndarms entspricht vom Prinzip her dem Bauplan des gesamten Verdauungstraktes aus fünf Schichten. Etwa 75 % aller antikörperproduzierenden Zellen befinden sich innerhalb der Darmwände, insofern ist der Darmtrakt ein wesentlicher Ort der Immunabwehr und Immunkompetenz. Innerhalb der Lamina propria der Mucosa des Magen-Darm-Traktes finden sich vereinzelt (Noduli lymphoidei solitarii) und gruppiert zahlreiche Lymphfollikel. Diese werden zusammen mit diffus verteilten Lymphozyten als Darmassoziiertes lymphatisches System (GALT, gut-associated lymphoid tissue) bezeichnet. Das GALT ist Teil des spezifischen Abwehrsystems, das sich mit den zahlreichen, insbesondere über die Nahrung aufgenommenen Antigenen im Darm auseinandersetzt. [67–71] Die immunologische Situation im Darm, insbesondere Dünndarm, könnte ein wichtiger Baustein in der Beantwortung der Frage sein, warum sich Metastasen einiger Malignome wie des malignen Melanoms dort bevorzugt festsetzen [72, 73].

2.3 Die Untersuchung des Dünndarms

Zwischen Magen und Dickdarm gelegen, war der 4-6 Meter lange Dünndarm bis zur Einführung der Videokapselendoskopie mit der konventionellen endoskopischer Diagnostik sowohl von oral als auch aboral nur relativ umständlich und für den Patienten belastend einsehbar.

2.3.1 Die Videokapselendoskopie

Erste ernstzunehmende Schritte zur Entwicklung der Videokapselendoskopie wurden in den 1980er Jahren gemacht. Erst die zunehmende Miniaturisierung elektronischer Bauteile machte eine derartige Technik überhaupt denkbar. Wegweisende Entwicklungen wurden dabei einerseits durch eine Forschergruppe um den Ingenieur Gavriel Iddan in den 1990er Jahren beim staatlichen israelischen Rüstungskonzern RAFAEL gemacht. Unabhängig davon trieb eine Gruppe um den britischen Mediziner C. Paul Swain die Entwicklung einer Videokapsel voran [74]. Im Jahr 1997 vereinigten beide Gruppen ihre Forschungsaktivitäten. Im folgenden Jahr wurde die israelische Firma GIVEN® [= GastroIntestinal-VideoEndoscopy] Imaging gegründet. GIVEN® Imaging entwickelte die Videokapselendoskopie zur Marktreife und stellte diese erstmals bei der Digestive Disease Week (DDW) im Mai 2000 im Rahmen der Plenarsitzung der American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) vor [75–77]. Im gleichen Monat berichtete ein kurzer Artikel in der Zeitschrift Nature erstmals über die Entwicklung [78].

Bereits im Mai 2001 erfolgte in der EU durch CE-Zertifizierung die Zulassung des in der Dissertation zugrundeliegenden Studie verwendeten Videokapselendoskopiesystems der Firma GIVEN® Imaging für die Untersuchung des Dünndarms, im August 2001 wurde die Zulassung in den USA durch die FDA erteilt. Zuerst erfolgte die Vermarktung unter dem Namen M2A® (M2A = „mouth to anus“), seit 2004 unter der Bezeichnung PillCam®. Im Sommer 2009 waren bei der Firma GIVEN® Imaging Videokapselsysteme zur Untersuchung des Dünndarms (PillCam® SB bzw. SB 2), des Ösophagus (PillCam® ESO bzw. ESO 2) und des Colons (PillCam® COLON bzw. COLON 2) erhältlich und in unterschiedlichen Staaten zugelassen.

Mitte 2009 boten vier Firmen Konkurrenzprodukte an. Videokapselsysteme zur Untersuchung des Dünndarms wurden ebenfalls von den Firmen OLYMPUS Corp. (Tokio, Japan) mit dem Produkt EndoCapsule™ (EC), der Firma RF System lab. (Nagano, Japan) mit dem Produkt Sayaka, der Firma IntroMedic (Seoul, Süd-Korea) mit dem Produkt MiroCam® und der Firma Chogqing Jinshan Science & Technology (Group) Co. Ltd. (Peking, China) mit dem Produkt OMOM Capsule Endoscopy angeboten.

Laut Eigenangaben des bislang führenden Herstellers GIVEN® Imaging vom Mai 2009 wurden seit der Zulassung im Jahr 2001 weltweit eine Millionen PillCam®s aller Bauarten ein- beziehungsweise am Markt abgesetzt. Mittlerweile ist die Videokapselendoskopie ein etabliertes Verfahren. Verglichen mit der Push-Enteroskopie (Jejunoskopie), der Push-and-pull Enteroskopie (Doppel-Ballon-Enteroskopie), dem Röntgen-, CT- oder MRT-Enteroklysma (Dünndarmdoppelkontrasteinlauf) und dem PET-CT liefert die kapselendoskopische Untersuchung des Dünndarms bei unterschiedlichen Erkrankungen vergleichbare oder sogar überlegene Detektionsergebnisse [16–18, 79–84]. Bei der Untersuchung des Colons mittels entsprechend angepasster Kapselendoskopie zur Detektion von Polypen und Karzinomen gilt das bisher nicht [85].

Die aktuelle Videokapsel selbst hat etwa Größe und Form einer größeren Tablette oder eben Medikamentenkapsel (PillCam® SB: circa 26 x 11 mm, circa 3,3-3,7 g). Zum Vergleich, eine Medikamentenkapsel der Größe 000 hat die Circa-Maße 26,1 x 9,6 mm. In der Videokapsel ist neben einer Minivideokamera eine Lichtquelle (PillCam® SB, 1. Generation: 6 LEDs) eingebaut. Die Videokapsel wird mit etwas Wasser geschluckt und durchwandert den Verdauungstrakt auf natürlichem Weg. Die Minikamera sendet dabei per Funk pro Sekun-

de zwei Bilder (PillCam® SB), während des Durchlaufs durch den GIT entstehen insgesamt mehr als 50.000 Aufnahmen, die von Sensoren aufgenommen und an ein Aufzeichnungsgerät weitergeleitet werden, das der Patient für den Untersuchungszeitraum umgeschnallt trägt. Neben bislang verwendeten, auf Abdomen und unterem Thorax verteilten Empfänger-Sensoren (SensorArray) in selbstklebenden Einmalhüllen hat GIVEN® Imaging für die Dünndarmuntersuchung mittlerweile auch einen speziellen Gürtel, den sogenannten Sensor-Belt, vorgestellt, der umgeschnallt die einzelnen (acht) Sensoren ersetzt. Die Datenaufzeichnung ist nach etwa 6-8 Stunden beendet, der Empfänger kann abgenommen werden. Die Kapsel wird im Normalfall nach 1-3 Tagen über den After ausgeschieden, geborgen und sollte fachgerecht entsorgt werden. Die Videokapsel ist ein Einmalartikel.

Patienten sind vor einer Kapselendoskopie dokumentiert über den Untersuchungsablauf und alle Risiken zu informieren. Gravierendste Komplikation wäre das Steckenbleiben der Kapsel [86, 87] unter Umständen mit einem Ileus in Folge. Rösch et al. [88] beschreiben bei 1,8 % aller Untersuchungen ein Steckenbleiben der Endoskopiekapsel.

Die Firma GIVEN® Imaging hat zur Test von Risikopatienten, bei den eine relevante Stenose vermutet wird, eine Testkapsel [M2A®-Patency-Kapsel, weiterentwickelt als Agile™ Patency (Capsule) System; engl. patency = Durchgängigkeit] zur Prüfung der Durchgängigkeit des GIT entwickelt, deren Anwendung allerdings kein Standardverfahren ist, eher wird von der kapselendoskopischen Untersuchung abgesehen. [89–91]

Im April 2010 stellte GIVEN® Imaging mit PillCam® Express ein Endoskopiezubehör zur Platzierung der Videokapsel in Magen oder Dünndarm bei Patienten mit Schluckproblemen oder langsamen Magenentleerungszeiten vor.

Zur Vorbereitung der Kapselendoskopie gehört, wie bei der herkömmlichen Koloskopie, eine vorangehende Nahrungskarenz. Eine orthograde Darmreinigung führt zu besseren Befundergebnissen und ist für eine im Vorlauf durchgeführte Koloskopie ohnehin obligat. Mehrere Studien haben zudem gezeigt, dass eine zusätzliche Entschäumung, zum Beispiel mittels Simeticon, sinnvoll ist [92–94].

Derzeit sind die Kosten der kapselendoskopischen Untersuchung noch vergleichsweise hoch. Allerdings stehen auf der positiven Seite die geringere Belastung des Patienten im Vergleich zur Push-and-Pull Enteroskopie (DBE, SBE oder SpE), eine gewisse Personal- sowie Zeitersparnis für den Untersucher [„Zeit ist Geld“] sowie der Wegfall der aufwendigen hygienischen Aufbereitung des bislang üblichen „Mehrweg“-Endoskops. Zudem ist zu erwarten, dass die Untersuchungskosten (Hardware-Kosten) mit der Zahl der Anbieter und einer weitergehenden Verbreitung der Kapselendoskopie absinken werden.

Um einen Gesamtüberblick über den Verdauungstrakt zu bekommen, wird häufig eine konventionelle Ösophagogastroskopie und eine Koloskopie der Kapselendoskopie vorangestellt und somit die Pan-Enteroskopie erreicht. Eine ausreichende Beurteilung des Magens und des Dickdarms ist durch die aktuell eingesetzten passiven, ungesteuerten Videoendoskopiekapseln bislang nicht befriedigend möglich, der Durchlauf erfolgt hier aufgrund von Organlumen und Schwerkraft zu rasch. Von außen zum Beispiel über Magneten monövrierbare

oder selbstbewegliche, aktive Endoskopiekapseln befinden sich in der Entwicklung (z. B. im Rahmen des VECTOR project, Tübingen/München; VECTOR = Versatile Endoscopic Capsule for Gastrointestinal Tumor Recognition and Therapy). Ebenso wird an Endoskopiekapseln gearbeitet, bei denen mit Hilfe der Mikro- und Nanotechnologie zum Beispiel die Probenentnahme und die Platzierung von Endoskopie-Clips möglich ist. [95, 96]

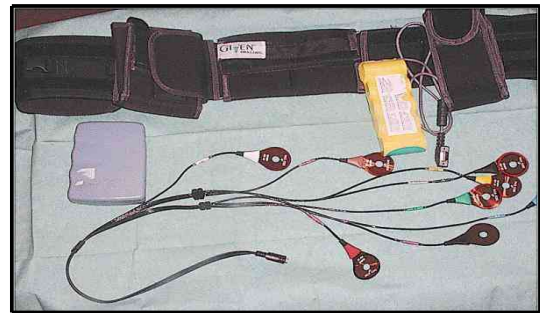
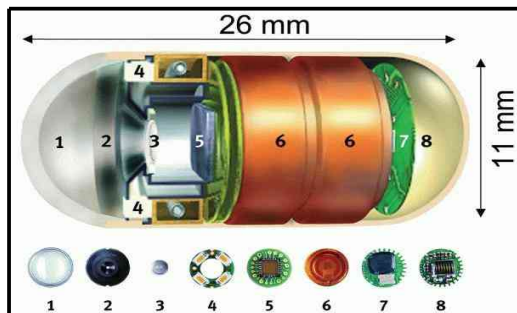
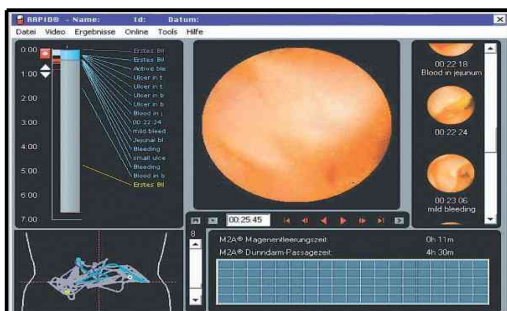


Abbildung 1 (links): Schema PillCam® SB von GIVEN® Imaging, Ltd.

Abbildung 2 (rechts): PillCam® SB - Empfangseinheit, GIVEN® DataRecorder, Empfangssensoren, Gürteltasche
Legende: 1 = Optisches Fenster; 2 = Linsenhalter; 3 = Linse; 4 = Beleuchtungs-LEDs; 5 = CMOS-Kamera; 6 = Batterie; 7 = ASIC-Sender; 8 = Antenne

Abbildung 3 (links): PillCam® SB - Software RAPID® Reader

Abbildung 4 (rechts): Nachweis von Melanometastasen im Dünndarm durch die Kapselendoskopie



Quelle Abbildungen 1, 2, 3: B. Blaha, M. Gschwantler; Kapselendoskopie: Sinn und Unsinn; Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen; 2004, Ausg. 2 (Sonderheft 1), Seiten 25-28 [97], Krause & Pachernegg Verlag. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von Autoren und Verlag.

Quelle Abbildung 4: Vorliegende Studie, veröffentlicht in: Endoscopy, Volume 6, Pages 490-498, June 2011 [360], Georg Thieme Verlag. Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlags.

Zur Auswertung der Ergebnisse der VKE stehen spezielle Softwareprogramme der jeweiligen Hersteller zur Verfügung (→ Abbildung 3, Seite 9). Letztlich ist die persönliche Auswertung und Beurteilung der Aufnahmen durch einen Arzt entscheidend, durch spezielle Mustererkennungslogarithmen (Farbe, Form etc.) [98, 99] können aber durch die Software erste Hinweise auf pathologische Veränderungen, wie eine Blutung oder eine Neoplasie, in einzelnen Aufnahmen gemacht werden. Atypisch konfigurierte, beispielsweise amelanotische, nicht blutende Neoplasien erschweren die (kapsel-)endoskopische [makroskopische] Verdachtsdiagnose und Zuordnung als Melanomfilia.

Entscheidender Nachteil der Videokapselendoskopie ist, dass lediglich eine Inspektion, aber keine Intervention möglich ist. Es kann keine detektierte Blutungsquelle ausgeschaltet werden, kein Polyp entfernt, keine Biopsie entnommen werden. Im Zweifelsfall ist also im Anschluss an eine Kapselendoskopie noch eine inter-

ventionelle Endoskopie des Dünndarms (Enteroskopie) durchzuführen. Gegebenenfalls liefert die Kapselendoskopie jedoch den Beweis für die Notwendigkeit einer operativ-chirurgischen Intervention.

Studienergebnissen und Expertenmeinungen nach ist die Videokapselendoskopie eine den konventionellen Untersuchungen überlegene Methode, um den Dünndarm im Hinblick auf eine Blutungsquelle eines overtren oder okkulten Blutverlusten [81, 100], entzündliche Erkrankungen oder Tumoren hin zu untersuchen [13, 101]. Eine großangelegte prospektive Referenzstudie im Hinblick auf die Detektion von Dünndarmfiliae des malignen Melanoms stand vor Durchführung dieser Studie noch aus.

2.3.2 Alternative Untersuchungsverfahren des Dünndarms

Jejunoskopie, Push-and-pull Enteroskopie, intraoperative Enteroskopie

Als Alternative zur Dünndarmuntersuchung dient einerseits seit den 1980er Jahren die Jejunoskopie (Push-Enteroskopie) [102–104]. Mittels Jejunoskopie kann das erste Drittel des Dünndarms betrachtet werden. Zur weiteren Betrachtung wird die Push-and-Pull Enteroskopie [Doppel- (DBE) oder Single-Ballon-Enteroskopie (SBE), Spiral-(Overtube-)Enteroskopie (SpE)] angewandt. Die DBE wurde im Jahr 2001 erstmals vorgestellt und wird seit 2003 verstärkt angewandt, die SBE wurde 2006 vorgestellt und wird seit 2007 vermarktet, die SpE wurde 2005 vorgestellt [105, 106]. Im Idealfall kann durch diese Untersuchungsmethode der gesamte Dünndarm von oral untersucht werden. Wird der untere Dünndarm nicht erreicht, kann die Technik auch von anal mit über das gereinigte Colon vorgeschobenem Endoskop erfolgen. Über das Endoskop kann interveniert werden. Kleinere Blutungsquellen können behandelt (Einspritzung von Medikamenten, Clipping, Verödung), (kleinere) Polypen abgetragen, Biopsien vorgenommen werden.

Nachteil der geschilderten Untersuchungsmethode ist vordringlich die meist in (Kurz-)Narkose erfolgende relativ lange Untersuchungsdauer, belastend für Patient und Untersucher. Ferner bestehen die bekannten Risiken und Komplikationen einer konventionellen Endoskopie (Blutungen, Verletzungen, Perforationen, Infektionen, nervale Reizungen, Atemstörungen, Herz-Kreislauf-Stillstand etc.).

Die invasive, insbesondere bei unklarer GIB seit Anfang der 1970er Jahre mit fiberoptischem System angewandte intraoperative Enteroskopie hat zunehmend an Bedeutung verloren [107, 108].

Enteroklysma, PET(-CT), Sonographie

Zu Untersuchung des Dünndarms eignet sich in speziellen Fragestellungen das Enteroklysma (Dünndarm-doppelkontrastuntersuchung/-einlauf), kombiniert mit konventionellem Röntgen, CT oder MRT. Bisweilen wird im Rahmen des Stagings eine PET durchgeführt, dann häufig kombiniert mit einem CT zum PET-CT. Zur sicheren Entdeckung von Blutungsquellen oder Polypen sind diese Verfahren wie auch eine Abdomen-Sonographie jedoch keinesfalls geeignet. Die Untersuchungsmethoden sind rein betrachtend und bieten keine Interventionsmöglichkeit. [109]

2.4 Marker des malignen Melanoms

Seit langer Zeit steht die Wertigkeit eines geeigneten Tumormarkers für das maligne Melanom in der Diskussion. Verschiedene Marker (Melanin-Metabolite, Adhäsionsmoleküle, melanomassoziierte Antigene, Metalloproteinasen, Cytokine, Cytokinrezeptoren, Zelladhäsionsmoleküle) waren und sind in der Diskussion [110, 111]. Spezifität, Sensitivität sowie eine Abhängigkeit von der Tumorlast sind die wichtigsten Wertigkeitskriterien.

2.4.1 S100-Proteine und S100 β -Monomer als Tumormarker

Ein S100-Protein wurde erstmals 1965 durch Moore im ZNS von Rinden nachgewiesen [112]. Der Name rührt daher, dass die S100-Proteine bei 100 % Sättigung mit Ammoniumsulfat bei neutralem pH-Wert (7) in Lösung (solution) bleiben.

S100-Proteine sind strukturverwandte, zu den calciumbindenden [113, 114] EF-Hand-Proteinen zählende Proteine, wobei S100-Proteine zumindest teilweise auch Zink [115] und Kupfer [116] binden können [117]. Die EF-Hand bezeichnet ein charakteristisches Helix-Loop-Helix-Motiv (α -Helices E und F) in einer großen Gruppe calciumbindender Proteine, die S100-Proteine sind beim Menschen dabei die größte Gruppe innerhalb der EF-Hand-Proteine [118]. 2 EF-Hand-Motive sind durch eine Scharnierregion (hinge, H) miteinander zu einem Dimer verbunden. Es existieren zwei isomere Untereinheiten (α -Monomer, β -Monomer). Die meisten S100-Proteine bilden in der biologische aktiven Form durch Disulfidbrücken verbundene Dimere, sodass eine Kombination als Homodimer oder Heterodimer möglich ist [119, 120], Oligomere kommen ebenfalls vor [121].

Die Nomenklatur der S100-Proteine ist bis heute nicht gänzlich einheitlich und eindeutig. Zuerst bezeichneten viele Autoren mit S100 α und S100 β die bekannten Monomere und mit den Kleinbuchstaben ao und b die Homodimere und mit a die Heterodimere - entsprechend S100ao (= $\alpha\alpha$, aktuell: S100A1-S100A1 Dimer), S100b (= $\beta\beta$, S100B-S100B) und S100a (= $\alpha\beta$, S100A1-S100 β). Vereinfacht wird jedoch häufig unter der Einzelbezeichnung S100A1 bereits das Homodimer $\alpha\alpha$ verstanden, unter S100B das Homodimer $\beta\beta$ und unter S100A das Heterodimer $\alpha\beta$.

Die weiteren Entdeckungen und Differenzierungen der S100-Proteine machten eine neue und eindeutige Nomenklatur nötig, die, ausgehend von der Chromosomenlokalisierung, von Schäfer et al. 1995 [122] vorgeschlagen und vom HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee; www.genenames.org) und der ECS (European Calcium Society) anerkannt wurde, sich aber noch nicht gänzlich durchgesetzt hat [123, 124]. Insbesondere in älterer Literatur ist auf Unterschiede in der Nomenklatur zu achten.

Das von Moore 1965 isolierte S100-Protein konnte in späteren Analysen als ein Gemisch der Hauptisoformen S100A1 und S100B dargestellt und später mit geringen Abweichungen in der Aminosäuresequenz auch beim Menschen nachgewiesen werden [125].

S100-Proteine wurden zunächst als spezifisch für das ZNS angesehen, später jedoch als unterschiedliche Subtypen und in unterschiedlichen Konzentrationen nahezu ubiquitär in anderen Zellen nachgewiesen [120, 126]. Aktuell sind 25 S100-Proteine bekannt [118].

S100-Proteine sind an intrazellulären Prozessen wie Signaltransduktion, Zellproliferation, Energiemetabolismus, Differenzierung und Progression des Zellzyklus' beteiligt [118, 126, 127]. Dabei sind sowohl calciumabhängige als auch -unabhängige Wirkungen bekannt. Aktuell sind über 90 Zielproteine („Targets“) bekannt [118], unter anderem Zytoskelettproteine, Adenylatcyclase, Proteinkinase C, Tumor(suppressor)protein p53, Gap junctions, Tau-Protein und der RAGE (receptor for the advanced glycation end-product) [128–131]. Extrazellulär sind S100-Proteine an der Apoptose, Chemotaxis sowie der Aktivierung von Calciumkanälen beteiligt [126, 132, 133].

Kennzeichnend haben die einzelnen S100-Proteine eine charakteristische Prädilektion für bestimmte Gewebe. Stark erhöhte S100A1-Werte sind nach einem Herzinfarkt [134–136] beobachtet worden. Die Expression von S100B in Astrozyten liegt etwa 100-fach höher als in anderen Körpergeweben. S100A1 wird in etwa 10-fach geringerer Konzentration im ZNS nachgewiesen und kommt hier überwiegend in Neuronen vor [137, 138]. Besondere hohe S100B-Werte finden sich in der Blut-Hirn-Schranke. Liegt eine Schrankenstörung vor, können hohe S100-Werte nicht nur im Liquor cerebrospinalis, sondern auch im Serum vorliegen [139, 140]. Die Elimination geschieht vorwiegend renal [141, 142].

In Studien wurde gezeigt, dass S100-Proteine an die C-terminale Domäne des Tumor(suppressor)gens p53 binden können, dadurch wird dessen Phosphorylierung durch die Proteinkinase C (PKC) verhindert, was zu einer Senkung der transkriptionalen Aktivität und damit zu einer Störung des Zellzyklus' führen kann [130]. Dadurch kann ein malignes Wachstum begünstigt werden [143, 144].

1980 wurde das S100-Protein in Melanomzelllinien, 1981 in Melanomgewebe nachgewiesen [145, 146]. S100-Proteine wurden auch in der Haut, insbesondere in Pigmentnävi, in höherer Konzentration in dysplastischen Nävi nachgewiesen [147]. Böni et al. [148] beschrieben eine Expression von S100A6-Protein in allen untersuchten Primärmelanomen und vielen Metastasen, Yang et al. [149] wiesen das Heterodimer S100B-S100A6 in Melanomzellen nach, Deloulme et al. [150] zeigten auf, dass S100A6 (und S100A11) Zielproteine von S100B sind.

Nach Nonaka et al [151] wird S100A1 von den meisten Melanomen exprimiert. Nach Ghanem et al. [152] wird S100B primär durch den Untergang von Tumor- und Epithelzellen in das Blut freigesetzt, wo dann ein Nachweis möglich ist.

Insgesamt wurden mehrere S100A-Proteine, darunter S100A1, S100A6 und S100A11, sowie S100B in Melanomen nachgewiesen.

Im ZNS wird vornehmlich S100B ($\beta\beta$) exprimiert, in geringerem Maße auch S100A ($\alpha\beta$). Ein deutlich erhöhter Nachweis der S100 β -Untereinheit kann insbesondere bei zerebralen und vaskulären Schädigungen, aber auch im Rahmen eines Myokardinfarkts vorkommen. Die Neurologie verwendet S100 β im Wesentlichen als Marker für zerebrale Schädigungen und neuronale Degenerationen, die Werte werden hier aus dem Liquor oder dem Blutserum bestimmt [153, 154].

In der Immunhistochemie werden S100-Antikörper als Marker eingesetzt, sowohl bei ZNS-Tumoren [155, 156] als auch beim malignen Melanom [146, 157].

Subtypen von S100 wurden zudem unter anderem in Tumoren des ZNS, der Mamma, Lunge, Prostata, Harnblase, Schilddrüse und Mundhöhle nachgewiesen [158, 159].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die S100-Protein-Expression zumeist in Tumorzellen hochreguliert und oft mit einer Tumorprogression verbunden ist. Demgegenüber wirken die Subgruppen S100A2, S100A11 und S100A9 in einigen Tumoren offenbar als Suppressoren, in anderen hingegen als Promotoren [159].

Die gebräuchlichen immunologischen Tests sind gegen die β -Untereinheit der S100-Proteindimere S100B ($\beta\beta$) und S100A ($\alpha\beta$) gerichtet, deshalb hier teilweise die testbezogene Bezeichnung S100 β .

Die Bestimmung der S100 β -Untereinheit im Serum kann zum Beispiel per Massenspektroskopie, Western Blot oder quantitativer PCR erfolgen, die gängige Bestimmung erfolgt immunoluminometrisch (ILMA, Variante des LIA), seltener immunoradiometrisch (IRMA, Variante des RIA) [160–162]. Die immunoluminometrischen Assays haben eine deutlich höhergradige Sensitivität, aber einen geringeren Messbereich im Vergleich zu immunoradiometrischen Assays [163].

In dieser Studie kam an der MLU Halle-Wittenberg der immunoluminometrische Testvariante ECLIA zum Einsatz.

Beim malignen Melanom finden zeigen sich nach Studien bei Cut-off-Werten von 0,12 $\mu\text{g/l}$ [0,012 $\mu\text{g/dl}$] [164] beziehungsweise 0,15 $\mu\text{g/l}$ [165] im Stadium III nach AJCC (= lokoregionäre Metastasierung) in 8,7 % [165] beziehungsweise 50 % [164] erhöhte Werte ($\geq 0,15$ bzw. 0,12 $\mu\text{g/l}$) von S100 β im Serum. Im Stadium IV, also bei Vorliegen von Fernmetastasen, lag bei 73,9 % [165] beziehungsweise 80 % [164] der Patienten das S100-Testergebnis oberhalb des entsprechenden Cut-off-Werts. Zu beachten ist, dass unterschiedliche Testmethoden und deren Cut-off-Level nicht direkt miteinander vergleichbar sind.

Die Bestimmung der S100 β -Untereinheit im Blutserum erfüllt weitgehend das Kriterium der Tumorspezifität, wenn hohe Werte des Markers vorliegen - und neurologische Schädigungen und Degenerationen ausge-

geschlossen werden können. Soweit bekannt, führt keine andere maligne Neoplasie außer dem malignen Melanom zu einem signifikanten S100 β -Anstieg im Blut.

Neben S100 β ist ein weiteres Protein als Tumormarker des malignen Melanoms bekannt, MIA. Bislang ist MIA in Deutschland nicht für den klinischen Einsatz, sondern nur für Forschungszwecke zugelassen [166]. Das 1989 erstmals isolierte Protein zeigte proliferationsinhibitorische Eigenschaften und wurde deshalb „Melanoma Inhibitory Activity“, kurz MIA, genannt (auch: Melanoma-derived growth regulatory protein) [167]. Im Rahmen dieser Studie erfolgte an der Charité vereinzelt die Bestimmung von MIA, in die Auswertung flossen die Ergebnisse jedoch nicht ein.

2.4.2 Laktatdehydrogenase (LDH), gesamt

Die Laktat-Dehydrogenase (LDH) ist ein in fast allen Körperzellen, physiologisch in geringen Mengen auch frei in Blutserum und Lymphe vorkommendes, aus vier Untereinheiten bestehendes Enzym (Tetramer, insgesamt circa 144 kDa). Es existieren fünf humane Isoenzyme (LDH-1 bis LDH-5). Die Isoenzyme bestehen aus einer Viererkombination zweier Polypeptidketten, der H-Untereinheit (H abgeleitet von Herz; Gen: LDHB) und der M-Untereinheit (M abgeleitet von Muskel; Gen: LDHA), spezifisch in Spermien wird eine dritte Isoform exprimiert (LDHC = LDH-C = LDH-X). Die fünf Isoenzyme LDH-1 bis LDH-5 kommen in unterschiedlichem Maße in unterschiedlichen Organen vor, bei verschiedenen Erkrankungen ist das physiologische Verhältnis der Einzelaktivitäten verändert. Zur genaueren Analyse lassen sich die verschiedenen LDH-Isoenzyme aufgrund einer unterschiedlichen Nettoladung mittels Elektrophorese voneinander trennen und somit unterscheiden.

Allgemein katalysiert LDH als Enzym der Glykolyse je nach Stoffwechsellage die NADH/H⁺-abhängige (NAD⁺ ist Cofaktor) Reduktion von Pyruvat zu (L-)Laktat oder die NAD⁺-abhängige Oxidation von (L-)Laktat zu Pyruvat. Das Reaktionsgleichgewicht liegt weit aufseiten der Laktat-Bildung im Rahmen der anaeroben Glykolyse. [168, 169]

Eine erhöhte Aktivität der Gesamt-LDH im Blutserum findet sich bei erhöhtem Zelluntergang und Zellumsatz. Entsprechend finden sich erhöhte Aktivitätswerte insbesondere bei hämolytischen Erkrankungen, Herz- und Skelettmuskelerkrankungen, Leber- und Gallenwegserkrankungen, bei Lungenembolie, malignen Tumoren, Milz- und Niereninfarkt, aber auch bei starker körperlicher Belastung. Daher kann eine Bestimmung der LDH-Isoenzyme zur weiteren Differenzierung sinnvoll sein. Recht häufig kommen falsch erhöhte Messwerte durch eine Hämolyse der reichlich LDH-enthaltenden Erythrozyten bei falscher Blutabnahmetechnik oder zu langer Lagerung der Blutprobe zustande. Zudem können zahlreiche Medikamente durch Enzyminduktion zu erhöhten LDH-Aktivitätsmesswerten im Serum führen. [168, 170, 171]

Da bereits 1954 durch Hill et al. [172] eine erhöhte Aktivität von LDH bei Patienten mit Malignomen nachgewiesen wurde, wurde in Folge über die Wertigkeit von LDH als, wenn auch nicht spezifischem, Marker für das maligne Melanom diskutiert.

Es zeigte sich, dass insbesondere bei Leberfiliae des malignen Melanoms hohe LDH-Werte vorzuliegen scheinen [173]. In weiteren Studien zeigte sich, dass eine erhöhte LDH-Aktivität bei Vorliegen von Fernmetastasen (AJCC Stadium IV) einen wichtigen und hier auch unabhängigen Prognosefaktor darzustellen scheint [174–181]. Entsprechend der Studien wurde LDH in die M-Klassifikation der Fernmetastasen der AJCC 2002 integriert [176, 182, 183] (→ Tabelle 20, Seite 78).

Bezogen auf diese Dissertation mit Fokussierung auf Melanomfiliae des Dünndarms beobachteten Agrawal et al. [184], dass im Rahmen einer Segmentresektion der präoperative LDH-Wert ein wichtiger Prognosefaktor zu sein scheint.

Nach Deichmann et al. [185, 186] scheint das C-reaktive Protein (CRP) der LDH hinsichtlich der Prognose überlegen zu sein.

2.4.3 Alkalische Phosphatase (AP), gesamt

Phosphatasen sind Hydrolasen, also Enzyme, die durch Hydrolyse spalten. Phosphatasen spalten Phosphorsäure aus Phosphorsäureestern oder Polyphosphaten ab. Alkalische Phosphatasen (AP) arbeiten im basischen Milieu, sie kommen insbesondere in Osteoblasten, Leberparenchym, Gallengangsepithelien, Dünndarm- und Nierenparenchym vor. Zink und Magnesium sind Cofaktor der meisten alkalischen Phosphatasen. [169, 171, 187, 188]

Beim Menschen können fünfzehn verschiedene Isoenzyme der alkalischen Phosphatase unterschieden werden, die von vier verschiedenen Genen kodiert werden. Drei Gene kodieren für die gewebespezifischen Isoenzyme Dünndarm-, Plazenta-, Keimzell-AP. Das vierte Gen kodiert für die gewebeunspezifische AP, die überwiegend in Leber, Knochen und Nieren vorkommt. Durch posttranslationale Modifikation (Glykosylierung) entstehen weitere unterscheidbare Formen (Leber-, Knochen-, Nieren-AP). Etwa 50 % der physiologisch im Serum zirkulierenden AP entstammt den Osteoblasten der Knochen (Knochen-AP = Ostase, BAP, BALP), fast der gesamte Rest aus der Leber. Bei einigen klinischen Fragestellungen kann es sinnvoll sein, die differenzierte Aktivität der einzelnen Isoenzyme zu bestimmen.

Wesentliche klinische Bedeutung hat die AP-Aktivitätsbestimmung insbesondere als Cholestaseparameter und als Marker der Osteoblasten-Aktivität. Bei bekannten malignen Erkrankungen sind im Verlauf deutlich erhöhte AP-Messwerte oft Hinweis auf eine ossäre Metastasierung.

Erhöhte AP-Aktivitätswerte werden ebenfalls bei Erkrankungen des Pankreas, der Nieren, der Schilddrüse und der Nebenschilddrüse beobachtet. Eine erhöhte AP-Aktivität wird jedoch auch im Wachstumsalter und im letzten Trimenon einer Schwangerschaft (Plazenta-AP) gefunden, ohne Zeichen einer Erkrankung zu sein. Bei einigen Menschen können physiologisch insbesondere nach der Nahrungsaufnahme erhöhte AP-Werte gemessen werden, die dem Dünndarm zuzurechnen sind (Dünndarm-AP).

