

Aus der Klinik für Innere Medizin II
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Professor Dr. Jörn Schattenberg

**Etablierung und Evaluation von Algorithmen der künstlichen Intelligenz zur
Differenzierung von Koliden**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von: Helen Caroline Finkler

geb. am: 12.03.1999 in Saarbrücken

Tag der Promotion: 13.03.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Matthias Hannig

Berichterstatter: Professor Dr. Frank Lammert

Professor Dr. Andreas Keller

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	i
Tabellenverzeichnis.....	ii
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Zusammenfassung	1
1.1 Summary	3
2 Einleitung.....	5
2.1 Einführung in die Thematik	5
2.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen.....	6
2.2.1 Allgemeines und Epidemiologie	6
2.2.2 Ätiopathogenese.....	7
2.2.3 Klinik und Verlauf.....	8
2.2.4 Diagnostik.....	10
2.2.5 Therapie	13
2.2.6 Prognose	15
2.3 Infektiöse Kolitiden.....	16
2.3.1 Allgemeines und Epidemiologie	16
2.3.2 Ätiopathogenese.....	17
2.3.3 Klinik und Verlauf.....	17
2.3.4 Diagnostik.....	18
2.3.5 Therapie	21
2.3.6 Prognose	22
2.3.7 Clostridioides difficile	23
2.3.7.1 Allgemeines und Epidemiologie	23
2.3.7.2 Ätiopathogenese	24
2.3.7.3 Klinik und Verlauf	24
2.3.7.4 Diagnostik	25
2.3.7.5 Therapie.....	26
2.3.7.6 Prognose	26

2.4	Ischämische Kolitis	27
2.4.1	Allgemeines und Epidemiologie	27
2.4.2	Ätiopathogenese.....	27
2.4.3	Klinik und Verlauf.....	29
2.4.4	Diagnostik.....	29
2.4.5	Therapie	31
2.4.6	Prognose	31
2.5	Künstliche Intelligenz	32
2.5.1	Geschichte und Definition	32
2.5.2	Terminologie und künstliche neuronale Netze	33
2.5.3	Künstliche Intelligenz in der Medizin	36
2.5.4	Künstliche Intelligenz in der Gastroenterologie	37
3	Fragestellung.....	39
4	Material und Methodik.....	40
4.1	Genehmigung der Studie	40
4.2	Statistik	40
4.3	Generierung der Studienpopulation und Bildextraktion.....	41
4.4	Aufteilung der Studienpopulation	44
4.5	Klassifikation mittels Endoskopiebildern.....	48
4.6	Klassifikation mittels klinischer Daten.....	49
4.7	Klassifikation durch Kombination von Bildern und klinischen Daten	51
5	Ergebnisse.....	52
5.1	Erfassung der Performance der etablierten Algorithmen	52
5.2	Klassifikation mittels Endoskopiebildern.....	54
5.3	Klassifikation mittels klinischer Daten.....	56
5.3.1	Identifikation der optimalen Parameterkombination.....	56
5.3.2	Erfassen der Performance des Algorithmus.....	60
5.4	Klassifikation durch Kombination von Bildern und klinischen Daten	63
5.5	Endoskopiker	65
5.6	Vergleich der verschiedenen Ansätze zur Klassifikation.....	66

6	Diskussion	70
6.1	Überblick und Einordnung in die bisherige Literatur	70
6.2	Stärken und Schwächen der Studie	72
6.3	Kritische Wertung der Ergebnisse und Perspektiven.....	80
7	Literaturverzeichnis.....	82
8	Publikationen	101
9	Danksagung	102
10	Lebenslauf	103

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Endoskopischer Befund eines Morbus Crohn mit Kolonbefall
Abbildung 2	Endoskopischer Befund einer Colitis ulcerosa
Abbildung 3	Endoskopischer Befund einer Campylobacter-Kolitis
Abbildung 4	Endoskopischer Befund einer Salmonellose
Abbildung 5	Endoskopischer Befund einer Escherichia coli-Kolitis
Abbildung 6	Endoskopischer Befund einer CMV-Kolitis
Abbildung 7	Endoskopischer Befund einer Amöbiasis
Abbildung 8	Endoskopischer Befund einer Clostridioides difficile-Kolitis
Abbildung 9	Arterielle Versorgung des Kolons
Abbildung 10	Endoskopischer Befund einer ischämischen Kolitis
Abbildung 11	Aufbau eines Neurons
Abbildung 12	Aufbau eines Convolutional Neural Networks
Abbildung 13	Aufbau eines Gradient Boosted Decision Trees
Abbildung 14	Zusammenhang von Performance und Anzahl der klinischen Parameter
Abbildung 15	Relevanz der einzelnen Parameter für die Klassifikation mittels klinischer Daten
Abbildung 16	Relevanz der einzelnen Parameter für die Klassifikation mittels Kombination von klinischen Daten und Endoskopiebildern
Abbildung 17	ROC- und PR-Kurven differenziert nach Klassifikation
Abbildung 18	ROC- und PR-Kurven differenziert nach Klassifikation und Entität
Abbildung 19	Boxplots differenziert nach Klassifikation und Entität
Abbildung 20	Beispiele der CNN-basierten Klassifikation mit Darstellung von Relevanz-Heatmaps

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Medikamentöse Therapie des Morbus Crohn
Tabelle 2	Medikamentöse Therapie der Colitis ulcerosa
Tabelle 3	Erregerspezifische antimikrobielle Therapie der infektiösen Kolitis
Tabelle 4	Zusammensetzung von DS 1 und DS 2 insgesamt
Tabelle 5	Zusammensetzung von DS 1 und DS 2 differenziert nach den drei Hauptentitäten
Tabelle 6	Zusammensetzung von DS 1 und DS 2 differenziert nach Formen der CED
Tabelle 7	Zusammensetzung von DS 1 und DS 2 differenziert nach Erregern der infektiösen Kolitis
Tabelle 8	Vierfeldertafel am Beispiel einer CED
Tabelle 9	Ergebnisse der Klassifikation mittels Convolutional Neural Network auf Grundlage von endoskopischem Bildmaterial
Tabelle 10	Relevanz der einzelnen Parameter für die Klassifikation mittels klinischer Daten
Tabelle 11	Entwicklung der Performance durch Hinzufügen klinischer Parameter
Tabelle 12	Ergebnisse der Klassifikation mittels Gradient Boosted Decision Trees auf Grundlage klinischer Daten unter Nutzung von 5 Parametern
Tabelle 13	Ergebnisse der Klassifikation mittels Gradient Boosted Decision Trees auf Grundlage klinischer Daten unter Nutzung von 10 Parametern
Tabelle 14	Ergebnisse der Klassifikation durch Kombination von Endoskopiebildern und klinischen Daten
Tabelle 15	Ergebnisse der Klassifikation durch erfahrene Endoskopiker

Abkürzungsverzeichnis

ASCA	Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper
AUC	Area under the curve
C.	Clostridioides bzw. Clostridium
CI	Colitis indeterminata
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
CED-U	Unklassifizierte chronisch entzündliche Darmerkrankung
CKD	Chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung
CMV	Cytomegalievirus
CNN	Convolutional Neural Network
CU	Colitis ulcerosa
DL	Deep Learning
DS	Datensatz
EBV	Epstein-Barr-Virus
EHEC	Enterohämorrhagische Escherichia coli
EIA	Enzym-Immunoassay
EIEC	Enteroinvasive Escherichia coli
EIM	Extraintestinale Manifestation
EPEC	Enteropathogene Escherichia coli
ETEC	Enterotoxinbildende Escherichia coli
GBDT	Gradient Boosted Decision Trees
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IBD	Inflammatory bowel disease, chronisch entzündliche Darmerkrankung
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
KHK	Koronare Herzkrankheit

KI	Künstliche Intelligenz
KNN	Künstliches neuronales Netz
LR	Logistische Regression
MC	Morbus Crohn
ML	Machine Learning
NPW	Negativer prädiktiver Wert
pANCA	Perinukleäre antineutrophile cytoplasmatische Antikörper
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPW	Positiver prädiktiver Wert
PR	Precision-Recall
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
TNF	Tumornekrosefaktor

1 Zusammenfassung

Die Entzündung des Dickdarms, genannt Kolitis, stellt ein klinisch relevantes Krankheitsbild in der Gastroenterologie dar. Dabei bereitet die therapieentscheidende Differenzierung zwischen den verschiedenen Formen der Kolitis (z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, ischämische Kolitis und infektiöse Kolitis) dem behandelnden Arzt häufig Schwierigkeiten. In vielen Bereichen des alltäglichen Lebens und auch in der Medizin wurde in den letzten Jahren intensive Forschung im Bereich der künstlichen Intelligenz betrieben, um den Anwender bei komplizierten Fragestellungen zu unterstützen. Ziel der vorgelegten Studie war es Algorithmen der künstlichen Intelligenz zu etablieren und evaluieren, welche zwischen chronisch entzündlicher Darmerkrankung mit Dickdarmbefall, ischämischer Kolitis und infektiöser Kolitis unterscheiden können. Hierzu wurden zunächst alle Koloskopiebefunde des Zeitraums 01/2009 bis 01/2020 nach den Begriffen „Colitis“, „Kolitis“, „Ischämie“, „ischämisch“ und „Crohn“ sowie den entsprechenden ICD-10-Codes durchsucht. Von den insgesamt 1 880 identifizierten Patienten wurden alle verfügbaren Befunde, das heißt Arztbriefe, endoskopische, radiologische, histologische und mikrobiologische Befunde sowie Laborwerte gesichtet. Im Anschluss erfolgte wegen Ausschlusses einer Kolitis, nicht vorhandenem oder verwertbarem Bildmaterial und nicht sicher klassifizierbarer Befunde bzw. Mischformen einer Kolitis eine Reduktion der Studienpopulation um 1 386 Patienten. Von den verbliebenen 494 Patienten (212 mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, 157 mit ischämischer Kolitis und 125 mit infektiösen Kolitiden) wurden alle verwertbaren endoskopischen Bilder selektiert und insgesamt 16 klinische Parameter retrospektiv erfasst. Diese umfassen demografische Merkmale wie Alter und Geschlecht, Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronische Nierenerkrankung, Schlaganfall bzw. transitorische ischämische Attacke, Nikotinabusus, vorangegangene Operation, Zustand nach Reanimation und kürzlich erfolgte Antibiotikaeinnahme sowie Laborwerte wie Hämoglobin, Leukozyten, C-reaktives Protein und Kreatinin. Es erfolgte eine zufällige Aufteilung in zwei Datensätze: Datensatz 1 mit 444 Patienten inklusive klinischer Daten und 1 635 Endoskopiebildern diente zum Training, Datensatz 2 mit klinischen Daten und 161 Bildern von 50 Patienten zur Evaluation. Im Folgenden wurde als erster Ansatz ein Convolutional Neural Network zur Klassifizierung mittels endoskopischer Bilder entwickelt. Als zweiter Ansatz diente die Klassifizierung auf Grundlage klinischer Daten mittels Gradient Boosted Decision Trees. Hier zeigte ein Algorithmus unter Nutzung der fünf Parameter Patientenalter, Höhe des C-reaktiven Proteins, kürzlich erfolgte Operation, Antibiotikaeinnahme und Leukozytenzahl die besten Ergebnisse. Schließlich wurden die beiden Modelle zu einem Hybrid-Algorithmus kombiniert, welcher analog zur Realität im klinischen Alltag sowohl Endoskopiebilder als auch klinische Parameter

zur Entscheidungsfindung nutzt. Die verschiedenen Ansätze zur Klassifizierung mittels künstlicher Intelligenz wurden darüber hinaus auch mit dem Ergebnis dreier erfahrener Endoskopiker verglichen. Für die drei Ansätze unter Nutzung eines Convolutional Neural Networks zur Analyse von endoskopischem Bildmaterial, Gradient Boosted Decision Trees auf Basis klinischer Daten und der Kombination beider ergaben sich eine Sensitivität von 0,565, 0,683 bzw. 0,640, eine Spezifität von 0,787, 0,852 bzw. 0,835 und eine Genauigkeit von 0,709, 0,792 bzw. 0,766. Positiver und negativer prädiktiver Wert lagen bei 0,602 bzw. 0,768 (Endoskopiebilder), 0,702 bzw. 0,846 (klinische Daten) und 0,657 bzw. 0,815 (Kombination). Die Areas under the curve der Receiver-Operating-Characteristic- und Precision-Recall-Kurve betragen 0,727 bzw. 0,585 (Endoskopiebilder), 0,888 bzw. 0,823 (klinische Daten unter Nutzung von fünf Parametern) und 0,838 bzw. 0,733 (Hybridalgorithmus). Im Vergleich dazu erreichten die Endoskopiker bei ihrer Klassifikation eine Sensitivität von 0,578, eine Spezifität von 0,814, eine Genauigkeit von 0,721, einen positiven prädiktiven Wert von 0,637 und einen negativen prädiktiven Wert von 0,785. Insgesamt ergaben sich die besten Ergebnisse für den Algorithmus auf Basis klinischer Daten mittels Gradient Boosted Decision Trees. Der Algorithmus zur Analyse endoskopischen Bildmaterials zeigte demgegenüber schlechtere Ergebnisse. Diese waren jedoch vergleichbar mit denjenigen der erfahrenen Endoskopiker. Der Hybrid-Algorithmus unter Nutzung endoskopischer Bilder und klinischer Daten wies eine bessere Performance als der rein bildbasierte Algorithmus auf, war jedoch schlechter als der Algorithmus ausschließlich auf Grundlage klinischer Daten. Die Ergebnisse zeigen, dass für den Menschen schwierige medizinische Fragestellungen auch Algorithmen der künstlichen Intelligenz vor nur schwer lösbare Herausforderungen stellen. Die hier entwickelten Modelle zur Klassifizierung einer Kolitis mithilfe künstlicher Intelligenz sind daher noch nicht bereit für den Einsatz in der klinischen Praxis. Der Ansatz auf Grundlage klinischer Daten, welcher sich in dieser Studie am vielversprechendsten präsentiert, könnte in Zukunft mittels prospektiver Studien weiter evaluiert werden. Zur Verbesserung der Bild-basierten Modelle bedarf es größerer repräsentativer Datensätze. Idealerweise würden Videodatensätze genutzt werden, welche jedoch noch nicht in ausreichender Zahl zur Verfügung stehen. Obwohl die in dieser Studie entwickelten Algorithmen in ihrer aktuellen Form also noch nicht nutzbar sind, könnten sie Ausgangspunkt für weitere Forschungen mit dem Ziel der Erstellung optimierter Algorithmen sein. Andererseits zeigt die Arbeit aber auch die Limitationen der künstlichen Intelligenz auf und erbringt die Erkenntnis, dass noch nicht alle medizinischen Fragestellungen durch sie zufriedenstellend lösbar sind.

1.1 Summary

Artificial-intelligence-based decision support tools for the differential diagnosis of colitis

The inflammation of the large intestine, called colitis, constitutes a relevant disease in gastroenterology. Differentiating between the different types of colitis (e.g. inflammatory bowel disease, ischemic colitis and infectious colitis) poses problems for physicians quite often. In many areas of daily life, as well as in medicine, extensive research has been done in the field of artificial intelligence in order to support the user concerning complex issues. The aim of this study was therefore to establish and evaluate algorithms of artificial intelligence, which are able to differentiate between inflammatory bowel disease with affection of the large intestine, ischemic colitis and infectious colitis. Thus, a survey of the search terms “Colitis”, “Kolitis”, “Ischämie”, “ischämisch”, “Crohn” and their corresponding ICD-10-codes was conducted in all endoscopy results from 01/2009 to 01/2020. Of the 1 880 identified patients all available reports, such as doctors’ letters, endoscopic, radiologic, histologic and microbiologic results, as well as laboratory values were viewed. As a result, 1 386 patients were left out of this study due to exclusion of a colitis, non-existing or non-usable images and uncertain classification or combination of causes. Of the remaining 494 patients (212 with inflammatory bowel disease, 157 with ischemic colitis, 125 with infectious colitis), all usable endoscopic images and 16 clinical parameters were collected retrospectively. These contain demographic features like age and sex, previous illnesses such as diabetes mellitus, arterial hypertension, coronary heart disease, peripheral arterial occlusive disease, chronic kidney disease, stroke or transient ischemic attack, nicotine abuse, preceding surgery, state after cardiopulmonary resuscitation and recent use of antibiotics and laboratory values (haemoglobin, leukocytes, C-reactive protein and creatinine). The findings were randomly divided into two datasets: dataset 1 with 444 patients including clinical data and 1 635 endoscopic images was used for training, dataset 2 with 50 patients including clinical data and 161 endoscopic images was used for evaluation. In the following, a convolutional neural network, which uses endoscopic images for its classification, was developed as a first approach. Furthermore, as a second approach, a model using gradient boosted decision trees was designed for the classification based on clinical data alone. The best results were computed for the combination of the five clinical parameters age, C-reactive protein, recent surgery, use of antibiotics and leukocytes count. Eventually, both approaches were combined into a reality-resembling hybrid model using endoscopic images as well as clinical parameters. The different approaches were compared to each other and to three experienced endoscopists. For the convolutional neural network based on the analysis of endoscopic images, gradient boosted decision trees using clinical data and the hybrid approach sensitivities of 0.565, 0.683 and 0.640, specificities of 0.787, 0.852 and 0.835 and accuracies of 0.709, 0.792 and 0.766 were computed. Positive and negative predictive values

were 0.602/0.768 (images), 0.702/0.846 (clinical data) and 0.657/0.815 (hybrid), respectively. Global areas under the receiver operating characteristic and precision-recall curve were 0.727/0.585 (endoscopic images), 0.888/0.823 (clinical data using five parameters) and 0.838/0.733 (images and clinical data combined). In comparison, the endoscopists achieved a sensitivity of 0.578, specificity of 0.814, accuracy of 0.721, positive predictive value of 0.637 and negative predictive value of 0.785, respectively. The best performance overall showed the algorithm based on clinical data using gradient boosted decision trees. In contrast, the algorithm using endoscopic images achieved inferior results. However, those were comparable to the endoscopists' results. The hybrid algorithm based on endoscopic images and clinical data demonstrated a better performance than the algorithm using images only, but showed a worse performance compared to the algorithm based on clinical data. Therefore, the results indicate that difficult medical questions for humans pose challenges, which are hard to solve for artificial intelligence as well. In conclusion, the here developed models aiming to classify colitis according to its underlying cause seem not yet ready for application in everyday clinical practice. The most promising approach of this study, the clinical data-based model, could be further evaluated in prospective studies. To improve the training and consequently performance of the approaches using endoscopic images, larger representative datasets are required. Ideally, video data should be used, however, a sufficient amount of such data is not available at present. Although the in this study presented decision support tools for the differentiation of colitis cannot be used quite yet, they could be a starting point for further research aiming to develop optimised algorithms. On the other hand, this study demonstrates the limitations of artificial intelligence and acknowledges its current inability to provide a satisfactory solution to all medical questions.

2 Einleitung

2.1 Einführung in die Thematik

Unter einer Kolitis versteht man eine Entzündung des Dickdarms unterschiedlicher Genese, welche meist mit Diarrhoen und Bauchkrämpfen einhergeht. Dabei lassen sich verschiedene Einteilungen vornehmen, unter anderem akut versus chronisch und infektiös versus nicht-infektiös [12]. Im klinischen Alltag am relevantesten sind infektiöse Koliden, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) mit Beteiligung des Kolons und die ischämische Kolitis. Diese präsentieren sich hinsichtlich ihrer Symptomatik und endoskopischen Befunde ähnlich, weswegen die korrekte Diagnosestellung Ärzte oftmals vor eine Herausforderung stellt. Häufig kann eine Diagnose nur in Zusammenschau von Anamnese, Endoskopie, Histologie und unter Umständen auch erst im weiteren zeitlichen Verlauf gestellt werden [50]. Eine korrekte und zügige Diagnosestellung ist jedoch von großer Bedeutung für die weitere Therapie des Patienten.

In vielen Aspekten des Lebens werden bereits Anwendungen aus dem Bereich der künstlichen Intelligenz (KI) zur Erleichterung des Alltags genutzt. Beispielsweise als Sprachassistenten, Spamfilter in E-Mail-Programmen, zur Übersetzung und in Zusammenhang mit personalisierter Werbung auf Grundlage von Online-Gewohnheiten findet KI bereits Einsatz [38,101,132,242]. Dieser Fortschritt betrifft auch zunehmend die Medizin mit ihren komplexen Gegebenheiten und schwierigen Fragestellungen. In diesem Zusammenhang wurden bereits für verschiedene medizinische Bereiche Modelle entwickelt, die den Menschen auf verschiedene Weise unterstützen und unter anderem zur besseren und schnelleren Diagnostik, Therapie und Vorhersage der Prognose unterschiedlichster Krankheitsbilder eingesetzt werden können. Daher stellt sich die Frage, ob künstliche Intelligenz auch im Bereich der Gastroenterologie zur korrekten Einordnung einer Kolitis eingesetzt werden kann, um somit zu einer besseren Patientenversorgung beizutragen.

2.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

2.2.1 Allgemeines und Epidemiologie

Unter dem Oberbegriff der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden die Krankheitsbilder Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) zusammengefasst. Die Erstbeschreibung der Colitis ulcerosa erfolgte bereits 1895 durch Sir Samuel Wilks, die des Morbus Crohn 1932 durch Crohn et al. [36,154]. Ist keine klare Zuordnung zu einer der beiden Entitäten möglich, spricht man von einer Colitis indeterminata (CI) bzw. unklassifizierten CED (CED-U) [231]. Gemeinsam ist diesen Erkrankungen eine chronische Entzündung der Darmwand, deren Genese nicht abschließend geklärt ist.

Inzidenz und Prävalenz der CED sind sehr unterschiedlich je nach Land und Region. Es existiert ein Nord-West/Süd-Ost Gefälle mit häufigerem Auftreten in hochentwickelten Ländern der westlichen Welt und in städtischen Gegenden [24,89,96]. Im 20. Jahrhundert nahm die Inzidenz der CED in Europa und Nordamerika stark zu, wohingegen im Rest der Welt noch kaum Fälle auftraten. Während sich die Inzidenz in Europa inzwischen stabilisiert hat, steigen seit 1990 durch zunehmende Entwicklung hin zu Industrienationen in Asien, Afrika und Südamerika die Fallzahlen immer weiter an [136,160,258]. Eine CED wird meist in der zweiten bis vierten Lebensdekade erstmals diagnostiziert, jedoch treten immer mehr Fälle bei Kindern und Älteren über 60 Jahren auf [61,114,129]. Für Frauen besteht ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Männern an Morbus Crohn zu erkranken, wohingegen das Risiko für Colitis ulcerosa unabhängig vom Geschlecht ist [165,198]. Schätzungen zufolge litten 2012 bis zu 3,7 Millionen Europäer an einer CED, was einem Anteil von 0,3 % der Gesamtbevölkerung entspricht [24]. Die Inzidenz betrug zwischen 1991 und 1995 im Ruhrgebiet 5,2/100 000 für Morbus Crohn und 3,0/100 000 für Colitis ulcerosa. In einer aktuelleren Studie aus der Oberpfalz von 2004 bis 2006 lag die Inzidenz bei 6,6/100 000 bzw. 3,9/100 000 für MC bzw. CU [165,227,228]. Die Prävalenz entsprach im Jahr 2010 circa 744/100 000 (MC: 322/100 000, CU: 412/100 000) [72]. Durch die Manifestation im meist jungen Alter, dem chronischen Verlauf und der mittlerweile geringen Mortalität nimmt die Prävalenz immer weiter zu [148]. Dies führt zu hohen Kosten für das Gesundheitssystem und den Patienten selbst. In Deutschland belaufen sich die jährlichen direkten Kosten pro Patient auf 5 932 € bei Morbus Crohn und 5 432 € bei Colitis ulcerosa. Berücksichtigt man zusätzlich auch indirekte Kosten in Form von durch Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit bedingtem Produktivitätsausfall, ergeben sich Gesamtkosten von 18 525 € (MC) bzw. 13 196 € (CU) [213]. Die Diagnose der CED-U wird bei Kindern wesentlich häufiger gestellt als bei Erwachsenen (12,7 % bzw. 6,0 % der CED), wobei in bis zu zwei Drittel der Fälle im Verlauf eine Zuordnung zu Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa möglich ist [144,175]. Dabei wird die Diagnose häufiger hin zur CU als zum MC geändert [73].

2.2.2 Ätiopathogenese

Die Ätiologie der chronisch entzündlichen Darmkrankheiten ist nach wie vor nicht abschließend geklärt. Es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, bei der genetische Prädisposition, immunologische Faktoren, mikrobiologische Veränderungen und Umwelteinflüsse von Relevanz sind. Ein Erklärungsversuch ist die Hygiene-Hypothese, nach der die Verbesserung der hygienischen Bedingungen mit geringerem Kontakt zu Bakterien die Entwicklung einer CED fördert [60]. Darüber hinaus werden weitere Umweltfaktoren wie Medikamentenexposition (z.B. nichtsteroidale Antirheumatika und Antibiotika), vor allem in der Kindheit, oder orale Kontrazeptiva als Risikofaktoren diskutiert [32,52,200]. Auch zum Einfluss der Ernährung auf das Risiko einer CED gibt es zahlreiche Hinweise. So ist ein hoher Konsum an Zucker und tierischen Fetten sowie auch ein Mangel an Ballaststoffen mit einem erhöhten Risiko verbunden [179,188]. Es wird vermutet, dass diese Ernährungsweise ebenso wie die verbesserten hygienischen Bedingungen in den Industrienationen mit einer Veränderung des Mikrobioms des Darms einhergeht, was wiederum die Entwicklung einer CED zur Folge haben kann [54,201]. Demgegenüber scheint eine mediterrane Diät die Wahrscheinlichkeit an einer CED, vor allem an einem Morbus Crohn, zu erkranken zu senken [99]. Darüber hinaus gibt es einen Zusammenhang zwischen aktiver bzw. passiver Nikotinexposition und der Häufigkeit von CED. Während Rauchen das Risiko für einen Morbus Crohn erhöht, senkt es das der Colitis ulcerosa. Dieses Verhältnis wird bei Nikotinkarenz umgekehrt: Das Risiko für MC sinkt, das von CU steigt [76]. Dabei ist vor allem die Rauchexposition pränatal und in der Kindheit von Bedeutung [134]. Als Risikofaktor gelten auch psychosomatische Einflüsse wie körperlicher oder emotionaler Stress [257].

Die Rolle der genetischen Suszeptibilität ist Inhalt vieler aktueller Untersuchungen. So konnte gezeigt werden, dass das Risiko ebenfalls an einer CED zu erkranken für Verwandte ersten Grades von betroffenen Patienten erhöht ist. Das höchste Risiko liegt bei monozygoten Zwillingen vor, gefolgt von dizygoten Zwillingen. Dabei steigt das Risiko mit der Anzahl der erkrankten Verwandten ersten Grades an. In einer deutschen Studienpopulation lag bei 10,5 % der Patienten eine positive Familienanamnese für chronisch entzündliche Darmerkrankungen vor. Diese Beobachtungen zu familiären Häufungen betreffen in größerem Maße den Morbus Crohn, was auf einen stärkeren genetischen Einfluss im Vergleich zur Colitis ulcerosa hindeutet [102,211]. Jedoch scheinen Umwelteinflüsse die genetische Prädisposition stark zu beeinflussen, wie Studien mit Immigranten zeigen. Demnach entspricht das CED-Risiko für Immigranten der ersten Generation dem ihres Herkunftslandes, nähert sich aber dem des Einwanderungslandes ab einer Ansässigkeit von 20 Jahren. Für Immigranten der zweiten Generation unterscheidet sich das Risiko nicht von dem der restlichen Bevölkerung [4]. Im Rahmen der Erforschung der genetischen Komponente konnten

inzwischen über 200 Risikoloci identifiziert werden [79]. Von besonderer Bedeutung sind dabei Mutationen im *NOD2*-Gen und *LAMB1*-Gen bei MC bzw. CU, insbesondere für einen frühen Krankheitsbeginn im Kindes- und Jugendalter [31].