Diagnostische Hinweise können im Zusammenhang mit anderen Parametern auch erniedrigte AP-Werte sein. Viele Medikamente und andere Faktoren können zu fehlerhaft erhöhten oder erniedrigten Laborwerten führen. [171, 188]

2.5 Grundlagen zur Tumorgenese und Metastasierung

Obgleich sich die genetische Basis der Kanzerogenese bei unterschiedlichen Krebsarten unterscheidet, gibt es auf zellulärer und molekularer Ebene einige Gemeinsamkeiten. Die gleichen molekularen Mechanismen, die ein invasives Wachstum und eine Metastasierung vorantreiben, spielen sowohl bei der embryologischen Entwicklung, der Mensch beginnt als Zygote und die folgenden Zellteilungen verlaufen rasant, als auch, in gewissem Umfang, bei Reparaturvorgängen des erwachsenen Organismus eine Rolle. Gerade das stromale Mikromilieu, in dem sich neoplastische Zellen entwickeln, beeinflusst in vielfältiger Weise das Tumorwachstum. Der Einfluss des Mikromilieus wird in Karzinomen wesentlich durch bidirektionale Wechselwirkungen [Adhäsion, Migration, Proteolyse, Immune-Escape-Mechanismen, Lymphogenese, Angiogenese, Homing (Ansteuerung von Zielstrukturen) etc.] zwischen epithelialen Tumorzellen und benachbarten Stromazellen wie beispielsweise Fibroblasten, Endothel- und Immunzellen vermittelt. Involviert sind Signalmoleküle für Wachstumsfaktoren, Chemokine, Zell-Zell-Adhäsionsmoleküle (Cadherine, Integrine) sowie extrazelluläre Proteasen (z. B. Matrix-Metalloproteinasen, MMP) [189]. So können Tumorzellen im Rahmen einer „metastatischen Kaskade“ Adhäsionsmoleküle wie E-Cadherin verlieren und so migrationsfähig werden. Dieser Prozess des Übergangs von Tumorepithelzellen in Zellen mit mesenchymalen Eigenschaften wird als „epitheliale-mesenchymale Transition“ (EMT) bezeichnet. [190, 191].

Bei Entzündungen und der Entwicklung einer Neoplasie [192, 193] sowie weiterer Erkrankungen gibt es mitunter Gemeinsamkeiten, wie bereits von Rudolf Virchow (1821-1902) vermutet wurde [194, 195]. Dieser Sichtweise folgend, kann bei vielen Krebserkrankungen, so beim malignen Melanom [185, 186], ein erhöhtes CRP (C-reaktives Protein) gefunden werden [196]. Das Akut-Phase-Protein CRP gilt gemein hin als Marker akuter und chronischer Entzündungen. Von einigen Krebserkrankungen ist bekannt, dass sie auf der Basis einer chronischen Entzündung respektive auf chronischen Wunden entstehen.

Abseits der Gemeinsamkeiten bei der Entwicklung einer Neoplasie und einer Metastasierung ist bezogen auf den einzelnen Erkrankten und den einzelnen Tumor aber ebenfalls davon auszugehen, dass jeder Tumor individuell anders entartet und zudem jeder Melanomträger mit einer anderen sowohl ererbten als auch erwor-

benen Ausgangslage unterschiedlich im Rahmen einer Immunantwort auf ein entstehendes oder entstandenes Melanom, eine mögliche Metastasierung und auch auf die Therapie reagiert [25]. Die Therapie wird nach differenzierter molekularpathologischer und/oder genetischer Diagnostik deshalb in der Zukunft vermutlich weiter diversifiziert und personalisiert auf die Erkrankung eingehen [197–199].

2.6 Metastasierung des malignen Melanoms

Das maligne Melanom der Haut hat - im Verhältnis zur Tumormasse - eine frühzeitige Metastasierungstendenz, sobald die Basalmembran durchbrochen ist, und gilt auch deshalb als besonders bösartig.

Ein Aspekt der ausgeprägten Metastasierungstendenz und -fähigkeit dürfte der embryologischen Herkunft der meisten Melanozyten, einschließlich der uvealen, aus der Neuralleiste geschuldet sein [Die Melanozyten der Retina, des RPE, entstammen hingegen dem Neuroepithel des Neuralrohrs [200–202], wobei viele Autoren diese unterschiedliche Herkunft nicht erwähnen]. Ein Charakteristikum der Neuralleistenzellen ist ihre hohe Migrationsfähigkeit. Beim Metastasierungsmuster scheint es einen Einfluss der embryologischen Herkunft des beteiligten Gewebes zu geben [203]. Eine Rolle dürfte auch die Haut als Immunorgan selbst spielen, im engeren Sinne das SALT (skin-associated lymphoid tissue) in Verbindung mit UV-Strahlung und mit Mediatoren [204].

Die Epidermis besitzt keine eigene Blut- und Lymphversorgung, eine Metastasierung kann somit bei intakter Basalmembran (weitgehend) ausgeschlossen werden. Da vereinzelt Melanozyten in der Dermis vorkommen können, kann ein Tumor sehr selten bereits in der Dermis entstehen.

Das maligne Melanom der Haut kann sowohl lymphozytär als auch hämatogen metastasieren, die primäre Metastasierung erfolgt lymphozytär. Dadurch, dass sowohl benigne und maligne Melanozyten als dendritische Zellen nicht in einem Zellverband wachsen und keine Interzellularbrücken ausbilden, segregieren sie nach der Zellteilung. Eine frühzeitige Einwanderung in die dünnwandigen Lymphgefäße der oberen Dermis wird dadurch begünstigt [41].

Entsprechend der primär lymphogenen Metastasierung finden sich an erster Stelle der regionären Metastasierung Lymphknotenmetastasen. Von entsprechender prognostischer Bedeutung ist demnach die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB).

Fernmetastasen des kutanen malignen Melanoms können in allen Organen auftreten. Am häufigsten sind Filiae jedoch in Haut/Subkutis und primärfernen Lymphknoten, Lunge, Leber, ZNS, Knochen, Darm [203, 205].

Hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Auftretens und der Lokalisation von Metastasen ist allgemein neben dem klinisch-histologischen Typ und dem Tumorstadium auch die Tumorlokalisation entscheidend. Ein Pri-

märtumor, der an einer Extremität lokalisiert ist, hat in der Regel weniger Abflussmöglichkeiten als ein zentral am Körperstamm lokalisierter Herd.

2.7 Intestinale Metastasen

Metastasen im Dünndarm sind selten, treten jedoch häufiger als primäre Malignome auf [206]. Von den meisten Organmalignomen sind in der Literatur prinzipiell auch Darmmetastasen beschrieben [207]. Im gesamten Gastrointestinaltrakt ist zwar bezogen auf alle Organmalignome der Magen am häufigsten von Metastasen betroffen [208], Metastasen eines im Magen-Darm-Trakt lokalisierten Primärtumors siedeln sich jedoch bevorzugt im Dünndarm an [206].

Die Metastaseninfiltration des Gastrointestinaltrakts geschieht am ehesten durch intraperitoneale Aussaat, hämatogene Metastasierung, direkte oder lymphogene Infiltration durch einen angrenzenden Primärtumor in einem fortgeschrittenen Tumorstadium [1].

2.7.1 Dünndarmfiliae des malignen Melanoms

Melanometastasen im Dünndarm wurden erstmals durch den französischen Anatomen und Pathologen Jean Cruveilhier (1791-1874) in seiner zwischen 1829 und 1842 erschienen Reihenpublikation „Anatomie Pathologique du Corps Humains“ beschrieben [209]. Cruveilhier beschrieb auch erstmals Melanomfiliae in der Brust sowie primäre Melanome des Fußes, der Hand und der Vulva [210]. Melanome selbst wurden bereits durch Hippokrates von Kos im 5. Jh. v. Chr. beschrieben [211]. Im Jahr 1956 wurden bei auf das 4. Jh. v. Chr. datierten präkolumbianischen Inka-Mumien Knochenmetastasen des malignen Melanoms nachgewiesen [212–214].

Melanometastasen eines der Haut entstammenden Primums sind die häufigsten hämatogenen Filiae im Dünndarm [8, 208], noch vor Dünndarmmetastasen eines Lungen- oder Mammakarzinoms oder eines Adenokarzinoms des Magens. Insgesamt gesehen werden etwa ein Drittel aller Dünndarmmetastasen dem malignen Melanom zugerechnet [3]. Bezogen auf den gesamten Magen-Darm-Trakt werden sogar 50-70 % aller Metastasen dem Melanom zugerechnet [9, 215]. Nur in circa 14 % der Fälle sind intestinale Melanometastasen jedoch einziger Ort eines ersten Melanomrezidivs [216].

Im Vergleich zum Magen ist der Dünndarm häufiger von Melanometastasen befallen (Verhältnis Magen : Dünndarm 1:2 - 1:12) [217, 218], aber auch im Magen sind Melanometastasen die häufigsten Töchtergeschwülste [219]. Dünndarmmetastasen können zudem der erste Hinweis auf das Vorliegen eines bislang unentdeckten Melanoms sein [220].

Die Existenz primärer Dünndarm-Melanome [221–223] wird kontrovers diskutiert, wobei strittig ist, ob Melanoblasten überhaupt im (Dünn-)darm vorkommen [224, 225]. Ein MUP [melanoma of unknown primary (origin)] kann letztlich nicht ausgeschlossen werden.

Gastrointestinale Melanommetastasen imponieren als intraluminale Raumforderungen, als ulzerierende Läsionen, diffuse Wandinfiltrationen oder Serosaimplantate [226, 227]. Makroskopisch ist im endoskopischen Befund häufig eine charakteristische bräunlich-schwarze Pigmentierung auffällig. Nach Wilson und Anderson [221] imponieren die selteneren amelanotischen Filiae, wenn sie denn auftreten, zumeist als multiple polypoidale Tumoren, wohingegen die melanotische Filiae in der Regel als einzelne infiltrative Läsionen imponieren würden. Nach Klausner et al. [228] und Reintgen et al. [5] fielen viele Dünndarmmetastasen als polypoide Massen auf, die häufig [Reintgen et al.: über 50 %] Ausgangspunkt von Invaginationen waren, die bei Erwachsenen sonst selten sind [229].

Eine spontane Regression von Dünndarm- und anderen viszeralen Melanommetastasen ist beschrieben [230, 231].

Bis zur Diagnose von gastrointestinalen Filiae eines Melanoms vergehen im Schnitt circa 2-4 Jahre nach Erst-diagnose des Primums [6, 20, 184, 218].

Die Wahrscheinlichkeit für die Diagnose einer gastrointestinalen Melanommetastasierung bei Patienten ohne familiäre Vorbelastung wird mit 16,7 % im Krankheitsverlauf angegeben [4]. In Autopsieserien wurden jedoch bei bis zu 60 % der an einem Melanom Verstorbenen gastrointestinale Melanomfiliae nachgewiesen, überwiegend im Dünndarm [7–10].

2.7.2 Faktoren einer Melanommetastasierung in den Dünndarm

Warum gerade der Dünndarm ein bevorzugter Metastasierungsort des malignen Melanoms ist, ist bislang nicht vollends geklärt, einige Einfluss nehmende Faktoren sind mittlerweile jedoch bekannt. Über die Nahrung hat der Darm Kontakt mit der äußeren Umwelt, dadurch mit zahlreichen Antigenen und somit potentiellen Pathogenen. Insbesondere der Dünndarm hat, speziell über das GALT (Darmassoziierte lymphatische Gewebe), eine wichtige Funktion bei der Verarbeitung immunologischer Informationen, bei der Immunkontrolle und Immunantwort.

Insofern spielt die spezifische, individuelle immunologische Situation und Immunabwehr im Darm möglicherweise eine wichtige Rolle bei einer dortigen Metastasenimplantation.

Als grundlegende anatomische Begründung für eine bevorzugte Implantation von Melanomfiliae könnte die gute Blutversorgung von Darm und Magen angesehen werden [232, 233], aber das ist sicherlich nicht die alleinige Begründung.

Bekannt ist, dass das vom Tumor verstärkt exprimierte MIA (Melanoma Inhibitory Activity) an Fibronectin und Laminin bindet und so die Bindung (entarteter) Melanozyten an umgebende Matrixproteine verhindert [234]. Cadherin-7 soll einer neueren Studie (2009) nach einen regulativen Einfluss auf die MIA-Expression haben [235].

2.7.2.1 Chemokinrezeptor CCR9 und Ligand CCL25

Dass durch die Expression eines spezifischen Chemokinrezeptor-Musters die Organselektivität bei der Metastasierung mitbestimmt wird, gilt mittlerweile als gesichert. [236, 237].

Eine Rolle bei der bevorzugten Metastasierung in den Dünndarm wird dem Chemokinrezeptor CCR9 [238–242] und seinem spezifischen Liganden, dem Chemokin CCL25 [243, 244], zugeschrieben.

Da bei Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms und anderer Malignome häufig eine Fehl- beziehungsweise Überexprimierung von CCR9 gefunden wurde, wird CCR9 auch als „gut-homing receptor“ (Darm-Zielrezeptor) bezeichnet, u. a. für eine Metastasierung in den Dünndarm [245, 246]. Die Vorstellung ist, dass hier der Empfänger [Rezeptor] zum Sender [Liganden] kommt, umgekehrt, als man sich das klassischerweise vielleicht vorstellt.

Es wird angenommen, dass eine Chemokinrezeptor-Expression durch Einflussfaktoren des Mikromilieus, wie z. B. eine Hypoxie, durch Wachstumsfaktoren oder Hormone induziert oder moduliert wird [247–250]. Zudem ist eine epigenetische Regulationen anzunehmen [251, 252].

Dem Chemokinrezeptor CCR9 wird eine Funktion in der Einwanderung von Prothymozyten zur Reifung in den Thymus und von Gedächtnis T-Zellen in das GALT des Darms, beides Orte der T-Lymphopoese, zugeschrieben [253–255]. Möglicherweise wird eine funktionelle Spezialisierung der Immunantwort in den unterschiedlichen Segmenten des Gastrointestinaltrakts durch eine gezielte Rekrutierung von CCR9-exprimierenden Lymphozyten ermöglicht [256–260]. Eine differenzierte Immunregulation durch weitere Chemokin-Chemokinrezeptor-Paare im Verdauungstrakt und eine unterschiedliche regionale Expression wird vermutet.

Das Chemokin CCL25 wird zum einen von medullären dendritischen und corticalen epithelialen Zellen des Thymus exprimiert. CCL25 wird deshalb auch als Thymus-Expressed-ChemoKine, TECK, bezeichnet. Andererseits wird CCL25 von T-Lymphozyten im Dünndarmepithel ausgebildet [244, 261, 262]. Es wird aufgrund dessen vermutet, dass CCL25 normalerweise eine Rolle bei der Rekrutierung und Chemotaxis sowie der Entwicklung der T-Lymphozyten spielt [243].

In einer Studie von Amersi et al. [263] wurden 23 Paraffinschnitte primärer Melanome, 198 Paraffinschnitte von Fernmetastasen des malignen Melanoms, darunter 102 aus dem Dünndarm, und 23 Melanomzelllinien von Metastasen unterschiedlicher Organe, darunter 8 aus dem Dünndarm, analysiert. Im Ergebnis fand sich

bei 88 von 102 (86,3 %) Paraffinschnitten von Dünndarmmetastasen sowie bei 8 von 8 (100 %) Melanomzelllinien von Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms eine Expression von CCR9. Bei 72 der 88 (81,8 %) CCR9(+) Paraffinschnittpräparate war bei den dazugehörigen Patienten der Dünndarm der einzige während der chirurgischen Therapie entdeckte Metastasierungsort. Bei den 14 Paraffinschnitten von Dünndarmmetastasen, bei denen keine CCR9-Expression (13,7 %) nachgewiesen wurde, waren bei den entsprechenden Patienten hingegen weitere Orte einer Fernmetastasierung bekannt.

Aus dem Studienergebnis wurde geschlossen, dass eine funktionelle CCR9-Expression auf Melanomzellen die Metastasierung in den Dünndarm erleichtert und die CCR9-CCL25-Achse eine gute Erklärung für die häufige Metastasierung des malignen Melanoms in den Dünndarm liefert. Nach Richmond [242] legen die Studiendaten von Amersi et al. nahe, dass eine CCR9-Expression des Primärtumors die Wahrscheinlichkeit, dass Dünndarmmetastasen vorhanden sind oder entstehen werden, auf > 60 % steigen lässt. Entsprechend wäre es nach Richmond möglicherweise zu empfehlen, Primärmelanome auf eine CCR9-Expression hin zu untersuchen.

Bei der Beurteilung der Dünndarmmetastasen muss die physiologische CCR9-Expression von Lymphozyten im Dünndarmepithel gegebenenfalls berücksichtigt werden.

2.8 Symptome primärer und sekundärer Neoplasien im Dünndarm

Symptome sowohl benigner als auch maligner Dünndarntumore, wie Dünndarmfiliae des malignen Melanoms, sind häufig unspezifisch: chronische okkulte oder overte gastrointestinale Blutung, abdominelle Schmerzen, Inappetenz, Gewichtsverlust, Ileus, Übelkeit, Erbrechen [1, 20, 21, 264].

Im Falle eines primären oder sekundären Malignoms liegen am ehesten unspezifische Symptome im Sinne einer B-Symptomatik (Trias: ungewollter Gewichtsverlust > 10 %/6 Monate, deutliche Nachtschweißigkeit, Fieber) vor, die zudem oft erst im späteren Krankheitsverlauf auftreten.

In einem Fallbericht von Martin et al. [265] wiesen von 25 Patienten mit Dünndarntumoren 88 % eine Anämie als Hauptsymptom auf, ein Gewichtsverlust wurde lediglich bei 28 %, abdominelle Beschwerden bei 16 %, eine Invagination bei 12 % beobachtet. Nach Niv et al. [266] ist die chronische gastrointestinale Blutung bei Männern über 50 Jahre und post-menopausalen Frauen die Hauptursache einer Eisenmangelanämie. Entsprechend kann gefolgert werden, dass eine gastrointestinale Blutung zumeist erst durch eine (Eisenmangel-)Anämie manifest wird, dies gilt unabhängig davon, ob die Blutungsursache benigne oder maligne ist. Die Diagnose einer gastrointestinalen Blutung an sich, beispielsweise mittels Guajak-basiertem Stuhlbluttest, lässt keine Einschätzung zu, ob es sich um eine benigne oder maligne Ursache handelt - eine endoskopische Abklärung ist erforderlich.

Im Zusammenhang mit Melanommetastasen des Dünndarms wurde auch eine Eiweißverlust-Enteropathie beschrieben [267]. Ebenso ist eine Stenosierung des Darmtrakts möglich [6, 19, 268]. In der Literatur werden intestinale Melanommetastasen als weich beschrieben, so dass direkte Obstruktionen sehr selten vorkommen sollen [269]. Durch Melanommetastasen hervorgerufene Invaginationen (Intussuszeptionen), die im Verlauf Obstruktionen hervorrufen, sind hingegen in zahlreichen Fallberichten beschrieben [5, 270]. Sanki et al. [24] beschreiben in etwa einem Drittel der Fälle Obstruktionssymptome.

2.8.1 Die Dünndarmblutung

Da das Design der Studie ein Screening auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT) sowie nach einer Eisenmangelanämie (IDA) im Blutbild umfasste, nachfolgend Hintergrundinformationen zur Dünndarmblutung.

Seit einigen Jahren existiert eine erweiterte Einteilung in oberen (OGIT), mittleren (MGIT) und unteren (UGIT) Gastrointestinaltrakt. Zuvor wurde, da der Dünndarm nur als schwer einsehbare "Black Box" gesehen wurde, nur zwischen oberem und unterem Gastrointestinaltrakt unterschieden [271]. Die Grenze zwischen oberem und mittlerem [ehemals ("oberen") unterem] Gastrointestinaltrakt definiert das Treitz'sche Band (Ligamentum suspensorium duodeni). Den oberen Gastrointestinaltrakt bilden entsprechend Ösophagus, Gaster und Duodenum. Den mittleren GIT bildet der Abschnitt zwischen Treitz-Band und Ileozäkalklappe (Bauhin'sche Klappe), grob gesagt der Dünndarm. Den (neu definierten) unteren GIT bilden somit nur Colon und Rectum, also der Dickdarm [Intestinum crassum] im engeren Sinne, sowie der Anus. Zu beachten ist, dass die alte Einteilung nur in OGIT und UGIT zum Teil weiterverwendet wird.

Zirka 80-90 % aller gastrointestinalen Blutungen (GIB) entstammen dem oberen Gastrointestinaltrakt (OGIT). Die mittleren gastrointestinalen Blutungen (MGIB) machen circa 3-5 % der Fälle aus, die unteren gastrointestinalen Blutungen (UGIB) circa 10-15 % [272].

Etwas anders sehen die Zahlen aus, wenn differenziert zwischen akuter und chronischer Blutung sowie zwischen overter und okkulten Blutung unterschieden wird, darauf soll hier jedoch nicht weiter eingegangen werden.

Insgesamt gesehen findet sich bei circa 5-10 % der Fälle einer Dünndarmblutung ein Dünndarmkarzinom [107]. Insofern sind vermutlich nur circa 0,3 % aller gastrointestinalen Blutungen auf bösartige Dünndarmtumore zurückzuführen [273].

Während bei Patienten über 50-60 Jahren vaskuläre Läsionen, meist Angiodysplasien, Hauptursache einer okkulten Blutung sind, steckt hinter einer okkulten Blutung bei Patienten unter 50 Jahren jedoch zumeist ein Tumor [274].

In den USA kann bei 2 % aller Männer und bei 5 % aller Frauen eine Eisenmangelanämie [Primäres Leitsymptom eines latenten Mangels: Serum-Ferritin < 12 µg/l] beobachtet werden. Bei prämenopausalen Frauen ist eine Eisenmangelanämie am ehesten menstruell- oder Schwangerschafts-assoziiert, bei etwa 10 % liegt eine gastrointestinale Blutungsquelle zu Grunde. Bei Männern und postmenopausalen Frauen kann eine gastrointestinale Blutungsquelle zu circa 15-30 % im Colon und zu 35-55 % im oberen Gastrointestinaltrakt gefunden werden [275]. Ergänzend ist anzumerken, dass weltweit, primär in unterentwickelten Ländern, eine Wurminfektion, insbesondere mit Hakenwürmern (Ancylostomiasis), häufigste Ursache einer Eisenmangelanämie ist [276].

Bekannt ist, dass Neoplasien des Gastrointestinaltrakts, gerade auch Melanommetastasen, oft erstmals durch okkulte oder overte Blutungen präsent werden [6, 73]. Wie oben bereits erwähnt, war einer Studie von Martin et al. [265] nach eine dem okkulten Blutverlust geschuldete Anämie häufigstes Leitsymptom eines Dünndarmtumors.

2.9 Therapeutische Optionen bei Dünndarmfiliae des malignen Melanoms

Werden als Fernmetastasierung (Stadium IV AJCC 2002) Dünndarmmetastasen diagnostiziert, ist die Therapie bei Operationsfähigkeit im Allgemeinen chirurgisch. Die Therapieintention ist in erster Linie palliativ. Eine Systemtherapie hat, wie insgesamt beim fernmetastasierten Melanom, bislang zu keiner wesentlichen Verlängerung des Überlebens geführt [277–279]. Neuere Entwicklungen, z. B. der monoklonale Antikörper Ipilimumab oder der BRAF-Inhibitor Vemurafenib, geben zumindest Hoffnung auf eine allgemeine Besserung der Lage [280]. Bei der chirurgischen Metastasenresektion ging es bislang in erster Linie darum, einen Blutverlust zu unterbinden, bei Anzeichen für eine Invagination oder Stenosierung auch darum, eine regelgerechte Darmpassage aufrecht zu erhalten. Durch Melanommetastasen verursachte Perforationen [6, 281, 282] gilt es ebenso zu verhindern.

Im Allgemeinen gilt die Prognose von (gastro-)intestinalen Melanommetastasen als sehr schlecht [283–285]. Ollila et al. [21] nennen für ihre Studienpatienten eine mittlere Überlebenszeit ohne chirurgische Therapie von 5,7 Monaten nach der Diagnose von gastrointestinalen Filiae, Ricaniadis et al. [286] nennen eine mittlere Überlebenszeit von 2,9 Monaten bei Patienten, denen eine Operation nicht zugemutet werden konnte.

Nach Ollila et al. [21, 287, 288], Hao et al. [289] und Gutman et al. [216] wurde jedoch bei Patienten mit einer Fernmetastasierung des malignen Melanoms in den Gastrointestinaltrakt durch eine chirurgische Therapie eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit als bei Patienten mit Fernmetastasierungen an anderen Stellen beobachtet. Insgesamt erscheint eine komplette chirurgische Resektion solitärer Fernmetastasen prognoseverbessernd [287, 290]. Die komplette Resektion von Lungen- [291–293] und Weichteilmetastasen [288, 294, 295] scheint neben der Resektion der intestinalen Filiae besonders lohnend zu sein.

In zahlreichen Studien wurde zudem belegt, dass die komplette operative Entfernung von Melanommetastasen im Gastrointestinaltrakt, wobei am häufigsten der Dünndarm betroffen war, eine gute palliative Wirkung besitzt [296, 297]. Mitunter führt die Metastasenresektion zu einem deutlichen Überlebensvorteil [184, 221, 223, 281, 286, 289, 298, 299], und auch Langzeitüberleben nach der Resektion von GIT-Metastasen wurde beschrieben [5, 19–24] (→ Tabelle 11, Seite 49; Tabelle 12, Seite 51), Wade et al. [300] beschrieben den Fall eines Patienten mit einem Überleben 21 Jahre nach Metastasenresektion.

3 Fragestellung

Es besteht eine deutliche Diskrepanz zwischen der Häufigkeit der zu Lebzeiten bei Patienten und den in Autopsieserien bei an einem malignen Melanom Verstorbenen entdeckten Dünndarmmetastasen.

Fragestellung der zugrundeliegenden prospektiven Studie war nun, die Häufigkeit von Dünndarmmetastasen bei Patienten mit einem kutanen malignen Melanom und einem entsprechenden Risikoprofil [Verdachtshinweise/-möglichkeit der intestinalen Metastasierung] mit Hilfe der Kapselendoskopie in vivo zu ermitteln. Damit verbunden war die Frage, ob durch die Kapselendoskopie in mehr Fällen als durch die bisher angewandten Untersuchungsmethoden in vivo ein metastatischer Dünndarmbefall nachgewiesen werden kann. Eine prospektive, große angelegte Studie zu dieser Thematik hatte es bislang nicht gegeben.

Detailliert ging es darum zu klären, wie häufig Melanomfiliae im Dünndarm in vivo tatsächlich sind und ob diesbezüglich Zusammenhänge mit den unterschiedlichen Tumorstadien, Hauptbautypen (Subtypen) des malignen Melanoms und weiteren Parametern (insbesondere Laborwerte/Tumormarker) bestehen.

Sekundär ging es in der Studie zudem darum, das mögliche Nebenwirkungsprofil der Kapselendoskopie bei Patienten mit malignem Melanom zu ermitteln.

Es sollte ein diagnostischer Algorithmus zur Entdeckung dieser Dünndarmmetastasen entwickelt werden. Damit wäre eine konkrete Diagnoseempfehlung möglich, wann es bei bestimmten Tumorsubtypen und -stadien erforderlich sein könnte, die Untersuchung des Dünndarms in das Staging [primäres Staging sowie Nachsorge-Staging] aufzunehmen.

Es ist anzunehmen, dass die Diagnose von Dünndarmmetastasen als ein "Endpunkt" eines diagnostischen Algorithmus Einfluss auf die Therapie und damit vermutlich auch auf die Überlebensprognose von Patienten mit Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms hat. Die der Diagnostik folgende Therapie und die dadurch beeinflusste Überlebensprognose waren jedoch kein zentraler Gegenstand dieser Studie.

4 Patienten und Methoden

Die Dissertation basiert auf einer prospektiven, multizentrischen Studie, in deren Rahmen an der Charité - Universitätsmedizin Berlin [Studienzentrum 2], an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg [Studienzentrum 3] sowie federführend der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg [Studienzentrum 1] erwachsene Patienten mit einem malignen Melanom der Haut rekrutiert und untersucht wurden. Rekrutierung, Anamnese, wesentliche Untersuchungen sowie die Betreuung der Patienten erfolgte über die Polikliniken für dermatologische Onkologie der beteiligten Universitätsklinik. Die gastroenterologischen Endoskopien wurden in den gastroenterologischen Abteilungen der jeweiligen Universitätsklinik für Innere Medizin durchgeführt.

Entsprechend dem Tumorstadium wurden die Patienten in zwei Studienarme (Studiengruppen) A und B eingeteilt. Bei Vorliegen der Einschlusskriterien wurde der Dünndarm mittels Videokapselendoskopie auf das Vorliegen möglicher Metastasen eines malignen Melanoms hin untersucht. Der restliche Gastrointestinaltrakt (sowie Ösophagus) wurde zur Komplettierung konventionell endoskopisch untersucht. Teil der Studie war eine Verlaufskontrolle der primär untersuchten Patienten im Rahmen der regulären Tumor-Nachsorge (→ Tabelle 1, Seite 32) über einen Zielzeitraum von möglichst mindestens 12 Monaten.

4.1 Erhobene Laborparameter

Im Rahmen der Studie wurden an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg als Tumormarker des malignen Melanoms das S100 β -Proteinmonomer im Blutserum bestimmt. Zudem wurden an allen beteiligten Studienzentren als unspezifische Marker die Aktivitätswerte der Gesamt-Laktatdehydrogenase (LDH) und Gesamt-Alkalischen Phosphatase (AP) im Blutserum erhoben. Der Stuhl der Studienpatienten wurde mittels aus drei Standardeinzeltests bestehendem Guajak-basiertem Stuhlbluttest [(Guaiac-based) fecal occult blood test, FOBT, G-FOBT oder gFOBT abgekürzt] auf okkultes Blut hin untersucht. Eine Eisenmangelanämie (iron deficiency anemia, IDA) kann Folge eines (okkulten) Blutverlustes sein. Hinsichtlich einer möglichen Blutungsanämie wurden demzufolge Hämatokrit, Hämoglobin, Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen (MCV) sowie Ferritin bestimmt.

[An der Charité wurde teilweise als Tumormarker MIA bestimmt, diese Ergebnisse flossen nicht in die Studie ein.]

4.2 Studienziele

Primäres Ziel

Primäres Ziel war die Bestimmung der Häufigkeit von Metastasen im Dünndarm bei Patienten mit einem malignem Melanom der Haut. Dies geschah stadienabhängig in zwei Studienarmen (siehe unten).

Detailliert ging es um die Klärung, ob diesbezüglich Zusammenhänge mit unterschiedlichen Tumorstadien, den Subtypen (Hauptbautypen) des malignen Melanoms und anderen Parametern (insbesondere Laborwerte/Tumormarker) bestehen.

Sekundäres Ziel

Sekundäres Studienziel war die Untersuchung des Nebenwirkungsprofils der Kapselendoskopie bei Patienten mit malignem Melanom.

Falls anhand der Studienergebnisse möglich, sollte ein klinisch-diagnostischer Algorithmus zur gezielten Entdeckung von Dünndarmmetastasen des kutanen malignen Melanoms entwickelt werden, gültig sowohl für das primäre Staging als auch für die sekundäre Stadienbestimmung im Rahmen der Nachsorge.

Die dem Diagnoseergebnis folgende Therapie und die sich daraus entwickelnde Prognose selbst war kein eigentlicher Gegenstand dieser Studie.

4.3 Studiendesign und Patientenauswahl

Ablauf und Begründung des Studiendesigns

Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre alt) mit einem malignen Melanom der Haut wurde in den beteiligten Hautkliniken rekrutiert und zwei Studienarmen (Studiengruppen) zugeteilt.

In den *Studienarm A* wurden Patienten mit einem malignen Melanom der Haut im *Stadium I-III AJCC 2002* (Stadien-Aufschlüsselung: → Tabelle 16, Seite 77) aufgenommen. Hier erfolgte eine Untersuchung des Dünndarms mittels Kapselendoskopie zum Nachweis von Dünndarmmetastasen sowie eine komplettierende, pan-intestinale Ösophago-Gastro-Dudeno- und Koloskopie *bei hinweisender klinischer Symptomatik* im Sinne eines positiven FOBT-Ergebnisses, nachgewiesener Eisenmangelanämie, rezidivierender abdominaler Schmerzsymptomatik nach Ausschluss einer Obstruktion (Röntgen-Enteroklysmas, MRT-Sellink/Hydro-MRT etc.) oder Eiweißverlust-Enteropathie als Verdachtsbegründung für eine intestinale Metastasierung.

In den *Studienarm B* wurden Patienten im *Stadium IV AJCC 2002* eingeteilt. Hier sollte bei *allen* Patienten die kapselendoskopische Untersuchung des Dünndarms sowie die komplettierende Ösophago-Gastro-Duodeno- und Koloskopie durchgeführt werden.

Die Einteilung in zwei Studiengruppen wurde gewählt, da aufgrund der vorliegenden Literatur [4, 19] eine unterschiedliche Häufigkeit einer Metastasierung erwartet werden musste. Die weitgehende, zusammenfassende

de Einteilung der Tumorstadien I-III AJCC 2002 in den Studienarm A erfolgte nicht zuletzt aus praktisch-organisatorischen Gründen. So war im (bisher bekannten) Tumorstadium I eine Fernmetastasierung in den Dünndarm äußerst unwahrscheinlich, im Stadium III jedoch durchaus vorstellbar. In der Ergebnisauswertung wurden die einzelnen Tumorstadien wieder separat betrachtet und Aussagen auf die anerkannten Stadieneinteilungen und nicht auf den Studienarm bezogen. Eine Untersuchung aller Patienten im Studienarm A mittels Kapselendoskopie war ethisch und ökonomisch nicht zu vertreten, daher musste eine Auswahl erfolgen. Hierzu wurden die folgend beschriebenen Kriterien erarbeitet.

Neoplasien des Gastrointestinaltrakts, darunter Melanommetastasen, neigen zu meist okkulten, seltener overten Blutungen mit dadurch verursachter Anämie oder Stenosierung [6, 19, 268]. Die Suche nach (okkultem) Stuhlblut mittels Guajak-basiertem Stuhlbluttest und nach Zeichen einer Eisenmangelanämie mittels Laboruntersuchung des Venenbluts (Ferritin, kleines Blutbild) kann als geeignete primäre Screeningmaßnahme auf der Suche nach gastrointestinalen Malignomen einschließlich Melanommetastasen angesehen werden. Um die Diagnose festzulegen und das Vorliegen weiterer Neoplasien und/oder Blutungsquellen im GIT auszuschließen, war es erforderlich, bei allen kapselendoskopisch untersuchten Patienten beider Studienarme den gesamten restlichen GIT konventionell-endoskopisch zu untersuchen, um damit ein pan-intestinales Untersuchungsergebnis vorweisen zu können.