2.2.3 Klinik und Verlauf

Die Klinik der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist unspezifisch und unterscheidet sich je nach vorliegendem Krankheitsbild, Befallsmuster und Aktivität der Entzündung. Gemeinsam sind den CED im akuten Stadium abdominelle Schmerzen, Gewichtsverlust, Flatulenz und selten Fieber. Diarrhoen beim Morbus Crohn sind, insbesondere bei fehlendem Kolonbefall, häufiger unblutig, wohingegen bei der Colitis ulcerosa typischerweise Blutbeimengungen vorkommen [7]. Zusätzlich können zahlreiche extraintestinale Manifestationen (EIM) auftreten, darunter Arthritis, Episkleritis/Iridozyklitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, aphthöse Stomatitis, und primär sklerosierende Cholangitis (PSC). Außerdem besteht das Risiko von sekundären Begleiterkrankungen durch einen aufgrund der CED veränderten Stoffwechsel, wie beispielsweise eine Anämie, Thromboembolie, Osteopenie oder -porose, Cholelithiasis und Nephrolithiasis. Circa ein Viertel der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, mehrheitlich Frauen, leidet unter mindestens einer extraintestinalen Manifestation. Dabei kommen EIM mit Ausnahme der PSC und okulärer Manifestationen beim Morbus Crohn häufiger vor [2,112,165]. In einigen Fällen treten extraintestinale Beschwerden bereits auf, bevor eine CED diagnostiziert wird [169].

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen verlaufen in der Regel in Schüben mit dazwischenliegenden Episoden ohne oder mit nur geringer Krankheitsaktivität. 90 % der Patienten mit Morbus Crohn und 70-80 % der Patienten mit Colitis ulcerosa haben 10 Jahre nach Diagnosestellung mindestens ein Rezidiv erlitten, jedoch besteht bei der Hälfte der Patienten ab 5 Jahren nach Diagnosestellung eine Remission [207,208]. In einem Teil der Fälle kann eine CED allerdings auch chronisch aktiv ohne intermittierende Phasen der Remission verlaufen [118]. Die Mehrzahl der Patienten weist initial eine moderate Krankheitsaktivität auf, wobei 10-15 % im Verlauf unter einem schweren Krankheitsverlauf leiden [56,162,226].

Bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa können jeweils unterschiedliche krankheitsbedingte Komplikationen auftreten, unter Umständen bereits vor Diagnosestellung. Zu den häufigsten Komplikationen des Morbus Crohn zählen aufgrund seines transmuralen Befalls Fisteln, Abszesse, Stenosen und Strikturen sowie Perforationen, zu denen der Colitis ulcerosa Blutungen mit selten lebensbedrohlichem Blutverlust. Bei der Colitis ulcerosa sind Strikturen

eher untypisch und sollten in Hinsicht auf das Vorliegen eines Malignoms abgeklärt werden. Mögliche Komplikationen bei beiden Formen der CED sind Perforation und toxisches Megakolon [7,80]. Eine weitere schwerwiegende Folge ist die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms. Dabei steigt das Risiko der Tumorentwicklung mit der Dauer des Krankheitsverlaufs an [25,48]. Weiterhin erhöhen ein ausgedehnter Befall und eine begleitende PSC ebenso wie eine positive Familienanamnese für kolorektale Karzinome das Risiko [9,113]. Darüber hinaus wird vermutet, dass das Ausmaß und die Dauer der Entzündung Einfluss auf das Tumorrisiko haben [88].

Die beiden Hauptformen der CED unterscheiden sich deutlich hinsichtlich ihres Befallsmusters. Der Morbus Crohn kann im Gegensatz zur Colitis ulcerosa den gesamten Gastrointestinaltrakt vom Mund bis zum Anus betreffen. Seine Hauptmanifestation ist jedoch im terminalen Ileum (21-44 %), Kolon (27-48 %) und Ileokolon (23-39 %), während nur 2-4 % der Patienten eine Beteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts aufweisen. Die Lokalisation der Erkrankung ist im zeitlichen Verlauf relativ konstant und weniger als ein Fünftel der Patienten weist innerhalb von 10 Jahren eine Veränderung auf [130,162,207]. Der Befall des Gastrointestinaltrakts erfolgt diskontinuierlich, wodurch es zu einer segmentalen Affektion mit dazwischenliegenden entzündungsfreien Bereichen kommt. Im Gegensatz dazu zeigt die Colitis ulcerosa ein kontinuierliches Ausbreitungsmuster im Kolon vom Rektum nach proximal. Die häufigste Lokalisation der CU ist die linksseitige Kolitis, gefolgt von der Pankolitis und Proktitis. Dabei kommt es im Verlauf häufig zu einer Progression von einer Proktitis bzw. linksseitigen Kolitis zu einer linksseitigen Kolitis bzw. Pankolitis. Bei einem Teil der Patienten mit Pankolitis zeigt sich auch das terminale Ileum kurzstreckig im Rahmen einer sogenannten Backwash Ileitis beteiligt [1,56].

2.2.4 Diagnostik

Es existiert kein Goldstandard zur Diagnostik einer CED. Vielmehr kann die Diagnose nur in Zusammenschau von Anamnese, klinischer Untersuchung, Laborbefund, Endoskopie und Histologie gestellt werden. Außerdem müssen Differenzialdiagnosen wie beispielsweise eine infektiöse Genese der Beschwerden ausgeschlossen werden. Dabei sollte der Fokus bei der Anamneseerhebung vor allem auf dem Verlauf sowie etwaigen Risikofaktoren für eine CED liegen. Labormedizinisch von Bedeutung ist die Bestimmung von Entzündungswerten im Blut, vor allem des C-reaktiven Proteins (CRP), und der Calprotectin-Konzentration im Stuhl. Ein erhöhter Calprotectin-Wert ist ein Marker für eine Entzündung der Darmschleimhaut, der zwar eine CED nicht von einer infektiösen Kolitis differenzieren kann, aber eine funktionelle Erkrankung im Sinne eines Reizdarmsyndroms auszuschließen vermag. Normale Werte des Calprotectins demgegenüber schließen eine CED mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Die Bestimmung von serologischen Parametern kann bei der Zuordnung zu Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa hilfreich sein, wird aber nicht in der Routinediagnostik empfohlen [110,216,238]. Der Nachweis von perinukleären antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörpern (pANCA) bei Verdacht auf eine CED ist zwar häufiger mit einer Colitis ulcerosa assoziiert und der von anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörpern (ASCA) mit einem Morbus Crohn, allerdings weist etwa die Hälfte der Patienten keinen dieser Antikörper auf [95]. Im Rahmen der Erstdiagnostik sowie zur Verlaufsbeurteilung sollte aufgrund der guten Korrelation mit der endoskopischen Entzündungsaktivität eine Sonographie erfolgen [46,168]. Weiterhin wird in der Initialdiagnostik des Morbus Crohn die Durchführung einer MR-Enterographie zur Evaluation des Dünndarms empfohlen [216].

Von größter Bedeutung bei der Diagnosestellung ist die Durchführung einer Ileokoloskopie mit Entnahme von Stufenbiopsien sowie bei Verdacht auf einen M. Crohn einer ergänzenden Ösophagogastroduodenoskopie. Die beiden Erkrankungen unterscheiden sich dabei abhängig von Krankheitsverlauf und -aktivität bezüglich ihrer makroskopischen und mikroskopischen Pathologien. Das klassische Bild des Morbus Crohn, wie in den Abbildungen 1 a-c gezeigt, beinhaltet diskontinuierlich verteilte aphthoide Läsionen, vulnerable Schleimhaut und Ulzera, die im gesamten Gastrointestinaltrakt vorkommen können. Die Ulzerationen können fissural, longitudinal (Schneckenspurenulzera) oder konfluierend auftreten. Charakteristisch ist das Erscheinungsbild eines Pflastersteinreliefs, das durch ein gleichzeitiges Auftreten von Ulzera und ödematös geschwollener Schleimhaut entsteht. In Phasen der Remission sind narbige Veränderungen, ebenso wie ein Verlust der Gefäßzeichnung und der Haustrierung als Ausdruck der abgelaufenen Entzündung zu erkennen. Auch Komplikationen wie Fisteln oder Stenosen lassen sich mittels Koloskopie identifizieren [7,79,126,191].

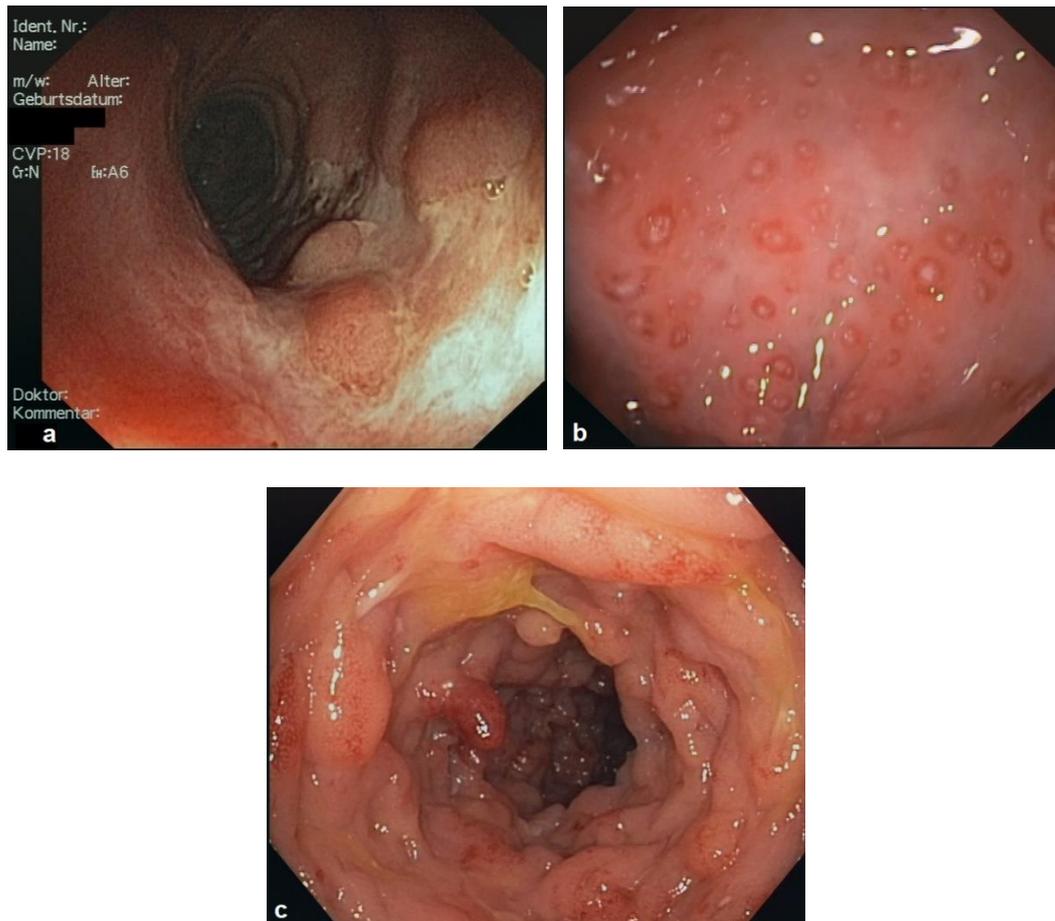


Abbildung 1: Endoskopischer Befund eines Morbus Crohn mit Kolonbefall. Die Abbildungen zeigen die typischen endoskopischen Merkmale des M. Crohn in Form eines Schneckenspurenulkus (a), aphthoider Läsionen auf erythematöser Schleimhaut (b) und eines Pflastersteinreliefs (c).

Die Colitis ulcerosa präsentiert sich demgegenüber mit kontinuierlich ausgedehnten Veränderungen wie oberflächlichen Ulzerationen ohne dazwischenliegenden gesunden Arealen, aufgehobener Gefäßzeichnung, granulierter und kontaktvulnerabler Schleimhaut sowie netzförmigen oder flächigen Fibrinbelägen (siehe Abbildungen 2 a und b). Ein weiteres klassisches Merkmal ist das Auftreten von Pseudopolyphen. Bei diesen handelt es sich um Inseln regenerativer oder ödematöser Mukosa, welche von multiplen Ulzerationen umgeben sind und so klassischen Polypen ähneln. Auch eine überschießende Regeneration der Schleimhaut mit Granulationsgewebe führt zur Entstehung von Pseudopolyphen. Da sie sich auf dem Boden von abwechselnden Phasen starker Entzündung und Regeneration bilden, sind sie nicht spezifisch für die Colitis ulcerosa, sondern können auch bei anderen Formen einer Kolitis vorkommen [91,172]. Das früher häufig beschriebene klassische Bild des „starrten Rohrs“ mit Haustrenverlust ist inzwischen aufgrund der besseren Therapiemöglichkeiten seltener geworden. In Phasen ohne Aktivität zeigt die Schleimhaut narbige Veränderungen und Gefäßunregelmäßigkeiten [7,80,126,143,191].

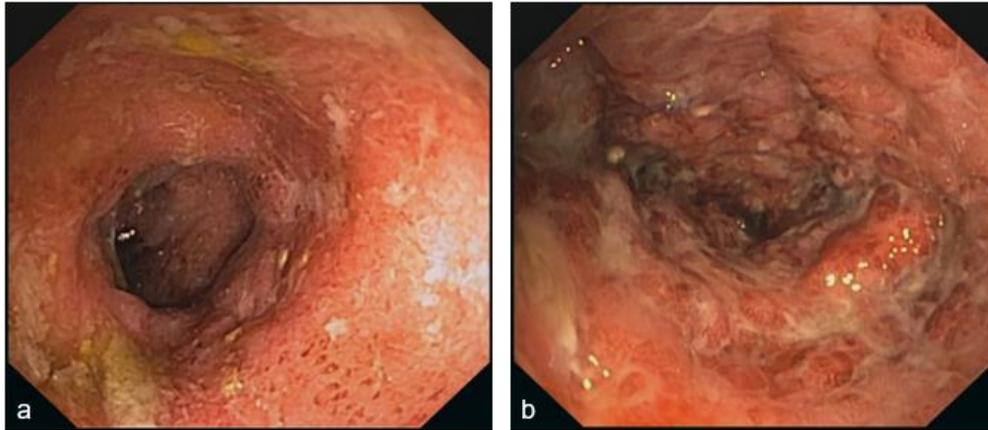


Abbildung 2: Endoskopischer Befund einer Colitis ulcerosa. Zu sehen sind eine granulierte Schleimhaut mit Verlust der Gefäßzeichnung und Fibrinausschwitzungen (a) sowie Ulzerationen (b).

Der histologische Befund des Morbus Crohn zeigt einen transmuralen Entzündungsprozess mit diffusen mononukleären und lymphoiden Infiltraten, die häufig vor allem die Submukosa betreffen. Weiterhin treten Stromaödeme der Mukosa und Submukosa sowie erweiterte Lymphgefäße und Infiltration von Plasmazellen, Lymphozyten und Makrophagen auf [7,80]. Charakteristisch für einen Morbus Crohn ist zudem der Nachweis von nicht-verkäsenden Epitheloidzellgranulomen und mehrkernigen Riesenzellen in der Submukosa und Lamina propria. Diese sind jedoch nicht pathognomonisch und lassen sich in weniger als der Hälfte der Fälle nachweisen. Granulome werden häufiger bei Kindern und in schweren Erkrankungsfällen gefunden [186,197,234].

Bei der Colitis ulcerosa hingegen ist die Entzündung streng auf Mukosa und Submukosa begrenzt. Typischerweise zeigen sich Kryptenanomalien wie Atrophie und Abszesse, eine basale Plasmazytose und eine verringerte Anzahl an Becherzellen [115,133]. Die Veränderungen der Kryptenarchitektur bleiben auch während Remissionsphasen als Residuen der abgelaufenen Inflammation bestehen [80]. Die klassischen Veränderungen der Krypten treten erst nach einigen Wochen auf, wodurch die Differenzierung zwischen MC und CU im Initialstadium schwierig ist. Weiterhin weicht das histologische Bild, ebenso wie das endoskopische, bei Kindern und unter Therapie häufig von den üblichen Befunden ab [51,133].

Zur Verlaufsdagnostik und Evaluation des Therapieansprechens sollten neben dem klinischen Bild die laborchemischen Marker CRP und fäkales Calprotectin herangezogen werden. Darüber hinaus wird die Durchführung einer Sonographie und einer Kontrollendoskopie empfohlen, insofern sich daraus eine therapeutische Konsequenz ergibt. Ebenso dient die Koloskopie mit Biopsieentnahme unabhängig von der Krankheitsaktivität zur Karzinomüberwachung im Verlauf. Beginn und Intervall zwischen den Untersuchungen richtet sich dabei nach der Risikostratifizierung [110,216].

2.2.5 Therapie

Die Wahl der Therapie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist abhängig von Krankheitsaktivität und -lokalisation, Patientenalter, Auftreten von EIM, bisheriger Therapie und Nebenwirkungsspektrum. Dabei stehen konservative, interventionelle und operative Optionen zur Verfügung. Die konservativen Maßnahmen umfassen die medikamentöse Therapie sowie vor allem beim Morbus Crohn eine enterale Ernährungstherapie, insbesondere bei Kindern. Zur medikamentösen Therapie mit kausaler Zielsetzung kommen zunächst vor allem Glukokortikoide (topisch oder systemisch) und Aminosalicylate (Mesalazin und Sulfasalazin) zum Einsatz. Immunsuppressiva wie die Thiopurine Azathioprin und 6-Mercaptopurin, die Januskinase-(JAK-)Inhibitoren Filgotinib und Tofacitinib sowie Ciclosporin A, Methotrexat, Ozanimod und Tacrolimus finden bei steroidrefraktären Verläufen und bei der Remissionserhaltung Anwendung. In diesem Zusammenhang kommt auch Biologika wie den Anti-Tumornekrosefaktor-(TNF-) α -Antikörpern Infliximab, Adalimumab und Golimumab, dem Anti-Integrin-Antikörper Vedolizumab und dem Anti-Interleukin-(IL-)12/23-Antikörper Ustekinumab eine große Bedeutung zu. Die Tabellen 1 und 2 geben einen Überblick über die medikamentösen Therapieoptionen der CED. Vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie sollte in Hinblick auf die möglichen Nebenwirkungen ein Ausschluss von Infektionen wie Hepatitis B oder Tuberkulose bzw. einer viralen (z.B. Cytomegalievirus (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV)) oder bakteriellen (z.B. Clostridioides difficile) Superinfektion durchgeführt werden. Bei der Auswahl des Wirkstoffs sind auch die Wirklatenz und der Einfluss auf Komplikationen der CED in Betracht zu ziehen. Bezüglich der Dauer der Remissionserhaltung existieren keine generellen Empfehlungen. Deren Beendigung kann nach einer länger andauernden stabilen Phase ohne endoskopischen Nachweis von Entzündungsaktivität erwogen werden. Grundsätzlich stellt auch ein Verzicht auf Medikamente im Sinne eines abwartenden Verhaltens eine Möglichkeit bei geringer Krankheitsaktivität dar. Bei unzureichendem Effekt der remissionserhaltenden Medikation sollte nach Ausschluss komplizierender Ursachen wie Superinfektionen mit CMV oder Clostridioides difficile und erfolgter Therapieoptimierung ein chirurgisches Vorgehen diskutiert werden. Ebenso liegt eine Operationsindikation bei unstillbaren Blutungen, Perforation und Neoplasien vor. Stenosen und abdominelle Abszesse können, abhängig von ihrem Ausmaß, interventionell mittels endoskopischer Ballondilatation bzw. Drainage oder chirurgisch saniert werden. Methode der Wahl ist beim Morbus Crohn eine segmentale, sparsame Resektion mit direkter Anastomose, bei der Colitis ulcerosa eine restaurative Proktokolektomie mit Anlage eines protektiven Ileostomas und J-Pouch im Verlauf [110,111,216].

Morbus Crohn	Entzündungslokalisation	Medikamentöse Therapie
akuter Schub		
leicht - mäßig		
	Rechtsseitenkolitis	Budesonid
	Ileozökalregion	
	Dünndarm	
	oberer Gastrointestinaltrakt	systemisch wirksame Steroide
hoch		
	jede Lokalisation	systemisch wirksame Steroide
steroidrefraktärer Verlauf	jede Lokalisation	primär: TNF- α -Inhibitor; Ustekinumab, Vedolizumab
Remissionserhaltung		
		Methotrexat Thiopurin TNF- α -Inhibitor Ustekinumab Vedolizumab

Tabelle 1: Medikamentöse Therapie des Morbus Crohn. Die Auflistung der Medikamente erfolgt in alphabetischer Reihenfolge. Abkürzungen: TNF: Tumornekrosefaktor [110,115,126,216].

Colitis ulcerosa	Entzündungslokalisation	Medikamentöse Therapie
akuter Schub		
leicht - mäßig		
	Proktitis	Mesalazin rektal; bei unzureichendem Ansprechen + topische Steroide oder Mesalazin freisetzende Präparate oral; bei unzureichendem Ansprechen/Unverträglichkeit Budesonid
	Linksseitenkolitis	Mesalazin rektal + orale Mesalazin freisetzende Präparate; bei unzureichendem Ansprechen/Unverträglichkeit Budesonid
	Pankolitis	Mesalazin rektal + orale Mesalazin freisetzende Präparate; bei unzureichendem Ansprechen systemische Steroidtherapie
hoch		
	jede Lokalisation	systemische Steroide
steroidrefraktärer Verlauf	jede Lokalisation	Ciclosporin A JAK-Inhibitor Ozanimod Tacrolimus TNF- α -Inhibitor Ustekinumab
Remissionserhaltung		
		primär: Aminosalicylate (Applikation je nach Lokalisation) JAK-Inhibitor Ozanimod Thiopurin TNF- α -Inhibitor Ustekinumab Vedolizumab

Tabelle 2: Medikamentöse Therapie der Colitis ulcerosa. Die Auflistung der Medikamente erfolgt in alphabetischer Reihenfolge. Abkürzungen: JAK: Januskinase, TNF: Tumornekrosefaktor [110,111,115,126,216].

2.2.6 Prognose

Die Prognose der CED variiert stark je nach Krankheitsverlauf und Entzündungsaktivität. Etwa 20 % der Patienten werden pro Jahr stationär aufgenommen, wobei die Hälfte der Krankenhausaufenthalte mit einer Operation verbunden ist [18]. Das Risiko für die Notwendigkeit eines chirurgischen Vorgehens steigt mit der Dauer der Erkrankung und ist beim Morbus Crohn höher im Vergleich zur Colitis ulcerosa [55]. Bezüglich der Mortalität unterscheiden sich MC und CU: Für Patienten mit Morbus Crohn ist die Sterblichkeit im Vergleich zur Gesamtbevölkerung leicht erhöht, wohingegen sich bei der Colitis ulcerosa insgesamt keine Differenz zeigt. Jedoch ist hier das Mortalitätsrisiko im ersten Jahr nach Diagnosestellung und bei ausgedehntem Befall ebenfalls gesteigert. Das Risiko aufgrund eines kolorektalen Karzinoms zu versterben scheint nicht erhöht zu sein [47,93,138]. Neben dem natürlichen Krankheitsverlauf beeinflusst auch die medikamentöse Therapie die Prognose maßgeblich. Als unerwünschte Begleitwirkungen treten unter anderem opportunistische Erkrankungen unter immunsuppressiver Medikation auf, insbesondere bei Kombination mehrerer Präparate [230].

2.3 Infektiöse Kolitiden

2.3.1 Allgemeines und Epidemiologie

Infektionen stellen die mit Abstand häufigste Ursache einer Kolitis dar. Das Spektrum an auslösenden Pathogenen ist vielfältig und umfasst hauptsächlich Bakterien (z.B. *Campylobacter*, Salmonellen, Shigellen, *Escherichia coli*), Viren (z.B. Noro-, Rotaviren, CMV) und Parasiten (z.B. *Entamoeba histolytica*). Eine Sonderrolle kommt der antibiotikaassoziierten, durch *Clostridioides difficile* verursachten, Kolitis zu, auf welche in Abschnitt 2.3.7 gesondert eingegangen wird.

Die genaue Inzidenz der erregerbedingten Kolitis ist unbekannt, da viele Infektionen selbstlimitierend ohne Konsultation eines Arztes verlaufen und eine genauere Erregerdiagnostik nicht erfolgt. Laut einer deutschen Studie treten akute Gastroenteritiden mit einer Häufigkeit von 0,95 Episoden pro Person und Jahr auf, was hochgerechnet auf die gesamte erwachsene Bevölkerung Deutschlands 64,9 Mio. Episoden pro Jahr entspricht. Der Großteil dieser Fälle ist infektiöser Genese und weist eine Darmbeteiligung auf [251]. Noroviren sind mit einer Inzidenz von 94 Fällen pro 100 000 Einwohner die häufigste Ursache meldepflichtiger Durchfallerkrankungen in Deutschland, gefolgt von Bakterien der Gattung *Campylobacter* mit 82 Fällen pro 100 000 Einwohner, die außerdem für die meisten lebensmittelbedingten Enteritiden verantwortlich sind [78,183]. Mit 29 Fällen pro 100 000 Einwohnern dritthäufigster Erreger insgesamt und häufigster Erreger im Kindesalter sind Rotaviren, wobei ihre Häufigkeit seit 2008 rückläufig ist [173,183,249].

2.3.2 Ätiopathogenese

Die Übertragung erfolgt je nach Pathogen von Mensch zu Mensch über Schmier- und Tröpfcheninfektionen oder durch Verzehr kontaminierter Nahrungsmittel und Trinkwasser. Im Falle einer CMV-Kolitis kann es sich um eine Primärinfektion oder um eine Reaktivierung des sich nach der Primärinfektion in einer Latenzphase befindlichen Cytomegalievirus, meist unter Immunsuppression, handeln [92]. Hinsichtlich der Pathogenese unterscheidet man Erreger, die die Darmmukosa direkt durch enteroinvasive Eigenschaften angreifen (z.B. enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC), *Entamoeba histolytica*), von solchen, die durch die Bildung von Enterotoxinen (z.B. enterotoxische *Escherichia coli* (ETEC), *Clostridioides difficile*) Schäden verursachen, sowie Mischformen (z.B. *Campylobacter*, Salmonellen, enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC), Shigellen) [3,15,16,78,79,236].