Da die Einnahme von Antikoagulantien mit einer gewissen Risikoerhöhung für die Entwicklung einer gastrointestinalen Blutung und einem auch dadurch positiven FOBT-Ergebnis einhergeht [100], zudem bei etwaig notwendigen endoskopischen Interventionen das Blutungsrisiko erhöht ist, wurden diese Medikamente explizit abgefragt, ASS als gängigstes NSAR dabei separat.

Als Marker einer möglichen Tumorprogression des malignen Melanoms wurde in einem Studienzentrum (Studienzentrum 1, MLU Halle-Wittenberg) das S100 β -Proteinmonomer im Blutserum bestimmt. S100 ist in Deutschland der einzige im klinischen Routineeinsatz zugelassene Marker des malignen Melanoms und, wie in den Hintergrundinformationen näher erläutert, ein geeigneter Verlaufs- und Prognosemarker des fortgeschrittenen, metastasierten Melanoms.

Eine Kombination mit anderen Laborwerten kann den Aussagewert verbessern. Zu diesem Zweck wurden in dieser Studie speziell LDH- und AP-Aktivitätswerte erhoben. LDH stellt bei vorliegenden Fernmetastasen einen offenbar unabhängigen Prognosefaktor dar und ist deshalb Bestandteil der M-Klassifikation der AJCC (→ Tabelle 20, Seite 78). Erhöhte AP-Aktivitätswerte können insbesondere Hinweis auf eine ossäre Metastasierung sein. LDH, AP und S100 β sind unter anderem von der ADO empfohlene Laborparameter in der Nachsorge des fortgeschrittenen malignen Melanoms (→ Tabelle 3, Seite 40).

Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter wurde eine endoskopische Untersuchung nur in den ersten 12 Tagen post menstruationem durchgeführt oder eine Schwangerschaft vor der Untersuchung z. B. per β -hCG-Bestimmung in Blutserum oder Urin ausgeschlossen.

Von der kapselendoskopischen Untersuchung ausgeschlossen wurden neben Schwangeren ferner Patienten mit bekannter gastrointestinaler Obstruktion, Fisteln, Dysphagie, einer die Kooperation ausschließenden schweren psychiatrischen Erkrankung sowie Patienten mit einem elektromedizinischem Implantat [ICD, Herzschrittmacher etc., wobei bei implantiertem Schrittmacher eine Untersuchung unter kontinuierlicher Überwachung abzuwägen gewesen wäre. Wechselwirkungen sind bislang hier nicht bekannt geworden].

Erfüllten die Patienten die genannten Einschlusskriterien für die kapselendoskopische Untersuchung, erfolgte möglichst mindestens 24 h vor der Untersuchung die ausführliche, dokumentierte Aufklärung über den Untersuchungsablauf und die dokumentierte Einwilligungserklärung des Patienten. Insbesondere wurden noch einmal alle möglichen Kontraindikationen abgefragt und überprüft.

Vor der Untersuchung war eine Nahrungskarenz mindestens 12 h und eine letzte Getränkezufuhr ("klare" Flüssigkeiten) 2 h vor dem Termin erforderlich. In dieser Zeit musste zudem eine gründliche orthograde Darmreinigung mittel PEG-Elektrolyt-basierter Trinklösung (z. B. MOVIPREP®, Endofalk®, Klean-Prep®) vorgenommen werden, die spätestens 1 h vor der Untersuchung abgeschlossen sein sollte. Soweit machbar, wurde der kapselendoskopischen Untersuchung die Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und Koloskopie vorangestellt, um eine pan-intestinales Untersuchungsergebnis zu erhalten und dafür keine weitere Darmreinigung durchführen zu müssen.

30 min. vor Untersuchungsbeginn wurden dem Patienten zur Entschäumung 80 mg Simeticon (z. B. Espumisan® Saft oder Kapseln) per os appliziert. Zur Untersuchung erfolgte die Anlage der Empfänger-Sensoren an den definierten Positionen am Abdomen und unteren Thorax und die Verbindung mit dem umgeschnallten Aufzeichnungsgerät. Zu guter Letzt schluckte der Patient die aktivierte Videokapsel unter Zuhilfenahme von circa 15-25 ml Wasser. Die Nahrungskarenz muss für einige Stunden in absteigender Relevanz fortgesetzt werden. Nach dem vom Gerät gemeldeten Untersuchungsende, circa 7 h nach Beginn, konnten Empfänger-Sensoren und Aufzeichnungsgerät abgenommen werden. Die Auswertung konnte dann an der Workstation mit Hilfe der entsprechenden Software beginnen.

In der Nachbetreuung war es wichtig, das Ausscheiden der Kapsel sicherzustellen. Wurde die Kapsel bei der Defäkation nicht bemerkt, erfolgte zum Ausschluss eines Verbleibs der Kapsel in situ eine Röntgen-Abdomen-Übersichtsaufnahme.

Abhängig von der klinischen Symptomatik wurde beim intestinalen Verbleib der Kapsel interdisziplinär das weitere Prozedere festgelegt. Ein konservatives, abwartendes Prozedere, antiinflammatorische Medikation bei vermuteter entzündlicher Stenose, motilitätsanregendes Vorgehen, endoskopische oder chirurgische Intervention wurden als mögliche Optionen bestimmt.

An die durch die Kapselendoskopie aufgeworfene Verdachtsdiagnose „Melanommetastase“ schloss sich möglichst eine histologische Sicherung an (siehe unten). In die Entscheidungsprozesse hinsichtlich des weiteren Prozederes mussten der klinische Zustand des Patienten, eine positiv zu bewertende Operabilität sowie der zu erwartende Benefit mit einfließen. Bei intestinalen Metastasen ist am ehesten eine, meist okkulte, Blu-

tung mit dadurch verursachter Anämie oder eine Stenosierung zu erwarten. Bei Komplikationen dieser Art erfolgte eine chirurgische Resektion, um die Blutungsquelle auszuschalten und eine regelgerechte Darmpassage aufrecht zu erhalten. Bei Indikation zur Chemo- und/oder Chemoimmuntherapie wurde diese Therapieoption gewählt.

Nach erfolgter chirurgischer Intervention erfolgte zur Kontrolle eine erneute Anämiediagnostik (Kleines Blutbild + Ferritin) sowie eine Stuhluntersuchung auf okkultes Blut. Eine Kontrolluntersuchung mittels Kapselendoskopie fand nur in einem Fall statt. Bei erneut diagnostizierter Anämie wurde bei einem Patienten eine zweite kapselendoskopische Untersuchung durchgeführt, diese jedoch nicht in die Studiauswertung einbezogen.

Eine Verlaufskontrolle der eingeschlossenen Patienten erfolgte soweit möglich über einen Zielzeitraum von mindestens 12 Monate. Diese Nachbeobachtung erfolgte überwiegend über die Polikliniken für dermatologische Onkologie der beteiligten Universitätsklinik. Die Verlaufskontrolle umfasste, angelehnt an die Empfehlungen der ADO (Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie) [301, 302] für das maligne Melanom der Haut, die Anamnese, klinische Untersuchung und die Verlaufskontrolle der möglicherweise eingeleiteten Therapie sowie, im Rahmen der Studie, eine Laboruntersuchung (Kleines Blutbild + Ferritin) mit der Fragestellung einer fortbestehenden Eisenmangelanämie.

4.4 Statistik und Fallzahlschätzung

Bei der zugrunde liegenden Studie handelte es sich um eine prospektive, multizentrische Pilotstudie zur Bewertung des neuen diagnostischen Konzeptes der Kapselendoskopie zur Metastasendetektion. Unter dem vorliegenden Ansatz existierten bislang keine systematischen, von entsprechend vielen Patienten stammende Daten. Aus diesem Grund konnte der diagnostische Zugewinn der Untersuchung mit der Kapselendoskopie vorab nicht berechnet werden, eine Fallzahlberechnung war nicht möglich.

Geplant war ein Screening von 250 Patienten im Studienarm A. Hier wurde bei etwa 10 % der Fälle eine klinische Symptomatik im oben beschriebenen Sinn erwartet, wovon davon ausgegangen wurde, dass der überwiegende Teil der Patienten eine Dünndarmmetastase aufweisen würde. Dementsprechend wurde erwartet, dass etwa 25 Kapselendoskopieuntersuchungen im Studienarm A erfolgen würden, erwartet wurden dabei circa 20 positive Befunde bei 25 untersuchten Patienten. Im Studienarm B wurde bei etwa 30-40 % der Patienten eine Dünndarmmetastase erwartet, hier sollte bei 25 Patienten eine Kapselendoskopie erfolgen.

Als Befundkontrolle diente ein endoskopisch entnommenes Biopat oder chirurgisches Resektat. Alternativ, falls Biopsie oder Resektion des Befundes nicht möglich war, erfolgte eine Verlaufskontrolle [Anamnese, klinische Untersuchung, Laboruntersuchung Blutbild mit der Fragestellung "Eisenmangelanämie", Verlaufskontrolle

le der möglicherweise eingeleiteten Therapie] und gegebenenfalls eine Wiederholungsuntersuchung mittels Kapselendoskopie oder Enteroskopie, falls der Befund im mit dem Enteroskop einsehbaren Bereich des Dünndarms vermutet wurde.

In der statistische Analyse wurden somit deskriptive Daten, Patientendaten und Häufigkeitsangaben gewonnen. Diese wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Die Kapselendoskopiebefunde wurden zusammengefasst und im Detail dargestellt.

Die Auswertung umfasste die Häufigkeit von klinischen Symptomen bei malignem Melanom im Stadium I-IV AJCC 2002, die durch die Screening-Untersuchung erhoben wurden. Ferner wurde die Häufigkeit des Nachweises von Dünndarmmetastasen durch die Kapselendoskopie unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studie beschrieben.

In die Auswertung wurden in begrenzten Umfang die sich ergebenden therapeutischen Konsequenzen und die Verlaufsbeobachtung (insb. Überleben) miteinbezogen.

4.4.1 Prozedere beim Nachweis von Metastasen

Teilaspekt der Studie war, eine histologische Sicherung eines durch die Kapselendoskopie aufgeworfenen Metastasenverdachts durchzuführen. Falls der Befund im mit konventionellem Enteroskop einsehbaren Bereich aufgefunden wurde, wurde zwecks Diagnosesicherung und Biopatgewinnung primär eine (Push-)Enteroskopie angestrebt oder retrograd das distale Ileum untersucht. Anderenfalls wurde die Durchführung einer Doppel-Ballon-Enteroskopie (Push-and-Pull Enteroskopie-Technik) verfolgt. Falls keine Befundsicherung mittels konventioneller Endoskopie möglich war, jedoch aufgrund des Untersuchungsergebnisses der Kapselendoskopie bereits eine Operation durchgeführt wurde, so erfolgte die histologische Befundung am chirurgischen Resektat.

Die Operation als Konsequenz eines Untersuchungsbefunds war ein sekundärer Forschungsaspekt dieser Studie. Die histologische Begutachtung erfolgte im Falle der Martin-Luther-Universität durch die Universitäts- und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie (Direktor: Herr Prof. Dr. med. W. Ch. Marsch). An den anderen Hochschulen erfolgte die histologische Untersuchung der Resektate in den angeschlossenen pathologischen Instituten.

Die sich anschließende Behandlung eines metastasierten Melanoms erfolgte nach den derzeit gültigen allgemeinen Therapiestandards analog der Leitlinienempfehlungen der ADO [301, 302]. Die Entscheidung über die durchzuführende Therapie war nicht Gegenstand dieser Studie.

4.5 Endpunkte

Primärer Endpunkt: Nachweise von Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms durch die Videokapselendoskopie.

Sekundäre Endpunkte: (A) Therapieeinleitung oder -änderung aufgrund des Nachweises von Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms durch die Kapselendoskopie. (B) Nebenwirkungsprofil der kapselendoskopischen Untersuchung. (C) Verlaufsbeobachtung und Kontrolluntersuchung der Patienten im Rahmen der Melanomnachsorge mit Re-Staging. (D) Tod des Patienten aufgrund der Grunderkrankung malignes Melanom.

4.6 Zeitlicher Ablauf und Verlaufsbeobachtungsphase

Patienteneinschluss von Februar 2004 bis November 2007

Verlaufsbeobachtungsphase

Die **Verlaufsbeobachtung der Patienten** in dieser prospektiven Studie wurden an den Nachsorgeempfehlungen der ADO (Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie) für das entsprechende Tumorstadium ausgerichtet (→ Tabelle 3, Seite 40) [301, 302]. Die ADO ist in der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) organisiert.

Eine Nachbeobachtung über einen **Zielzeitraum von mindestens 12 Monaten** wurde angestrebt.

Frequenz und Umfang der Melanomnachsorge orientieren sich am initialen Tumorstadium sowie der Tumordicke nach Breslow. In den ersten 5 postoperativen Jahren sollte die Nachsorge besonders intensiv betrieben werden, da innerhalb dieses Zeitraums 90 % der Metastasen auftreten. Da eine Spätmetastasierung beim Melanom nicht selten ist, ist die Nachsorge allerdings erst dann abgeschlossen, wenn innerhalb von 10 Jahren kein Rezidiv oder Zweitmelanom aufgetreten ist. Die Nachsorge soll der Feststellung der Tumorfreiheit beziehungsweise der Früherkennung einer Progression dienen, soll der Früherkennung melanozytärer und nicht-melanozytärer Hautveränderungen hinsichtlich (Prä)malignität dienen, soll die Therapie durchführen, steuern und überwachen, den Patienten psychosozial stützen sowie den Krankheitsverlauf dokumentieren. [301, 303]

Tabelle 1: Nachsorgeempfehlungen beim malignen Melanom¹

[Quelle: ADO Leitlinie 2005, nach Garbe & Schadendorf [300]]

	Stadium und Tumordicke			
	I, ≤ 1 mm	I+II, > 1 mm	III ²	IV
Körperliche Untersuchung im 1.-5. Jahr	6	3	3	individuell
Körperliche Untersuchung im 6.-10. Jahr	12	6-12	6	individuell
Lymphknotenultraschall im 1.-5. Jahr	Keine	6	3-6	individuell
Blutuntersuchung ³	Keine	3-6	3-6	individuell
Bildgebende Diagnostik ⁴	Keine	Keine ⁵	6	individuell

¹Intervalle in Monaten. Bei besonderen prognostischen Risikofaktoren kann von diesen Empfehlungen abgewichen werden.

²Das Stadium III umfasst alle Formen der lokoregionären Metastasierung. Das AJCC-Stadium IIC 2002 (> 4 mm Tumordicke + Ulzeration) sollte wie Stadium III behandelt werden, da die Prognose vergleichbar ist.

³Laktatdehydrogenase (LDH), alkalische Phosphatase (AP) und Protein S100β

⁴Abdomen-Sonographie und Röntgen-Thorax-Untersuchung oder CT bzw. MRT oder PET

⁵Im Rahmen adjuvanter Therapien werden bildgebende Untersuchungen in 6-12 monatlichen Abständen empfohlen.

4.7 Zugrunde gelegte Definitionen

Im Folgenden werden die verwendeten Parameter "overt" und "okkulte gastrointestinale Blutung" sowie "Anämie" und "Eisenmangelanämie" definiert und erläutert.

Overt gastrointestinale Blutung: Rekurrerender oder persistierender Nachweis von sichtbarem Blut, z. B. Hämatochezie, Meläna, Hämatemesis etc.

Okkulte gastrointestinale Blutung: Keine klinisch sichtbare gastrointestinale Blutung, aber rekurrerend oder persistierend Diagnose einer Eisenmangelanämie ohne Hinweis auf eine Ätiologie außer eines gastrointestinalen Blutverlustes [beispielsweise Ausschluss einer hämatologische Ursache] oder positiver okkulten Stuhlbluttest (FOBT).

Anämie: Hämoglobin-Konzentration im Blutserum unter der unteren Grenze des Normwertbereiches des Labors, das den Test analysiert.

Eisenmangelanämie (iron-deficiency anemia, IDA): Blutserum Ferritin-Konzentration < 12 µg/l (ng/ml) oder Mikrozytose (MCV < unterer Normwertbereich des Labors) und Ausschluss anderer auf eine IDA hinweisenden Bedingungen, beispielsweise Hämoglobinopathien. **Ausschluss** einer Hämaturie, weiterer auf eine Systemerkrankung, die eine wahrscheinliche Ursache für eine nachgewiesene IDA darstellt, hinweisender Befunde sowie einer bekannten Zöliakie. [Da Entzündungen zu einem Ferritin-Anstieg führen, ggf. Miteinbeziehung von CRP und Transferrin-Sättigung in die Labordiagnostik.]

4.8 Ethische Anforderungen

Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Begutachtung vorgelegt und positiv votiert, die Ethikkommissionen der anderen beteiligten Hochschulen stimmten diesem Votum zu. Die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes vom Oktober 1964 mit Änderung zuletzt durch das 52. WMA General Assembly im Oktober 2000 in Edinburgh (Schottland, Vereinigtes Königreich) wurde der Abfassung des Studienprotokolls zugrundegelegt.

4.9 Sponsoring

Eine Unterstützung der Studie erfolgte durch die Firma GIVEN® Imaging, Ltd. [Yoqneam (Jokne'am), Israel; Deutschland- und Europazentrale: GIVEN® Imaging GmbH, Hamburg], welche die eingesetzten Endoskopie-Videokapseln unentgeltlich zur Verfügung stellte.

Eine finanzielle Projektförderung erfolgte durch das Wilhelm-Roux-Programm (FKZ: 15/41) zur Nachwuchs- und Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

4.10 Eingesetzte Materialien

4.10.1 Laboranalytik

Test auf okkultes Blut im Stuhl:

ColoScreen ES Home Pack (Best.-Nr. 5085), ColoScreen ES Entwickler (Best.-Nr. 5088), Colo-Rectal (Home Pack) (Best.-Nr. 5085), Instaccult ES Home Pack (Best.-Nr. 5085), Instaccult ES Entwickler (Best.-Nr. 5088)

Testmethode: Guajak-basierter Stuhlbluttest (gFOBT, G-FOBT). Pseudoperoxidasereaktion des Hämoglobins durch H₂O₂-haltige Entwickler-Lösung, blauer Farbumschlag des mit Guajak-Harz imprägnierten Indikatorpapiers bei positivem Testresultat. Vorliegendes Häm fungiert als Pseudoperoxidase und katalysiert die Oxidation von Guajakonsäure zu einem Chinon [„Guajakblau“]. Ein Testkit besteht in der Regel aus drei „Testbriefchen“, in denen jeweils die Stuhlprobe dreier aufeinander folgender Stuhlgänge aufgetragen wird. Das Testergebnis wird als positiv gewertet, wenn bei der Analyse bei mindestens einem der drei Testbriefchen ein blauer Farbumschlag eintritt. Durch Blutungen aus anderen Quellen, z. B. Hämorrhoiden, Blutungen im oberen GIT, durch Nahrungsmittel, Antioxidantien wie Ascorbinsäure kann das Testergebnis verfälscht werden.

Hersteller: Rolf Greiner BioChemica GmbH, Bahnhofstr. 32, 65558 Flacht

Laut schriftlicher Auskunft des Herstellers handelt es sich bei den eingesetzten Tests trotz abweichender Namen um identische Tests.

S100β Test-Kit:

Test: Elecsys® S100

Testmethode: ECLIA (ElektroChemilumineszenz-ImmunoAssay); Sonderform eines Immunoassays. Testprinzip ist eine Antigen-Antikörper-Reaktion im Rahmen eines heterogenen, kompetitiven Immunoassays. Über die Chemilumineszenz, bei der eine angeregte, energiereiche Verbindung unter Emission von Licht in ein energieärmeres Produkt zerfällt, erfolgt die Detektion. Als Tracer/Luminophor dient Ruthenium (biotinylierte und Ruthenium-konjugierte Antikörper). Die Intensität der Chemilumineszenz ist der Antigen-Konzentration (Ag hier: S100β) in der Probe direkt proportional. Über eine Kalibrierungsfunktion kann die Analytkonzentration berechnet werden. [160, 303]. Cut-off Wert: 0,105 µg/l (95 % Perzentile).

Analysegerät: Roche® / Hitachi® MODULAR® ANALYTICS E170

Hersteller: Roche® Diagnostics AG, Forrenstrasse, 6343 Rotkreuz, Schweiz; Roche® Diagnostics GmbH, Sandhofer Str. 116, 68305 Mannheim

Hersteller: Hitachi High-Technologies Corporation, Head Office, 24-14, Nishi-Shimbashi 1-chome, Minato-ku, Tokyo 105-8717, Japan; Hitachi High-Technologies Europe GmbH, Mannheim Office, Theodor-Heuss-Anlage 12, 68165 Mannheim

Ferner wurden im Rahmen dieser Studie folgende weitere Laborparameter erhoben:

- Hämatokrit, - Hämoglobin, - Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen (MCV), - Ferritin, - Gesamt-Laktatdehydrogenase (Gesamt-LDH), - Gesamt-Alkalische Phosphatase (Gesamt-AP)

Die Laborproben wurden im Fall der Martin-Luther-Universität (MLU) Halle-Wittenberg im:

- Zentrallabor des Klinikums der MLU Halle-Wittenberg (Leiterin: ÖA Dr. med. A. Heider), zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2000, oder im

- (MVZ) Medizinisch-Diagnostisches Labor Halle GmbH Dres. Honymus, Bretschneider, Langer-Rödiger, Pöge, Strechel (bis 31.07.2009: Medizinisch-Diagnostische Labor Halle GbR), akkreditiert nach DIN ISO EN 15189,

entsprechend den geltenden Standards und Normen analysiert.

In den beiden anderen Studienzentren, Charité - Universitätsmedizin Berlin und UniversitätsKlinikum der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, erfolgten die Analysen nach den dortigen Regularien in den entsprechenden Laboren.

4.10.2 Videokapselendoskopie-System

Videokapsel-Endoskopie:

PillCam® SB Endoskopiekapsel; GIVEN® DataRecorder mit Zubehör; Empfänger-Sensoren (SensorArray); GIVEN® Workstation [Computer]; RAPID® (Reader) 4 Software [auch → 4.10.3 Software]

Hersteller: GIVEN® Imaging, Ltd., 2 Hacarmel St., New Industrial Park, POB 258, Yoqneam 20692, Israel; Deutschland- und Europazentrale: GIVEN® Imaging GmbH, Borsteler Ch. 47, 22453 Hamburg

4.10.3 Software

Videokapsel-Auswertungssoftware:

- RAPID® 4 Softwareplattform (Softwarepaket), RAPID® Reader 4 [Bestandteile des PillCam® Videokapselendoskopie-Systems]

Entwickler: GIVEN® Imaging, Ltd. [Adresse siehe oben unter 4.10.2]

Datenbanksystem:

- Microsoft® Access 2003 / 2007

Entwickler: Microsoft® Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052, U.S.A.; Microsoft® Deutschland GmbH, Konrad-Zuse-Straße 1, 85716 Unterschleißheim

Statistik-Programme:

- SPSS® 15 / 17 / 19

Entwickler: SPSS Inc., [an IBM Company], Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor, Chicago, IL 60606-6307, U.S.A; SPSS Software GmbH, Hollerithstr. 1, 81829 München

- BiAS. für Windows™ Version 8.3.8

Entwickler: epsilon-Verlag Hochheim Darmstadt, Dr. rer. med. Dipl. Math. H. Ackermann, Institut für Biostatistik und mathematische Modellierung (IBMM), Goethe-Universität Frankfurt am Main, Theodor-Stern-Kai 7, Hs. 21D, 60590 Frankfurt/Main

Literaturverwaltung:

- Citavi® [Pro bzw. Team] 2.5.2.0 / 3.0.12 / 3.1 / 4.2 / 4.4

Entwickler: Swiss Academic Software, Florhofstr. 2, 8820 Wädenswil, Schweiz

Textverarbeitung:

- OpenOffice.org 3.1 / 3.2 / 3.3.0 Writer und Draw

Entwickler: OpenOffice.org, CollabNet®, Inc.; Markenzeichen der Sun® Microsystems, Inc., 4150 Network Circle, Santa Clara, CA 95054, U.S.A.; Sun® Microsystems GmbH, Sonnenallee 1, 85551 Kirchheim-Heimstetten; und freie Entwickler [GNU LGPL Version 3]

- LibreOffice 3.4.4 / 4.0.1.2 Writer

Entwickler: The Document Foundation, <https://www.documentfoundation.org>, u. a. beteiligt: Freies Office Deutschland e.V., Riederbergstr. 92, 65195 Wiesbaden. [GNU LGPL Version 3]

Graphik-Programm:

- yEd Graph Editor 3.3 / 3.5.0.2

Entwickler: yWorks GmbH, Vor dem Kreuzberg 28, 72070 Tübingen

5 Ergebnisse

390 Patienten mit einem kutanen malignen Melanom wurden in die Studie eingeschlossen, davon 341 (87,4 %) in die **Studiengruppe A** (Stadium I, II, III nach AJCC 2002) und 49 (12,6%) in **Studiengruppe B** (Stadium IV nach AJCC 2002). Ein Patient von 391 war ausgeschlossen worden, da das Tumorstadium nicht eindeutig bestimmt werden konnte. (→ Abbildung 7, Seite 37; Tabelle 2, Seite 38; Tabelle 4, Seite 41)

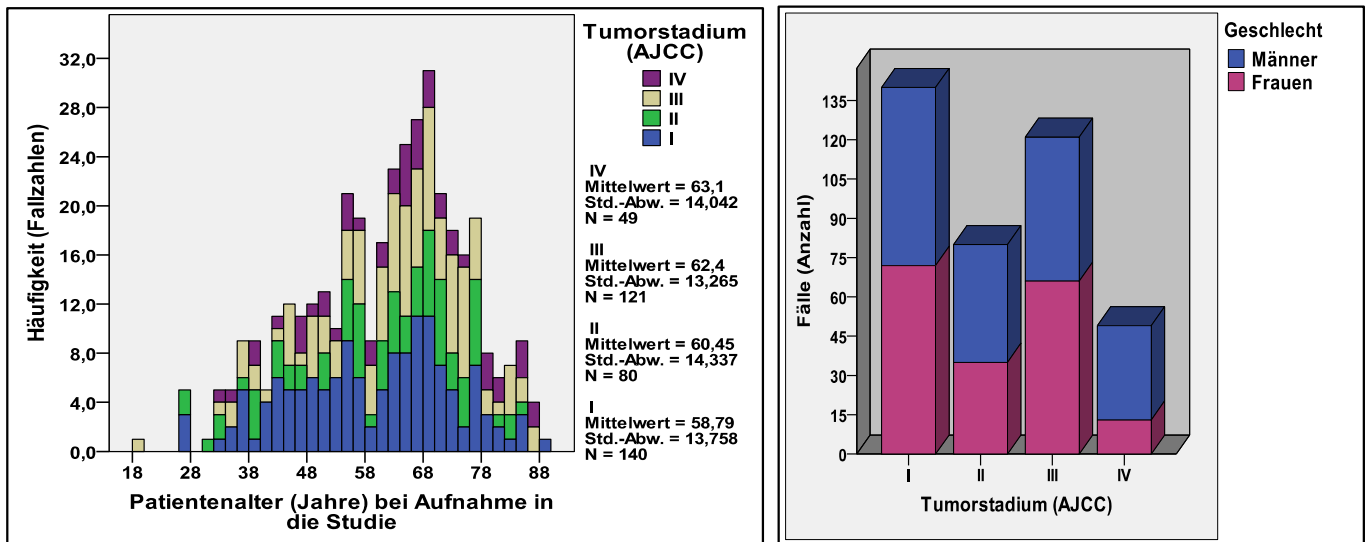


Abbildung 5 (links): Häufigkeit der Tumorstadien und Fallzahlen nach Patientenalter
Abbildung 6 (rechts): Fälle je Tumorstadium und Geschlecht

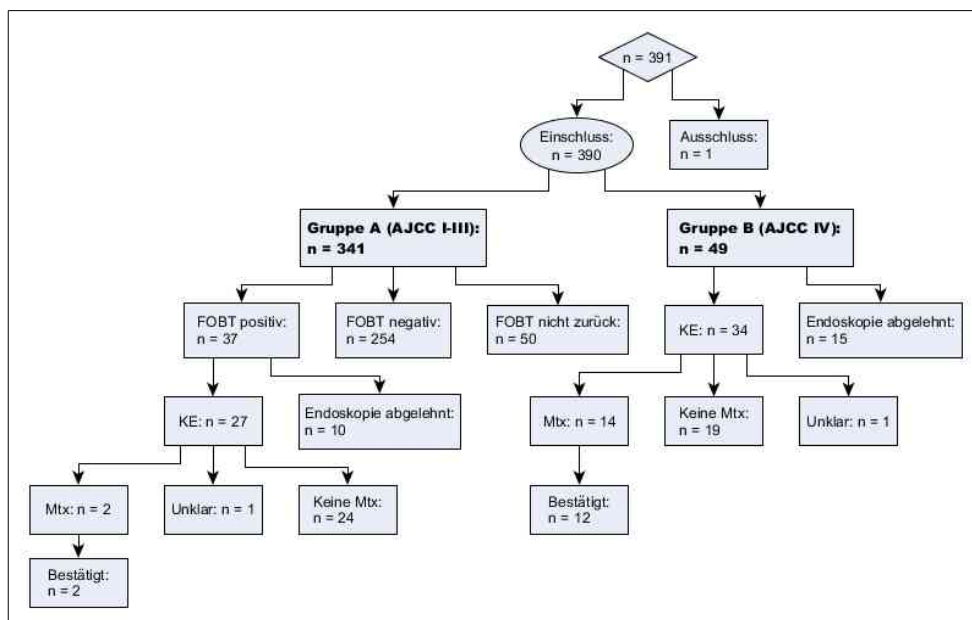


Abbildung 7: Flussdiagramm über Studienablauf und -ergebnisse

Legende: n: Fallzahlen; FOBT: Test auf okkultes Stuhlblut (fecal occult blood test); KE: Kapselendoskopie; Mtx: Dünndarmmetastasierung des malignen Melanoms; Bestätigt: Untersuchungsergebnis histologisch oder durch den (fulminanten/letalen) Verlauf bestätigt. Negative (und unklare) Ergebnisse der KE wurden lediglich in Form von Nachbeobachtung und Verlauf indirekt "bestätigt" [keine GI-Symptomatik, (persistierend) negativer FOBT, keine Eisenmangelanämie, CT/MRT unauffällig, Überleben etc.]. Alternative Untersuchungen, wie eine konventionelle Enteroskopie, zur Kontrolle negativer KE-Ergebnisse erfolgten nicht [Ausnahme z. B. Therapie eines anderen (Nicht-Mtx.) Untersuchungsergebnisses, z. B. einer Angiodysplasie]. Ein "Vergleich" von Untersuchungsinstrumenten/Enteroskopieverfahren war nicht Thema der Studie.

Tabelle 2: Detaillierte Angaben zu den einzelnen Patientendaten

Kriterium	Spezifikation	Werte	Bemerkungen	n
Anzahl Pat.	Total	390	Zentrum 1/2/3: 264/100/26	390
Alter (Jahre)	Median (Bereich)	63,00 (19-88)	[Mittelwert: 60,79]	390
Geschlecht	männl./weibl.	204/186		390
Stadium (AJCC) ¹	I/II/III/IV	140/80/121/49		390
Primum: TD (mm)	Median (Bereich)	1,6 (0,05-15,0)		331
Primum: Ulzeration	ja/nein	69/177		246
Zeitraum der Verlaufskontrolle (Monate)	Median (Bereich)	16 (0,3-41,7)		357
Rezidiv ²	ja/nein	47/177		357
Tod (im Verlauf)	ja/nein	48/309		357
S100β (µg/l) ³	Mittel (Bereich)	0,755 (0,015-23,52)	P/N: 57/195	252
Ferritin (ng/dl) ⁴	Median (Bereich)	172,5 (4-2071)	Pn/NH: 20/258	278
Hämatokrit (l/l)	Median (Bereich)	0,41 (0,25-0,54)	Pn/NH: 105/246	351
MCV (fl) ⁴	Median (Bereich)	90 (63-103)	Pn/NH: 37/313	350
FOBT	neg./pos.	277/49		326
KE	neg./pos./n. a.	43/16/2		61
DüDaResekt./KE	ja/nein	5/11		16
Einnahme von Antikoagulantien	ja/nein	92/203	NSAR/ASS/Clo/Cu: 8/45/4/35	295

Legende: ¹AJCC Stadieneinteilung 2002; ²Neues Rezidiv im Zeitraum der Verlaufskontrolle; ³Cut-off-Wert (Serum) 0,12 µg/l; ⁴Cut-off-Wert geschlechts-, alters- und/oder laborspezifisch; (Studien-)zentrum 1 = MLU, 2 = Charité, 3 = RKU; n: Anzahl der Fälle; TD: Tumordicke (nach Breslow); P: pathologisch; N: normal; Pn: pathologisch niedrig; NH: normal oder hoch; MCV: mean corpuscular volume; KE: Kapselendoskopie; neg.: negativ; pos.: positiv; n. a.: nicht auswertbar; DüDaResekt./KE: Dünndarmresektion nach positivem KE-Ergebnis; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika; ASS: Acetylsalicylsäure; Clo: Clopidogrel; Cu: Cumarine.

In der **Studiengruppe A** (Stadium I, II, III nach AJCC 2002) war der FOBT (fecal occult blood test, Test auf okkultes Stuhlblut) bei 37 (12,7 %) von 291 Patienten positiv. 27 (72,9 %) dieser 37 Patienten stimmten einer Untersuchung per Kapselendoskopie zu. Bei zwei dieser untersuchten Patienten (7,4 %) wurden Dünndarmmetastasen (SBM, small bowel metastasis/-es) des malignen Melanoms entdeckt, bei einem davon erfolgte eine Dünndarmsegmentresektion. Dieser Patient hatte persistierend blutende Dünndarmherde, unterzog sich der Dünndarmsegmentresektion und starb fünf Monate später mit einem in multiple Organe gestreuten Tumor. Bei dem anderen Patienten wurden multiple ulzeröse Dünndarmherde und eine generalisierte Lymphangiektasie des Dünndarms diagnostiziert. Kurze Zeit später wurde per Schnittbilduntersuchung die Verdachtsdiagnose einer Peritonealkarzinose gestellt und eine Systemtherapie (IFN-α) eingeleitet. Dieser Patient verstarb 25 Monate nach seiner Aufnahme in die Studie, eine Obstruktion des Darms trat im Verlauf nicht auf. Bei den beiden Patienten im Studienarm A, bei den Dünndarmmetastasen entdeckt wurden, waren bereits lokoregionäre Metastasen bekannt (Tumorstadium III AJCC 2002). In den Tumorstadien I und II wurden keine Dünndarmmetastasen gefunden.