2.3.3 Klinik und Verlauf

Infektiöse Kolitiden präsentieren sich klinisch meist mit selbstlimitierenden abdominellen Schmerzen, Tenesmen, Fieber und Diarrhoen. Diese können je nach auslösendem Pathogen blutig, schleimig oder wässrig sein. Darüber hinaus sind, insbesondere bei immunsupprimierten Patienten, auch schwere Krankheitsverläufe mit Komplikationen sowie über einen längeren Zeitraum rezidivierende Beschwerden möglich, unter anderem bei einer Amöbiasis [78]. Ebenso wie bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen können auch bei Kolitiden infektiöser Genese extraintestinale Manifestationen auftreten, beispielsweise Arthritiden und Erythema nodosum, Guillain-Barré-Syndrom und durch *Entamoeba histolytica* verursachte Leberabszesse. Ein hämolytisch-urämisches Syndrom mit Nierenversagen kann im Rahmen einer Infektion mit EHEC und Shigellen vorkommen [98,151,205,212]. Bei allen infektiösen Kolitiden, unabhängig vom Erreger, besteht die seltene Gefahr eines toxischen Megakolons mit konsekutiver Perforation [11].

2.3.4 Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen beinhaltet neben der klinischen Untersuchung eine eingehende Anamnese. Dabei liegt das Augenmerk auf der Art der Beschwerden, dem zeitlichen Verlauf, Krankheitsfällen im sozialen Umfeld, den verzehrten Speisen und möglichen Auslandsaufenthalten. Sistieren die Beschwerden nicht spontan, sollte eine die häufigsten Erreger umfassende Diagnostik angeschlossen werden, insbesondere bei Patienten mit Komorbiditäten oder Immunsuppression, schweren Verläufen und nosokomialer Diarrhoe.

Im Gegensatz zur ischämischen Kolitis und den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen kommt der Endoskopie in der Diagnostik der infektiösen Kolitis nur eine untergeordnete Rolle zu. Sie ist grundsätzlich lediglich bei anhaltenden Beschwerden, bei immunsupprimierten Patienten oder nach Auslandsaufenthalten indiziert [67,181]. Signifikante untere gastrointestinale Blutungen können ebenfalls eine endoskopische Diagnostik triggern.

Das endoskopische Bild bei infektiösen Kolitiden ist vielfältig und meist relativ unspezifisch. Werden die Beschwerden durch *Campylobacter* ausgelöst, können sich fleckig erythematöse Veränderungen und Ödeme mit aphthösen Ulzerationen und Verlust der Gefäßzeichnung zeigen. Der Befall ist diskontinuierlich, weshalb differentialdiagnostisch ein Morbus Crohn in Betracht kommt. Bei distalem Entzündungsmuster kann das Krankheitsbild das einer Colitis ulcerosa imitieren. Eine Salmonellose ist gekennzeichnet durch eine gleichmäßig erythematöse, ödematöse Mukosa mit kleinen Erosionen, vorwiegend segmental im rechten Kolon. Ebenfalls im rechten Kolon, vor allem im Zökumbereich und im angrenzenden terminalen Ileum, manifestiert sich die Yersiniose mit kleinen Ulzerationen, wodurch das Erscheinungsbild einem Morbus Crohn ähneln kann [15,143,191]. Die Shigellose präsentiert sich meist kontinuierlich im rektosigmoidalen Bereich mit ödematöser Mukosa, Kontaktvulnerabilität und Ulzerationen, kann sich aber auch auf andere Abschnitte des Kolons und das terminale Ileum ausbreiten [100,210]. Der koloskopische Befund bei einer Infektion mit *E. coli* variiert je nach Subtyp. Beispielsweise stellt sich eine Kolitis durch EHEC mit ödematöser Mukosa, oberflächlichen Hämorrhagien und longitudinalen Läsionen primär im rechtsseitigen Kolon dar [202]. Bei einer CMV-Kolitis zeigen sich variable Veränderungen, die kleine Erosionen, oberflächliche Hämorrhagien und tiefe, ausgestanzt wirkende Ulzerationen umfassen und einer CED ähneln können [14,143,191]. Im Falle einer Amöbiasis unterscheidet sich das koloskopische Bild je nach Lokalisation: aphthöse Läsionen, Ulzera, Exsudate und ödematöse Schleimhaut sind typisch für einen Befall des rechten Kolons, während im Rahmen einer Rektosigmoiditis Ödeme und blutige Exsudate auftreten [123]. In den Abbildungen 3 bis 7 sind exemplarische endoskopische Befunde bei infektiösen Kolitiden unterschiedlicher Ätiologie zu sehen.

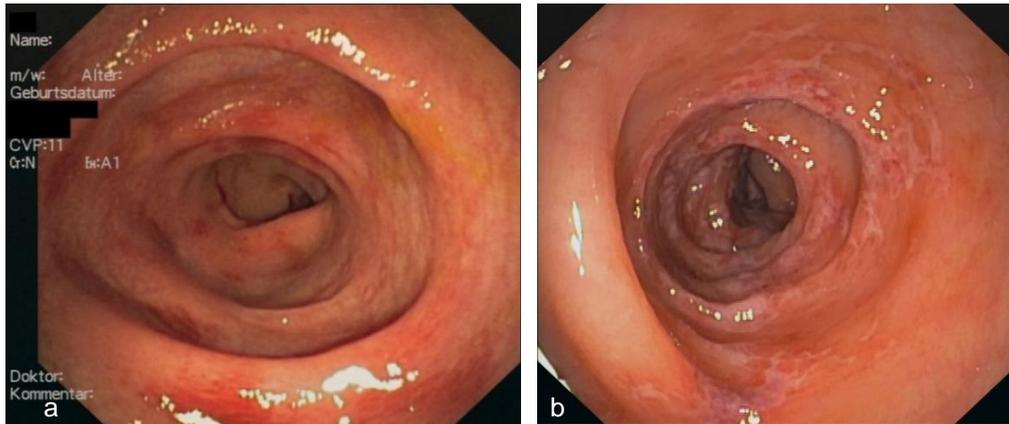


Abbildung 3: Endoskopischer Befund einer Campylobacter-Kolitis. In a sind neben erythematösen Veränderungen vereinzelte kleine aphthöse Läsionen und eine verminderte Gefäßzeichnung zu sehen. Abbildung b zeigt eine ödematöse Mukosa mit fleckförmigem Erythem und oberflächlicher Ulzeration.

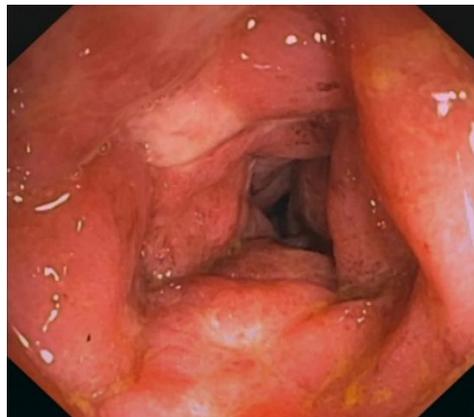


Abbildung 4: Endoskopischer Befund einer Salmonellose. Zu erkennen ist eine stark gerötete und ödematös verquollene Mukosa mit Erosionen und kleinen Ulzera.

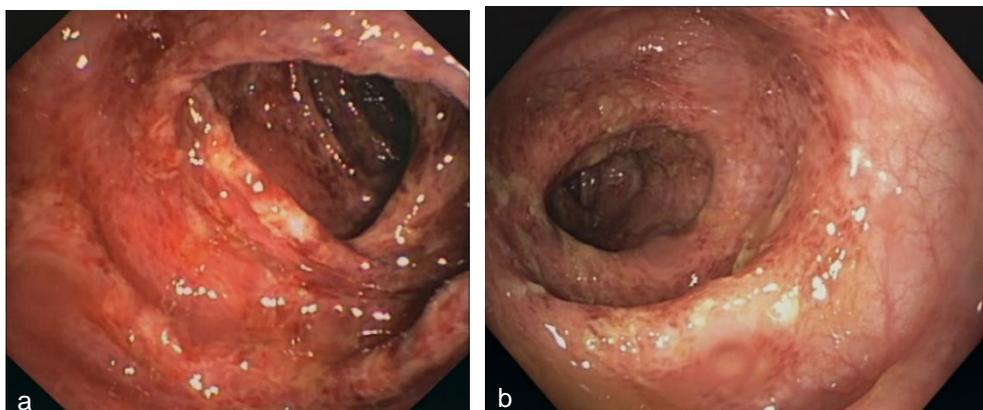


Abbildung 5: Endoskopischer Befund einer Escherichia coli-Kolitis. a zeigt den Befund einer EHEC-Kolitis mit ödematös und erythematös veränderter Schleimhaut sowie Hämorrhagien. Der Befund in b wurde durch EIEC ausgelöst und präsentiert sich mit kleinen Einblutungen, Ödemen und Fibrinauflagerungen.



Abbildung 6: Endoskopischer Befund einer CMV-Kolitis. Tiefe, scharf begrenzte Ulzerationen, umgeben von erythematösen Veränderungen in weitestgehend unauffälliger Umgebungsschleimhaut, stellen ein klassisches Merkmal dar.



Abbildung 7: Endoskopischer Befund einer Amöbiasis. Das Erscheinungsbild wird durch Erosionen auf ödematöser Schleimhaut charakterisiert.

Histologisch präsentiert sich eine infektiöse Kolitis mit einer Infiltration durch neutrophile Granulozyten, Becherzellverlust und Kryptenabszessen. Im Gegensatz zur CED liegt typischerweise keine Störung der Kryptenarchitektur vor und es zeigen sich hauptsächlich akute Veränderungen [143,218]. Erregerspezifische Merkmale können unter anderem im Rahmen einer CMV-Kolitis und Amöbiasis gefunden werden. Charakteristisch für eine Kolitis durch CMV ist das Auftreten von Riesenzellen mit zytoplasmatischen Einschlusskörperchen, sog. Eulenaugenzellen, und der immunhistochemische Virusnachweis [14,140]. Die Diagnose einer Amöbiasis kann durch den histologischen Nachweis von Trophozoiten mit phagozytierten Erythrozyten in der Mukosa gestellt werden [62,185].

2.3.5 Therapie

Das therapeutische Vorgehen setzt sich abhängig von Schweregrad und Auslöser aus symptomatischer, antimikrobieller und, im Falle von Komplikationen, interventioneller bzw. operativer Therapie zusammen. Die wichtigste Maßnahme bei Patienten mit infektiöser Kolitis ist die Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution, um einer Dehydratation vorzubeugen. Motilitätshemmer, z.B. Loperamid, sind bei einer Infektion mit Salmonellen, Shigellen, Campylobacter oder Entamoeba histolytica nicht empfohlen, da sie das Auftreten eines toxischen Megakolon begünstigen [67,142]. Die analgetische Therapie sollte mit Paracetamol, Metamizol oder Opioiden nach dem Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation erfolgen. Auch die Etablierung einer spasmolytischen Therapie mit Butylscopolamin kann erwogen werden. Eine empirische Antibiotikagabe ist lediglich bei funktionell relevanter Immunsuppression, systemischer Infektion und blutigen Diarrhoen indiziert und sollte dann mit Azithromycin, Ceftriaxon oder einem Aminopenicillin in Kombination mit einem Betalaktamaseinhibitor erfolgen. Von einem Einsatz der früher häufig in der Erstlinientherapie angewendeten Fluorchinolone, beispielsweise Ciprofloxacin, wird inzwischen Abstand genommen. Dies ist begründet in einer Nutzen-Risiko-Abwägung bezüglich möglicher schwerwiegender und langanhaltender unerwünschter Arzneimittelwirkungen sowie der steigenden Resistenzrate [19,78,139,222]. Mit Ausnahme der akuten Shigellose sollte eine antibiotische Therapie nur bei Vorliegen eines schweren Krankheitsverlauf oder ausbleibender Besserung unter supportiver Therapie durchgeführt werden [67]. Bei einer EHEC-Infektion ist die Indikation zur antibiotischen Therapie streng zu stellen, da es Hinweise darauf gibt, dass ein hämolytisch-urämisches Syndrom vermehrt im Rahmen einer Antibiotikaeinnahme auftritt. Ebenso fehlen hierbei empirische Daten, sodass die Wahl des Antibiotikums nur mit niedriger Evidenz und allenfalls bei schweren Verläufen empfohlen wird [78,139,222]. Eine Übersicht über die antimikrobielle Therapie je nach auslösendem Pathogen zeigt Tabelle 3.

Erreger		Antimikrobielle Therapie
Bakterien		
	Salmonellen	Ceftriaxon oder Azithromycin
	Shigellen	Azithromycin, Ceftriaxon oder Pivmecillinam
	Campylobacter	Azithromycin oder Ciprofloxacin
	Yersinien	Ceftriaxon oder Ciprofloxacin
	EHEC	Carbapenem
Viren		
	CMV	Ganciclovir, anschließend Valganciclovir
Protozoen		
	Entamoeba histolytica	Metronidazol, anschließend Paromomycin

Tabelle 3: Erregerspezifische antimikrobielle Therapie der infektiösen Kolitis. Aufgelistet ist eine Auswahl an möglichen Erregern. Abkürzungen: EHEC: Enterohämorrhagische Escherichia coli, CMV: Cytomegalievirus [139,199].

2.3.6 Prognose

Die meisten infektiösen Kolitiden verlaufen selbstlimitierend innerhalb weniger Tage und heilen folgenlos aus. Eine Ausnahme bildet die CMV-Kolitis, die aufgrund der lebenslangen Persistenz des Cytomegalievirus, insbesondere unter Immunsuppression, rezidivieren kann [78]. Darüber hinaus sind immunsupprimierte Patienten anfälliger für Infektionen jeglicher Art, die auch häufiger kompliziert verlaufen [67,68]. Postinfektios besteht unabhängig vom Erreger ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Reizdarmsyndroms [170,229]. Die Mortalität ist insgesamt sehr niedrig (0,01 % bei *Campylobacter-Enteritis* bis 1,5 % beim hämolytisch-urämischem Syndrom infolge einer EHEC-Infektion), wobei meist ältere oder immungeschwächte Personen von einem letalen Verlauf betroffen sind [78,183]. Es besteht eine namentliche Meldepflicht an das Gesundheitsamt für akute infektiöse Durchfallerkrankungen, wenn die betroffene Person im Lebensmittelbereich tätig ist oder zwei oder mehr Fälle mit wahrscheinlichem epidemiologischem Zusammenhang auftreten. Darüber hinaus ist der Erregernachweis der meisten eine Kolitis auslösenden Pathogene meldepflichtig. Ausnahmen sind der Parasit *Entamoeba histolytica*, für den lediglich in einigen Bundesländern eine Meldepflicht gilt, und CMV [23,182]. Zur Prävention einer infektiösen Kolitis ist auf die Trinkwasser- und Nahrungsmittelhygiene zu achten, insbesondere bei Reisen in tropische Länder. Im Erkrankungsfall muss der Kontakt der betroffenen Patienten zu anderen Menschen durch Isolationsmaßnahmen auf ein Minimum reduziert werden bzw. sollte nach Kontakt eine gründliche Händedesinfektion erfolgen. Eine Antibiotikaprophylaxe mit Fluorchinolonen oder Rifaximin ist unter anderem aufgrund der möglichen Induktion von Resistenzen nur in Ausnahmefällen, wie beispielsweise Immunsuppression oder CED, zur Vorbeugung einer Reisediarrhoe indiziert [67,181,199].

2.3.7 Clostridioides difficile

2.3.7.1 Allgemeines und Epidemiologie

Clostridioides difficile (C. difficile; bis 2016: Clostridium difficile) ist ein seit dem Jahre 1935 bekanntes sporenbildendes, grampositives Stäbchenbakterium, das eine pseudomembranöse Kolitis auslöst. Es kommt ubiquitär in der Umwelt vor, zum Beispiel in Gewässern und Böden, sowie im Gastrointestinaltrakt von Menschen und Tieren [5,69,121]. Die Übertragung auf den Menschen erfolgt durch orale Aufnahme von Bakterien bzw. Sporen. Etwa 4-17,5 % der gesunden Erwachsenen sind asymptomatisch mit C. difficile kolonisiert, 1-5 % mit einem toxischen Stamm. Die Prävalenz bei Neugeborenen und Säuglingen ist deutlich höher ebenso wie die bei Älteren in Pflegeheimen [35,192].

Die Inzidenz der Clostridioides difficile-Enteritis lag 2019 in Sachsen bei 74 Fällen pro 100 000 Einwohner [117,214]. Deutschlandweit traten im selben Zeitraum schwere Verlaufsformen mit einer Inzidenz von etwa 3,4/100 000 auf. Die Häufigkeit einer Infektion mit C. difficile nimmt weltweit zu, jedoch ist die Anzahl schwerer Verläufe seit 2015 in Deutschland stabil [131,183]. Die meisten Erkrankungen kommen in Krankenhäusern oder Pflegeeinrichtungen vor, wobei C. difficile nach E. coli der zweithäufigste Erreger nosokomialer Infektionen ist und doppelt so häufig wie Methicillin-resistente Staphylococcus aureus-Stämme auftritt [17,145]. Dies bedingt eine im Mittel um sieben Tage verlängerte Dauer des stationären Aufenthalts und einen erhöhten Hygieneaufwand, wodurch Mehrkosten von ca. 7 200 € pro Behandlungsfall entstehen [240].

2.3.7.2 Ätiopathogenese

Es gibt viele verschiedene Bakterienstämme, die unterschiedlich virulent sind. Pathogene Stämme produzieren verschiedene Toxine: Enterotoxin A, Zytotoxin B und binäres Toxin. Enterotoxin A greift schädigend in den Elektrolytstoffwechsel ein und bedingt somit Flüssigkeitsverluste über den Darm. Zytotoxin B schädigt das Kolonepithel direkt. Die Rolle des von einigen Stämmen produzierten binären Toxins ist bislang nicht abschließend geklärt [27,78,183]. Eine geschwächte Abwehrlage, Alter > 65 Jahre, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Störungen der Physiologie des Gastrointestinaltrakts durch Medikamente stellen klassische Risikofaktoren für eine Erkrankung an *C. difficile* dar [124,161]. Dabei ist insbesondere eine vorangegangene Antibiotikatherapie mit Clindamycin, Carbapenemen, Fluorchinolonen oder Cephalosporinen von Relevanz. Durch Einnahme dieser Antibiotika kommt es zu einer Dysbiose der Darmflora mit überschießendem Wachstum der *C. difficile*-Population. Auch die Einnahme von Protonenpumpenhemmern erhöht durch Anhebung des pH-Wertes das Risiko einer Kolitis [43,225,232,239].

2.3.7.3 Klinik und Verlauf

Das Spektrum an klinischen Manifestationen ist groß und reicht von asymptomatischen Verläufen über wässrige Diarrhoen mit charakteristisch fauligem Geruch und kolikartigen Abdominalschmerzen bis hin zum Vollbild einer pseudomembranösen Kolitis mit blutig-schleimigen Diarrhoen und Fieber. Die Beschwerden treten in der Regel plötzlich auf, oftmals kurze Zeit nach Antibiotikaeinnahme. Es besteht die Möglichkeit des Auftretens lokaler Komplikationen wie Perforation, toxischem Megakolon und Ileus, die eine systemische Beteiligung in Form von hämodynamischer Instabilität nach sich ziehen können [15,78].

2.3.7.4 Diagnostik

Die mikrobiologische Diagnostik erfolgt aus Stuhlproben und sollte nur bei Patienten mit typischer Klinik durchgeführt werden, da der Erregernachweis bei asymptomatischen Patienten ohne Bedeutung ist. Die Diagnosestellung läuft in einem zweistufigen Verfahren ab. Im ersten Schritt wird ein hoch sensitiver Test angewendet, beispielsweise ein Enzym-Immunoassay (EIA) zum Nachweis des Enzyms Glutamatdehydrogenase. Da bei diesem Verfahren auch nicht-toxigene Stämme erfasst werden, erfordert ein positives Ergebnis des Screeningtests immer die Durchführung eines hoch spezifischen Toxin-A- und -B-EIA oder eines Nukleinsäure-Amplifikationstests der Toxin-Gene, z.B. Polymerasekettenreaktion, als Bestätigungstest. Der kulturelle Nachweis auf anaeroben Selektivmedien ist essenziell zur Ribotypisierung und Erstellung eines Antibiotogramms [34,131,219].

Weiterhin kann eine Koloskopie zur schnellen Diagnostik und bei unklaren Fällen indiziert sein [116,184]. Dabei zeigt sich, wie in Abbildung 8 erkennbar, eine ödematös und erythematös veränderte Mukosa, im Vollbild als pseudomembranöse Kolitis mit erhabenen und in schweren Fällen konfluierenden Plaques [191]. Auch histologisch können der Schleimhaut aufliegende Pseudomembranen aus Fibrin und granulozytärem Exsudat, sogenannte volcano lesions, nachgewiesen werden [15,171].

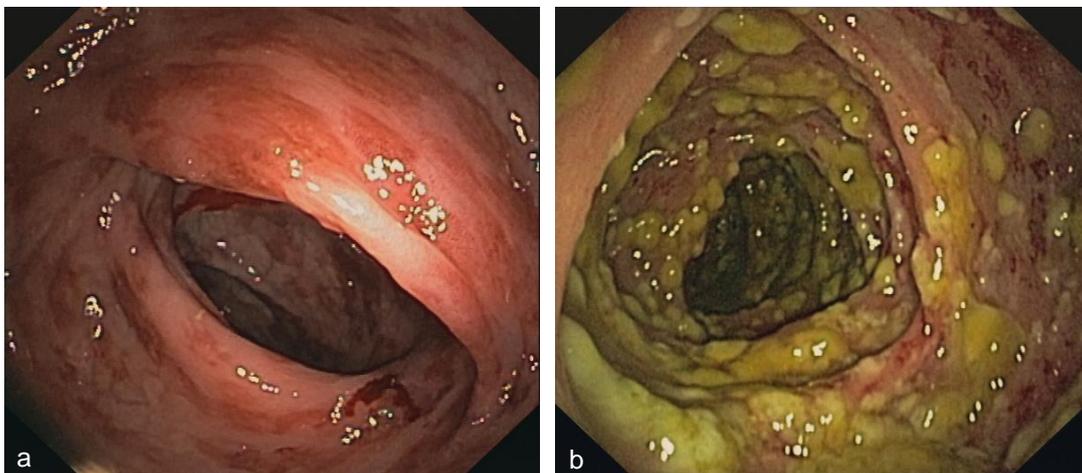


Abbildung 8: Endoskopischer Befund einer Clostridioides difficile-Kolitis. Die Abbildung a zeigt eine milde Form der C. difficile-Kolitis mit erythematöser Mukosa, Abbildung b ausgeprägte gelbgrünliche, zum Teil konfluierende Pseudomembranen und Schleimhauterythem.

2.3.7.5 Therapie

Eine wichtige therapeutische Rolle kommt dem Absetzen des auslösenden Antibiotikums zu. Als supportive Maßnahme wird die Volumen- und Elektrolytsubstitution zur Vorbeugung einer Dehydrierung empfohlen, welche in sehr milden Fällen als alleinige Therapie ausreichen kann. In den meisten Fällen ist eine frühzeitige antimikrobielle Therapie mit Fidaxomycin für eine Dauer von zehn Tagen indiziert. Alternativ kann auch Vancomycin eingesetzt werden. Die früher übliche Medikation mit Metronidazol wird hingegen aufgrund des höheren Rezidivrisikos nur noch bei fehlender Verfügbarkeit der Erstlinienmedikamente empfohlen [94,237]. Patienten mit rezidivierenden *C. difficile*-Infektionen können von einem fäkalen Mikrobiomtransfer und dem Einsatz von Bezlotoxumab, einem monoklonalem Antikörper gegen Toxin B, profitieren [82,250]. Im Falle einer fulminanten Infektion oder bei Auftreten von Komplikationen wird ein operatives Vorgehen notwendig [94,237].

2.3.7.6 Prognose

In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung, dem Lebensalter und den bestehenden Komorbiditäten liegt die 30-Tage-Mortalität bei 3-30 % [119,248]. Etwa 20 % der Patienten erleiden ein Rezidiv innerhalb der ersten zwei bis acht Wochen nach einer überstandenen Infektion [124]. Zur Prävention einer Infektion mit *C. difficile* sollte ein rationaler Einsatz von Antiinfektiva im Rahmen eines Antibiotic Stewardship-Programms erfolgen [39,120]. Weiterhin besteht eine bundesweite Meldepflicht für klinisch schwere Verläufe der Erkrankung, d.h. stationäre oder intensivmedizinische Behandlung, Operation und Tod. In Sachsen müssen darüber hinaus alle Infektionen unabhängig vom Schweregrad dem Gesundheitsamt gemeldet werden [23,182]. Zudem sollten entsprechende Hygienemaßnahmen wie Isolierung, Schutzkleidung und Desinfektion ergriffen werden, um Infektionsausbrüche zu verhindern bzw. einzudämmen [105].

2.4 Ischämische Kolitis

2.4.1 Allgemeines und Epidemiologie

Das Krankheitsbild der ischämischen Kolitis wurde erstmals 1963 von Boley et al. beschrieben [20]. Sie tritt auf, wenn der arterielle Blutfluss und somit die Sauerstoffversorgung zum Kolon nicht ausreicht, um den metabolischen Bedarf der Zellen zu decken [22].

In Studien bewegt sich die Inzidenz von 4,5 bis 44 Fälle pro 100 000 Personen pro Jahr. Dabei sind Frauen und Personen, die älter als 65 Jahre sind, häufiger betroffen [75]. Während bei unter 40-Jährigen lediglich 1,1 Fälle pro 100 000 Personen pro Jahr auftreten, sind es bei den über 80-Jährigen 107 Fälle. Außerdem sticht hervor, dass sich die Inzidenz in den letzten 30 Jahren vervierfacht hat, was auf eine Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten und das Altern der Bevölkerung zurückgeführt wird [254].

2.4.2 Ätiopathogenese

Die Blutversorgung von Kolon und Rektum erfolgt, wie in Abbildung 9 dargestellt, durch drei arterielle Hauptgefäße: Arteria mesenterica superior, Arteria mesenterica inferior und Arteria iliaca interna. Die Arteria mesenterica superior liefert über ihre Abgänge (Arteria ileocolica, Arteria colica dextra und Arteria colica media) die Blutzufuhr zum Caecum, Colon ascendens und Teilen des Colon transversum. Die Versorgung des restlichen Kolons erfolgt ebenso wie die des oberen Rektums durch die Arteria mesenterica inferior, welche die Arteria colica sinistra, die Arteriae sigmoideae und die Arteria rectalis superior abgibt. Zwischen den Stromgebieten der Arteriae mesentericae superior und inferior existieren Kollateralen, welche die Arteria colica media und Arteria colica sinistra miteinander verbinden: die zentral befindliche Riolan-Anastomose und die Drummond-Marginalarterie, auch Drummond-Arkade genannt, welche parallel zum Kolonrahmen verläuft. Allerdings sind diese Kollateralen in bis zu 30% der Fälle unterentwickelt oder fehlen, wodurch die Flexura coli sinistra (Griffiths-Punkt) als Endstromgebiet der beiden Mesenterialarterien besonders anfällig für akute Ischämien ist. Eine weitere Schwachstelle der arteriellen Versorgung befindet sich am rektosigmoidalen Übergang (Sudeck-Punkt), da keine Kollateralisierung zwischen der am weitesten distal verlaufenden Arteria sigmoidea und der Arteria rectalis superior existiert. Das untere Rektum wird von der Arteria rectalis media und der Arteria rectalis inferior gespeist, welche direkt oder über Nebenäste aus der Arteria iliaca interna entspringen [10,147,180,194,197].