In der **Studiengruppe B** (Stadium IV nach AJCC 2002) wurden bei 13 von 34 (38,2 %) Patienten Dünndarmmetastasen diagnostiziert. Ein weiterer, initial als positiv gewerteter Nachweis wurde im Verlauf als falsch positiv gewertet. Eine palliative Metastasenresektion erfolgte dabei in vier (32,5 %) Fällen. Bei zwei dieser Patienten traten in der Verlaufskontrollphase metachron erneut Dünndarmherde auf, die 4 bzw. 16 Monate nach der ersten Diagnose durch eine erneute Dünndarmsegmentresektion therapiert wurden. Der eine Patient war 30 Monate nach Aufnahme in die Studie noch am Leben, der andere verstarb im Verlauf von 27 Monaten.

Es wurde bei zwei Patienten des bislang bekannten Tumorstadiums III (Studiengruppe A) und bei 13 Patienten des Tumorstadiums IV (Studiengruppe B), also **bei insgesamt 15 Patienten, eine Dünndarmmetastasiering diagnostiziert, davon 10 Männer und 5 Frauen.** (→ Tabelle 4, Seite 41)

Histopathologisch bestätigte sich bei allen Resektaten, also bei 5 der 16 Patienten, die Diagnose der Dünndarmmetastase des malignen Melanoms. Bei weiteren 5 Patienten wurde die Verdachtsdiagnose der Melanommetastase durch eine Biopsie bestätigt. Bei 4 Patienten erfolgte keine histopathologische Untersuchung, Verlaufskontrolle und Schnittbilduntersuchungen bestätigten jedoch die fraglichen Herde. Bei zwei Patienten wurde die Verdachtsdiagnose nicht verifiziert, wobei in einem Fall davon auszugehen ist, dass die Verdachtsdiagnose falsch positiv war, da der Patient über 35 (34,5) Monate eine diesbezüglich ereignislose Verlaufskontrolle aufwies.

Das Auftreten von Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms wurde ein bis 286 (Median: 26) Monate nach der Erstdiagnose eines malignen Melanoms beobachtet.

In **Studiengruppe A** wurde bei Patienten mit positivem FOBT durch die Ileo-Koloskopie in 5 von 26 (19,2 %) Fällen adenomatöse Polypen und in zwei Fällen (7,7 %) multiple Angiektasien entdeckt. Die ÖGD entdeckte gastrale Erosionen bei drei (11,5 %), eine Hiatushernie bei fünf (19,2 %) und eine Refluxösophagitis bei zwei (7,7 %) Patienten. In einem Fall (3,8 %) wurde ein Mallory-Weiss-Riss gefunden.

5.1 Korrelationsanalyse von Patienten-, Tumor- und Labordaten

Das Stadium IV nach AJCC (2002) korrelierte mit einem pathologisch erhöhten S100 β -Serumwert ($r = 0,472$, $p < 0,001$, $n = 252$). Zudem korrelierte ein pathologisch erniedrigter Hämatokrit sowohl mit dem Stadium IV AJCC ($r = 0,236$, $p < 0,001$, $n = 351$), niedrigem MCV ($r = 0,183$, $p < 0,001$, $n = 349$), niedrigem Serum-Ferritin ($r = 0,186$, $p = 0,002$, $n = 278$) als auch mit einem erhöhten S100 β -Serumwert ($r = 0,161$, $p < 0,01$, $n = 278$). Eine erniedrigte Ferritin-Konzentration im Serum korrelierte ebenfalls mit einem niedrigen MCV ($r = 0,307$, $p = 0,001$, $n = 349$).

Tabelle 3: Detaillierte Ergebnisse der 16 Patienten, bei denen Dünndarmmetastasen durch die Kapselendoskopie entdeckt wurden. Therapeutische Konsequenzen und Verlaufskontrolle

Alter (Jahre)	Geschlecht	AJCC-Stadium (2002)	Lokalisation des Primums	Dünndarmmetastase des MM	Andere gastrointestinale Melanommetastasen	Dünndarmsegmentresektion aufgrund der Metastase/n	Verlaufskontrolle
34	w	III	untere Extremität	multiple, bestätigt	ÖGD, Koloskopie: keine Metastasen	-	Tod nach 25 Monaten
72	m	III	MUP	zwei Herde, eine aktive Blutung, bestätigt	ÖGD, Koloskopie: keine Metastasen	SBM reseziert	Tod nach 5 Monaten
52	m	IV	andere	zahlreiche Herde, eine aktive Blutung, bestätigt	Metastase im Magen	SBM reseziert	Tod nach 8 Monaten
65	m	IV	Körperstamm	einzelne, bestätigt	-	SBM reseziert	Am Leben nach 16 Monaten
73	m	IV	Kopf	einzelne, metachron, bestätigt	ÖGD, Koloskopie: keine Metastasen	zuerst und metachron SBM reseziert	Am Leben nach 30 Monaten
70	w	IV	untere Extremität	einzelne, metachron, bestätigt	ÖGD, Koloskopie: keine Metastasen	zuerst und metachron SBM reseziert	Tod nach 27 Monaten
54	m	IV	MUP	einzelne, nicht bestätigt ¹	ÖGD, Koloskopie: keine Metastasen	-	Am Leben nach 35 Monaten ¹
84	w	IV	MUP	multiple, nicht bestätigt	-	-	Am Leben nach 7 Monaten
64	w	IV	Kopf	einzelne, bestätigt	Enteroskopie: SBM bestätigt	-	Tod nach 7 Monaten
55	m	IV	Körperstamm	multiple, bestätigt	-	-	Tod nach 7 Monaten
38	w	IV	untere Extremität	multiple, bestätigt	Koloskopie: Metastase im Caecum, ÖGD: normal	-	Tod nach 5 Monaten
47	m	IV	Kopf	multiple, bestätigt	-	-	Tod nach 3 Monaten
50	m	IV	Körperstamm	multiple, bestätigt	Metastase im Magen	-	Tod nach 3 Monaten
86	m	IV	obere Extremität	multiple, bestätigt	Metastase im Magen	-	Tod nach 3 Monaten
46	m	IV	untere Extremität	multiple, bestätigt	-	-	Tod nach 2 Monaten
61	m	IV	MUP	multiple, bestätigt	Metastase im Magen	-	Tod nach 1 Monat

Legende: m: männlich; w: weiblich; ÖGD: Ösophago-Gastro-Duodenoskopie; MUP: melanoma of unknown primary origin; SBM: Dünndarmmetastase/n /-metastasierung (small bowel metastasis/es)

¹Ergebnis im Verlauf als falsch positiv gewertet (→ vergleiche Angaben Tabelle 6, Seite 43)

Ferner wurde eine Korrelation zwischen der Tumordicke des Primums und dem Vorhandensein einer Ulzeration ($r = 0,426$, $p < 0,001$, $n = 239$) sowie dem Faktor "männliches Geschlecht" ($r = 0,154$, $p = 0,005$, $n = 331$) beobachtet. Dass zudem eine Korrelation zwischen dem Alter des Patienten und der Einnahme von Antikoagulantien bestand ($r = 0,309$, $p < 0,001$, $n = 388$), sei nur der Vollständigkeit halber ebenfalls noch erwähnt.

Ein positiver FOBT korrelierte mit einem pathologisch erniedrigten Hämatokrit ($r = 0,203$, $p < 0,001$, $n = 301$), dem Tumorstadium IV AJCC ($r = 0,200$, $p < 0,001$, $n = 326$), einem pathologisch erhöhten S100 β -Serumwert ($r = 0,170$, $p = 0,013$, $n = 212$), einem pathologisch niedrigen MCV ($r = 0,141$, $p = 0,014$, $n = 300$), der Ulzeration des Primums ($r = 0,148$, $p = 0,034$, $n = 204$), dem Faktor "männliches Geschlecht" ($r = 0,116$, $p = 0,036$, $n = 326$).

Die multivariate logistische Regression bewies, dass nur ein pathologisch erniedrigter Hämatokrit [Odds Ratio (OR) 2,53; 95 %-Konfidenzintervall (KI) 1,17-5,46; p = 0,018] und ein erhöhter S100β-Serumwert [OR 2,37; 95 %-KI 1,04-5,41; p = 0,041] einen positiven FOBT voraussagen können (→ Tabelle 5, Seite 42). Ein Einfluss der Einnahme von Antikoagulantien und weiterer analysierter Faktoren auf die Vorhersagbarkeit eines positiven FOBT zeigte sich nicht.

Tabelle 4: Multivariate Regressionsanalyse - Vorhersage des FOBT-Ergebnisses [nur die signifikanten Kovariaten sind aufgeführt], n = 212

Kovariate	RK	Odds Ratio	95 %-KI	p-Wert
Hämatokrit (patho. erniedrigt)	0,928	2,53	1,17-5,46	0,018
S100β (patho. erhöht, Serum)	0,863	2,37	1,04-5,41	0,041

Legende: Analytierte Kovariaten: Patientenalter, Geschlecht, Tumorstadium (AJCC 2002), Einnahme von Antikoagulantien, S100β-Protein, Ferritin, Hämatokrit, MCV [jeder dieser Parameter nach Cut-off-Wert und/oder Median dichotomisiert]. Abkürzungen: FOBT: Test auf okkultes Stuhlblut (fecal occult blood test); n: Fallzahlen; RK: Regressionskoeffizient; KI: Konfidenzintervall; p-Wert: „Signifikanzwert“. Methode: Multivariate Regressionsanalyse, schrittweiser Ausschluss.

5.2 Analyse der Ergebnisse der Kapselendoskopie

Die Indikation zur Durchführung einer kapselendoskopischen Untersuchung (KE) bestand bei insgesamt 86 von 390 in die Studie eingeschlossenen Patienten. Letztlich durchgeführt wurde die Untersuchung bei 61/86.

Um die Vorhersagbarkeit für den Nachweis von Metastasen durch die Kapselendoskopie zu verbessern, wurden drei Indikationsgruppen (X, Y, Z) geschaffen (→ Tabelle 6, Seite 43).

Die Indikation zur Durchführung der KE wurde gemäß den Einschlusskriterien gestellt:

1. Durch ein positives FOBT-Ergebnis allein bei 37/293 Patienten der Tumorstadien I-III (**Indikationsgruppe X**). KE letztlich durchgeführt bei 27/37 Patienten, bei 2/27 wurden SBM/s nachgewiesen.
2. Durch das Tumorstadium IV, FOBT negativ oder unklar/unbekannt: 25 Patienten (**Indikationsgruppe Y**) - 21 Patienten hatten ein negatives FOBT-Ergebnis, bei 4 Patienten ließ sich kein (verlässliches) FOBT-Ergebnis eruieren. KE bei 23/25 letztlich durchgeführt, 22/25 auswertbar. In 5 [6] Fällen wurden hier durch die KE Dünndarmfiliae detektiert.
3. Durch beide Kriterien: Tumorstadium IV und positives FOBT-Ergebnis (**Indikationsgruppe Z**) - Kriterien zutreffend für 12 Patienten. 11/12 KE wurden unter Betrachtung diesen Aspekts durchgeführt, in 8 Fällen wurden hier Dünndarmmetastasen nachgewiesen.

Dabei wurde mit 7,7 % die geringste Erkennungsrate in der Indikationsgruppe X [Stadium I bis III AJCC 2002 + FOBT positiv] gefunden. Eine Erkennungsrate von 23,8 % wurde in der Identifikationsgruppe Y [Stadium IV, FOBT negativ oder unklar] gefunden, die höchste Erkennungsrate mit 72,7 % in der Indikationsgruppe Z [Stadium IV + FOBT positiv].

Die Gesamtrate positiver kapselendoskopischer Untersuchungsergebnisse [Nachweis von Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms] lag bei 25,9 % [eine weitere nicht histologisch gesicherte kapselendoskopische Verdachtsdiagnose wurde im Verlauf als falsch positiv gewertet und ist hier bereits herausgerechnet].

Tabelle 5: Indikation, Ergebnisse, Nachweisrate und Konsequenzen der tatsächlich durchgeführten Kapselendoskopie (KE)

Indikationsgruppe	Indikation zur KE		Fallzahlen	KE durchgeführt	Auswertbare Ergebnisse	SBM/s nachgewiesen	Anzahl positiver KE	Dünndarmsegmentresektionen
	Tumor-Stadium	FOBT						
X	I, II, III	positiv	37 ^a	27	26	2 ^b	7,7 % ^{c,d}	1
	III	positiv	17	14	14	2	14,3 %	1
Y	IV	neg./unkl. ^e	25	23	21 [22] ^g	5 [6] ^g	23,8 % ^f	1
Z	IV	positiv	12	11	11	8	72,7 %	3
X+Z	jedes	positiv	49	38	37	10	27,0 %	4
Y+Z	IV	jedes	37	34	32 [33] ^g	13 [14] ^g	40,6 %	4
Total			74	61	58 [59] ^g	15 [16] ^g	25,9 %	5

Legende: ^aStadium I/II/III AJCC: 12/8/17; ^bStadium I/II/III AJCC: 0/0/2; ^cX vs. Y: p = 0,1194 (Exakter Fisher-Test, zweiseitig/two-tailed); ^dX vs. Z: p < 0,001 [= 0,00015] (Exakter Fisher-Test, zweiseitig/2-tailed); ^eFOBT negativ oder unklar/unbekannt; ^fY vs. Z: p = 0,024 (Exakter Fisher-Test, zweiseitig); ^gEine SBM-Verdachtsdiagnose vermutlich falsch positiv: insgesamt 14 KE [Y+Z] mit der Verdachtsdiagnose ("Nachweis") von SBM, davor 12 histologisch (Resektat bzw. bioptisch) bestätigt, 1 weitere Diagnose höchstwahrscheinlich positiv, eine weitere, nicht histologisch gesicherte Verdachtsdiagnose vermutlich falsch positiv, da im Follow-up hier über 34,5 Monate unauffällig [wobei initial: Stadium IV, FOBT negativ [Y], Hämatokrit gering unterhalb der Norm bzw. noch normwertig (Pat.: 39 %), MVC gering über Norm (Pat.: 103 fl), Ferritin > Norm bei Pat.alter 54 Jahre (Pat.: 492 ng/ml bzw. µg/l), S100 < Cut-off (Pat.: 0,043 µg/l)]. In der Berechnung der Anzahl der positiven KE wurde die vermutlich falsch positive Verdachtsdiagnose (hier) entfernt und nicht berücksichtigt - SBM nachgewiesen Y+Z = 13!

5.3 Vorhersage von Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms durch Patienten-, Tumor- und Labordaten

Melanome mit unbekanntem Primum (MUP) sind häufiger (21,2 %) mit dem Vorkommen von Dünndarmmetastasen assoziiert als Melanome mit bekanntem Primum (1,9 % bis 7,7 %; Körperstamm, untere Extremitäten, obere Extremitäten, Kopf und Nacken, andere; p < 0,0, Chi-Quadrat-Test, n = 390). Die logistische Regressionsanalyse deckt auf, dass das Stadium IV AJCC 2002 (OR 38,96; 95 %-KI 16,32-92,96) und ein niedriger Hämatokrit (OR 6,56; 95 %-KI: 2,70-5,99) als Vorhersagekriterien für das Auftreten von Dünndarmmetastasen angesehen werden können. Andere Faktoren besitzen diese Vorhersagequalität nicht (Geschlecht, Alter, Antikoagulantien, ulzerierter Tumor). Der Einfluss des FOBT wurde nicht analysiert, da dieses Kriterium als „Marker“ verwendet wurde, in Studiengruppe A überhaupt eine Kapselendoskopie durchzuführen.

Die Medianwerte des Hämatokrits, des S100β-Proteins [lediglich im Studienzentrum 1 (MLU Halle) erhoben] und des Gesamt-LDH (soweit erhoben) waren bei Patienten mit und ohne Dünndarmmetastasen signifikant unterschiedlich (→ Tabelle 7, Seite 44).

Tabelle 6: Korrelation zwischen Laborwerten und dem Auftreten von Dünndarmmetastasen

Labordaten	Dünndarmmetastasen				
	Ja		Nein		p-Wert
	Median	95 %-KI des Medians	Median	95 %-KI des Medians	
Hämatokrit (1/1)	0,36	0,31-0,40	0,41	0,41-0,42	p < 0,01
S100β (µg/l) ¹	0,57	0,05-3,17	0,07	0,07-0,08	p < 0,01
LDH (mmol/l)	6,6	4,0-11,7	3,5	3,4-3,6	p < 0,01
MCV (fl)	90,0	87,0-95,6	90,0	86,6-90,6	p = n. s.
TD des Primums (mm)	4,0	1,1-7,0	1,6	1,4-1,8	p = n. s.

Legende: ¹Cut-off-Wert (Serum) 0,12 µg/l, das S100-Protein wurde lediglich in einem Studienzentrum (n = 251) bestimmt; n: Fallzahlen; TD: Tumordicke (nach Breslow); LDH: Laktatdehydrogenase; MCV: mean corpuscular volume (Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen); SD: Standardabweichung; n. s. = nicht spezifiziert. FOBT **nicht** einbezogen, da Einschlusskriterium für die KE in Tumorstadien I-III (Studiengruppe A)

5.4 Überlebenszeitanalyse

Eine Verlaufsbeobachtung war bei 357 Patienten (91,5 %) möglich, im Mittel über 15,9 Monate (SD = 8,4). 48 Patienten (14,7 %) starben während der Verlaufsbeobachtung, davon 36 (75 %) am malignen Melanom. Die Mortalität für andere Todesursachen war anderen Malignomen (n = 2) oder anderen bzw. unbekanntem Ursachen zugeordnet. Die Todesursache wurde nicht in die Berechnungen der Überlebensanalyse einbezogen.

Gründe für eine Nichtteilnahme an der Verlaufskontrolle waren vielfältig, so waren beispielsweise einige Patienten vor dem Nachsorgetermin verstorben, andere hatten erst nach Studienabschluss einen Nachsorgetermin, weitere nahmen aus diversen anderen Gründen (Umzug, Therapieausstieg etc.) die Nachsorge an einem der Studienzentren nicht wahr.

Tumorstadium nach AJCC 2002, S100β-Serumwert, das Ergebnis des FOBT, die Tumordicke des Primums nach Breslow, eine Ulzeration des Primums, Hämatokrit, Geschlecht und Alter wurden hinsichtlich einer Vorhersagefähigkeit für ein Überleben oder ein Rezidiv mittels univariater Cox-Regressionsanalyse geprüft (→ Tabelle 9, Seite 46).

Bei Berücksichtigung des S100β-Proteins, das nur in einem der drei Studienzentren erhoben wurde, ist die Analysepopulation deutlich kleiner. Dann prognostizierten in der multivariaten Regression S100β (OR 15,03, 95 %-KI 4,27-52,9, p < 0,01), FOBT (OR 8,05, 95 %-KI 2,46-26,37, p < 0,01) und die Tumordicke des Primums (OR 7,24, 95 %-KI 1,78-29,47, p < 0,01) ein Überleben (→ Tabelle 10, Seite 46).

Um den Umstand auszugleichen, dass nur im Studienzentrum 1 (MLU Halle-Wittenberg) das S100-Protein regelmäßig bestimmt wurde, zudem häufig Daten zur Ulzeration des Primärtumors unbekannt waren, wurden diese Parameter nicht in die erweiterte Version der multivariaten Cox-Regressionsanalyse mit nun deutlich mehr Fällen (→ Tabelle 9, Seite 46) einbezogen.

Tabelle 7: Univariate Cox-Regressionsanalyse: Jede Kovariate wurde einzeln analysiert (wobei, mit Ausnahme der Kovariate Geschlecht, nur signifikante Ergebnisse aufgeführt sind). **Das Odds Ratio sagt entweder das Risiko zu Versterben (bzw. Überleben) oder das Risiko eines Rezidivs (bzw. rezidivfreies Überleben) voraus**

Überleben				
Kovariate*	Odds Ratio	95 %-KI	p-Wert	Fallzahlen (n)
Stadium IV (AJCC 2002)	15,17	8,44-27,26	0,000000	390
S100β	14,89	6,87-32,26	0,000000	252
FOBT	5,34	2,74-10,42	0,000001	326
TD des Primums	4,00	1,74-9,19	0,001098	331
Ulzeration des Primums	3,19	1,45-7,02	0,003936	246
Hämatokrit	2,20	1,23-3,95	0,008231	351
Geschlecht	2,02	1,10-3,69	0,022429	390

Rezidivfreies Überleben				
Kovariate*	Odds Ratio	95 %-KI	p-Wert	Fallzahlen (n)
Stadium IV (AJCC 2002)	6,09	3,52-10,56	0,000000	390
S100β	4,17	2,28-7,64	0,000004	252
Ulzeration des Primums	3,42	1,76-6,65	0,000286	246
FOBT	2,57	1,35-4,89	0,003968	326
TD des Primums	2,52	1,32-4,83	0,005189	331
Hämatokrit	1,74	1,00-3,02	0,048015	351
Patientenalter	1,73	1,02-2,92	0,040425	390

Legende: *Spezifikationen der Kovariaten: Alter & Tumordicke des Primums: am Median dichotomisiert; S100β Protein & Hämatokrit: Cut-off-Level dichotomisiert; Geschlecht: männlich vs. weiblich; Tumorstadium (AJCC): IV vs. I-III; Ulzeration des Primums: ja vs. nein; FOBT-Ergebnis: positiv vs. negativ. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, p-Wert: „Signifikanzwert“, n: Fallzahlen, TD: Tumordicke. Methode: Univariate Cox-Regressionsanalyse aller Kovariaten, d. h., jede Kovariate wurde unabhängig von den anderen Kovariaten analysiert. Jede ordinal skalierte Kovariate wurde mit anderen Methoden dichotomisiert. Sehr kleine, vom Statistikprogramm z. B. als p = 0,000004 ausgegebene p-Werte sind besser als p < 0,001 anzugeben und zu verstehen. Zur Verdeutlichung von Unterschieden hier dennoch keine entsprechend gekürzte Nennung als p < 0,001.

Das Risiko zu versterben wurde demnach vorhergesagt durch: AJCC Stadium IV (OR 5,70, 95 %-KI 2,22-14,64, p < 0,01), positivem FOBT (OR 3,84, 95 %-KI 1,57-9,38, p < 0,01) und, eingeschränkt, die Tumordicke des Primums (OR 2,53, 95 %-KI 0,96-6,67, p = 0,06) [→ Tabelle 9, Seite 46].

Ein positiver FOBT wurde von einem hohen Risiko für ein kurzes Überleben in den Tumorstadien III und IV begleitet (OR 4,49; 95 %-KI 2,18-9,23; p < 0,001; n = 130). Diese Aussage galt hingegen **nicht** für die Tumorstadien I und II (OR 2,19; 95 %-KI 0,24-19,71; p = 0,48; n = 170). Zudem war ein kumulatives Überleben abhängig von einem negativen FOBT (und vice versa) [→ Tabelle 10, Seite 46, Abbildung 8, Seite 47 (D)].

Patienten mit Dünndarmmetastase(n) überlebten im Mittel 14,9 Monate (95 %-KI 8,2-21,7) im Vergleich dazu betrug das Überleben aller Patienten im Beobachtungszeitraum im Mittel 33,8 Monate (95 %-KI 32,5-35,1). Das Überleben der Patienten, bei denen die Dünndarmmetastasen reseziert wurden, war im Vergleich zu den Patienten, bei denen die Dünndarmmetastasen nicht reseziert wurden, nicht [signifikant] unterschiedlich (Mitt-

leres Überleben 19,7 Monate; 95 %-KI 10,1-29,2, vs. 17,7 Monate, 95 %-KI 13,0-22,3; Log-rank-Test: p = 0,6). (→ Abbildung 8, Seite 47).

Tabelle 8: Multivariate Cox-Regressionsanalyse unterschiedlicher Kovariaten (Auswahlverfahren mit schrittweiser Rückwärtsselektion. Nur der erste und der letzte Schritt sind angegeben). **Das Odds Ratio sagt entweder das Sterberisiko (bzw. "Überlebensrisiko") oder das Risiko eines Rezidivs (bzw. Überleben ohne Rezidiv) voraus**

Überleben (n = 135)				
Schritt	Kovariate*	Odds Ratio	95 %-KI	p-Wert
erster	S100β	14,75	3,22-67,50	0,000524
	FOBT	7,03	1,67-29,69	0,007932
	TD des Primums	4,46	0,80-24,88	0,088514
	Stadium IV (AJCC 2002)	2,64	0,47-14,76	0,267643
	Ulzeration des Primums	2,00	0,46-8,63	0,355078
	Hämatokrit	1,98	0,40-9,77	0,401798
	Geschlecht	1,23	0,27-5,58	0,790388
	letzter (5.)	S100β	15,03	4,27-52,90
	FOBT	8,05	2,46-26,37	0,000573
	TD des Primums	7,24	1,78-29,47	0,005737

Rezidivfreies Überleben (n = 137)				
Schritt	Kovariate*	Odds Ratio	95 %-KI	p-Wert
erster	S100β	4,83	1,54-15,20	0,00704
	TD des Primums	3,10	0,90-10,65	0,07238
	Patientenalter	2,45	0,85-7,07	0,097065
	Stadium IV (AJCC 2002)	2,26	0,66-7,67	0,192462
	FOBT	1,99	0,59-6,76	0,269621
	Ulzeration des Primums	1,32	0,47-3,76	0,59724
	Hämatokrit	1,08	0,34-3,43	0,892798
	letzter (4.)	S100β (Cut-off Wert dichotomisiert)	4,19	1,38-12,79
	TD des Primums (Median dichotomisiert)	3,06	1,05-8,93	0,040176
	Stadium IV (vs. I-III)	2,97	0,94-9,39	0,063556
	Patientenalter (Median dichotomisiert)	2,49	0,93-6,67	0,07003

Legende: *Spezifikationen der Kovariaten: Alter & Tumordicke des Primums: Median dichotomisiert; Geschlecht: männlich vs. weiblich; Tumorstadium (AJCC): IV vs. I-III; FOBT-Ergebnis: positiv vs. negativ; S100β & Hämatokrit: Cut-off-Level dichotomisiert; Ulzeration des Primums: ja vs. nein. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, p-Wert: „Signifikanzwert“, n: Fallzahlen. Methode: Multivariate Cox-Regressionsanalyse aller Kovariaten, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen haben, → Tabelle 7, Seite 44, wurden in Rückwärtsschritten, bei der schrittweise nicht-signifikante Kovariaten ausgeschlossen wurden, in die Analyse einbezogen (LR-schrittweise rückwärts: bedingt). Schritt 1 enthält dabei alle Kovariaten, der letzte Schritt lediglich die signifikanten oder annähernd signifikanten Kovariaten.

Tabelle 9: Multivariate Cox-Regressionsanalyse. Odds Ratio (OR) sagt entweder das Sterberisiko (bzw. "Überlebensrisiko") oder das Risiko eines Rezidivs (bzw. Überleben ohne Rezidiv) voraus

Überleben (n = 237)			
Kovariate*	Odds Ratio	95 %-KI	p-Wert
Stadium IV	5,70	2,22-14,64	0,000293
FOBT	3,84	1,57-9,38	0,003100
Tumordicke des Primums (Breslow)	2,53	0,96-6,67	0,061395
Hämatokrit	1,11	0,43-2,91	0,826584
Geschlecht	1,09	0,50-2,38	0,818772
Rezidivfreies Überleben (n = 239)			
Kovariate*	Odds Ratio	95 %-KI	p-Wert
Stadium IV	2,69	1,06-6,82	0,036478
FOBT	1,64	0,68-3,96	0,274380
Tumordicke des Primums (Breslow)	2,04	0,93-4,47	0,074447
Hämatokrit	1,08	0,48-2,41	0,856058
Patientenalter	1,87	0,90-3,91	0,095656

Legende: *Spezifikationen der Kovariaten: Alter & Tumordicke des Primums: Median dichotomisiert; Geschlecht: männlich vs. weiblich; Tumorstadium (AJCC): IV vs. I-III; FOBT-Ergebnis: positiv vs. negativ. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, p-Wert: „Signifikanzwert“, n: Fallzahlen. Methode: Multivariate Cox-Regressionsanalyse aller Kovariaten, die sich in der univariaten Analyse als signifikant erwiesen haben. Das S100-Protein wurden in die Analyse nicht einbezogen [Das S100-Protein wurde nur in einem Studienzentrum (MLU Halle) bestimmt. Daten zur Ulzeration des Primums waren häufig unbekannt.]

Tabelle 10: Cox-Regressionsanalyse: Vorhersagestärke für das Versterben durch das FOBT-Ergebnis, gesondert ausgewertet für die Tumorstadien I/II und III/IV (AJCC)

Überleben					
Tumorstadien	Kovariate*	Odds Ratio	95 %-KI	p-Wert	Fallzahlen (n)
I/II	FOBT	2,19	0,24-19,71	0,483195	170
III/IV	FOBT	4,49	2,18-9,23	0,000044	130

Legende: *Spezifikationen der Kovariate: FOBT-Ergebnis: positiv vs. negativ. Abkürzungen: FOBT: Test auf okkultes Stuhlblut (fecal occult blood test); KI: Konfidenzintervall; p-Wert: „Signifikanzwert“; n: Fallzahlen. Jedes Tumorstadium wurde unabhängig vom anderen analysiert. Methode: Univariate Cox-Regressionsanalyse

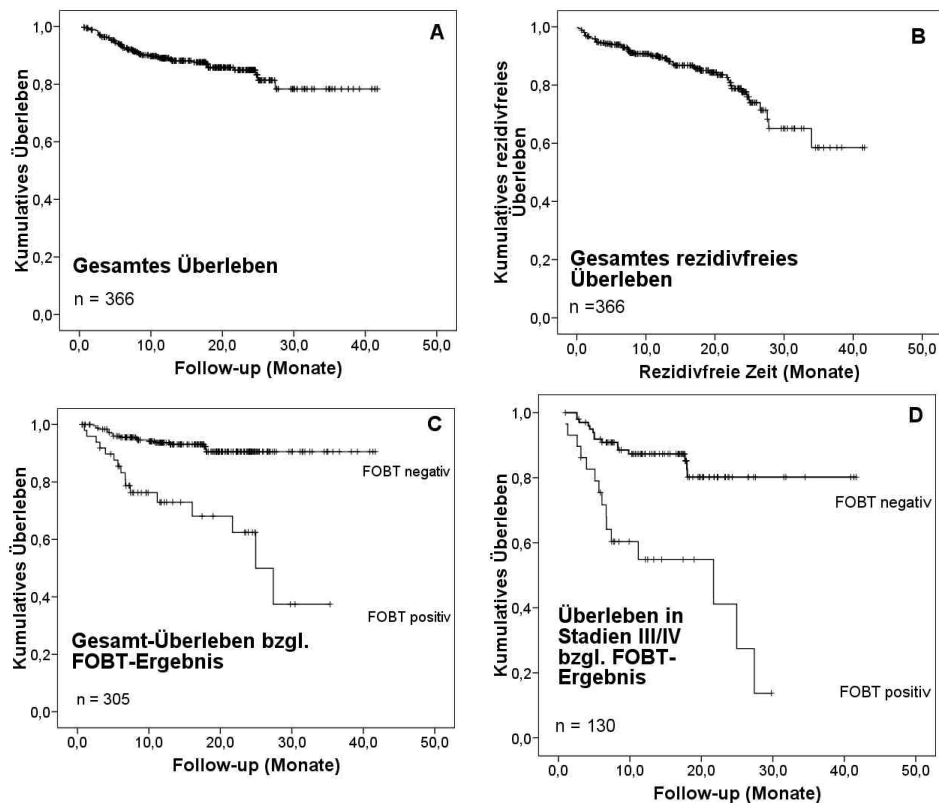


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Schätzer für das Überleben (A) und rezidivfreies Überleben (B) bei allen Patienten und Überleben in Kombination mit einem positiven FOBT. (C): FOBT-Ergebnis negativ vs. positiv, $p < 0,01$; (D): FOBT-Ergebnis negativ vs. positiv, $p < 0,01$

5.5 Nebenwirkungsprofil

Nur in einem Fall kam es bei den kapselendoskopischen Untersuchungen zu einer gravierenden Komplikation. Hier kam es im Untersuchungsverlauf zu einer Retention der Videokapsel im Dünndarm. Der Patient verstarb wenige Wochen nach der Untersuchung an den Folgen der Grunderkrankung Melanom, ohne dass die Kapsel geborgen wurde. Der Verbleib der Kapsel führte beim Patienten zu keinen Beschwerden oder zusätzlichen Problemen. Dass die Kapsel nicht geborgen wurde, war entsprechend dem Studienprotokoll interdisziplinär abgestimmt worden.

Einige weitere, zahlenmäßig nicht erfasste Patienten hatten leichtere Probleme mit dem Herunterschlucken der relativ großen Videokapsel. In einem Fall wurde die Kapsel nach frustrierten Versuchen des Herunterschluckens endoskopisch im Ösophagus platziert. Komplikationen während des Durchlaufs der Videokapsel wurden hier nicht registriert, die Ausscheidung der Kapsel gestaltete sich, mit Ausnahme der einen in situ verbliebenen, ohne Schwierigkeiten.

Bei in dieser Studie durchgeführten 61 kapselendoskopischen Untersuchungen lag das Risiko für die Retention der Videokapsel im GIT bei einem aufgetretenen Fall (1/61), somit bei 1,64 %.

6 Diskussion

In dieser Studie wurde die Häufigkeit von Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms auf der Basis prospektiver Daten erforscht. Ein Schwerpunkt wurde dabei auf die Bedeutung des Screenings nach Dünndarmmetastasen im Hinblick auf die Folgen dieser Diagnostik gelegt. Dabei wurde die Hypothese aufgestellt, dass erstens der FOBT und die Kapselendoskopie praktikable Screening-Methoden sind, um Dünndarmmetastasen nachzuweisen, zweitens die resultierenden Screening-Ergebnisse unter Umständen einen entscheidenden Einfluss auf die Therapie und damit gegebenenfalls auch auf die Prognose des Patienten haben.

Anhand der Ergebnisse dieser Studie haben sich Empfehlungen im Sinne eines Algorithmus für ein verändertes Patientenmanagement im Hinblick auf das primäre sowie das Nachsorge-Screening ergeben.

6.1 Begründung für die Entwicklung eines klinischen Algorithmus

Derzeit wird die Prognose von Patienten mit fernmetastasiertem malignen Melanom nur geringfügig durch den Einsatz einer Systemtherapie beeinflusst. Zwar kann durch Systemtherapien häufig eine Palliation erreicht werden, die Überlebenszeit wird zumeist allerdings nur gering beeinflusst [277–279]. Treten Metastasen des malignen Melanoms im Dünndarm auf, werden diese im Mittel 4-6 Jahre nach der Resektion des Primums diagnostiziert [9], sind aber möglicherweise bereits deutlich früher vorhanden. Den bekannten Autopsiedaten nach [7–10] werden insbesondere Dünndarmmetastasen zu Lebzeiten häufig nicht diagnostiziert. Nach der Diagnose von Fernmetastasen des malignen Melanoms beträgt die mittlere Überlebenszeit lediglich 5-8 Monate [215, 305, 306]. Im Falle intestinaler Metastasen haben retrospektiv durchgeführte Studien allerdings ergeben, dass die Prognose durch eine komplette chirurgische Resektion günstig beeinflusst werden kann [307]. Anders als bei anderortig lokalisierten Fernmetastasen konnte durch die komplette Resektion eine 5-Jahresüberlebensrate von bis zu 40 % und ein krankheitsfreies Überleben von über 10 Jahren erzielt werden, insbesondere bei solitären Filiae. Symptomatische und asymptomatische Patienten scheinen dabei gleichermaßen zu profitieren. Entsprechend scheint die komplette Resektion aller nachweisbaren intestinalen Metastasen das relevante Ziel zu sein [21, 287–289]. Grundlage für Therapieeinleitung und Therapieerfolg ist die möglichst frühzeitige Entdeckung von Dünndarmmetastasen.

6.1.1 Beurteilung der betrachteten Marker und Laborparameter

Welches nun der optimale Tumormarker für das maligne Melanom ist, darüber gibt es keinen Konsens. Im klinischen Einsatz hat sich bislang die Bestimmung von S100 β im Blut durchgesetzt. MIA ist bislang in Deutschland nicht für den klinischen Einsatz, sondern nur in der Forschung zugelassen [166].

Tabelle 11: Fallserien, in denen über die chirurgische Resektion von Metastasen des malignen Melanoms im GIT berichtet wird. Teilweise mit einer weitgehenden Aufschlüsselung bezüglich kompletter chirurgischer Metastasenresektion [und dem damit verbundenen Überlebensvorteil]

Autoren (Jahr)	Anzahl OP-Pat.		Anzahl Pat. komplette Resektion	Überlebenszeit gesamt (alle Pat.)			Überlebenszeit komplette Resektion			Überlebenszeit palliative / inkomplette Resektion			Morbidity (%) gesamt	OP-Mortality (%) gesamt
		davon SB-Filiae %		Median (Mon.)	Mittel (Mon.)	5-JÜR (%)	Median (Mon.)	Mittel (Mon.)	5-JÜR (%)	Median (Mon.)	Mittel (Mon.)	5-JÜR (%)		
Reintgen et al. (1984) [5]	110 ^a	35 %	ca. 29		17,3								15 %	0 %
Khadra et al. (1990) [218]	56	> 80 %		9,5 ^b	11,7 ^c								14 %	4 %
Klaase et al. (1990) [6]	23	"überwiegend"		7,5 ^d		19 %							13 %	8,7 %
Branum et al. (1991) [308]	81		36					31 +/- 5,2		9,6 +/- 15,9 ^e				0 %
Caputy et al. (1991) [296]	41	71 %		9,6		9 % ^f							32 %	5 %
Ihde et al. (1991) [19]	32			6,2										3 %
Ricaniadis et al. (1995) [286]	47	ca. 75 %	ca. 22	5,7		7 %	27,6		28,3 %	1,9 ^g			29 %	11 %
Krige et al. (1996) [20]	17		12	13			44,5			1				ca. 17 %
Ollila et al. (1996) [21]	69		46	23		28 %	48,9		41 %	5,4			2 %	2 %
Agrawal et al. (1999) [184]	68	ca. 91 %	19	8,2		18 %	14,9		38 %				8,8 %	2,9 %
Berger et al. (1999) [309]	36		17					23,5		8,9			17 %	2,5 %
Gutman et al. (2001) [216]	96 ^h	62 %	36 ⁱ +24 ^j	11			17 ^k						19,0 %	3,3 %
Tessier et al. (2003) [310]	18	0 % ^l			27,5	21 % ^m								
Sanki et al. (2009) [24]	117		37	16,5	48,9	27 %	22,6			7,7		0 % ⁿ	2,5 %	1,4 %
Eigene Studie (2008)	5	100 % ^o			19,7									0 %

Legende: **a** = Bei davon 44 Pat. wurde ein palliativer Darmbypass angelegt. **b** = Folgend der chirurgischen Resektion der ersten GI-Filiae. **c** = 3,6 Mon. nach Resektion von zweiten GI-Filiae. **d** = Bezogen auf 16 Pat., die im Laufe des Untersuchungszeitraums verstarben, 5 weitere waren zum Ende des Untersuchungszeitraums noch am Leben. **e** = Bezogen auf 42 Pat., die einen pall. Darmbypass erhielten oder bei denen eine Tumormassenreduktion („Debulking“) durchgeführt wurde. **f** = 1-JÜR 44 %. **g** = 5,1 Mon. bei Pat. mit Resektion von GI-Metastasen, aber vorhandenen anderen Filiae. **h** = insgesamt 96 Pat. mit intraabdominellen Filiae (nicht nur GIT), davon 62 % (ca. 59) SBM. **i** = Patienten mit minimaler Symptomatik. **j** = Patienten mit schwerer Symptomatik. **k** = Bei Resektion aller sichtbaren Filiae. **l** = Studie befasste sich spezifisch mit Melanommetastasen im Colon. **m** = 1-JÜR 37 %, 2-JÜR 19 %. **n** = Bei 4 von 16 Pat. (25 %) bei denen im Rahmen der Studie SBM gefunden wurden, fanden sich zudem Magen-Filiae, operiert wurde 1 dieser 4 Pat. Bei 1 weiteren Pat. mit SBM wurde eine Caecum-Filia nachgewiesen.

SB = small bowel (Dünndarm). **SBM** = small bowel metastasis/-es

Während Schmitz et al. [164] und Garbe et al. [311] kein Präferenz für MIA oder S100 β äußern, halten Krähn et al. [312] S100 β für geeigneter, um neu auftretende Melanommetastasen zu detektieren. Jürgensen et al. [313] wiederum bescheinigen MIA eine geringfügig höhere Spezifität und Sensitivität als S100 β , halten beide Marker aber insgesamt zum Monitoring fortgeschrittener Melanome und für die Feststellung einer ersten Metastasierung für geeignet. Faries et al. [314, 315] sowie Kelley et al. [316] bringen den Immunkomplex TA90-immune complex (TA90-IC) neu ins Spiel und vergleichen diesen mit S100 β und MIA. Im Resultat halten Faries et al. MIA und TA90-IC für vergleichbar, vermuten jedoch, dass TA90-IC ein guter Marker zu Risikostratifizierung von Patienten geeignet ist, die sich einer Immuntherapie unterziehen, MIA soll hingegen für das Rezidivmonitoring am besten geeignet sein.

Zusammenfassend betrachtet, scheinen sowohl S100 β als auch MIA geeignete Marker für Verlauf und Prognose eines fortgeschrittenen, metastasierten malignen Melanoms zu sein. In fortgeschrittenen Stadien finden

sich im Blutserum meistens Werte deutlich überhalb des festgelegten Cut-off-Wertes. Für frühe Tumorstadien ergeben sowohl S100 β als auch MIA keine zuverlässige Aussage. Für die Detektion früher Tumorstadien des malignen Melanoms wurden vor einigen Jahren SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) in Kombination mit GPC-3 (Glypican-3) als möglicherweise geeignete Marker angesehen [317, 318], bisher haben diese sich jedoch nicht durchgesetzt.

S100 β und MIA sind, wie alle Tumormarker, kein Suchtest für das maligne Melanom, sondern können lediglich als Prognose- und Verlaufsparemeter dienen. Ein signifikanter Anstieg des S100 β - oder MIA-Serumwertes im Verlauf ist verdächtig für eine (fortschreitende) Metastasierung, ein Werteabfall spricht unter Therapie für ein Therapieansprechen.

Der Prognosesicherheit der Tumormarker S100 β und MIA lässt sich im Kontext mit weiteren klinischen Angaben [319] und durch eine Kombination mit LDH und anderen Markern wie CRP oder Albumin [174, 176] verbessern [320]. Die Gesamt-AP-Aktivität scheint, wie bereits erwähnt, für eine ossäre Filiarisierung ein geeigneter Marker zu sein.

Eine unabhängige Prognosefähigkeit besitzt LDH - mit Ausnahme des Stadiums IV - lediglich in Kombination mit anderen Laborparametern [180, 181]. In dieser Studie wurde der Einfluss der LDH-Serumaktivität auf die Prognose nicht bestimmt, da in nicht wenigen Fällen die Werte fehlten oder nicht die Gesamtaktivität, sondern die Aktivität von Isoenzymen bestimmt worden war.

Overtes und okkultes Blut im Stuhl ist immer verdächtig im Hinblick auf das Vorliegen einer Neoplasie im Gastrointestinaltrakt, wie eben möglichen Melanommetastasen, und erfordert eine weitergehende Abklärung.

Der eingesetzte Guajak-basierte Stuhltest ist ein anerkanntes sensitives Verfahren zur Detektion eines okkulten Blutverlustes [321, 322].

Entgegen dem neueren immunologischen FOBT (iFOBT oder I-FOBT abgekürzt) erlaubt der Guajak-basierte Stuhltest (gFOBT, G-FOBT) lediglich eine qualitative, eindimensionale Aussage [Testergebnis entweder negativ oder positiv] und keine quantitative Aussage über die Stuhlblutmenge wie der iFOBT. Eine Unterschreitung des beim iFOBT festgelegten Cut-off-Werts kann jedoch fälschlicherweise ein "per definitionem" negatives Ergebnis vortäuschen, auch wenn eine geringe und damit durchaus signifikante Stuhlblutmenge vorhanden ist [323]. Werden, wie bei einigen Anbietern des iFOBT, weniger Stühle analysiert als die klassischen drei wie beim gFOBT, dürfte auch die Sensitivitätsrate sinken.

Insgesamt betrachtet gelten die neueren iFOBT jedoch als sensitiver und spezifischer, es müssen, anders als beim gFOBT, auch keine Ernährungsrestriktionen eingehalten werden, da bei den iFOBT spezifisch humanes Hämoglobin nachgewiesen wird [324–326]. Insofern könnte der alternative Einsatz des, allerdings kostenintensiveren, iFOBT auch im Rahmen des hier durchgeführten Screenings von Patienten mit malignem Melanom in Zukunft gegebenenfalls sinnvoll sein. Der Nachweis von möglichst tumorspezifischen Enzymen/Markern von GI-Metastasen im Stuhl wäre in Zukunft eine weitere denkbare Alternative.

Durch vielfältige Ursachen falsch negative oder falsch positive Laborwerte sollte man immer mit in Betracht ziehen. So kann ein falsch positives S100-Testresultat durch die Hämolyse einer zu lange gelagerten Serumprobe begründet sein [166]. Zudem ist S100 β eben kein spezifischer Marker. Testwerte können auch leicht über oder unter dem festgelegten Cut-off-Wert liegen, was die Einordnung mitunter schwierig macht.

Bezüglich S100 β weisen laut Ugurel [166] 2-5 % aller gesunden Testpersonen über dem Cut-off liegende Werte im Serum auf, dies kann zum Beispiel habituell, durch Leber- oder Nierenfunktionsstörungen [327], ZNS- oder Myokard-Schäden oder auch kurzzeitig nach UV-Exposition [328] bedingt sein. Umkehrt ist bei einigen Patienten, etwa 5 % aller Patienten mit Fernmetastasen, beschrieben, dass trotz nachgewiesener Metastasierung kein Anstieg des S100 β im Blut über dem Cut-off vorliegt, wahrscheinlich durch Verlust der S100-Expression im Tumorgewebe. [166]

Bei allen Immunoassays kann es durch Interferenzen zum Beispiel mit Rheumafaktoren (> 1500 U/ml) oder HAMA (Humane-Anti-Maus-Antikörper) zu falschen Ergebnissen kommen. Spezifisch bei Elecsys®-Immunoassays, die in dieser Studie zur Bestimmung des S100 β verwendet wurden, sind, durch das Testprinzip bedingt, durch Antikörper gegen Ruthenium, Streptavidin sowie, eher selten, durch hohe Biotin-Serumkonzentrationen entstehende Interferenzen. Mit unterschiedlichen Analyseverfahren ermittelte Testwerte können nicht direkt miteinander verglichen werden. [161, 304, 329]

Tabelle 12: Univariate und multivariate Analysen von das Überleben nach chirurgischer GI-Resektion beeinflussenden Faktoren

Autoren (Jahr)	Faktor	Univariate Analyse (p-Wert)	Multivariate Analyse (p-Wert)
Branum et al. (1991) [308]	Komplette Resektion der GI-Filiae	< 0,0001	
Caputy et al. (1991) [296]	Keine Dünndarm-Filiae	< 0,01	< 0,01
	Erkrankungsfreies Intervall > 2 Jahre	< 0,05	0,74
Ollila et al. (1996) [21]	Kurative Chirurgie	< 0,001	< 0,001
	GIT erste Stelle der Fernmetastasierung Stad. IV AJCC	< 0,002	< 0,001
	Erkrankungsfreies Intervall vor Diag. Stad. IV AJCC	< 0,05	< 0,10
Agrawal et al. (1999) [184]	Serum LDH-Wert	< 0,01	< 0,01
	Verbleibendes visz. Residuum	< 0,001	0,03
	GIT erster Metastasensitz bei MM Stad. IV AJCC	< 0,01	
Berger et al. (1999) [309]	Kompl. Resektion GI-Filiae	< 0,0001	
Gutman et al. (2001) [216]	Komplette/fast kompl. Resektion von GI-Filiae	< 0,001	< 0,0001
	Intervall Erstdiagnose MM bis erste GI-Resektion	< 0,011	< 0,005
	Intervall erstes Rezidiv bis erste GI-Resektion	< 0,038	< 0,033
Sanki et al. (2009) [24]	Komplette Resektion von GI-Filiae	< 0,0001	0,69
	Vorhandene extraabdominelle Filiae nach chiru. Therapie	< 0,0001	0,001
	Vorhandene extraabdominelle Filiae zum Zeitpkt. der chirurgischen Therapie	< 0,0001	< 0,0001
	Verbleibende abdom. Filiae bei chiru. Therapie	< 0,0006	0,39

[Nach: Sanki et al. (2009): Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: indications and results [24]]

Legende: GI = gastrointestinal; GIT = Gastrointestinaltrakt; AJCC = American Joint Committee on Cancer

6.2 Klinische Relevanz

In dieser Studie wurden bei 13 von 34 (38,2 %) Patienten im Stadium IV (nach AJCC 2002) und bei 2 von 27 (7,4 %) Patienten in den Stadien I bis III mit positivem FOBT Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms nachgewiesen, wobei sich die letztgenannten 2 positiv getestete Patienten ursprünglich (primär) im Stadium III befanden. Im Stadium I und II wurden keine Dünndarmmetastasen gefunden.

Am häufigsten wurden Dünndarmmetastasen bei Patienten im Stadium IV mit positivem FOBT entdeckt (bei 72,7 %). Neben dem gehäuften Auftreten in fortgeschrittenen Tumorstadien (Stadien III und IV nach AJCC 2002), traten Dünndarmmetastasen ebenfalls häufiger bei Patienten mit einem MUP (melanoma of unknown primary origin), erniedrigtem Hämatokrit beziehungsweise mit hohem S100 β -Serumwert auf. Eine palliative Resektion von Dünndarmmetastasen wurde insgesamt bei fünf Patienten durchgeführt, im einzelnen bei einem Patienten, der ursprünglich im Tumorstadium III (AJCC 2002) eingeordnet war, wo bisher also keine Fernmetastasen bekannt waren, und bei vier Patienten im Stadium IV.

Bei zwei Patienten traten metachron Dünndarmmetastasen auf und wurden nacheinander reseziert. Beide Patienten waren zwei Jahre nach Resektion der ersten Dünndarmmetastasen noch am Leben [Ein Patient starb nach 27 Monaten, der andere war zum Ende der Nachbeobachtungsphase (hier: 30 Monate) noch am Leben]. Bei anderen Patienten wurden multiple, nicht vollständig resezierbare Metastasen diagnostiziert oder andere Faktoren sprachen gegen die chirurgische Resektion. Nahezu alle Patienten mit multiple gestreutem Melanom, die nicht chirurgisch behandelt werden konnten, starben innerhalb eines halben Jahres der Verlaufsbeobachtungsphase. Ein Überleben konnte durch die Tumordicke (nach Breslow) des Primums, erhöhtem S100 β -Protein vorausgesagt werden. Erstaunlich war, dass sich ein positives FOBT-Ergebnis nicht nur als hoch signifikante und unabhängige Kovariate für den Nachweis von Dünndarmmetastasen erwies, sondern auch als Kovariate für die Überlebensdauer in den Tumorstadien III und IV (AJCC 2002). Wobei im Falle eines positiven FOBT eben auch eine gastrointestinale Fernmetastasierung als mögliche Ursache und eine damit verbundene Prognoseverschlechterung einzukalkulieren ist.

In allen Tumorstadien des malignen Melanoms (Stadien I-IV AJCC 2002) sollte bei jedwedem Anzeichen eines Blutverlusts (makroskopische oder okkulte Blutung, Eisenmangelanämie) oder sonstigen Verdachtsanzeichen einer gastrointestinalen Metastasierung unverzüglich eine endoskopische Untersuchung des oberen und unteren Gastrointestinaltrakts erfolgen, um Erkrankung wie gleichzeitig bestehende Darmtumoren, Ulzera etc. auszuschließen. Das Screening aller Patienten mit malignem Melanom mittels FOBT, wie in dieser Studie geschehen, in die Melanomnachsorge aufzunehmen, erscheint jedoch nicht gerechtfertigt. Dünndarmmetastasen sind in den frühen Tumorstadien I und II (AJCC 2002) nicht beobachtet worden.

Ein [positiver] Überlebensgewinn kann, wie insbesondere vorangegangene Studien gezeigt haben, durch eine Dünndarmsegmentresektion bei Melanommetastasen nicht immer erzielt werden, insbesondere Patienten mit Multiorganmetastasierung scheinen wenig davon zu profitieren. Bei Patienten, bei denen solitär Dünndarmmetastasen und keine weitere Fernmetastasierung vorliegen, scheint jedoch einen Überlebensvorteil durch

die Resektion zu bestehen. Dementsprechend könnten möglicherweise Patienten im Stadium III von einem FOBT-Screening und der Durchführung einer kapselendoskopischen Untersuchung im Fall eines positiven FOBT-Ergebnisses profitieren, wenn dabei solitäre Dünndarmmetastasen nachgewiesen werden. Bei Patienten des malignen Melanoms im Stadium IV erscheint eine endoskopische Untersuchung des Dünndarms dann sinnvoll, wenn eine weitergehende Behandlung nicht bereits ausgeschlossen ist. Eine Untersuchung ist dann nicht zielführend und sinnvoll, wenn bereits vor einem Nachweis von Dünndarmmetastasen klar ist, dass daraus keine therapeutisch-chirurgische Konsequenz erwachsen würde.

Tabelle 13: Multivariate Cox-Regressionsanalyse: Prädiktoren für das Gesamtüberleben chirurgisch behandelter Patienten

Variablen	RR (95 %-KI)	p-Wert
<i>Intervall Diagnose Primum bis erste GI-Operation</i>		
≤ 48 Monate	1	0,0047
> 48 Monate	0,50 (0,31, 0,82)	
<i>Intervall erstes Rezidiv bis erste GI-Operation</i>		
≤ 40 Monate	1	0,0033
> 40 Monate	0,44 (0,20, 0,97)	
<i>Weichteil-Rezidiv vor GI-Rezidiv</i>		
Ja	1	0,44
Nein	1,25 (0,71, 2,20)	
<i>GI-Metastasenlokalisation</i>		
nur Eingeweide	1	0,0023
nur Darm	0,49 (0,21, 1,12)	
beide	1,64 (1,01, 2,67)	
<i>Symptome</i>		
mild	1	0,16
stark	1,38 (0,88, 2,17)	
<i>OP-Resultat</i>		
gut	1	0,0001
schlecht	0,32 (0,18, 0,55)	

[Quelle: Gutman et al. (2001): Surgery for abdominal metastases of cutaneous melanoma [216]] - 96 operierte Patienten, davon 36 mit geringer Symptomatik und 24 mit schwerer Symptomatik.

Legende: GI = gastrointestinal; KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko, angepasst für andere Modellfaktoren

Einige Patienten scheinen in höheren Maße als andere von einer chirurgischen Intervention zu profitieren, so die beiden Studienpatienten, bei den metachron Dünndarmmetastasen aufgetreten sind und diese nacheinander reseziert wurden. Durch die Intervention wurde die Überlebenszeit, so lassen die Ergebnisse dieser (→ Tabelle 4, Seite 41) als auch anderer (→ Tabelle 11, Seite 49; Tabelle 12, Seite 51; Tabelle 13, Seite 53) Studien schlussfolgern, offensichtlich erhöht.

Im Zusammenhang mit dem Tumorstadium IV (AJCC 2002) wurde eine NND (number needed to diagnose) von 2,62 Kapselendoskopien für die Diagnose eines Falls von Dünndarmmetastasen benötigt. Als NNT (num-

ber needed to treat) wurden 8,5 Kapselendoskopien durchgeführt, die dann in einer chirurgischen Resektion in Folge mündeten. Diese günstige NNT-Anzahl wurde durch ein positives FOBT-Ergebnis verbessert und rechtfertigt die Durchführung einer Dünndarmendoskopie bei all den Patienten im Stadium IV (AJCC 2002), bei denen in Folge eine chirurgische Therapie nicht von vornherein ausgeschlossen wäre. Anzumerken ist, dass die NNT möglicherweise außerhalb von Studienbedingungen höher läge, wenn nicht-operable Patienten von vornherein von einer Kapselendoskopie ausgeschlossen wären.

Eine adäquate, pan-intestinale Nachsorge nach erfolgter Segmentresektion ist immer notwendig, da Dünndarmmetastasen metachron, wie auch hier in der Studie beispielhaft aufgezeigt wurde, entstehen können.

Das Häufigkeitsrisiko für das Steckenbleiben der Endoskopiekapsel im GIT als gravierendste Komplikation wird von Rösch et al. [88] allgemein mit 1,8 % aller Untersuchungen angegeben. In dieser Studie wurde nun eine definierte Erkrankungsgruppe, 61 Patienten, kapselendoskopisch untersucht. In einem von einundsechzig Fällen kam es zu einem Steckenbleiben der Kapsel. Bezüglich des Nebenwirkungsprofils kann demnach ausgesagt werden, dass das Risiko des Steckenbleibens der Videokapsel bei Patienten mit 1,64 % nicht höher liegt als das allgemeine Risiko. Aufgrund der, hinsichtlich dieser speziellen Fragestellung, relativ geringen Anzahl kapselendoskopisch untersuchter Patienten lieferte unsere Studie jedoch keine sonderlich validen Angaben zur tatsächlichen prozentualen Komplikationsrate der kapselendoskopischen Untersuchung speziell bei Patienten mit malignem Melanom. Es wäre denkbar, dass die Gefahr eines Festhängens der Kapsel im GIT bei Patienten mit malignem Melanom prozentual geringer ist als bei Patienten mit anderen Erkrankungen. So ist anzunehmen, dass z. B. bei Erkrankungen, die mit der Möglichkeit einer langstreckig entzündlichen Verdickung der Darmwände, einer Stenose oder gar Striktur einhergehen, das Risiko erhöht ist. Studien mit größeren Patientenpopulationen oder die Zusammenfassung weiterer einzelner Studienergebnisse könnten hier validere Daten über die spezifische Komplikationsrate liefern.

Die Studienergebnisse erlauben die Aussage, dass die Komplikations- und Nebenwirkungsrate der kapselendoskopischen Untersuchung insgesamt als gering einzustufen ist. Verglichen mit Studienergebnissen anderer per Videokapselendoskopie untersuchter Patienten mit einer anderen Grunderkrankung liegt das Risiko einer gravierenden Komplikation offensichtlich nicht höher.

Im Fazit ist die Videokapselendoskopie, dies hat die Studie an einem hinreichend großen Patientenkollektiv gezeigt, als optisches Untersuchungsverfahren, das in Verbindung mit der eine „Vorauswahl“ treffenden Fragestellung eine Unterscheidung und häufig bereits eine optische Verdachtsdiagnose ermöglicht, eine sensitive und spezifische als auch eine schonende und komplikationsarme Screeningmethode zum Nachweis von Melanommetastasen im Dünndarm.

Teil der Studie war nicht, das Outcome der Kapselendoskopie des Dünndarms zur Detektion von Melanomfiliae mit den ebenfalls erst vor einigen Jahren, seit Beginn des 21. Jahrhunderts entwickelten konventionellen push-and-pull enteroskopischen Verfahren Ballon-Enteroskopie und Spiral-Enteroskopie zu vergleichen.

Wie in Kapitel 1 und 2 genannt, hat die kapselendoskopische Untersuchung des Dünndarms jedoch in mehreren Studien bei anderen Indikationen eine gleichwertige oder sogar höhere Sensitivität gezeigt.

6.3 Einschränkungen der Studienergebnisse und -daten

In dieser Studie konnte nicht gezeigt werden, dass die Überlebensdauer durch die Resektion von Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms generell verlängert wurde. Lediglich bei solitären Dünndarmmetastasen scheint eine Resektion einen Überlebensvorteil zu bringen. Dabei ist anzumerken, dass diese Studie nicht dazu gedacht war, die Überlebensdauer in Abhängigkeit von der Resektion von Dünndarmmetastasen zu erforschen und zu begutachten. In zahlreichen anderen Studien konnte aber gezeigt werden, wie bereits zuvor beschrieben, dass die Resektion von Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms einen mitunter bedeutsamen Überlebensvorteil erbringen kann [5, 19–24], auch wenn insgesamt die Prognose tendenziell als ungünstig angesehen werden muss [283–285].

Die erhobenen Studienergebnisse stammen von Patienten der Tumorstadien I bis III (AJCC 2002), die ein positives FOBT-Ergebnis hatten und der Kapselendoskopie zustimmten, sowie von Patienten des Tumorstadiums IV, die diese Untersuchung zuließen. Da entsprechend nicht alle Studienpatienten kapselendoskopisch untersucht wurden, wurden einige existente Dünndarmmetastasen möglicherweise gar nicht entdeckt. Diese These würde durch die Beobachtung von „stillen“, also nicht oder fast nicht blutenden, Dünndarmmetastasen gestützt werden. Bei immerhin 4 von 14 (28,6 %) kapselendoskopisch untersuchten Patienten mit malignem Melanom im Stadium IV (AJCC 2002) wurden Melanommetastasen gefunden, obwohl der FOBT im Vorfeld negativ war und auch nur in zwei dieser Fälle diskrete Anzeichen für eine Anämie vorlagen. Zusätzlich zu den im Rahmen der Screeningmethode entdeckten Fällen wurden in der Nachsorge keinen neuen Dünndarmmetastasen entdeckt.

In unserer Studie wurden Dünndarmmetastasen häufiger bei Patienten mit einem fernmetastasierten Melanom unbekanntes Primoms (MUP) entdeckt (21,2 % der Fälle). In der älteren Sekundärliteratur [207] ist mit Verweis auf Dirschmid et al. [217] beschrieben, dass zwischen dem Sitz des Primoms und einer gastrointestinalen Metastasierung beim Melanom keine Beziehung bekannt ist. Studienergebnisse von Panagiotou et al. [330], die anhand von lediglich 18 retrospektiv untersuchten Patienten mit gastrointestinalen Metastasen postulierten, erstmals nachgewiesen zu haben, dass insbesondere noduläre Melanome (NM) der unteren Extremität zu gastrointestinalen Metastasen neigen, konnten hier nicht bestätigt werden.

Insgesamt ist das MUP-Syndrom seltener als das metastasierte, als besonders aggressiv geltende NM, Dünndarmfiliae beim MUP traten demnach in unserer Studie deutlich überproportional auf. Eine größere Patientenanzahl könnte die Datenlage validieren.

11 von 16 Patienten (68,75 %) mit diagnostizierten Dünndarmmetastasen in unserer Studie waren Männer. Dabei waren 204/390 (52,3 %) aller sich an der Studie beteiligenden Patienten männlichen Geschlechts, davon 168/341 (49,27 %) in der Studiengruppe A (Stadium I-III AJCC 2002) und 36/49 (73,47 %) in der Studiengruppe B (Stadium IV AJCC 2002) (→ Abbildung 6, Seite 37). Dass bei mehr Männern als Frauen Dünndarmfiliae nachgewiesen wurden, ist demnach vermutlich hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass mehr Männer als Frauen mit einer bereits bekannten Fernmetastasierung (Stadium IV) in der Studie inkludiert waren.

6.4 Schlussfolgerung

Konkretes, wichtiges Fazit dieser Studie ist, dass in den Tumorstadien III und IV (AJCC 2002) immer ein Stuhlbluttest (FOBT) durchgeführt werden sollte. Im Falle eines positiven Testergebnisses sollte sich daran immer dann eine Kapselendoskopie anschließen, wenn im Falle eines Nachweises von Dünndarmmetastasen auch eine Resektion durchgeführt werden könnte und keine Inoperabilität des Patienten von vornherein dagegen spricht. Sinnlos und zudem teuer wäre es, in der Praxis, außerhalb von Studien, die Kapselendoskopie für den reinen Erkenntnisgewinn zu nutzen, wenn bereits zuvor therapeutische Perspektiven für den Patienten ausgeschlossen sind.

Ein positiver FOBT ist grundsätzlich, unabhängig von der Fragestellung einer Kapselendoskopie beziehungsweise von Dünndarmmetastasen, immer eine Indikation für Ösophago-Gastro-Duodenoskopie und Koloskopie, um ein Zweitmalignom oder eine andere Blutungsquelle, z. B. ein Ulkus, auszuschließen, die möglicherweise bei ansonsten inoperablen Patienten komplikationslos behandelbar wäre.

Bei Patienten im ursprünglichen Tumorstadium III (AJCC 2002), also bei Patienten, bei denen bisher nur eine lokoregionäre und keine Fernmetastasierung bekannt war, ist, trotz in der Studie weniger häufig als im Stadium IV diagnostizierter Dünndarmmetastasen, eine kapselendoskopische Untersuchung angebracht, wenn das FOBT-Ergebnis positiv ist, es Anzeichen für eine Blutungsanämie oder sonstige Hinweise auf eine gastrointestinale Metastasierung gibt. Diese Patienten haben bei chirurgischer Resektion solitär vorkommender Dünndarmmetastasen einen ersten Überlebensvorteil und möglicherweise sogar die Chance auf eine Kuration.

Im Falle eines negativen FOBT-Ergebnisses im Tumorstadium IV (AJCC 2002) sollte im Sinne eines gemeinsamen Therapiemanagements eine Kapselendoskopie vor der Planung anderer wesentlicher Therapiemaßnahmen, wie der Resektion anderer Fernmetastasen, in Betracht gezogen werden (→ Abbildung 9, Seite 57). Die Entwicklung verbesserter Screening-Tests, die Hinweise auch auf nicht blutende Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms liefern können und damit die Erkennungsrate des eingesetzten FOBT übertreffen, ist gefordert.

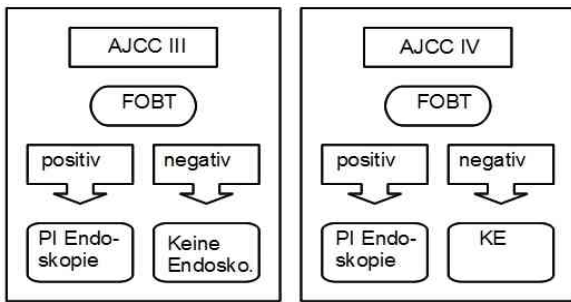


Abbildung 9: Vorschlag eines Screening-Modells zur Erfassung von Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms

Legende: [Stadieneinteilung nach] AJCC: American Joint Committee on Cancer (2002); FOBT: Test auf okkultes Stuhlblut (fecal occult blood test); KE: Kapselendoskopie; PI Endoskopie: pan-intestinale Endoskopie (ÖGD + Koloskopie + Videokapselendoskopie)

Mittlerweile hat auch eine Studie von Prakoso et al. [18] in einer, wenn auch kleinen, Patientengruppe gezeigt, dass die Kapselendoskopie häufiger, sicherer und detaillierter Metastasen des malignen Melanoms im Dünndarm auffindet als die konventionell angewandten Untersuchungsmethoden (Endoskopie, Push-Enteroskopie, Monokontrast-Dünndarmpassage, CT-Scan oder PET-Scan).

Nichtsdestotrotz sind Fälle beschrieben, in denen, möglicherweise insbesondere im proximalen Dünndarm [331], verschiedene pathologische Strukturen eben nicht [sensitiver] durch die Kapselendoskopie, sondern erst durch alternative endoskopische oder bildgebende Untersuchungen entdeckt wurden [332–334], dies könnte auch auf einige Melanommetastasen zutreffen, die in den hier genannten Vergleichsstudien allerdings nicht detektiert wurden. Im Zweifelsfall, beispielsweise persistierender Symptomatik, ist auch bei zuvor negativem Kapselendoskopieergebnis eine komplementäre Diagnostik anzuraten.

Aussagekräftige Vergleichsstudien zwischen moderner, leistungsstarker MRT und Kapselendoskopie stehen bislang aus. Amelanotische oder melaninarme Filiae scheinen durch fehlendes Melanin in der T1-Wichtung des MRT zumindest nativ schlecht detektierbar zu sein, eine bessere Abgrenzung ist nach (ggf. - noch zu entwickelnder - gewebespezifischer) Kontrastmittelgabe bedingt durch die KM-Aufnahme der hypervaskularisierten Melanommetastase zu erwarten [335].

Etwas unbefriedigend bleibt, dass mit der bisher zur Verfügung stehenden Videokapselendoskopie-Technik lediglich eine optische Verdachtsdiagnose auf das Vorliegen einer Melanommetastase gestellt werden kann, obwohl das klinisch-makroskopische Bild einer Melanomfilia häufig bereits hoch charakteristisch ist. Trotzdem muss eine Validierung der Verdachtsdiagnose, sofern nicht infolge der kapselendoskopischen Untersuchungsergebnisse bereits ein chirurgischer Eingriff mit Resektion durchgeführt wird, mit der konventionellen Endoskopie erfolgen, bei der dann eine Biopsie entnommen werden kann. Endoskopiekapselsysteme, mit denen eine Intervention möglich ist, die aktiv Biopsien entnehmen oder an bestimmten Stellen gezielt Medikamente und andere Substanzen freisetzen können, befinden sich in der Entwicklung [95, 96]. Bis diese möglicherweise zum Einsatz kommen, werden aber noch Jahre vergehen.