2.4.3 Klinik und Verlauf

Die ischämische Kolitis präsentiert sich meist mit unspezifischen Symptomen wie diffusen Schmerzen, Diarrhoe, Hämatochezie, Übelkeit oder druckschmerzhaftem Abdomen [128,254].

Prognostisch kann die ischämische Kolitis in zwei Verlaufsformen unterteilt werden. Bei der gangränösen Form (15-20 % der Fälle) liegt eine transmurale Schädigung vor, während bei der nicht-gangränösen Form (80-85 %) die Ischämie auf Mukosa und Submukosa beschränkt ist [57]. Diese Unterscheidung ist insbesondere für die Wahl der Therapie und zum Abschätzen der Prognose von Relevanz. Im Falle der gangränösen Form mit transmuraler Ischämie besteht die Gefahr einer Perforation mit nachfolgender Peritonitis und Sepsis [147]. Sie erfordert daher immer eine operative Therapie und ist mit einer höheren Letalität verbunden [245]. Sofern keine transmuralen Nekrosen vorliegen, heilt die akute Ischämie in der Regel innerhalb von zwei Wochen bis drei Monaten folgenlos ab, wobei selten auch chronische Verläufe möglich sind [191,195].

2.4.4 Diagnostik

Die Diagnostik der ischämischen Kolitis ist schwierig, da Klinik, Laborwerte, bildgebende Diagnostik und Koloskopie mit Histologie häufig relativ unspezifische Befunde ergeben und lediglich in Kombination unter Ausschluss von Differentialdiagnosen eine Diagnose zulassen. Bildgebende Methode der Wahl ist die Computertomographie mit intravenöser und oraler Kontrastmittelapplikation. Diese kann Hinweise auf das Vorliegen einer ischämischen Kolitis und ihrer Ausdehnung und Phase liefern. Mögliche Befunde sind Wandverdickung, perikolische oder freie Flüssigkeit und das sog. „Thumbprint sign“, eine daumenförmige Impression des Lumens bedingt durch ödematöse Veränderung der Schleimhaut. Zwar sind diese nicht spezifisch für eine ischämische Genese der Kolitis, jedoch lassen sich mittels Computertomographie relevante Differentialdiagnosen akuter abdomineller Beschwerden wie beispielsweise Divertikulitis oder Appendizitis ausschließen [22,83,137]. Endoskopisch zeigt sich in der Frühphase eine gerötete bis livide verfärbte Mukosa im Wechsel mit abgeblassten Arealen. Die hyperämischen Bereiche sind sehr vulnerabel und neigen zu Kontaktblutungen. Die ischämischen Veränderungen sind dabei stets auf einen Teil des Kolons scharf begrenzt. Innerhalb der nächsten 48 Stunden weitet sich das Schleimhauterythem aus und es können kleine Ulzera sowie petechiale Einblutungen auftreten. Zu diesem Zeitpunkt kann das koloskopische Bild dem der Colitis ulcerosa ähneln [195]. Der histologische Befund zeigt eine ödematöse Schleimhaut, Kapillarthromben, Nekrosen der oberen Mukosaanteile unter Aussparung der tiefer liegenden Krypten sowie Hämorrhagien, Hyalinisierung und Fibrose der Lamina propria [79,171]. Im weiteren Verlauf können sich die Ulzerationen zu mehreren

Zentimeter langen longitudinalen Ulzera ausdehnen. Der Befund ähnelt nun eher dem des Morbus Crohn oder auch der pseudomembranösen Kolitis [195,197]. Bei schweren Verläufen treten schwarz-blaue Knötchen der Mukosa, Pseudotumore und Pseudomembranen auf [263]. Die Abbildungen 10 a-c zeigen exemplarische Befunde einer ischämischen Kolitis.

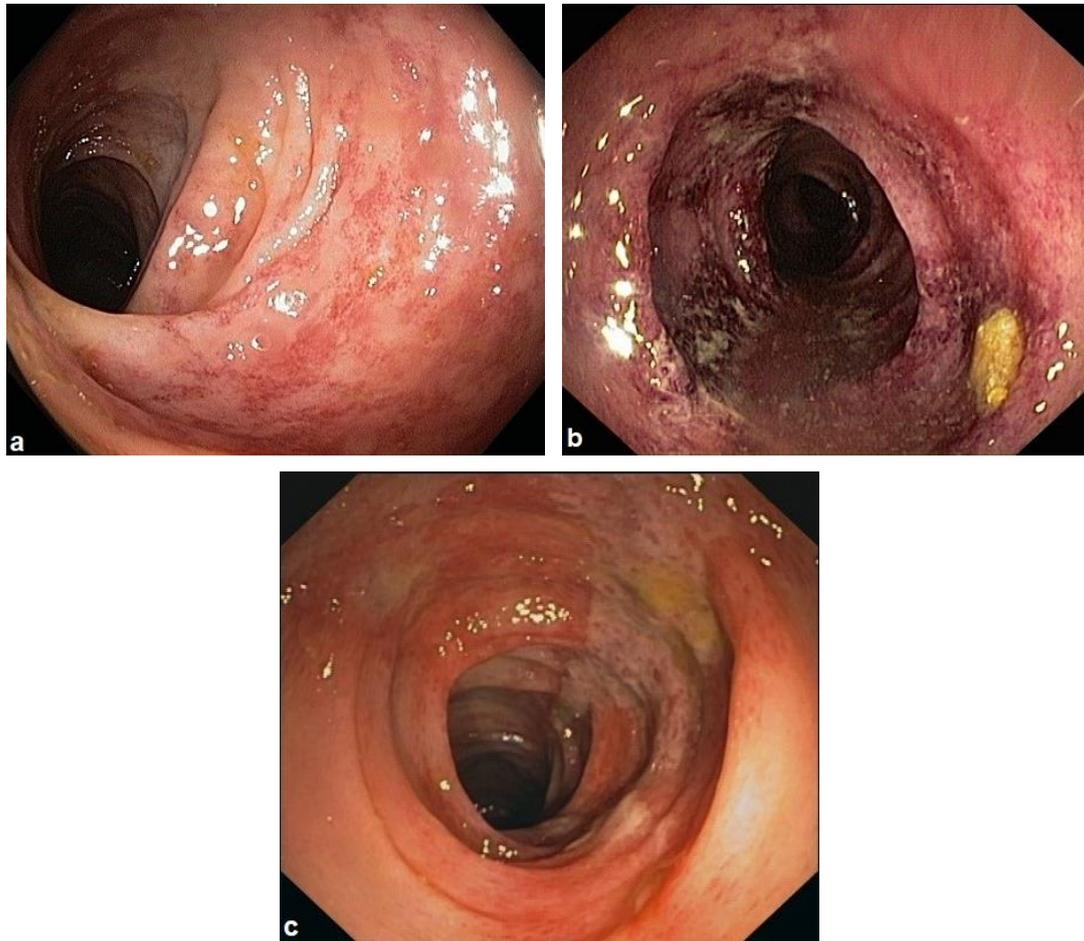


Abbildung 10: Endoskopischer Befund einer ischämischen Kolitis. Abbildung a zeigt eine ödematöse Schleimhaut mit petechialen Einblutungen/hyperämischen Arealen. In Abbildung b erkennt man eine livide Verfärbung der Schleimhaut und Ulzerationen. In Abbildung c ist ein longitudinales Ulkus zu sehen.

2.4.5 Therapie

Die Therapie hängt von der Ursache und dem Ausmaß bzw. Schweregrad der ischämischen Kolitis ab. Milde Fälle können konservativ mit Nahrungskarenz, intravenöser Flüssigkeitssubstitution und prophylaktischer Gabe von Breitspektrumantibiotika behandelt werden [224]. Darüber hinaus sollte bei konservativem Vorgehen mittels Computertomographie- oder Magnetresonanztomographie eine signifikante Gefäßstenose ausgeschlossen werden, die interventionell zur Rezidivprophylaxe angegangen werden könnte [22]. Ungefähr 20 % der betroffenen Patienten benötigen eine operative Therapie, bei isoliertem rechtsseitigen Kolonbefall sogar 60 % [33,163]. Nekrotische Darmsegmente müssen dabei im Gesunden reseziert werden [22,53].

2.4.6 Prognose

Über 80 % der Fälle verlaufen milde und haben ein gutes Outcome, sodass keine Notwendigkeit einer Operation besteht und die Erkrankung nicht zum Tod führt. Die isolierte rechtsseitige ischämische Kolitis erfordert häufiger ein operatives Vorgehen und ist mit einer längeren Hospitalisierung assoziiert. Sie ist ebenso wie die gangränöse Ischämie mit einer weitaus schlechteren Prognose verbunden [21,33,150,209,259]. Die Mortalität lag in einem großen systematischen Review bei insgesamt 12,7 %, unter medikamentöser Therapie bei 6,2 % und wenn eine Operation notwendig war bei 39,3 % [163]. Eine ältere Studie zeigte eine Gesamtmortalität von 50 % [66].

2.5 Künstliche Intelligenz

2.5.1 Geschichte und Definition

Als Begründer der künstlichen Intelligenz (KI) gilt Alan M. Turing, der 1950 die zentrale Frage formulierte: „Können Maschinen denken?“ [233]. Der Begriff der „artificial intelligence“ (künstliche Intelligenz) wurde erstmals 1956 von John McCarthy im Rahmen einer Konferenz am Dartmouth College in Hanover, New Hampshire erwähnt [141]. In den 1970er Jahren hielt die KI schließlich Einzug in die Medizin. Zu den ersten Anwendungen gehören das MYCIN-System, welches anhand von klinischen Entscheidungskriterien mögliche Erreger nennen und die entsprechende antimikrobielle Therapie bei bakteriellen Infektionen vorschlagen kann, und das CASNET-Modell (causal-associational network), welches in der Lage ist bei der Diagnosestellung und Therapie des Glaukoms zu beraten [203,246].

Die exakte Definition des Begriffes der künstlichen Intelligenz ist Inhalt zahlreicher Diskussionen und liefert häufig Grund für Verwirrung. Darüber hinaus hat sich die Bedeutung im Laufe der Zeit und der mit ihr einhergehenden technologischen Entwicklung fortlaufend geändert. Aktuell wird unter dem Begriff die Fähigkeit von Algorithmen und mathematischen Modellen intelligentes menschliches Verhalten zu imitieren verstanden. Dies beinhaltet rationales Denken und Handeln, unter anderem Lernen, Entscheidungsfindung und Lösen von Problemen [103,187].

2.5.2 Terminologie und künstliche neuronale Netze

Unter dem Begriff der künstlichen Intelligenz werden mehrere Untergebiete zusammengefasst, darunter Machine Learning (ML, maschinelles Lernen), Natural Language Processing und Computer Vision [157]. Das derzeit relevanteste und gängigste Teilgebiet der KI ist das Machine Learning. Dabei identifiziert ein System Zusammenhänge und Gesetzmäßigkeiten in Daten und trifft mithilfe von Algorithmen Vorhersagen von Entscheidungen ohne dafür im Einzelnen konzipiert worden zu sein. Es lernt hierbei selbstständig aus Erfahrungen [158,256]. Eine spezielle Methode des ML stellt das Deep Learning (DL) dar, welches mithilfe künstlicher neuronaler Netze (KNN) große Datenmengen analysieren kann [26]. DL und ML unterscheiden sich dabei vor allem durch die Art wie sie lernen. Ein klassisches ML-System benötigt definierte Merkmale und Regeln anhand derer es die Daten analysieren kann sowie eine vorgegebene Lösung. Man spricht dabei von überwachtem Lernen. DL-Algorithmen demgegenüber können relevante Merkmale auch selbst identifizieren (unüberwachtes Lernen) und die Daten auf Grundlage der detektierten Gemeinsamkeiten klassifizieren. Ziel hiervon ist es Informationen über unbekannte Zusammenhänge und Strukturen in den Daten zu ermitteln, was jedoch größere Datensätze, leistungsstärkere Computer und längere Laufzeiten erfordert [84,85,247]. Grundlage des Deep Learnings ist die Verwendung künstlicher neuronaler Netze. Bei diesen handelt es sich um mathematische Modelle, deren Aufbau und Funktionsprinzip von der Neuroanatomie und –physiologie des menschlichen Gehirns inspiriert sind. Den wesentlichen Baustein des Gehirns stellen Nervenzellen, sog. Neurone, dar. Abbildung 11 demonstriert den schematischen Aufbau eines Neurons und seine Verbindungen zu anderen Neuronen.

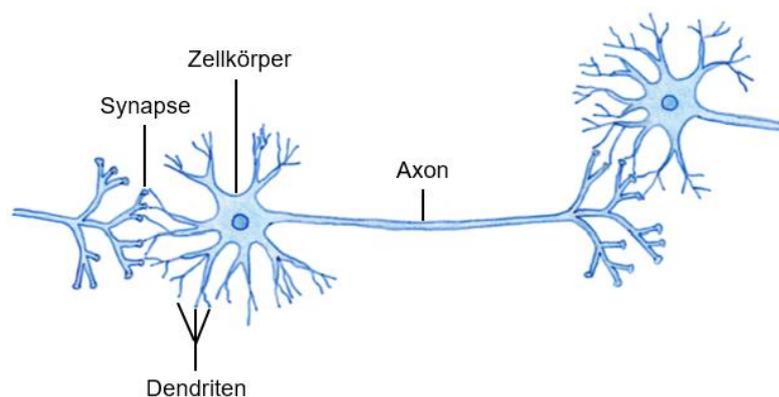


Abbildung 11: Aufbau eines Neurons. Die schematische Darstellung zeigt ein Neuron, aufgebaut aus Zellkörper, Dendriten und Axon. Neuronale Reize erreichen über die Dendriten den Zellkörper und verlassen über das Axon, welches über Synapsen mit den Dendriten anderer Neurone verbunden ist, die Zelle wieder (eigene Darstellung).