7 Zusammenfassung

Einführung

Der Dünndarm ist ein bisher selten in vivo diagnostizierter, Autopsiedaten nach offensichtlich jedoch häufiger Zielort einer Fernmetastasierung des malignen Melanoms der Haut. In einer großangelegten Studie gewonnene prognostische Daten zur tatsächlichen Häufigkeit und Strategien, insbesondere im Sinne eines fundierten diagnostischen Algorithmus, zur Entdeckung von Dünndarmmetastasen hatten bislang gefehlt.

Methoden

Offene, prospektive Studie. 390 erwachsene Patienten mit einem malignen Melanom der Haut (Stadium I/II/III/IV AJCC 2002: 140/80/121/49) wurden an drei Studienzentren [Charité - Universitätsmedizin Berlin, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Martin-Luther-Universität (MLU) Halle-Wittenberg] untersucht. Dabei wurden zwei Studienarme (Studiengruppen A und B) gebildet. Die Studiengruppe A umfasste die Tumorstadien I, II und III, die Studiengruppe B das Tumorstadium IV. Alle Studienpatienten wurden einer typischen Nachsorgeuntersuchung nach den gültigen Empfehlungen der ADO zuzüglich einem Screening hinsichtlich Eisenmangelanämiezeichen im Blutbild, okkultem Stuhlblut sowie, in einem Studienzentrum (MLU Halle), des S100β-Serumwertes unterzogen.

In der **Studiengruppe A** (Stadien I, II, III) unterzogen sich die Patienten einer pan-intestinalen Endoskopie (Ösophagogastroskopie, Koloskopie und Videokapselendoskopie), falls das FOBT-Ergebnis positiv war, anhand der Blutuntersuchung Anzeichen für eine Blutungsanämie vorlagen oder sonstige Anzeichen für eine gastrointestinale Metastasierung sprachen.

In der **Studiengruppe B** (Stadium IV) wurden die pan-intestinalen Endoskopien unabhängig vom Ergebnis des FOBT, dem Vorliegen einer Anämie oder sonstigen Anzeichen für eine gastrointestinale Metastasierung durchgeführt.

Ergebnisse

In der **Studiengruppe A** (Anzahl n = 291) wurden 27 Patienten einer kapselendoskopischen Untersuchung unterzogen, davon wurden bei zwei Patienten (7,4 %) Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms entdeckt und in einem Fall reseziert. Diese beiden Patienten waren ursprünglich im Tumorstadium III AJCC 2002 eingeteilt, es war bereits eine lokoregionäre Metastasierung bekannt. Bei in die Primärstadien I und II eingeteilten Studienpatienten konnten keine Dünndarmmetastasen diagnostiziert werden.

In der **Studiengruppe B** (Stadium IV AJCC 2002) wurden 34 Patienten mittels Kapselendoskopie untersucht, bei 13 davon (38,2 %) kam es zur Diagnose von Dünndarmmetastasen, die in 4/13 Fällen (32,5 %) reseziert wurden. Bei zwei Patienten wurden im Rahmen der Nachsorgephase metachron Dünndarmmetastasen diagnostiziert und nacheinander reseziert.

Die Diagnoserate von Dünndarmmetastasen des kutanen malignen Melanoms bezogen auf Tumorstadium und FOBT-Ergebnis lag im Fall des Tumorstadiums III mit positivem FOBT-Ergebnis bei 14,3 %, im Tumorstadium IV mit negativem oder unklarem FOBT bei 23,8 % und im Tumorstadium IV mit positivem FOBT bei 72,7 %. Ein positives FOBT-Ergebnis, die Tumordicke (nach Breslow) des Primums und ein hoher S100 β -Serumwert konnten als unabhängige Prognosefaktoren [für das Vorhandensein von Dünndarmmetastasen] identifiziert werden. Ein positives FOBT-Ergebnis offenbarte sich dabei als stärkster negativer Prädiktor für die Überlebensdauer in den Tumorstadien III und IV AJCC 2002 (OR 4,49; 95 %-KI 2,18-9,23; $p < 0,01$; $n = 130$).

Eine Nachbeobachtungsphase konnte bei 357 Patienten (91,5 %) durchgeführt werden, die Nachbeobachtungsphase lag im Mittel bei rund 16 Monaten.

Bei 61 kapselendoskopisch untersuchten Patienten trat lediglich in einem Fall eine gravierende Nebenwirkung in Form einer Retention der Kapsel im GIT auf. Weitere gravierende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Die kapselendoskopische Untersuchung des Dünndarms kann bei Patienten des malignen Melanoms als komplikationsarm bezeichnet werden.

Lediglich in einem von 16 (6,25 %) hinsichtlich des Metastasennachweis primär positiv gewerteten kapselendoskopischen Untersuchungsergebnis wurde das Ergebnis im Verlauf unter dem Aspekt der Befundsicherung später als falsch positiv gewertet.

Die Kapselendoskopie als visuelles Untersuchungsverfahren, das häufig bereits eine optische Verdachtsdiagnose ermöglicht, kann sowohl als sensitive als auch als spezifische Untersuchungsmethode zur Detektion von Melanomfiliae des Dünndarms angesehen werden.

Schlussfolgerung

Im Falle eines positiven Ergebnisses des FOBT ist eine nachfolgende Kapselendoskopie des Dünndarms sowohl im Tumorstadium III (AJCC 2002), in dem bislang zwar lokoregionäre aber keine Fernmetastasen bekannt sind, als auch im Tumorstadium IV, in dem bereits eine weitere Fernmetastasierung bekannt ist, zur Diagnose von Dünndarmmetastasen sinnvoll.

Im Tumorstadium IV ist eine Kapselendoskopie auch bei zuvor negativem FOBT-Ergebnis ratsam, da hier trotzdem häufig Dünndarmmetastasen diagnostiziert werden können.

Entsprechend der Ergebnisse wurde ein klinisch-diagnostischer Algorithmus entwickelt.

Allgemein bleibt festzuhalten, dass die Untersuchung mittels Kapselendoskopie immer nur dann sinnvoll ist, wenn im Falle der Diagnose von Dünndarmmetastasen auch therapeutische Konsequenzen im Sinne einer chirurgischen Resektion unternommen werden könnten. Ein Screening nur zum Erkenntnisgewinn hätte in der Praxis keinen Wert und würde nur unnötig Kosten verursachen.

8 Ausblick und neu aufgeworfene Fragen

Zwischen Entzündungen und der Entstehung von Tumorerkrankungen und weiterer Erkrankungen werden, wie berichtet, molekulare Gemeinsamkeiten vermutet, sind teilweise sogar gesichert [336, 337].

Bekannt ist zudem, dass immunologische Faktoren bei der Tumorgenese und Metastasierung eine Rolle spielen. Außer beim „Homing“ über Chemokine spielt die vorliegende weitere Immunsituation des (Dünn-)Darms als ein wesentlicher Ort der Immunkompetenz und Immunabwehr womöglich eine wichtige Rolle bei der dortigen Metastasenimplantation [72].

Eine dadurch direkt aufgeworfene Frage wäre, ob bei Patienten mit Dünndarmmetastasen in einem höheren Maße eine (spezifische) Immundefizienz vorliegt. Damit verbunden z. B. die Fragestellung, ob Patienten mit Dünndarmmetastasen in einem stärkeren oder aber in einem geringeren Maße von einem immunologisch fokussierten Therapieansatz profitieren als Patienten mit einer Fernmetastasierung an anderen Stellen.

Eine bessere Voraussage über die Entwicklung von Metastasen des malignen Melanoms kann, wie im Rahmen dieser Arbeit bereits genannt wurde, möglicherweise durch histopathologische Analysen geliefert werden. Da eine CCR9-Expression des Primärtumors einer Studie von Amersi et al. [263] nach zu einer > 60 % Wahrscheinlichkeit führt, dass Dünndarmmetastasen vorhanden sind oder entstehen werden, wäre es möglicherweise zu empfehlen, Primärmelanome auf eine CCR9-Expression hin zu untersuchen [242]. Patienten mit CCR9-positivem (CCR9(+)) Primärmelanom mit Hilfe der Kapselendoskopie im Hinblick auf die Häufigkeit der tatsächlichen Metastasierung in einer Kontrollstudie zu untersuchen, wäre ein weiterer interessanter Forschungsansatz. Möglicherweise wäre die (kapselendoskopische) Untersuchung des Dünndarms bei Patienten mit CCR9(+)-Primärtumor besonders lohnend.

Ein Behandlungsansatz zur Vermeidung einer Dünndarmmetastasierung CCR9(+) Primär-Melanome könnte im Einsatz kleiner Moleküle als Rezeptorantagonist, blockierender Antikörper oder kleiner interferierender RNA bestehen. In vitro konnte die CCL25 gesteuerte Migration und Invasion CCR9(+) Melanomzellen bereits behindert werden [263]. Ein selektiver, oral verabreichbarer CCR9-Antagonist (CCX282, Vercirnon®) war in klinischen Studien zur Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen bereits geprüft worden [338, 339], hat zuletzt jedoch in der Phase-III-Studie enttäuscht.

Die Chemokinrezeptor-Chemokin-Achse CCR9-CCL25 passt sowohl in das Bild einer immunologisch als auch einer entzündlich geförderten Metastasierung.

Interessant wäre hier beispielsweise die Verfolgung der Fragestellung, ob entzündliche, ulzerierte oder regressiv veränderte Primärtumoren deutlicher als „stille“ CCR9 exprimieren, was zu einer Aggressivität hinsichtlich des Metastasierungsverhaltens beitragen und dieses mit erklären könnte.

In die entzündlich-immunologische "Schiene" würde ebenfalls die proinflammatorische Wirkung des biogenen (Indol)amins, Gewebshormons und Neurotransmitters Serotonin und seiner Rezeptoren im Rahmen eines in der Haut gesicherten, im GIT/Dünndarm postuliert vorhandenen serotoninergen-melatoninergen Systems passen, möglicherweise in Interaktion mit vom malignen Melanom (über)exprimierten, Calcium-bindenden S100-Proteinen. Weitere Faktoren wie Cholecalciferol („Vitamin“ D3) und seine Rezeptoren (VDR) könnten ebenfalls Einfluss haben. Cholecalciferol ist ferner Vor-Vorstufe des im Calcium- und Phosphatstoffwechsel wichtigen Steroidhormons Calcitriol, und Calcium-Signalwege spielen bekanntlich vielfach eine Rolle. Melanin-Pigmente wiederum haben eine Bindungsaffinität für Metallionen, darunter Calcium, sind u. a. an der Aufrechterhaltung von Calcium-Homöostase und Redox-Balance [DNA-Oxidationsschutz] in Epidermiszellen beteiligt; wobei der Melanin-Gehalt in Melanomen und Melanomfiliae verändert ist.

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) wird aus der AS (L-)Tryptophan synthetisiert. Das Hormon Melatonin (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin) wiederum, vom Namen leicht zu verwechseln (!) mit Melanin, entsteht über die Vorstufe N-Acetylserotonin (N-Ac-5HT, Normelatonin, NAS) aus Serotonin. Melatonin werden dem Serotonin primär entgegengesetzte antiinflammatorische, stark antioxidative, mukosaprotektive Effekte zugeschrieben [340, 341]. Für Melatonin sind dosisabhängig nicht immer, jedoch meist antiproliferative Effekte auf einige Melanomzelllinien resp. allgemein auf die Kontrolle von Zellproliferation und -differenzierung beschrieben [342, 343]. Für Serotonin ist hingegen [in der Haut] eine proinflammatorische, vasodilatatorische, proödematöse, pruriginöse und wachstumsfördernde Wirkung beschrieben [340, 341]. Die Wirkung von Serotonin wird in der Regel über (Serotonin-)Rezeptoren (5-HTR, zahlreich) vermittelt, die von Melatonin über Melatoninrezeptoren (MT1 und MT2 bei Säugern bekannt). Eine Interaktion von S100A10-Protein mit dem Serotoninrezeptor 5-HT4 [344], der insbesondere im GIT, aber auch am Herzen, im ZNS etc. vorhanden ist [345], ist beschrieben. Im Säugerhirn ist S100B-Protein ($\beta\beta$) serotoninerges Wachstumsfaktor, der die Ausbildung astroglialer 5-HT1A-Rezeptoren stimuliert [346, 347]. Die Freisetzung von S100 β aus Astroglia wird wiederum durch Serotonin gesteuert. Dort besteht also eine Autoregulation [348–350]. Serotonin ist chemotaktischer Faktor für Eosinophile [351] und Mastzellen [352], modelliert die Funktion von Dendritischen Zellen und T-Zellen [353, 354]. In den enterochromaffinen (EC-) Zellen der Darmmukosa wird insbesondere Serotonin synthetisiert, etwa 80-95 % des Gesamtkörper-Serotonins befinden sich dort [355, 356]. Auch die bedeutendste Melatonin-Synthese (via Serotonin) ist dort angesiedelt [357]. Äußerst interessant wäre somit die Erforschung möglicher Zusammenhänge, die u. U. eine zusätzliche Erklärung für Implantation und Proliferation von Melanomfiliae in einem (postulierten) serotoninergen-melatoninergen System des GIT/Dünndarms und ggf. sogar neue Therapieansätze [SSRI?] liefern könnte.

Weitergehende grundlegende Erforschung der Immunologie, insbesondere des Haut- und Darm-assoziierten lymphatischen Gewebes (SALT und GALT) in Verbindung mit UV-Strahlung, Antioxidantien, direkter oder indirekter Mediation durch Cholecalciferol, Cytokine (i. e. S. IFN, IL, TNF, CSF, Chemokine) und ihren Rezeptoren klingt ebenfalls spannend.

In der Blockierung von Entzündungsprozessen, z. B. über eine antioxidative Regulation der NF- κ B-Aktivität [358], wird ein möglicher antitumoraler Ansatz in der Melanomtherapie gesehen. Ob dies auch Ansatzpunkt in der Vermeidung einer (Dünndarm)metastasierung sein könnte, wäre eine weitere mögliche Fragestellung.

9 Verzeichnisse

Literaturverzeichnis

- 1 Antes G. Dünndarm - Kapitel 5. In: Feuerbach S (Hrsg). Gastrointestinales System. Handbuch diagnostische Radiologie. Bd. 8. Berlin: Springer, 2007: 191–271
- 2 Gnant M, Schlag PM (Hrsg). Chirurgische Onkologie. Strategien und Standards für die Praxis. Wien: Springer Wien, 2008
- 3 Willis RA. The Spread of Tumors in the Human Body. With 85 figures. London: Butterworth & Co, 1952; 2. Aufl
- 4 Hornbuckle J, Culjak G, Jarvis E, Gebiski V, Coates A, Mann G, Kefford R. Patterns of metastases in familial and non-familial melanoma. *Melanoma research* 2003; 13: 105–109
- 5 Reintgen DS, Thompson W, Garbutt J, Seigler HF. Radiologic, endoscopic, and surgical considerations of melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Surgery* 1984; 95: 635–639
- 6 Klaase JM, Kroon BB. Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *The British journal of surgery* 1990; 77: 60–61
- 7 DasGupta TK, Brasfield RD. Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 1964; 88: 969–973
- 8 Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *American journal of surgery* 1978; 135: 807–810
- 9 Elsayed AM, Albahra M, Nzeako UC, Sobin LH. Malignant melanomas in the small intestine: a study of 103 patients. *The American journal of gastroenterology* 1996; 91: 1001–1006
- 10 Bender GN, Maglinte DD, McLarney JH, Rex D, Kelvin FM. Malignant melanoma: patterns of metastasis to the small bowel, reliability of imaging studies, and clinical relevance. *The American journal of gastroenterology* 2001; 96: 2392–2400
- 11 Albert JG, Martiny F, Krummenerl A, Stock K, Lesske J, Göbel CM, Lotterer E, Nietsch HH, Behrmann C, Fleig WE. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut* 2005; 54: 1721–1727
- 12 Voderholzer WA, Ortner M, Rogalla P, Beinhözl J, Lochs H. Diagnostic yield of wireless capsule endoscopy in comparison with computed tomography enteroclysis. *Endoscopy* 2003; 35: 1009–1014
- 13 Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, Cipolletta L. Meta-analysis: capsule endoscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2005; 22: 595–604
- 14 Hara AK, Leighton JA, Heigh RI, Sharma VK, Silva AC, Petris G de, Hentz JG, Fleischer DE. Crohn disease of the small bowel: preliminary comparison among CT enterography, capsule endoscopy, small-bowel follow-through, and ileoscopy. *Radiology* 2006; 238: 128–134
- 15 Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology* 2006; 101: 954–964
- 16 Saruta M, Papadakis KA. Capsule endoscopy in the evaluation and management of inflammatory bowel disease: a future perspective. *Expert review of molecular diagnostics* 2009; 9: 31–36
- 17 Lykke J, Hansen MB, Ovesen H, Meisner S. Capsule endoscopy detection of metastasis of a malignant melanoma in the small intestine. *Ugeskrift for læger* 2006; 168: 3533–3534
- 18 Prakoso E, Selby WS. Capsule endoscopy in patients with malignant melanoma. *The American journal of gastroenterology* 2007; 102: 1204–1208
- 19 Ihde JK, Coit DG. Melanoma metastatic to stomach, small bowel, or colon. *American journal of surgery* 1991; 162: 208–211
- 20 Krige JE, Nel PN, Hudson DA. Surgical treatment of metastatic melanoma of the small bowel. *The American surgeon* 1996; 62: 658–663
- 21 Ollila DW, Essner R, Wanek LA, Morton DL. Surgical resection for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 1996; 131: 975-9; 979-80
- 22 al-Sheneber IF, Meterissian SH, Loutfi A, Watters AK, Shibata HR. Small-bowel resection for metastatic melanoma. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie* 1996; 39: 199–203
- 23 Dequanter D, Sales F, Legendre H, Lothaire P, Pector J. Traitement chirurgical des métastases digestives de mélanome. *Annales de Chirurgie* 2004; 129: 278–281
- 24 Sanki A, Scolyer RA, Thompson JF. Surgery for melanoma metastases of the gastrointestinal tract: indications and results. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2009; 35: 313–319
- 25 Pleasance ED, Cheetham RK, Stephens PJ, McBride DJ, Humphray SJ, Greenman CD, Varela I, Lin M, Ordóñez GR, Bignell GR, Ye K, Alipaz J, Bauer MJ, Beare D, Butler A et al. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature* 2009

- 26 Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105–111
- 27 Helmbold P, Altrichter D, Klapperstück T, Marsch WCh. Intratumoral DNA stem-line heterogeneity in superficial spreading melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005; 52: 803–809
- 28 Grichnik JM, Burch JA, Schulteis RD, Shan S, Liu J, Darrow TL, Vervaert CE, Seigler HF. Melanoma, a tumor based on a mutant stem cell? *The Journal of investigative dermatology* 2006; 126: 142–153
- 29 Bennett DC. How to make a melanoma: what do we know of the primary clonal events? *Pigment cell & melanoma research* 2008; 21: 27–38
- 30 Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer - the role of sunlight. *Advances in experimental medicine and biology* 2008; 624: 89–103
- 31 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Solar and ultraviolet radiation. This publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 11-18 February 1992. Lyon: IARC, 1992
- 32 Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer causes & control : CCC* 2001; 12: 69–82
- 33 Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho K, Aiba S, Bröcker E, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *The New England journal of medicine* 2005; 353: 2135–2147
- 34 Pföhler C, Tilgen W. Epidemiologie, Risikofaktoren, Pathogenese. *Epidemiologie*. In: Hengge UR, Dummer R (Hrsg). *Malignes Melanom. Standards und Innovationen in Diagnostik und Therapie ; mit 35 Tabellen*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl., 2006: 1–54
- 35 Reinhold U, Breitbart E (Hrsg). *Hautkrebsprävention. Früherkennung und Vorbeugung*. Med. Hannover: Schlütersche, 2007
- 36 Meves A. *Intensivkurs Dermatologie. Mit 153 Tabellen*. München: Elsevier Urban & Fischer, 2006; 1. Aufl.
- 37 Giblin A, Thomas JM. Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007; 60: 32–40
- 38 Stang A, Stang K, Stegmaier C, Hakulinen T, Jöckel KH. Skin melanoma in Saarland: incidence, survival and mortality 1970-1996. *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 2001; 10: 407–415
- 39 Garbe C, Lasithiotakis KG. Epidemiologie des Melanoms der Haut. Kapitel 5. In: Garbe C (Hrsg). *Management des Melanoms. [Diagnosestellung, Therapie, Nachsorge]*. Onko. akt. Heidelberg: Springer Medizin, 2006: 49–62
- 40 Hengge UR, Dummer R (Hrsg). *Malignes Melanom. Standards und Innovationen in Diagnostik und Therapie ; mit 35 Tabellen*. Köln: Deutscher Ärzte-Verl., 2006
- 41 Moll I, Jung EG, Augustin M. *Dermatologie. 119 Tabellen. [Mit Blickdiagnosen und Quizfragen auf CD-ROM]*. Stuttgart: Thieme, 2005; 6., komplett überarb. und erw. Aufl.
- 42 Downard CD, Rapkin LB, Gow KW. Melanoma in children and adolescents. *Surgical oncology* 2007; 16: 215–220
- 43 Kind GM, VonRoenn J, Jansen DA, Bailey MH, Lewis VL. Human immunodeficiency virus infection and subsequent melanoma. *Annals of plastic surgery* 1996; 37: 273–277
- 44 Garbe C, Cerroni L, Kerl H. Histopathologie des Melanoms. Kapitel 11. In: Garbe C (Hrsg). *Management des Melanoms. [Diagnosestellung, Therapie, Nachsorge]*. Onko. akt. Heidelberg: Springer Medizin, 2006: 139–156
- 45 Clark WH, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin. *Cancer research* 1969; 29: 705–727
- 46 Arrington JH, Reed RJ, Ichinose H, Kremenz ET. Plantar lentiginous melanoma: a distinctive variant of human cutaneous malignant melanoma. *The American journal of surgical pathology* 1977; 1: 131–143
- 47 Sebastian G, Herrmann A. Klinik des primären Melanoms. Kapitel 9. In: Garbe C (Hrsg). *Management des Melanoms. [Diagnosestellung, Therapie, Nachsorge]*. Onko. akt. Heidelberg: Springer Medizin, 2006: 105–126
- 48 Giuliano AE, Cochran AJ, Morton DL. Melanoma from unknown primary site and amelanotic melanoma. *Seminars in oncology* 1982; 9: 442–447
- 49 Anbari KK, Schuchter LM, Bucky LP, Mick R, Synnestvedt M, Guerry D, Hamilton R, Halpern AC. Melanoma of unknown primary site: presentation, treatment, and prognosis—a single institution study. *University of Pennsylvania Pigmented Lesion Study Group. Cancer* 1997; 79: 1816–1821
- 50 Lee CC, Faries MB, Wanek LA, Morton DL. Improved survival for stage IV melanoma from an unknown primary site. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27: 3489–3495
- 51 Davies MA, Samuels Y. Analysis of the genome to personalize therapy for melanoma. *Oncogene* 2010
- 52 Bertz J. Epidemiologie des malignen Melanoms der Haut (ICD'9: 172). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2001; 44: 484–490
- 53 Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Reinhold U, Kortmann R, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A et al. Evidence and interdisciplinary consensus-based German guidelines: diagnosis and surveillance of melanoma. *Melanoma research* 2007; 17: 393–399
- 54 Garbe C. Malignes Melanom. In: Seeber S, Schütte J (Hrsg). *Therapiekonzepte Onkologie. 4., vollst. überarb. und*

- erw. Aufl. Berlin: Springer, 2003: 1057–1087
- 55 Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *The lancet oncology* 2007; 8: 784–796
- 56 Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/
- 57 Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2001; 19: 3635–3648
- 58 Balch CM, Buzaid AC, Soong S, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI et al. New TNM Melanoma Staging System: Linking Biology and Natural History to Clinical Outcomes. *Seminars in surgical oncology* 2003; 21: 43–52
- 59 Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. (Hrsg). *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer, 2009; 7. Aufl
- 60 International Union against Cancer (Hrsg). *TNM Classification of Malignant Tumours*. Chichester West Sussex UK, Hoboken NJ: Wiley-Blackwell, 2009; 7th ed.
- 61 Francken AB, Shaw HM, Thompson JF et al. The prognostic importance of tumor mitotic rate confirmed in 1317 patients with primary cutaneous melanoma and long follow-up. *Annals of surgical oncology* 2004; 11: 426–433
- 62 Balch CM, Gershenwald JE, Soong S et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27: 6199–6206
- 63 Kühnl-Petzoldt C, Keil H, Schöpf E. Prognostic significance of the patient's sex, tumor site, and mitotic rate in thin (less than or equal to 1.5 mm) melanoma. *Archives of dermatological research* 1984; 276: 151–155
- 64 Underhill BM. Intestinal length in man. *British medical journal* 1955; 2: 1243–1246
- 65 Ahrens EH, Blankenhorn DH, Hirsch J. Measurement of the human intestinal length in vivo and some causes of variation. *Gastroenterology* 1956; 31: 274–284
- 66 Fanucci A, Cerro P, Fanucci E. Normal small-bowel measurements by enteroclysis. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1988; 23: 574–576
- 67 Lippert H, Deller T. *Lehrbuch Anatomie*. 184 Tabellen. Inkl. StudentConsult. München: Elsevier Urban & Fischer, 2006; 7., erw. Aufl.
- 68 Moll KJ, Moll M. *Anatomie. Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog*. München: Elsevier Urban & Fischer, 2006; 18., überarb. Aufl.
- 69 Schiebler TH, Korf H. *Anatomie. Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie*. Mit 111 Tabellen. Darmstadt: Steinkopff, 2007; 10., vollst. überarb. Aufl.
- 70 Feuerbach S (Hrsg). *Gastrointestinales System. Handbuch diagnostische Radiologie*; 8. Berlin: Springer, 2007
- 71 Benninghoff A, Drenckhahn D. *Anatomie. Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie, Zelle, Gewebe, Entwicklung, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem*. Inkl. StudentConsult. München: Elsevier Urban & Fischer, 2008; 17., durchges. Aufl.
- 72 Calman KC. Why are small bowel tumours rare? An experimental model. *Gut* 1974; 15: 552–554
- 73 Fraser-Moodie A, Hughes RG, Jones SM, Shorey BA, Snape L. Malignant melanoma metastases to the alimentary tract. *Gut* 1976; 17: 206–209
- 74 Swain CP, Gong F, Mills TN. Wireless transmission of a colour television moving image from the stomach using a miniature CCD camera, light source and microwave transmitter (Abstract). *Gut* 1996; A26
- 75 Gong F, Swain P, Mills T. Wireless endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy* 2000; 51: 725–729
- 76 Meron GD. The development of the swallowable video capsule (M2A). *Gastrointestinal endoscopy* 2000; 52: 817–819
- 77 Iddan GJ, Swain CP. History and development of capsule endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 2004; 14: 1–9
- 78 Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000; 405: 417
- 79 Appleyard M, Fireman Z, Glukhovskiy A, Jacob H, Shreiver R, Kadirkamanathan S, Lavy A, Lewkowicz S, Scapa E, Shofti R, Swain P, Zaretsky A. A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. *Gastroenterology* 2000; 119: 1431–1438
- 80 Neu B, Ell C, May A, Schmid E, Riemann J, Hagenmüller F, Keuchel M, Soehendra N, Seitz U, Meining A, Rösch T. Capsule endoscopy versus standard tests in influencing management of obscure digestive bleeding: results from a German multicenter trial. *The American journal of gastroenterology* 2005; 100: 1736–1742
- 81 Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI, Shiff AD, Sharma VK. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *The American journal of gastroenterology* 2005; 100: 2407–2418
- 82 Gay G, Delvaux M, Fassler I. Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push-and-pull enteroscopy. *Endoscopy* 2006; 38: 49–58
- 83 Sidhu R, McAlindon ME, Kapur K, Hurlstone DP, Wheeldon MC, Sanders DS. Push enteroscopy in the era of capsule endoscopy. *Journal of clinical gastroenterology* 2008; 42: 54–58

- 84 Plum N, May A, Manner H, Ell C. Small-bowel diagnosis in patients with familial adenomatous polyposis: comparison of push enteroscopy, capsule endoscopy, ileoscopy, and enteroclysis. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2009; 47: 339–346
- 85 van Gossum A, Navas MM, Fernandez-Urien I, Carretero C, Gay G, Delvaux M, Lapalus MG, Ponchon T, Neuhäus H, Philipper M, Costamagna G, Riccioni ME, Spada C, Petruzzello L, Fraser C et al. Capsule endoscopy vs. colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *The New England journal of medicine* 2009; 361: 264–270
- 86 Sachdev MS, Leighton JA, Fleischer DE, Heigh RI, Hara AK, Post JA, Erickson PJ, Sharma VK. A prospective study of the utility of abdominal radiographs after capsule endoscopy for the diagnosis of capsule retention. *Gastrointestinal endoscopy* 2007; 66: 894–900
- 87 Lin OS, Brandabur JJ, Schembre DB, Soon M, Kozarek RA. Acute symptomatic small bowel obstruction due to capsule impaction. *Gastrointestinal endoscopy* 2007; 65: 725–728
- 88 Rösch T, Ell C. Derzeitige Bewertung der Kapselendoskopie in der Diagnostik von Dünndarmerkrankungen. Update des Positionspapiers der Sektion Endoskopie der DGVS, Stand 1/2004. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2004; 42: 247–259
- 89 Boivin ML, Voderholzer WA, Lochs H. The M2A patency capsule: the Berlin experience [abstract]. *Gastroenterology* 2004: A459
- 90 Costamagna G, Spada C, Spera G, Riccioni ME, Biancone L, Hermano G et al. Evaluation of the Given Patency System in the GI Tract: Results of a Multi-Center Study. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004; 59: P145-P145
- 91 Keuchel M, Hagenmüller F (Hrsg). *Atlas der Videokapselendoskopie*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2005; 1. Aufl
- 92 Albert JG, Göbel CM, Lesske J, Lotterer E, Nietsch H, Fleig WE. Simethicone for small bowel preparation for capsule endoscopy: a systematic, single-blinded, controlled study. *Gastrointestinal endoscopy* 2004; 59: 487–491
- 93 Esaki M, Matsumoto T, Kudo T, Yanaru-Fujisawa R, Nakamura S, Iida M. Bowel preparations for capsule endoscopy: a comparison between simethicone and magnesium citrate. *Gastrointestinal endoscopy* 2009; 69: 94–101
- 94 Fang Y, Chen C, Zhang B. Effect of small bowel preparation with simethicone on capsule endoscopy. *Journal of Zhejiang University. Science. B* 2009; 10: 46–51
- 95 Swain P. The future of wireless capsule endoscopy. *World journal of gastroenterology : WJG* 2008; 14: 4142–4145
- 96 VECTOR - Versatile Endoscopic Capsule for gastrointestinal TumOr Recognition and therapy. Funded by the European Commission, Sixth Framework Programme, Information Society Technologies Priority. www.vector-project.com
- 97 Blaha B, Gschwantler M. Kapselendoskopie: Sinn und Unsinn. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2004: 25–28
- 98 Lau PY, Correia PL. Detection of bleeding patterns in WCE video using multiple features. Conference proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference 2007; 2007: 5601–5604
- 99 Bashar MK, Mori K, Suenaga Y et al. Detecting informative frames from wireless capsule endoscopic video using color and texture features. *Medical image computing and computer-assisted intervention : MICCAI ... International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention* 2008; 11: 603–610
- 100 Albert JG, Schülbe R, Hahn L, Heinig D, Schoppmeyer K, Porst H, Lorenz R, Plauth M, Dollinger MM, Mössner J, Caca K, Fleig WE. Impact of capsule endoscopy on outcome in mid-intestinal bleeding: a multicentre cohort study in 285 patients. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2008; 20: 971–977
- 101 Mergener K, Ponchon T, Gralnek I, Pennazio M, Gay G, Selby W, Seidman EG, Cellier C, Murray J, Franchis R de, Rösch T, Lewis BS. Literature review and recommendations for clinical application of small-bowel capsule endoscopy, based on a panel discussion by international experts. Consensus statements for small-bowel capsule endoscopy, 2006/2007. *Endoscopy* 2007; 39: 895–909
- 102 Ell C, May A, Nachbar L, Cellier C, Landi B et al. Push-and-pull enteroscopy in the small bowel using the double-balloon technique: results of a prospective European multicenter study. *Endoscopy* 2005; 37: 613–616
- 103 May A, Nachbar L, Ell C. Double-balloon enteroscopy (push-and-pull enteroscopy) of the small bowel: feasibility and diagnostic and therapeutic yield in patients with suspected small bowel disease. *Gastrointestinal endoscopy* 2005; 62: 62–70
- 104 May A, Nachbar L, Pohl J, Ell C. Endoscopic interventions in the small bowel using double balloon enteroscopy: feasibility and limitations. *The American journal of gastroenterology* 2007; 102: 527–535
- 105 Akerman PA, Cantero D. Spiral enteroscopy and push enteroscopy. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America* 2009; 19: 357–369
- 106 Albert JG, Hausmann J, Zeuzem S. Aktueller Stand der Dünndarmendoskopie. *Zertifizierte Fortbildung VNR 2760602009074180001*. Hess. Ärztebl. 2009; 70: 454–459
- 107 van Gossum A. Kapitel 11: Enteroskopie-Verfahren. In: Classen M, Axon ATR (Hrsg). *Gastroenterologische Endoskopie. Das Referenzwerk zur endoskopischen Diagnostik und Therapie*. Stuttgart: Thieme, 2004: 91–101
- 108 Chavalitthamrong D, Jutabha R. The Evolution of Enteroscopy to Spiral Enteroscopy. *ENDOSCOPY: OPENING NEW EYES, SERIES #3*. *Practical Gastroenterology* 2010; XXXIV: 10–18
- 109 Kala Z, Válek V, Kysela P, Svoboda T. A shift in the diagnostics of the small intestine tumors. *European journal of radiology* 2007; 62: 160–165

- 110 Hauschild A, Gläser R, Christophers E. Quantification of melanoma-associated molecules in plasma/serum of melanoma patients. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progrès dans les recherches sur le cancer* 2001; 158: 169–177
- 111 Gogas H, Eggermont AMM, Hauschild A, Hersey P, Mohr P, Schadendorf D, Spatz A, Dummer R. Biomarkers in melanoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2009; 20 Suppl 6: vi8-13
- 112 Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochemical and biophysical research communications* 1965; 19: 739–744
- 113 Marshak DR, Watterson DM, van Eldik LJ. Calcium-dependent interaction of S100b, troponin C, and calmodulin with an immobilized phenothiazine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1981; 78: 6793–6797
- 114 Clapham DE. Calcium signaling. *Cell* 2007; 131: 1047–1058
- 115 Baudier J, Gérard D. Ions binding to S100 proteins: structural changes induced by calcium and zinc on S100a and S100b proteins. *Biochemistry* 1983; 22: 3360–3369
- 116 Nishikawa T, Lee IS, Shiraishi N et al. Identification of S100b protein as copper-binding protein and its suppression of copper-induced cell damage. *The Journal of biological chemistry* 1997; 272: 23037–23041
- 117 Heizmann CW, Cox JA. New perspectives on S100 proteins: a multi-functional Ca(2+)-, Zn(2+)- and Cu(2+)-binding protein family. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine* 1998; 11: 383–397
- 118 Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey AC, Shaw GS. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family. *The Biochemical journal* 2006; 396: 201–214
- 119 Isobe T, Ishioka N, Okuyama T. Structural relation of two S-100 proteins in bovine brain; subunit composition of S-100a protein. *European journal of biochemistry / FEBS* 1981; 115: 469–474
- 120 Donato R. S-100 proteins. *Cell calcium* 1986; 7: 123–145
- 121 Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2001; 33: 637–668
- 122 Schäfer BW, Wicki R, Engelkamp D, Mattei MG, Heizmann CW. Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: rationale for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family. *Genomics* 1995; 25: 638–643
- 123 Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochemical and biophysical research communications* 2004; 322: 1111–1122
- 124 Marenholz I, Lovering RC, Heizmann CW. An update of the S100 nomenclature. *Biochimica et biophysica acta* 2006; 1763: 1282–1283
- 125 van Eldik LJ, Ehrenfried B, Jensen RA. Production and characterization of monoclonal antibodies with specificity for the S100 beta polypeptide of brain S100 fractions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1984; 81: 6034–6038
- 126 Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain research bulletin* 1995; 37: 417–429
- 127 Kligman D, Hilt DC. The S100 protein family. *Trends in biochemical sciences* 1988; 13: 437–443
- 128 van Eldik LJ, Hertzberg EL, Berdan RC, Gilula NB. Interaction of calmodulin and other calcium-modulated proteins with mammalian and arthropod junctional membrane proteins. *Biochemical and biophysical research communications* 1985; 126: 825–832
- 129 Baudier J, Cole RD. Interactions between the microtubule-associated tau proteins and S100b regulate tau phosphorylation by the Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *The Journal of biological chemistry* 1988; 263: 5876–5883
- 130 Baudier J, Delphin C, Grunwald D, Khochbin S, Lawrence JJ. Characterization of the tumor suppressor protein p53 as a protein kinase C substrate and a S100b-binding protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992; 89: 11627–11631
- 131 McClintock KA, Shaw GS. A logical sequence search for S100B target proteins. *Protein science : a publication of the Protein Society* 2000; 9: 2043–2046
- 132 Marigió MA, Fulle S, Calissano P, Nicoletti I, Fanó G. The brain protein S-100ab induces apoptosis in PC12 cells. *Neuroscience* 1994; 60: 29–35
- 133 Zimmer DB, Landar A. Analysis of S100A1 expression during skeletal muscle and neuronal cell differentiation. *Journal of neurochemistry* 1995; 64: 2727–2736
- 134 Usui A, Kato K, Sasa H, Minaguchi K, Abe T, Murase M, Tanaka M, Takeuchi E. S-100ao protein in serum during acute myocardial infarction. *Clinical chemistry* 1990; 36: 639–641
- 135 Remppis A, Greten T, Schäfer BW, Hunziker P, Erne P, Katus HA, Heizmann CW. Altered expression of the Ca(2+)-binding protein S100A1 in human cardiomyopathy. *Biochimica et biophysica acta* 1996; 1313: 253–257
- 136 Kiewitz R, Acklin C, Minder E, Huber PR, Schäfer BW, Heizmann CW. S100A1, a new marker for acute myocardial ischemia. *Biochemical and biophysical research communications* 2000; 274: 865–871

- 137 Takahashi K, Isobe T, Ohtsuki Y, Akagi T, Sonobe H, Okuyama T. Immunohistochemical study on the distribution of alpha and beta subunits of S-100 protein in human neoplasm and normal tissues. *Virchows Archiv. B, Cell pathology including molecular pathology* 1984; 45: 385–396
- 138 Marshak DR. S100 beta as a neurotrophic factor. *Progress in brain research* 1990; 86: 169–181
- 139 Sindic CJ, Chalon MP, Cambiaso CL, Laterre EC, Masson PL. Assessment of damage to the central nervous system by determination of S-100 protein in the cerebrospinal fluid. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1982; 45: 1130–1135
- 140 Marchi N, Rasmussen P, Kapural M, Fazio V, Kight K, Mayberg MR, Kanner A et al. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. *Restorative neurology and neuroscience* 2003; 21: 109–121
- 141 Jönsson H, Johnsson P, Höglund P, Alling C, Blomquist S. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2000; 14: 698–701
- 142 Ytrebø LM, Nedredal GI, Korvald C, Holm Nielsen OJ et al. Renal elimination of protein S-100beta in pigs with acute encephalopathy. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation* 2001; 61: 217–225
- 143 Mueller A, Schäfer BW, Ferrari S, Weibel M, Makek M et al. The calcium-binding protein S100A2 interacts with p53 and modulates its transcriptional activity. *The Journal of biological chemistry* 2005; 280: 29186–29193
- 144 van Dieck J, Fernandez-Fernandez MR, Veprintsev DB, Fersht AR. Modulation of the oligomerization state of p53 by differential binding of proteins of the S100 family to p53 monomers and tetramers. *The Journal of biological chemistry* 2009; 284: 13804–13811
- 145 Gaynor R, Irie R, Morton D, Herschman HR. S100 protein is present in cultured human malignant melanomas. *Nature* 1980; 286: 400–401
- 146 Gaynor R, Herschman HR, Irie R, Jones P, Morton D, Cochran A. S100 protein: a marker for human malignant melanomas? *Lancet* 1981; 1: 869–871
- 147 Cho KH, Hashimoto K, Taniguchi Y, Pietruk T, Zarbo RJ, An T. Immunohistochemical study of melanocytic nevus and malignant melanoma with monoclonal antibodies against S-100 subunits. *Cancer* 1990; 66: 765–771
- 148 Böni R, Burg G, Doguoglu A, Ilg EC et al. Immunohistochemical localization of the Ca²⁺ binding S100 proteins in normal human skin and melanocytic lesions. *The British journal of dermatology* 1997; 137: 39–43
- 149 Yang Q, O'Hanlon D, Heizmann CW, Marks A. Demonstration of heterodimer formation between S100B and S100A6 in the yeast two-hybrid system and human melanoma. *Experimental cell research* 1999; 246: 501–509
- 150 Deloulme JC, Assard N, Mbele GO et al. S100A6 and S100A11 are specific targets of the calcium- and zinc-binding S100B protein in vivo. *The Journal of biological chemistry* 2000; 275: 35302–35310
- 151 Nonaka D, Chiriboga L, Rubin BP. Differential expression of S100 protein subtypes in malignant melanoma, and benign and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Journal of cutaneous pathology* 2008; 35: 1014–1019
- 152 Ghanem G, Loir B, Morandini R, Sales F et al. On the release and half-life of S100B protein in the peripheral blood of melanoma patients. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 2001; 94: 586–590
- 153 Michetti F, Massaro A, Murazio M. The nervous system-specific S-100 antigen in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Neuroscience letters* 1979; 11: 171–175
- 154 Michetti F, Massaro A, Russo G, Rigon G. The S-100 antigen in cerebrospinal fluid as a possible index of cell injury in the nervous system. *Journal of the neurological sciences* 1980; 44: 259–263
- 155 Shoup SA, Johnston WW, Siegler HF, Tello JW, Schlom J, Bigner DD, Bigner SH. A panel of antibodies useful in the cytologic diagnosis of metastatic melanoma. *Acta cytologica* 1990; 34: 385–392
- 156 Morrison CD, Prayson RA. Immunohistochemistry in the diagnosis of neoplasms of the central nervous system. *Seminars in diagnostic pathology* 2000; 17: 204–215
- 157 Sheffield MV, Yee H, Dorvault CC et al. Comparison of five antibodies as markers in the diagnosis of melanoma in cytologic preparations. *American journal of clinical pathology* 2002; 118: 930–936
- 158 Cross SS, Hamdy FC, Deloulme JC, Rehman I. Expression of S100 proteins in normal human tissues and common cancers using tissue microarrays: S100A6, S100A8, S100A9 and S100A11 are all overexpressed in common cancers. *Histopathology* 2005; 46: 256–269
- 159 Salama I, Malone PS, Mihaimeed F, Jones JL. A review of the S100 proteins in cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2008; 34: 357–364
- 160 Curry BJ, Farrelly M, Hersey P. Evaluation of S-100beta assays for the prediction of recurrence and prognosis in patients with AJCC stage I-III melanoma. *Melanoma research* 1999; 9: 557–567
- 161 Wild D (Hrsg). *The Immunoassay Handbook*. Amsterdam: Elsevier, 2005; 3rd ed.
- 162 Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice. *Hippokratia* 2008; 12: 198–204
- 163 Fries M, Bickenbach J, Beckers S, Henzler D, Rossaint R, Kuhlen R. Neuromonitoring in der Intensivmedizin mit S-100 Protein. *Der Anaesthesist* 2004; 53: 959–964
- 164 Schmitz C, Brenner W, Henze E, Christophers E et al. Comparative study on the clinical use of protein S-100B and MIA (melanoma inhibitory activity) in melanoma patients. *Anticancer research* 2000; 20: 5059–5063
- 165 Guo HB, Stoffel-Wagner B, Bierwirth T, Mezger J, Klingmüller D. Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 1995; 31A: 1898–1902

- 166 Ugurel S. Serummarker des Melanoms. Kapitel 35. In: Garbe C (Hrsg). Management des Melanoms. [Diagnosestellung, Therapie, Nachsorge]. Onkologie aktuell. Heidelberg: Springer Medizin, 2006: 383–393
- 167 Bogdahn U, Apfel R, Hahn M, Gerlach M, Behl C, Hoppe J, Martin R. Autocrine tumor cell growth-inhibiting activities from human malignant melanoma. *Cancer research* 1989; 49: 5358–5363
- 168 Koolman J, Röhm K, Wirth J. Taschenatlas der Biochemie. Stuttgart: Thieme, 2003; 3., vollst. überarb. und erw. Aufl.
- 169 Löffler G, Heinrich PC, Petrides PE (Hrsg). Biochemie und Pathobiochemie. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2007; 8., völlig neu bearbeitete Auflage.
- 170 Bruhn HD, Fölsch UR, Schäfer H (Hrsg). LaborMedizin. Indikationen, Methodik und Laborwerte, Pathophysiologie und Klinik ; mit 71 Tabellen. Stuttgart: Schattauer, 2008; 2. Aufl.
- 171 Neumeister B, Besenthal I, Böhm BO (Hrsg). Klinikleitfaden Labordiagnostik. München: Elsevier, 2008; 4. Aufl.
- 172 Hill BR, Levi C. Elevation of a serum component in neoplastic disease. *Cancer research* 1954; 14: 513–515
- 173 Finck SJ, Giuliano AE, Morton DL. LDH and melanoma. *Cancer* 1983; 51: 840–843
- 174 Sirott MN, Bajorin DF, Wong GY, Tao Y, Chapman PB, Templeton MA, Houghton AN. Prognostic factors in patients with metastatic malignant melanoma. A multivariate analysis. *Cancer* 1993; 72: 3091–3098
- 175 Keilholz U, Scheibenbogen C, Sommer M, Pritsch M, Geuke AM. Prognostic factors for response and survival in patients with metastatic melanoma receiving immunotherapy. *Melanoma research* 1996; 6: 173–178
- 176 Eton O, Legha SS, Moon TE, Buzaid AC, Papadopoulos NE, Plager C, Burgess AM, Bedikian AY, Ring S, Dong Q et al. Prognostic factors for survival of patients treated systemically for disseminated melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998; 16: 1103–1111
- 177 Deichmann M, Benner A, Bock M et al. S100-Beta, melanoma-inhibiting activity, and lactate dehydrogenase discriminate progressive from nonprogressive American Joint Committee on Cancer stage IV melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999; 17: 1891–1896
- 178 Hauschild A, Michaelsen J, Brenner W et al. Prognostic significance of serum S100B detection compared with routine blood parameters in advanced metastatic melanoma patients. *Melanoma research* 1999; 9: 155–161
- 179 Bánfalvi T, Boldizsár M, Gergye M, Gilde K, Kremmer T, Ottó S. Comparison of prognostic significance of serum 5-S-Cysteinyldopa, LDH and S-100B protein in Stage III-IV malignant melanoma. *Pathology oncology research : POR* 2002; 8: 183–187
- 180 Keilholz U, Martus P, Punt CJA, Kruit W, Mooser G, Schadendorf D, Liénard D, Dummer R, Koller J, Voit C, Eggermont AMM. Prognostic factors for survival and factors associated with long-term remission in patients with advanced melanoma receiving cytokine-based treatments: second analysis of a randomised EORTC Melanoma Group trial comparing interferon-alpha2a (IFNalpha) and interleukin 2 (IL-2) with or without cisplatin. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2002; 38: 1501–1511
- 181 Agarwala SS, Keilholz U, Gilles E, Bedikian AY, Wu J, Kay R, Stein CA, Itri LM, Suci S, Eggermont AMM. LDH correlation with survival in advanced melanoma from two large, randomised trials (Oblimersen GM301 and EORTC 18951). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2009; 45: 1807–1814
- 182 Balch CM, Buzaid AC, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Houghton A, Kirkwood JM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen D, Ross MI, Sober A, Soong SJ, Thompson JA et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *Cancer* 2000; 88: 1484–1491
- 183 Thompson JA. The revised American Joint Committee on Cancer staging system for melanoma. *Seminars in oncology* 2002; 29: 361–369
- 184 Agrawal S, Yao TJ, Coit DG. Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Annals of surgical oncology* 1999; 6: 336–344
- 185 Deichmann M, Benner A, Kuner N, Wacker J, Waldmann V, Näher H. Are responses to therapy of metastasized malignant melanoma reflected by decreasing serum values of S100beta or melanoma inhibitory activity (MIA)? *Melanoma research* 2001; 11: 291–296
- 186 Deichmann M, Kahle B, Moser K, Wacker J, Wüst K. Diagnosing melanoma patients entering American Joint Committee on Cancer stage IV, C-reactive protein in serum is superior to lactate dehydrogenase. *British journal of cancer* 2004; 91: 699–702
- 187 Garen A, Levinthal C. A fine-structure genetic and chemical study of the enzyme alkaline phosphatase of *E. coli*. I. Purification and characterization of alkaline phosphatase. *Biochimica et biophysica acta* 1960; 38: 470–483
- 188 Thomas L (Hrsg). Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. Frankfurt / Main: TH-Books Verl.-Ges., 2008; 7. Aufl.
- 189 Bogenrieder T, Herlyn M. Axis of evil: molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene* 2003; 22: 6524–6536
- 190 Jeanes A, Gottardi CJ, Yap AS. Cadherins and cancer: how does cadherin dysfunction promote tumor progression? *Oncogene* 2008; 27: 6920–6929
- 191 Geiger TR, Peeper DS. Metastasis mechanisms. *Biochimica et biophysica acta* 2009; 1796: 293–308
- 192 Dalgleish AG, O'Byrne K. Inflammation and cancer: the role of the immune response and angiogenesis. *Cancer treatment and research* 2006; 130: 1–38
- 193 Schäfer M, Werner S. Cancer as an overheating wound: an old hypothesis revisited. *Nature reviews. Molecular*

- cell biology 2008; 9: 628–638
- 194 Heidland A, Klassen A, Rutkowski P, Bahner U. The contribution of Rudolf Virchow to the concept of inflammation: what is still of importance? *Journal of nephrology* 2006; 19 Suppl 10: S102-9
- 195 Sethi G, Sung B, Aggarwal BB. TNF: a master switch for inflammation to cancer. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* 2008; 13: 5094–5107
- 196 Wang C, Sun C. C-reactive Protein and Malignancy: Clinico-pathological Association and Therapeutic Implication. *Chang Gung medical journal* 2009; 32: 471–482
- 197 Compton C. Getting to personalized cancer medicine: taking out the garbage. *Cancer* 2007; 110: 1641–1643
- 198 Sekulic A, Haluska P, Miller AJ, Genebriera Lamo J de, Ejadi S, Pulido JS, Salomao DR, Thorland EC, Vile RG, Swanson DL, Pockaj BA, Laman SD, Pittelkow MR, Markovic SN. Malignant melanoma in the 21st century: the emerging molecular landscape. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic* 2008; 83: 825–846
- 199 Hayden EC. Personalized cancer therapy gets closer. *Nature* 2009; 458: 131–132
- 200 Nordlund JJ. The lives of pigment cells. *Dermatologic clinics* 1986; 4: 407–418
- 201 Huszar D, Sharpe A, Hashmi S, Bouchard B, Houghton A, Jaenisch R. Generation of pigmented stripes in albino mice by retroviral marking of neural crest melanoblasts. *Development (Cambridge, England)* 1991; 113: 653–660
- 202 Hu D, Simon JD, Sarna T. Role of ocular melanin in ophthalmic physiology and pathology. *Photochemistry and photobiology* 2008; 84: 639–644
- 203 de la Monte SM de, Moore GW, Hutchins GM. Patterned distribution of metastases from malignant melanoma in humans. *Cancer research* 1983; 43: 3427–3433
- 204 Streilein JW, Alard P, Niizeki H. A new concept of skin-associated lymphoid tissue (SALT): UVB light impaired cutaneous immunity reveals a prominent role for cutaneous nerves. *The Keio journal of medicine* 1999; 48: 22–27
- 205 Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases (stage III). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1983; 1: 126–134
- 206 Layer G, Kaick Gv, Delorme S, Layer-van Kaick-Delorme. *Gastrointestinum, Urogenitaltrakt, Retroperitoneum. 124 Tabellen.* Berlin: Springer, 2008
- 207 Remmele W (Hrsg). *Verdauungstrakt. Mit 146 Tabellen.* Pathologie; 2. Berlin: Springer, 1996; 2., neubearb. Aufl.
- 208 Haber MH. *Differential diagnosis in surgical pathology.* Philadelphia, Pa.: W.B. Saunders, 2002
- 209 Cruveilhier J. *Anatomie Pathologique du Corps Humain. ou, Descriptions, avec Figures Lithographiées et Coloriées, des Diverses Altérations Morbides dont le Corps Humain est Susceptible.* Paris: J. B. Baillière, 1829-1842
- 210 Denkler K, Johnson J. A lost piece of melanoma history. *Plastic and reconstructive surgery* 1999; 104: 2149–2153
- 211 Rebecca VW, Sondak VK, Smalley KSM. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. *Melanoma research* 2012; 22: 114–122
- 212 Selby HM, Sherman RS, Pack GT. A roentgen study of bone metastases from melanoma. *Radiology* 1956; 67: 224–228
- 213 Urteaga O, Pack GT. On the antiquity of melanoma. *Cancer* 1966; 19: 607–610
- 214 Manfred Reitz. *Hautkrebs bei alten Hochkulturen.* In: Jung EG (Hrsg). *Kleine Kulturgeschichte der Haut.* Darmstadt: Steinkopff, 2007: 78–83
- 215 Sharpless SM, Das Gupta TK. Surgery for metastatic melanoma. *Seminars in surgical oncology* 1998; 14: 311–318
- 216 Gutman H, Hess KR, Kokotsakis JA, Ross MI, Guinee VF, Balch CM. Surgery for abdominal metastases of cutaneous melanoma. *World journal of surgery* 2001; 25: 750–758
- 217 Dirschmid K, Scheiden R, Stoss F. Metastatic linitis plastica of the stomach. *Medizinische Klinik (Munich, Germany : 1983)* 1988; 83: 71–73
- 218 Khadra MH, Thompson JF, Milton GW, McCarthy WH. The justification for surgical treatment of metastatic melanoma of the gastrointestinal tract. *Surgery, gynecology & obstetrics* 1990; 171: 413–416
- 219 Oda, Kondo H, Yamao T, Saito D, Ono H, Gotoda T, Yamaguchi H, Yoshida S, Shimoda T. Metastatic tumors to the stomach: analysis of 54 patients diagnosed at endoscopy and 347 autopsy cases. *Endoscopy* 2001; 33: 507–510
- 220 Blecker D, Abraham S, Furth EE, Kochman ML. Melanoma in the gastrointestinal tract. *The American journal of gastroenterology* 1999; 94: 3427–3433
- 221 Wilson BG, Anderson JR. Malignant melanoma involving the small bowel. *Postgraduate medical journal* 1986; 62: 355–357
- 222 Sachs DL, Lowe L, Chang AE, Carson E, Johnson TM. Do primary small intestinal melanomas exist? Report of a case. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999; 41: 1042–1044
- 223 Schuchter LM, Green R, Fraker D. Primary and metastatic diseases in malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Current opinion in oncology* 2000; 12: 181–185
- 224 Spier J, Wood EC. Metastatic Melanocarcinoma Involving the Small Intestine and Brain. *New England Journal of Medicine* 1947; 236: 824–828
- 225 Krausz MM, Ariel I, Behar AJ. Primary malignant melanoma of the small intestine and the APUD cell concept.

- Journal of surgical oncology 1978; 10: 283–288
- 226 Kawashima A, Fishman EK, Kuhlman JE, Schuchter LM. CT of malignant melanoma: patterns of small bowel and mesenteric involvement. *J Comput Assist Tomogr.* 1991; 15: 570–574
- 227 McDermott VG, Low VH, Keogan MT, Lawrence JA, Paulson EK. Malignant melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *AJR. American journal of roentgenology* 1996; 166: 809–813
- 228 Klausner JM, Skornick Y, Lelcuk S, Baratz M, Merhav A. Acute complications of metastatic melanoma to the gastrointestinal tract. *The British journal of surgery* 1982; 69: 195–196
- 229 Strobel K. Dünndarminvagination bei intestinal metastasierendem malignen Melanom. *RöFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 2001; 173: 768–769
- 230 Bulkley GB, Cohen MH, Banks PM et al. Long-term spontaneous regression of malignant melanoma with visceral metastases. Report of a case with immunologic profile. *Cancer* 1975; 36: 485–494
- 231 Sroujeh AS. Spontaneous regression of intestinal malignant melanoma from an occult primary site. *Cancer* 1988; 62: 1247–1250
- 232 Meyers MA. The small bowel: normal and pathological anatomy. In: Meyers MA, Baker SR (Hrsg). *Dynamic radiology of the abdomen. Normal and pathologic anatomy.* 5. ed. New York: Springer, 2000: 635–643
- 233 Kim SY, Kim KW, Kim AY et al. Bloodborne metastatic tumors to the gastrointestinal tract: CT findings with clinicopathologic correlation. *AJR. American journal of roentgenology* 2006; 186: 1618–1626
- 234 Bosserhoff AK, Golob M, Buettner R, Landthaler M, Hein R. MIA ("melanoma inhibitory activity"). Biological functions and clinical relevance in malignant melanoma. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 1998; 49: 762–769
- 235 Winklmeier A, Contreras-Shannon V, Arndt S, Melle C, Bosserhoff A. Cadherin-7 interacts with melanoma inhibitory activity protein and negatively modulates melanoma cell migration. *Cancer science* 2009; 100: 261–268
- 236 Murakami T, Cardones AR, Hwang ST. Chemokine receptors and melanoma metastasis. *Journal of dermatological science* 2004; 36: 71–78
- 237 Ben-Baruch A. Organ selectivity in metastasis: regulation by chemokines and their receptors. *Clinical & experimental metastasis* 2008; 25: 345–356
- 238 Zabel BA, Agace WW, Campbell JJ et al. Human G protein-coupled receptor GPR-9-6/CC chemokine receptor 9 is selectively expressed on intestinal homing T lymphocytes, mucosal lymphocytes, and thymocytes and is required for thymus-expressed chemokine-mediated chemotaxis. *The Journal of experimental medicine* 1999; 190: 1241–1256
- 239 Zaballos A, Gutiérrez J, Varona R, Ardavin C, Márquez G. Cutting edge: identification of the orphan chemokine receptor GPR-9-6 as CCR9, the receptor for the chemokine TECK. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 1999; 162: 5671–5675
- 240 Youn BS, Kim CH, Smith FO, Broxmeyer HE. TECK, an efficacious chemoattractant for human thymocytes, uses GPR-9-6/CCR9 as a specific receptor. *Blood* 1999; 94: 2533–2536
- 241 Papadakis KA, Prehn J, Moreno ST et al. CCR9-positive lymphocytes and thymus-expressed chemokine distinguish small bowel from colonic Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 246–254
- 242 Richmond A. CCR9 homes metastatic melanoma cells to the small bowel. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2008; 14: 621–623
- 243 Vicari AP, Figueroa DJ, Hedrick JA et al. TECK: a novel CC chemokine specifically expressed by thymic dendritic cells and potentially involved in T cell development. *Immunity* 1997; 7: 291–301
- 244 Mora JR, Bono MR, Manjunath N, Weninger W, Cavanagh LL, Roseblatt M, Andrian UH von. Selective imprinting of gut-homing T cells by Peyer's patch dendritic cells. *Nature* 2003; 424: 88–93
- 245 Letsch A, Keilholz U, Schadendorf D et al. Functional CCR9 expression is associated with small intestinal metastasis. *The Journal of investigative dermatology* 2004; 122: 685–690
- 246 Hwang ST. Chemokine receptors in melanoma: CCR9 has a potential role in metastasis to the small bowel. *The Journal of investigative dermatology* 2004; 122: xiv
- 247 Vassiliadou N, Tucker L, Anderson DJ. Progesterone-induced inhibition of chemokine receptor expression on peripheral blood mononuclear cells correlates with reduced HIV-1 infectability in vitro. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 1999; 162: 7510–7518
- 248 Schioppa T, Uranchimeg B, Sacconi A et al. Regulation of the chemokine receptor CXCR4 by hypoxia. *The Journal of experimental medicine* 2003; 198: 1391–1402
- 249 Bosco MC, Reffo G, Puppo M, Varesio L. Hypoxia inhibits the expression of the CCR5 chemokine receptor in macrophages. *Cellular immunology* 2004; 228: 1–7
- 250 Matteucci E, Locati M, Desiderio MA. Hepatocyte growth factor enhances CXCR4 expression favoring breast cancer cell invasiveness. *Experimental cell research* 2005; 310: 176–185
- 251 Mori T, Kim J, Yamano T et al. Epigenetic up-regulation of C-C chemokine receptor 7 and C-X-C chemokine receptor 4 expression in melanoma cells. *Cancer research* 2005; 65: 1800–1807
- 252 Kubarek Ł, Jagodzinski PP. Epigenetic up-regulation of CXCR4 and CXCL12 expression by 17 beta-estradiol and tamoxifen is associated with formation of DNA methyltransferase 3B4 splice variant in Ishikawa endometrial adenocarcinoma cells. *FEBS letters* 2007; 581: 1441–1448

- 253 Ward SG, Bacon K, Westwick J. Chemokines and T lymphocytes: more than an attraction. *Immunity* 1998; 9: 1–11
- 254 Andrian UH von, Mackay CR. T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *The New England journal of medicine* 2000; 343: 1020–1034
- 255 Uehara S, Song K, Farber JM, Love PE. Characterization of CCR9 expression and CCL25/thymus-expressed chemokine responsiveness during T cell development: CD3(high)CD69+ thymocytes and gammadeltaTCR+ thymocytes preferentially respond to CCL25. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 2002; 168: 134–142
- 256 Kunkel EJ, Campbell JJ, Haraldsen G, Pan J, Boisvert J, Roberts AI, Ebert EC, Vierra MA, Goodman SB, Genovese MC, Wardlaw AJ, Greenberg HB, Parker CM, Butcher EC, Andrew DP et al. Lymphocyte CC chemokine receptor 9 and epithelial thymus-expressed chemokine (TECK) expression distinguish the small intestinal immune compartment: Epithelial expression of tissue-specific chemokines as an organizing principle in regional immunity. *The Journal of experimental medicine* 2000; 192: 761–768
- 257 Svensson M, Marsal J, Ericsson A, Carramolino L, Brodén T, Márquez G, Agace WW. CCL25 mediates the localization of recently activated CD8alpha-beta(+) lymphocytes to the small-intestinal mucosa. *The Journal of clinical investigation* 2002; 110: 1113–1121
- 258 Kunkel EJ, Campbell DJ, Butcher EC. Chemokines in lymphocyte trafficking and intestinal immunity. *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994)* 2003; 10: 313–323
- 259 Papadakis KA, Landers C, Prehn J et al. CC chemokine receptor 9 expression defines a subset of peripheral blood lymphocytes with mucosal T cell phenotype and Th1 or T-regulatory 1 cytokine profile. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 2003; 171: 159–165
- 260 Murphy PM, Charo IF, Hills R et al. Chemokine receptors: CCR9. IUPHAR database (IUPHAR-DB). <http://www.iuphar-db.org/GPCR/ReceptorDisplayForward?receptorID=2236>
- 261 Papadakis KA, Prehn J, Nelson V, Cheng L, Binder SW, Ponath PD, Andrew DP, Targan SR. The role of thymus-expressed chemokine and its receptor CCR9 on lymphocytes in the regional specialization of the mucosal immune system. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 2000; 165: 5069–5076
- 262 Onai N, Kitabatake M, Zhang Y, Ishikawa H, Ishikawa S, Matsushima K. Pivotal role of CCL25 (TECK)-CCR9 in the formation of gut cryptopatches and consequent appearance of intestinal intraepithelial T lymphocytes. *International immunology* 2002; 14: 687–694
- 263 Amersi FF, Terando AM, Goto Y, Scolyer RA, Thompson JF, Tran AN, Faries MB, Morton DL, Hoon DSB. Activation of CCR9/CCL25 in cutaneous melanoma mediates preferential metastasis to the small intestine. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2008; 14: 638–645
- 264 Gupta S, Gupta S. Primary tumors of the small bowel: A clinicopathological study of 58 cases. *Journal of surgical oncology* 1982; 20: 161–167
- 265 Martin LF, Max MH, Richardson JD, Peterson GH. Small bowel tumors: a continuing challenge. *Southern medical journal* 1980; 73: 981–985
- 266 Niv E, Elis A, Zissin R, Naftali T, Novis B, Lishner M. Iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms—a prospective study. *Family practice* 2005; 22: 58–61
- 267 Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 7-1999. A 50-year-old woman with severe diarrhea during radiation treatment for resected metastatic melanoma. *The New England journal of medicine* 1999; 340: 789–796
- 268 Gutman M, Klausner JM, Inbar M et al. Surgical approach to malignant melanoma in the gastrointestinal tract. *Journal of surgical oncology* 1987; 36: 17–20
- 269 Posner MC, American Cancer Society (Hrsg). *Cancer of the upper gastrointestinal tract. Atlas of clinical oncology.* Hamilton Ont. u.a.: Decker, 2002
- 270 Karmiris K, Roussomoustakaki M, Tzardi M et al. Ileal malignant melanoma causing intussusception: report of a case. *Surgery today* 2007; 37: 506–509
- 271 Weickert U. 2.7 Mittlere gastrointestinale Blutung. In: Riemann JF, Adam B (Hrsg). *Gastroenterologie. Das Referenzwerk für Klinik und Praxis.* Stuttgart: Thieme, 2008: 76–81
- 272 Koop I. *Gastroenterologie compact. Alles für Klinik und Praxis.* Stuttgart: Thieme, 2013; 3., vollst. überarb. u. aktualis. Aufl
- 273 Lewis BS. Kapitel 38: Erkrankungen des Duodenums und des Dünndarms. In: Classen M, Axon ATR (Hrsg). *Gastroenterologische Endoskopie. Das Referenzwerk zur endoskopischen Diagnostik und Therapie.* Stuttgart: Thieme, 2004: 504–518
- 274 Lewis BS, Kombluth A, Wayne JD. Small bowel tumours: yield of enteroscopy. *Gut* 1991; 32: 763–765
- 275 McQuaid KR. Chapter 14 - Alimentary Tract. In: McPhee SJ, Papadakis MA, Tierney LM (Hrsg). *Current medical diagnosis & treatment* 2007. 46th ed. New York: McGraw-Hill. Medical Publishing Division, 2007: 548–663
- 276 Forbes CD, Jackson WF, Schneider S (Hrsg). *Farbatlas Innere Medizin.* München: Elsevier Urban & Fischer, 2008; 1. Aufl.
- 277 Hill GJ, Kremenz ET, Hill HZ. Dimethyl triazeno imidazole carboxamide and combination therapy for melanoma. IV. Late results after complete response to chemotherapy (Central Oncology Group protocols 7130, 7131, and 7131A). *Cancer* 1984; 53: 1299–1305
- 278 Rosenberg SA, Yang JC, Topalian SL et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or

- renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1994; 271: 907–913
- 279 Middleton M, Hauschild A, Thomson D et al. Results of a multicenter randomized study to evaluate the safety and efficacy of combined immunotherapy with interleukin-2, interferon- α 2b and histamine dihydrochloride versus dacarbazine in patients with stage IV melanoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2007; 18: 1691–1697
- 280 Eggermont AMM. Advances in systemic treatment of melanoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010; 21 Suppl 7: vii339-44
- 281 Goodman PL, Karakousis CP. Symptomatic gastrointestinal metastases from malignant melanoma. *Cancer* 1981; 48: 1058–1059
- 282 Tsilimparis N, Menenakos C, Rogalla P, Braumann C, Hartmann J. Malignant melanoma metastasis as a cause of small-bowel perforation. *Onkologie* 2009; 32: 356–358
- 283 Gatsoulis N, Roukounakis N, Kafetzis I, Gasteratos S, Mavrakis G. Small bowel intussusception due to metastatic malignant melanoma. A case report. *Techniques in coloproctology* 2004; 8 Suppl 1: s141-3
- 284 Liang KV, Sanderson SO, Nowakowski GS, Arora AS. Metastatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic* 2006; 81: 511–516
- 285 Lens M, Bataille V, Krivokapic Z. Melanoma of the small intestine. *The lancet oncology* 2009; 10: 516–521
- 286 Ricaniadis N, Konstadoulakis MM, Walsh D, Karakousis CP. Gastrointestinal metastases from malignant melanoma. *Surgical oncology* 1995; 4: 105–110
- 287 Ollila DW, Hsueh EC, Stern SL, Morton DL. Metastasectomy for recurrent stage IV melanoma. *Journal of surgical oncology* 1999; 71: 209–213
- 288 Ollila DW. Complete metastasectomy in patients with stage IV metastatic melanoma. *The lancet oncology* 2006; 7: 919–924
- 289 Hao XS, Li Q, Chen H. Small bowel metastases of malignant melanoma: palliative effect of surgical resection. *Japanese journal of clinical oncology* 1999; 29: 442–444
- 290 Wasif N, Bagaria SP, Ray P, Morton DL. Does metastasectomy improve survival in patients with stage IV melanoma? a cancer registry analysis of outcomes. *Journal of surgical oncology* 2011; 104: 111–115
- 291 Taft L, Dale PS, Wanek LA et al. Resection and adjuvant immunotherapy for melanoma metastatic to the lung and thorax. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1995; 110: 119-28; discussion 129
- 292 The International Registry of Lung Metastases, Writing Committee, Pastorino U, Buysse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, McCormack P, Pass H, Putnam JB. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1997; 113: 37–49
- 293 Petersen RP, Hanish SI, Haney JC et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2007; 133: 104–110
- 294 Feun LG, Gutterman J, Burgess MA et al. The natural history of resectable metastatic melanoma (Stage IVA melanoma). *Cancer* 1982; 50: 1656–1663
- 295 Karakousis CP, Velez A, Driscoll DL, Takita H. Metastasectomy in malignant melanoma. *Surgery* 1994; 115: 295–302
- 296 Caputy GG, Donohue JH, Goellner JR, Weaver AL. Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract. Results of surgical management. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 1991; 126: 1353–1358
- 297 Capizzi PJ, Donohue JH. Metastatic melanoma of the gastrointestinal tract: a review of the literature. *Comprehensive therapy* 1994; 20: 20–23
- 298 Wong LS, Boughli I, Odogwu S, Roberts PN. Metastatic melanoma of the small bowel as a cause of occult intestinal bleeding. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh* 1999; 44: 341–343
- 299 Marin M, Vlad L, Grigorescu M, Spârchez Z, Dumitra D, Muti L. Metastasis of malignant melanoma in the small intestine. A case report. *Romanian journal of gastroenterology* 2002; 11: 53–56
- 300 Wade TP, Goodwin MN, Countryman DM, Johnson FE. Small bowel melanoma: extended survival with surgical management. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 1995; 21: 90–91
- 301 Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. Deutsche Leitlinie Malignes Melanom 2005 (18.07.2009)
- 302 Garbe C, Schadendorf D, Stolz W et al. Deutsche Kurzleitlinie Malignes Melanom 2008 (18.07.2009)
- 303 Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M et al. Evidence-based and interdisciplinary consensus-based German guidelines: systemic medical treatment of melanoma in the adjuvant and palliative setting. *Melanoma research* 2008; 18: 152–160
- 304 Renz H. *Praktische Labordiagnostik. Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie.* Berlin: de Gruyter, 2009
- 305 Meyer T, Merkel S, Goehl J, Hohenberger W. Surgical therapy for distant metastases of malignant melanoma. *Cancer* 2000; 89: 1983–1991
- 306 Wood TF, DiFronzo LA, Rose DM et al. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal

- organs improve survival? *Annals of surgical oncology* 2001; 8: 658–662
- 307 Lasithiotakis KG, Leiter U, Eigentler T et al. Improvement of overall survival of patients with cutaneous melanoma in Germany, 1976-2001: which factors contributed? *Cancer* 2007; 109: 1174–1182
- 308 Branum GD, Seigler HF. Role of surgical intervention in the management of intestinal metastases from malignant melanoma. *American journal of surgery* 1991; 162: 428–431
- 309 Berger AC, Buell JF, Venzon D, Baker AR, Libutti SK. Management of symptomatic malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Annals of surgical oncology* 1999; 6: 155–160
- 310 Tessier DJ, McConnell EJ, Young-Fadok T, Wolff BG. Melanoma metastatic to the colon: case series and review of the literature with outcome analysis. *Diseases of the colon and rectum* 2003; 46: 441–447
- 311 Garbe C, Leiter U, Ellwanger U, Blaheta H, Meier F, Rassner G, Schittek B. Diagnostic value and prognostic significance of protein S-100beta, melanoma-inhibitory activity, and tyrosinase/MART-1 reverse transcription-polymerase chain reaction in the follow-up of high-risk melanoma patients. *Cancer* 2003; 97: 1737–1745
- 312 Krähn G, Kaskel P, Sander S, Waizenhöfer PJ, Wortmann S, Leiter U, Peter RU. S100 beta is a more reliable tumor marker in peripheral blood for patients with newly occurred melanoma metastases compared with MIA, albumin and lactate-dehydrogenase. *Anticancer research* 2001; 21: 1311–1316
- 313 Jürgensen A, Holzapfel U, Hein R, Stolz W, Buettner R, Bosserhoff A. Comparison of two prognostic markers for malignant melanoma: MIA and S100 beta. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2001; 22: 54–58
- 314 Faries M, Gupta R, Ye X, Lee C, Yee R, Leopoldo Z, Elashoff D, Morton D. A comparison of three tumor markers (MIA, TA90IC, S100B) in stage III melanoma patients. *Annals of Surgical Oncology* 2004; 11: S51-S51
- 315 Faries MB, Gupta RK, Ye X et al. A Comparison of 3 tumor markers (MIA, TA90IC, S100B) in stage III melanoma patients. *Cancer investigation* 2007; 25: 285–293
- 316 Kelley MC, Jones RC, Gupta RK et al. Tumor-associated antigen TA-90 immune complex assay predicts subclinical metastasis and survival for patients with early stage melanoma. *Cancer* 1998; 83: 1355–1361
- 317 Ledda F, Bravo AI, Adris S, Bover L, Mordoh J, Podhajcer OL. The expression of the secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) is associated with the neoplastic progression of human melanoma. *The Journal of investigative dermatology* 1997; 108: 210–214
- 318 Ikuta Y, Nakatsura T, Kageshita T et al. Highly sensitive detection of melanoma at an early stage based on the increased serum secreted protein acidic and rich in cysteine and glypican-3 levels. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2005; 11: 8079–8088
- 319 Hein R, Bosserhoff A, Ring J. Tumormarker beim malignen Melanom. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: 943–948
- 320 Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Current oncology reports* 2002; 4: 250–255
- 321 Rockey DC, Auslander A, Greenberg PD. Detection of upper gastrointestinal blood with fecal occult blood tests. *The American journal of gastroenterology* 1999; 94: 344–350
- 322 Vogel T, Driemel C, Hauser A et al. Vergleich verschiedener Stuhltests zur Detektion von Neoplasien des Kolon. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2005; 130: 872–877
- 323 Chen L, Yen AM, Chiu SY, Liao C, Chen H. Baseline faecal occult blood concentration as a predictor of incident colorectal neoplasia: longitudinal follow-up of a Taiwanese population-based colorectal cancer screening cohort. *The Lancet Oncology* 2011; 12: 551–558
- 324 Loitsch SM, Shastri Y, Stein J. Stool test for colorectal cancer screening--it's time to move! *Clinical laboratory* 2008; 54: 473–484
- 325 van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135: 82–90
- 326 Grazzini G, Visioli CB, Zorzi M et al. Immunochemical faecal occult blood test: number of samples and positivity cutoff. What is the best strategy for colorectal cancer screening? *British journal of cancer* 2009; 100: 259–265
- 327 Molina R, Navarro J, Filella X, Castel T, Ballesta AM. S-100 protein serum levels in patients with benign and malignant diseases: false-positive results related to liver and renal function. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2002; 23: 39–44
- 328 Tronnier, Missler, Grotrian, Kock. Does ultraviolet radiation exposure influence S100beta protein plasma levels? *British Journal of Dermatology* 1998; 138: 1098–1100
- 329 Marks V. False-positive immunoassay results: a multicenter survey of erroneous immunoassay results from assays of 74 analytes in 10 donors from 66 laboratories in seven countries. *Clinical chemistry* 2002; 48: 2008–2016
- 330 Panagiotou I, Brountzos EN, Bafaloukos D, Stoupis C, Brestas P, Kelekis DA. Malignant melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Melanoma research* 2002; 12: 169–173
- 331 Postgate A, Despott E, Burling D et al. Significant small-bowel lesions detected by alternative diagnostic modalities after negative capsule endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy* 2008; 68: 1209–1214
- 332 Caspari R, Falkenhausen M von, Krautmacher C, Schild H, Heller J, Sauerbruch T. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers' syndrome. *Endoscopy* 2004; 36: 1054–1059

- 333 Chong AKH, Chin BWK, Meredith CG. Clinically significant small-bowel pathology identified by double-balloon enteroscopy but missed by capsule endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy* 2006; 64: 445–449
- 334 Ross A, Mehdizadeh S, Tokar J et al. Double Balloon Enteroscopy Detects Small Bowel Mass Lesions Missed by Capsule Endoscopy. *Digestive Diseases and Sciences* 2008; 53: 2140–2143
- 335 Adamek HE, Lauenstein TC, Riemann JF. MRT in der Gastroenterologie. MRT und bildgebende Differenzialdiagnose; 29 Tabellen. Stuttgart: Thieme, 2010
- 336 Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochemical pharmacology* 2006; 72: 1605–1621
- 337 Jankowski J (Hrsg). *Inflammation and gastrointestinal cancers*. Heidelberg [u.a.]: Springer, 2011
- 338 ChemoCentryx I. A Phase II Study of CCX282-B in Patients With Celiac Disease. *ClinicalTrials.gov*. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/related?term=CCX282&rank=1>
- 339 Nishimura M, Kuboi Y, Muramoto K et al. Chemokines as novel therapeutic targets for inflammatory bowel disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2009; 1173: 350–356
- 340 Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2005; 19: 176–194
- 341 Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T. Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society* 2006; 57 Suppl 5: 51–66
- 342 Slominski A, Pruski D. Melatonin inhibits proliferation and melanogenesis in rodent melanoma cells. *Experimental cell research* 1993; 206: 189–194
- 343 Slominski A, Pisarchik A, Zbytek B, Tobin DJ et al. Functional activity of serotonergic and melatonergic systems expressed in the skin. *Journal of cellular physiology* 2003; 196: 144–153
- 344 Warner-Schmidt JL, Flajolet M, Maller A, Chen EY et al. Role of p11 in cellular and behavioral effects of 5-HT4 receptor stimulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2009; 29: 1937–1946
- 345 Hegde SS, Eglen RM. Peripheral 5-HT4 receptors. *The FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 1996; 10: 1398–1407
- 346 Azmitia EC, Dolan K, Whitaker-Azmitia PM. S-100B but not NGF, EGF, insulin or calmodulin is a CNS serotonergic growth factor. *Brain research* 1990; 516: 354–356
- 347 Whitaker-Azmitia PM, Murphy R, Azmitia EC. Stimulation of astroglial 5-HT1A receptors releases the serotonergic growth factor, protein S-100, and alters astroglial morphology. *Brain research* 1990; 528: 155–158
- 348 Whitaker-Azmitia PM, Azmitia EC. Autoregulation of fetal serotonergic neuronal development: role of high affinity serotonin receptors. *Neuroscience letters* 1986; 67: 307–312
- 349 Ueda S, Kokotos Leonardi ET, Bell J, Azmitia EC. Serotonergic sprouting into transplanted C-6 gliomas is blocked by S-100 beta antisense gene. *Brain research. Molecular brain research* 1995; 29: 365–368
- 350 Whitaker-Azmitia PM. Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain research bulletin* 2001; 56: 479–485
- 351 Boehme SA, Lio FM, Sikora L, Pandit TS et al. Cutting edge: serotonin is a chemotactic factor for eosinophils and functions additively with eotaxin. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 2004; 173: 3599–3603
- 352 Kushnir-Sukhov NM, Gilfillan AM, Coleman JW, Brown JM et al. 5-hydroxytryptamine induces mast cell adhesion and migration. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 2006; 177: 6422–6432
- 353 O'Connell PJ, Wang X, Leon-Ponte M, Griffiths C et al. A novel form of immune signaling revealed by transmission of the inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells. *Blood* 2006; 107: 1010–1017
- 354 León-Ponte M, Ahern GP, O'Connell PJ. Serotonin provides an accessory signal to enhance T-cell activation by signaling through the 5-HT7 receptor. *Blood* 2007; 109: 3139–3146
- 355 Barter R, Pearse AG. Detection of 5-hydroxytryptamine in mammalian enterochromaffin cells. *Nature* 1953; 172: 810
- 356 Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin. *Annual review of medicine* 2009; 60: 355–366
- 357 Bubenik GA. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society* 2008; 59 Suppl 2: 33–51
- 358 Yang J, Su Y, Richmond A. Antioxidants tiron and N-acetyl-L-cysteine differentially mediate apoptosis in melanoma cells via a reactive oxygen species-independent NF-kappaB pathway. *Free radical biology & medicine* 2007; 42: 1369–1380
- 359 Fritsch P. *Dermatologie, Venerologie. Grundlagen - Klinik - Atlas; mit 268 Tabellen*. Berlin: Springer, 2004; 2. Aufl.
- 360 Albert JG, Fechner M, Fiedler E, Voderholzer W, Lochs H, Trefzer U, Sterry W, Vay S, Stremmel W, Enk A, Marsch WCh, Fleig WE, Helmbold P. Algorithm for detection of small-bowel metastasis in malignant melanoma of the skin. *Endoscopy* 2011; 43: 490–498
- 361 Albert JG, Helmbold P, Fechner M, Fiedler E, Voderholzer W, Marsch WCh, Lochs H, Sterry W, Vay S, Stremmel W, Dollinger MM. Clinical Diagnosis of Small Bowel Metastasis in Malignant Melanoma. *Gastrointestinal Endoscopy* 2008; 67: AB264-AB265

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema PillCam® SB von GIVEN® Imaging, Ltd.....	9
Abbildung 2: PillCam® SB - Empfangseinheit, GIVEN® DataRecorder, Empfangssensoren, Gürteltasche....	9
Abbildung 3: PillCam® SB - Software RAPID® Reader.....	9
Abbildung 4: Nachweis von Melanommetastasen im Dünndarm durch die Kapselendoskopie.....	9
Abbildung 5: Häufigkeit der Tumorstadien und Fallzahlen nach Patientenalter.....	37
Abbildung 6: Fälle je Tumorstadium und Geschlecht.....	37
Abbildung 7: Flussdiagramm über Studienablauf und -ergebnisse.....	37
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Schätzer für das Überleben (A) und rezidivfreies Überleben (B) bei allen Patienten und Überleben in Kombination mit einem positiven FOBT. (C): FOBT-Ergebnis negativ vs. positiv, $p < 0,01$; (D): FOBT-Ergebnis negativ vs. positiv, $p < 0,01$	47
Abbildung 9: Vorschlag eines Screening-Modells zur Erfassung von Dünndarmmetastasen des malignen Melanoms.....	57
Abbildung 10: Eindringtiefe des malignen Melanoms in die Haut nach Breslow (mm) und Clark (Level I-V).....	76

Ich danke dem Krause & Pachernegg Verlag, Gablitz, Österreich, und den Artikel-Autoren Herrn OA Dr. Benedikt Blaha und Herrn Prim. Univ.-Doz. Dr. Michael Gschwantler, Wien, für die freundliche Genehmigung zum Abdruck der Abbildungen 1, 2 und 3 [97].

Ich danke dem Georg Thieme Verlag, Stuttgart, für die freundliche Erteilung der Lizenz zum Abdruck der Abbildungen 4 [360] und 10 [41].

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nachsorgeempfehlungen beim malignen Melanom.....	32
Tabelle 2: Detaillierte Angaben zu den einzelnen Patientendaten.....	38
Tabelle 3: Detaillierte Ergebnisse der 16 Patienten, bei denen Dünndarmmetastasen durch die Kapselendoskopie entdeckt wurden. Therapeutische Konsequenzen und Verlaufskontrolle.....	40
Tabelle 4: Multivariate Regressionsanalyse - Vorhersage des FOBT-Ergebnisses.....	41
Tabelle 5: Indikation, Ergebnisse, Nachweisrate und Konsequenzen der tatsächlich durchgeführten Kapselendoskopie (KE).....	42
Tabelle 6: Korrelation zwischen Laborwerten und dem Auftreten von Dünndarmmetastasen.....	43
Tabelle 7: Univariate Cox-Regressionsanalyse.....	44
Tabelle 8: Multivariate Cox-Regressionsanalyse unterschiedlicher Kovariaten.....	45
Tabelle 9: Multivariate Cox-Regressionsanalyse.....	46
Tabelle 10: Cox-Regressionsanalyse: Vorhersagestärke für das Versterben durch das FOBT-Ergebnis, gesondert ausgewertet für die Tumorstadien I/II und III/IV (AJCC).....	46
Tabelle 11: Fallserien, in denen über die chirurgische Resektion von Metastasen des malignen Melanoms im GIT berichtet wird.....	49
Tabelle 12: Univariate und multivariate Analysen von das Überleben nach chirurgischer GI-Resektion beeinflussenden Faktoren.....	51
Tabelle 13: Multivariate Cox-Regressionsanalyse: Prädiktoren für das Gesamtüberleben chirurgisch behandelter Patienten.....	53
Tabelle 14: Risikofaktoren der Entstehung des kutanen malignen Melanoms.....	76
Tabelle 15: Tumorinvasionslevel des primären kutanen malignen Melanoms nach Clark.....	76
Tabelle 16: Stadium I-IV nach AJCC 2002 und Prognose rate des malignen Melanoms.....	77
Tabelle 17: Stadium nach AJCC und 10-JÜR des malignen Melanoms.....	77
Tabelle 18: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2002).....	78
Tabelle 19: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2002).....	78
Tabelle 20: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2002).....	78

10 Anlagen

Tabelle 14: Risikofaktoren der Entstehung des kutanen malignen Melanoms

[Nach: Fritsch, P.: Dermatologie, Venerologie, 2. Aufl. 2004, Springer Verlag] [359]

Dispositionelle Faktoren:	<ul style="list-style-type: none"> - Fitzpatrick-Hauttypen 1 und 2 - ethnische Zugehörigkeit (Konstitution/Genetik) - Albinismus - DNA-Reparaturstörungen (z. B. Xeroderma pigmentosum) - positive Familienanamnese - weibliches Geschlecht
Erworbene Faktoren:	<ul style="list-style-type: none"> - schwere, intermittierende Sonnenbrände (insbesondere in der Kindheit u. Jugend) - höherer sozioökonomischer Status - Immundefizienz
Vorläuferläsionen:	- multiple "typische" NZN, "atypische" NZN, kongenitale NZN, LM

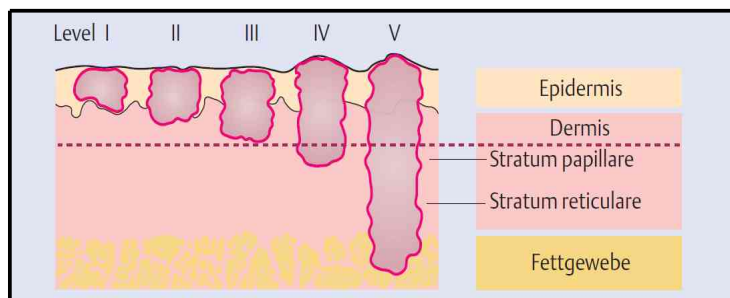


Abbildung 10: Eindringtiefe des malignen Melanoms in die Haut nach Breslow (mm) und Clark (Level I-V)

[Quelle: Moll, I. (Hrsg.in) (2005): Dermatologie (Duale Reihe), 6. komplett überarb. und erw. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 330 [41]. Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Verlags.]

[Die Messung der maximalen Tumoreindringtiefe nach Breslow erfolgt mittels Okularmikrometer. Gemessen wird von der Tumoroberfläche oder dem Stratum granulosum bis zur tiefsten Tumorzelle. Innerhalb der Hautanhangsgebilde hinabziehende Tumorzellanteile bleiben unberücksichtigt, da Epidermis und Anhangsgebilde als histogenetische Einheit gelten.]

Tabelle 15: Tumorinvasionslevel des primären kutanen malignen Melanoms nach Clark

[Nach: Clark et al. (1969): The Histogenesis and Biologic Behavior of Primary Human Malignant Melanomas of the Skin [45]]

Level I:	Tumorzellen infiltrieren ausschließlich Epidermis, Basalmembran intakt → in situ-Carcinom
Level II:	Tumorzellen durch Basalmembran bis in das Stratum papillare
Level III:	Tumorzellen im oberen Corium (gesamtes Stratum papillare) bis zur Grenzzone des Stratum reticulare
Level IV:	Tumorzellen im mittleren und unteren Corium
Level V:	Tumorzellen im subkutanen Fettgewebe

Tabelle 16: Stadium I-IV nach AJCC 2002 und Prognoserate des malignen Melanoms

[Nach: Balch, Buzaid et al. (2001): Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma [57]]

Stadium	TNM	Tumordicke (mm) Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)	Prognose (circa) %	
					5-JÜR	10-JÜR
0	Tis	Tumoren in situ	keine	keine	100	100
IA	T1a	≤ 1,00 mm (Breslow), ohne Ulzeration	keine	keine	95,3 ± 0,4*	87,9 ± 1,0
IB	T1b	≤ 1,00 mm, <u>mit</u> Ulzeration oder Clark-Level IV oder V	keine	keine	90,9 ± 1,0	83,1 ± 1,5
	T2a	1,01–2,00 mm, ohne Ulzeration	keine	keine	89,0 ± 0,7	79,2 ± 1,1
IIA	T2b	1,01–2,00 mm, <u>mit</u> Ulzeration	keine	keine	77,4 ± 1,7	64,4 ± 2,2
	T3a	2,01–4,00 mm, keine Ulzeration	keine	keine	78,7 ± 1,2	63,8 ± 1,7
IIB	T3b	2,01–4,00 mm, <u>mit</u> Ulzeration	keine	keine	63,0 ± 1,5	50,8 ± 1,7
	T4a	> 4,00 mm, ohne Ulzeration	keine	keine	67,4 ± 2,4	53,9 ± 3,3
IIC	T4b	> 4,00 mm, <u>mit</u> Ulzeration	keine	keine	45,1 ± 1,9	32,3 ± 2,1
IIIA	N1a	jede TD, ohne Ulzeration	1 Mikrometastase	keine	69,5 ± 3,7	63,0 ± 4,4
	N2a	jede TD, ohne Ulzeration	2-3 Mikrometastasen	keine	63,3 ± 5,6	56,9 ± 6,8
IIIB	N1a	jede TD, mit Ulzeration	1 Mikrometastase	keine	52,8 ± 4,1	37,8 ± 4,8
	N2a	jede TD, mit Ulzeration	2-3 Mikrometastasen	keine	49,6 ± 5,7	35,9 ± 7,2
	N1b	jede TD, ohne Ulzeration	1 <u>Makrometastase</u>	keine	59,0 ± 4,8	47,7 ± 5,8
	N2b	jede TD, ohne Ulzeration	2-3 Makrometastasen	keine	46,3 ± 5,5	39,2 ± 5,8
IIIC	N1b	jede TD <u>mit</u> Ulzeration	1 Makrometastase	keine	29,0 ± 5,1	24,4 ± 5,3
	N2b	jede TD mit Ulzeration	2-3 Makrometastasen	keine	24,0 ± 4,4	15,0 ± 3,9
	N3	jede TD, ± Ulzeration	4 oder mehr Mikro- o. Makrometastasen oder kapselüberschreitender LKbefall oder Satelliten- und/oder In-transit-Metastasen mit LKbefall	keine	26,7 ± 2,5	18,4 ± 2,5
IV	M1a	jede TD, ± Ulzeration	jede	Haut, subkutan	18,8 ± 3,0	15,7 ± 2,9
	M1b	jede TD, ± Ulzeration	jede	Lunge	6,7 ± 2,0	2,5 ± 1,5
	M1c	jede TD, ± Ulzeration	jede	andere viszeral	9,5 ± 1,1	6,0 ± 0,9

Legende: *: Standardabweichung; TD: Tumordicke. JÜR (Jahresüberlebensrate) auf Basis von 17600 Patienten

Tabelle 17: Stadium nach AJCC und 10-JÜR des malignen Melanoms

[Nach: Balch, Buzaid et al. (2001): Final Version of the American Joint Committee on Cancer Staging System for Cutaneous Melanoma [57]]

Stadium	Klinische Charakterisierung	10-JÜR (ca.)
Stadium I	Tumor ≤ 2,5 mm (Breslow), N0, M0	> 90 %
Stadium II	Tumor jeder Dicke, N0, M0	> 43 %
Stadium III	Tumor jeder Dicke, Lymphknotenbefall, M0	> 19 %
Stadium IV	Fernmetastasen (M1)	3 %

Tabelle 18: T-Klassifikation des Primärtumors beim malignen Melanom (AJCC 2002)

[Nach: Balch, Buzaid et al. (2003): New TNM Melanoma Staging System [58]]

T-Klassifikation	Tumordicke	Weitere prognostische Parameter
Tis		Melanoma in situ, keine Tumordinvasion
Tx	Keine Angaben	Fehlen einer Bestimmung der Tumordicke und/oder Ulzeration oder unbekannter Primärtumor
T1	≤ 1,0 mm	a: ohne Ulzeration, Clark-Level II-II b: mit Ulzeration oder Level IV oder V
T2	1,01-2,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T3	2,01-4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration
T4	> 4,0 mm	a: ohne Ulzeration b: mit Ulzeration

Tabelle 19: N-Klassifikation der regionären Lymphknoten beim malignen Melanom (AJCC 2002)

[Nach: Balch, Buzaid et al. (2003): New TNM Melanoma Staging System [58]]

N-Klassifikation	Zahl metastatisch befallener Lymphknoten	Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung
N1	1 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung
N2	2-3 LK	a: Mikrometastasierung b: Makrometastasierung c: In-transit-/Satelliten-Metastasen
N3	≥ 4 LK, Satelliten- oder In-transit-Metastasen	

Tabelle 20: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom (AJCC 2002)

[Nach: Balch, Buzaid et al. (2003): New TNM Melanoma Staging System [58]]

M-Klassifikation	Ort der Fernmetastasierung	LDH
M1a	Haut, Subkutan oder LK	Normal
M1b	Lunge	Normal
M1c	Alle anderen Organmetastasen Jede Art von Fernmetastasierung	Normal Erhöht

11 Thesen der Dissertation

- [1] Aus Autopsiedaten ist bekannt, dass sich bei an einem fernmetastasierten malignen Melanom Verstorbenen häufig gastrointestinale Metastasen finden lassen, diese sind überwiegend im Dünndarm lokalisiert. Melanommetastasen im Dünndarm sind die häufigsten dort lokalisierten hämatogenen Filiae. Insgesamt betrachtet sind etwa ein Drittel aller Dünndarmmetastasen Töchterschwülste eines malignen Melanoms.
- [2] Prognostische Daten zur tatsächlichen Häufigkeit und fundierte diagnostische Strategieempfehlungen zur Entdeckung von Dünndarmmetastasen hatten bislang gefehlt. Die hier angewandte Videokapselendoskopie des Dünndarms hatte sich dabei in anderen Fragestellungen den konventionell angewandten Screeningmethoden teilweise deutlich überlegen erwiesen.
- [3] Die **Diagnoserate von Dünndarmmetastasen** des kutanen malignen Melanoms mittels Kapselendoskopie lag bezogen auf Tumorstadium und FOBT-Ergebnis (FOBT = fäkaler Okkultbluttest) im Tumorstadium III (AJCC 2002) mit positivem FOBT-Ergebnis bei 14,3 %, im Tumorstadium IV mit negativem oder unklarem FOBT bei 23,8 % und **im Tumorstadium IV mit positivem FOBT bei 72,7 %**. In den initialen Tumorstadien I und II konnten keine (erwartungsgemäß) Dünndarmfiliae nachgewiesen werden.
- [4] Die **Medianwerte des Hämatokrits, des S100 β -Proteins** [lediglich in einem Studienzentrum (MLU Halle) erhoben] **sowie des Gesamt-LDH** waren **bei Patienten mit Dünndarmfiliae statistisch signifikant** unterschiedlich verglichen mit Patienten ohne Dünndarmfiliae.
- [5] Ein positives **FOBT-Ergebnis**, die **Tumordicke [nach Breslow] des Primums** sowie ein **hoher S100 β -Serumwert** sind unabhängige **Prognosefaktoren für das Vorhandensein von Dünndarmmetastasen**. [Der Einfluss der LDH-Serumaktivität wurde aufgrund der in diesem Punkt reduziert vorliegenden Daten für die Prognose nicht berücksichtigt.]
- [6] Nach logistischer Regressionsanalyse kann das **Stadium IV (AJCC 2002)** und ein **niedriger Hämatokrit** als **Vorhersagekriterium für das Auftreten von Dünndarmmetastasen** in der Zukunft angesehen werden. [Der Einfluss des FOBT wurde nicht als Vorhersagekriterium analysiert, da dieses Kriterium als „Marker“ verwendet wurde, in der Studiengruppe A überhaupt eine Kapselendoskopie durchzuführen.]

- [7] Das **Risiko zu versterben** wurde **vorhergesagt durch: Tumorstadium IV (AJCC 2002), positivem FOBT** und, eingeschränkt hinsichtlich der Signifikanz, der **Tumordicke des Primums** nach Breslow.
[Wird der Tumormarker S100 berücksichtigt, der nur in einem von drei Studienzentren erhoben wurde, so prognostizieren in diesem kleineren, weniger aussagekräftigen Patientenkollektiv S100 β -Protein, FOBT und die Tumordicke des Primums in der multivariaten Regression das Risiko zu versterben.]
- [8] Ein **positives FOBT-Ergebnis war in dieser Studie der stärkste negative Prediktor für das Überleben in den Tumorstadien III und IV.**
- [9] **Bei positivem Ergebnis des FOBT** [oder/und natürlich auch, falls andersartige Anhaltspunkte für eine intestinale Metastasierung vorliegen] ist eine **nachfolgende Videokapselendoskopie des Dünndarms im Tumorstadium III sinnvoll. Im Tumorstadium IV ist eine Videokapselendoskopie auch bei negativem FOBT-Ergebnis ratsam**, da hier trotzdem häufig Dünndarmmetastasen diagnostiziert werden können. Bei 4 von 14 (28,6 %) Patienten mit malignem Melanom im Stadium IV wurden durch die Videokapselendoskopie Dünndarmfiliae nachgewiesen, obwohl der zuvor durchgeführte FOBT negativ war.
[Vom neueren iFOBT (immunologischen Stuhlbluttest) werden, so haben andere Studien gezeigt, sensiblere und spezifischere Ergebnisse erwartet als vom in der Studie benutzten gFOBT (Guajak-basierter Stuhlbluttest). Hinsichtlich der oben gemachten Empfehlungen erscheint insbesondere im Tumorstadium III die Verwendung des iFOBT für die Reliabilität vorteilhaft.]
- [10] Die **Untersuchung mittels Videokapselendoskopie** ist, dies als Grundlage erwähnt, dann angebracht, **wenn im Falle der Diagnose von Dünndarmmetastasen** abhängig vom klinischen Befinden des Patienten **therapeutische Konsequenzen** unternommen werden können.

Lebenslauf

- Lebenslauf aus Datenschutzgründen gemäß "Allgemeinen Hinweisen zu den Promotionsordnungen der Medizinischen Fakultät der MLU Halle-Wittenberg vom 09.12.2008 und 08.12.2015" vom April 2016 in Verbindung mit Datenschutzgesetz Sachsen-Anhalt (DSG LSA) in der Fassung der Bekanntmachung vom 13.01.2016 entfernt. -

Eidesstattliche Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommene Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.2009).

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Halle (Saale), 03.05.2015

Martin Fechner

Erklärung zum Promotionsverfahren und zu früheren Promotionsversuchen

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle (Saale), 03.05.2015

Martin Fechner

Publikationen

Originalarbeit:

Albert J. G., Fechner M., Fiedler E., Voderholzer W., Lochs H., Trefzer U., Sterry W., Vay S., Stremmel W., Enk A., Marsch W. Ch., Fleig W. E., Helmbold P.: Algorithm for detection of small bowel metastasis in malignant melanoma of the skin [Endoscopy, Volume 6, Pages 490-498, June 2011] [360]

Poster:

Albert J. G., Helmbold P., Fechner M., Fiedler E., Voderholzer W., Marsch W. Ch., Lochs H., Sterry W., Vay S., Stremmel W., Dollinger M. M.: Clinical Diagnosis of Small Bowel Metastasis in Malignant Melanoma. Posterpräsentation auf der DDW (Digestive Disease Week) 2008, 17.-22. Mai 2008, San Diego, Kalifornien, U.S.A., [Abstract publiziert in: Gastrointestinal Endoscopy, Volume 67, Issue 5, Pages AB264-AB265, April 2008] [361]

Danksagung

Ich danke allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders danke ich meinem Dissertations-Betreuer, dem Initiator und Studienleiter der zugrunde liegenden Studie Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jörg G. Albert für seine hervorragende Arbeit und Betreuung über den gesamten Zeitraum der Dissertation hinweg. Durch seine beständige Motivation und Unterstützungen hat er über so manch schwierige Phase hinweggeholfen und das Gelingen dieser Arbeit überhaupt erst möglich gemacht.

Danken möchte ich zudem allen Mitarbeitern der Universitäts- und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, die mich im Rahmen der Rekrutierung, Untersuchung und Betreuung der Studienpatienten unterstützt haben. Besonders hervorzuheben sind dabei Herr Dr. med. Eckhard Fiedler und Frau Carmen Kupka, die mich im Rahmen ihrer Arbeit in der Ambulanz für Dermatologische Onkologie außerordentlich und in vielerlei Hinsicht hervorragend unterstützt und über eine lange Zeit begleitet haben.

Ich danke allen, die an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und der Charité - Universitätsmedizin Berlin Patienten in die Studie aufgenommen und untersucht haben, und dadurch auch für meine Arbeit wertvolle Beiträge geleistet haben. Hier sind namentlich zu nennen Herr Prof. Dr. med. Peter Helmbold in Heidelberg, der bereits als Oberarzt der Hautklinik der Martin-Luther-Universität Halle (Saale) die Studie sehr maßgeblich vorangetrieben und gestaltet hatte, sowie Frau Monika Bernburg in Berlin.

Dankbar bin ich den Mitarbeitern der Universitäts- und Poliklinik für Innere Medizin I der MLU, die mich unterstützt haben, auch logistisch durch die Bereitstellung eines Studien-Notebooks.

Meiner Familie möchte ich für die fortwährende ideelle und auch finanzielle Unterstützung, für Geduld und Zuspruch, nicht nur während der Anfertigung dieser Dissertation, sondern während meines gesamten Studiums liebevoll danken. Meinen Geschwistern, Gerd und Petra, danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Last, but not least gilt mein Dank allen Patienten, die bereit waren, sich durch ihre Teilnahme an der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie zu beteiligen.