Neurone sind vielfältig miteinander verbunden und leiten auf diese Weise Informationen mittels elektrochemischer Signale weiter. Damit ein solches Signal ausgelöst wird, muss die Summe der eingehenden Reize einer Nervenzelle einen bestimmten Schwellenwert überschreiten. In Abhängigkeit von der synaptischen Verbindung besteht eine exzitatorische oder inhibitorische Wirkung des Signals [49,71]. Analog zu seinem biologischen Vorbild ist ein künstliches neuronales Netz aus vielen einzelnen solcher Neurone, auch Units genannt, aufgebaut. Es besteht aus mehreren hierarchisch angeordneten Ebenen von Neuronen, welche kontinuierlich miteinander verbunden sind. Eingehende Daten erreichen zunächst eine Eingabeschicht (Input Layer), die anschließend Signale an eine oder mehrere verborgene Schichten (Hidden Layer) weiterleitet, und gelangen schließlich zur Ausgabeschicht (Output Layer), welche das Ergebnis des Rechenprozesses wiedergibt. In der verborgenen Schicht erhalten die internen Verbindungen eine Gewichtung, die durch das System im Rahmen des Lernprozesses (Training) zum Erhalt eines optimalen Ergebnisses berechnet wird. Dabei werden die Parameter des Modells anhand einer Fehlerfunktion so lange verändert bis keine oder nur noch eine minimale Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit erreicht werden kann [49,193,256]. Übertragen auf sein biologisches Vorbild entspricht dies dem Schwellenwert und den exzitatorischen bzw. inhibitorischen Reizen. Wenn alle Neurone einer Schicht Verbindungen zu allen Neuronen der folgenden haben, liegt eine Fully Connected Layer vor [247]. Enthält ein KNN mehr als eine verborgene Schicht, spricht man von einem Deep Neural Network (tiefes neuronales Netz) [84]. Dabei sind umso komplexere Analysen möglich je mehr Schichten ein solches Netz beinhaltet [159]. Eine besondere Art von KNN sind Convolutional Neural Networks (CNN), die vor allem für die Klassifikation von Bilddaten von Relevanz sind und sich durch zusätzliche Convolutional (Faltung) und Pooling Layers auszeichnen [164]. Im Convolutional Layer werden Filter konstanter Größe angewandt, welche in systematischen Schritten das zu analysierende Bild abfahren und die Daten der entsprechenden Ausschnitte berechnen. Da diese Ausschnitte überlappen, werden die Informationen der einzelnen Pixel von benachbarten Neuronen erfasst, was dem biologischen Prinzip der rezeptiven Felder nachkommt. Nach einem oder mehreren Convolutional Layers schließt sich ein Pooling Layer an. Hierbei werden nur die stärksten Merkmale beibehalten und irrelevante Informationen verworfen. Da zur Klassifizierung des Bildes die Existenz eines Merkmals ausreicht, wird die Leistungsfähigkeit des Netzwerks trotz der verringerten Datenmenge nicht reduziert. Diese Abfolge von Convolutional Layers und Pooling Layers kann mehrmals wiederholt werden, ehe Fully Connected Layers folgen [122,164,193]. In Abbildung 12 ist der Aufbau eines CNN schematisch illustriert.

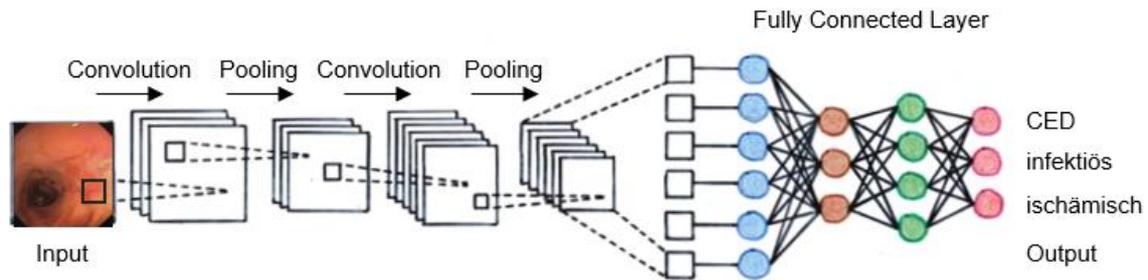


Abbildung 12: Aufbau eines Convolutional Neural Networks. Die schematische Abbildung zeigt die Architektur eines CNN. Als Input dient hier ein Endoskopiebild, den Output stellt die Klassifikation in die drei Kategorien „CED“, „ischämisch“ und „infektiös“ dar. Nach mehreren Convolutional und Pooling Layers schließt sich ein neuronales Netzwerk aus Fully Connected Layers an. Abkürzungen: CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen (eigene Darstellung).

Bei der Etablierung eines DL-Algorithmus schließt sich an eine initiale Trainingsphase eine Testphase an. In dieser werden keine Veränderungen mehr an den Gewichtungen der Verbindungen des Modells vorgenommen. Ziel ist es anhand des modifizierten Algorithmus herauszufinden, wie effektiv das Netz gelernt hat. Dabei werden ihm neue unbekannte Daten präsentiert. Dadurch lässt sich feststellen, ob das neuronale Netz auch über die ihm bekannten Daten hinaus in der Lage ist korrekte Entscheidungen zu treffen, also sein erlerntes Wissen zu übertragen.

Ein Nachteil von Deep Neural Networks besteht darin, dass keine Transparenz dazu vorliegt, wie und wieso eine Entscheidung getroffen wird. Dies bedeutet, dass die Gründe für eine Entscheidung nicht ausreichend nachvollzogen werden können, wodurch es zu einer Einschränkung der möglichen praktischen Anwendung kommt [149].

Weitere Probleme können durch sogenanntes Underfitting (Unteranpassung) und Overfitting (Überanpassung, Übergeneralisierung) zustande kommen. Ersteres beschreibt einen Mangel an Daten, sodass die Datenmenge nicht ausreicht, um an dem bereitgestellten Datensatz adäquat zu lernen, mit einer daraus resultierenden schlechteren Performance. Beim Overfitting demgegenüber ist der Algorithmus zu sehr auf den zwar grundsätzlich ausreichend großen, aber nicht vollständig repräsentativen, Trainingsdatensatz spezialisiert und somit nicht in der Lage neue Daten korrekt zu klassifizieren. Darüber hinaus ergeben sich Schwierigkeiten bei der Datensammlung selbst. So kann der Algorithmus nicht zwischen den Mustern unterscheiden, die tatsächlich relevant sind, und denen, die nur zufällig mit der Klassifizierung korrelieren [247]. Ein Beispiel hierfür könnte sein, dass bei einem Bildanalysealgorithmus zur Klassifizierung von endoskopischem Bildmaterial vermehrt Biopsiezangen in Bildern mit der entsprechenden Pathologie nachweisbar wären. In diesem Fall könnte das Vorhandensein einer Biopsiezange in einem Validierungsbild zu einer Fehlentscheidung führen.

2.5.3 Künstliche Intelligenz in der Medizin

Die möglichen Einsatzgebiete künstlicher Intelligenz in der Medizin sind scheinbar unendlich und Inhalt zahlreicher aktueller Forschungsprojekte. Dabei können die Anwendungsgebiete grob in zwei Gruppen unterteilt werden: virtuell und physisch [70]. In die Kategorie der physischen Einsatzbereiche fallen vor allem Roboter-Assistenten, die Ärzte oder Patienten unterstützen können, wie zum Beispiel das DaVinci-System (Intuitive Surgical, Inc., Sunnyvale, CA, USA; robotergestütztes OP-System) und intelligente Prothesen [167,217]. Die virtuellen Möglichkeiten demgegenüber umfassen unter anderem Anwendungen zur Unterstützung bei der Diagnose- und Therapiefindung. Dazu zählen Algorithmen, die radiologische oder sonographische Bilder, EKG-Befunde und histologische bzw. zytologische Proben analysieren [29,146,252,261]. Neben diesem Nutzen in der Bildanalyse können Systeme künstlicher Intelligenz auch zur Diagnosestellung auf Grundlage klinischer Daten und zur Einordnung in benigne und maligne dienen [13,174]. Von Bedeutung ist weiterhin die Unterstützung bei der Therapieplanung und Prognosevorhersage [244]. Außerdem kommt der künstlichen Intelligenz aktuell bereits eine große Rolle im administrativen Bereich zu, beispielsweise bei der Terminvereinbarung und -erinnerung, elektronischen Patientendatensystemen und automatischen Warnungen vor Arzneimittelinteraktionen bei der Verschreibung von Medikamenten [6,127]. Darüber hinaus kann KI in der Pharmaforschung die Entwicklung neuer Medikamente vorantreiben, indem Zielmoleküle und mögliche Kandidaten von Substanzen schneller identifiziert und klinische Studien schneller durchgeführt werden können [74,255].

2.5.4 Künstliche Intelligenz in der Gastroenterologie

Auch in der Gastroenterologie wurden in den letzten Jahren Anwendungsmöglichkeiten der künstlichen Intelligenz in einer rasch ansteigenden Anzahl von Studien untersucht. Besonders im Fokus steht dabei die Detektion von prämaligen oder malignen Veränderungen [109].

Hinsichtlich des oberen Gastrointestinaltrakts sind in kürzlich publizierten Studien vor allem maligne Erkrankungen wie der Barrett-Ösophagus, Ösophaguskarzinome und Magenkarzinome von Relevanz. Auch die Erkennung von Dysplasien und Frühkarzinomen des Ösophagus ist Bestandteil aktueller Forschungsprojekte ebenso wie das Ausmaß der Invasionstiefe maligner Läsionen [65,155]. Der Magen wurde in zahlreichen Studien mithilfe künstlicher Intelligenz hinsichtlich der Erkennung von präkanzerösen Veränderungen sowie Karzinomen und deren Ausdehnung untersucht [63,77,262]. Darüber hinaus wurden Modelle entwickelt, welche Prognosen zur Metastasierungsrate und Überlebenswahrscheinlichkeit abgeben können. Im Gegensatz zu den zuvor erwähnten Einsatzbereichen basieren diese Modelle, abgesehen von der Nutzung von Endoskopiebildern, auch auf weiteren Parametern, unter anderem Vorerkrankungen, Tumormarkern, Histologie und Computertomographie [58,90,107,177]. Neben malignen Erkrankungen sind auch nicht-maligne Veränderungen im Fokus aktueller Studien. So wurden in den letzten Jahren Modelle vorgestellt, welche unter Nutzung klinischer Parameter zur Risikostratifizierung bei gastrointestinalen Blutungen dienen, also Vorhersagen treffen über die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Blutung und Notwendigkeit einer therapeutischen Intervention [196,253].

Ähnlich wie im oberen Gastrointestinaltrakt stellt auch im unteren Gastrointestinaltrakt die Detektion maligner bzw. prämaligener Läsionen ein interessantes Anwendungsgebiet künstlicher Intelligenz dar. Dies beinhaltet verschiedene Fragestellungen bezüglich Darmpolypen und kolorektalen Karzinomen, wie beispielsweise die Erkennung dieser Pathologien und Vorhersagen über Invasionstiefe, Histologie und Prognose [87,190,204,235]. Die Differenzierung von Polypen in neoplastisch und nicht-neoplastisch bzw. die Identifikation kolorektaler Karzinome mithilfe künstlicher Intelligenz wiederum wurde in einer Studie hinsichtlich möglicher Kostenreduktion für das Gesundheitssystem untersucht [8,152]. Außerdem wurden Modelle zur Evaluation der Durchführung einer Koloskopie entwickelt, wodurch die Qualität der Untersuchung gesteigert und folglich die Detektionsrate von Pathologien verbessert werden soll [223]. Eine weitere Krankheitsentität, die von Interesse für die Nutzung künstlicher Intelligenz ist, stellen die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa dar. Hierbei liegt das Augenmerk vor allem auf der Einschätzung der Krankheitsaktivität. Diese unterliegt einer hohen Inter- und Intraobserver-Variabilität, ist allerdings für die Therapiesteuerung von großer Bedeutung. Mithilfe künstlicher Intelligenz konnten in Studien die Klassifikation des Schweregrades objektiviert und

Prädiktoren für den Verlauf der Krankheitsaktivität ermittelt werden [166,178,215]. Darüber hinaus erwiesen sich Modelle zur Erkennung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen und zur Differenzierung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa anhand von Endoskopiebildern als vielversprechend für den klinischen Alltag [220,243]. Weitere Fragestellungen sind die Identifizierung von Risikogenen, Vorhersagen zu Therapieansprechen und Komplikationsrisiko sowie die Detektion von Neoplasien nach langjährigem Krankheitsverlauf, welche großes Potenzial für ein personalisiertes Behandlungskonzept bieten [86,97,241,260]. Zudem waren Modelle künstlicher Intelligenz in der Lage eine histologische Remission anhand von Koloskopien zu erkennen [221]. Die Untersuchungsmethode der Videokapselendoskopie stellt eine Möglichkeit dar auch den Dünndarm endoskopisch zu untersuchen. Künstliche Intelligenz kann hierbei helfen Pathologien wie Blutungen, Angiektasien, Ulzerationen, Polypen und Entzündungen zu identifizieren und das Videomaterial schneller zu begutachten [45,206].

3 Fragestellung

Die Unterscheidung zwischen CED, infektiöser Kolitis und ischämischer Kolitis stellt eine klinische Herausforderung dar. Zur Entscheidungsfindung wird daher meist eine Reihe von Aspekten herangezogen: klinische Präsentation, zeitlicher Verlauf, endoskopische, histopathologische und mikrobiologische Befunde sowie Laborparameter. Zwar deuten einige Merkmale mehr auf eine bestimmte Kolitisform hin, jedoch sind diese in der Regel nicht pathognomonisch, weshalb erst eine Betrachtung des Gesamtbildes an Charakteristika eine Differenzierung erlaubt. Trotz allem tun sich bisweilen auch erfahrene Gastroenterologen schwer das vorliegende Krankheitsbild korrekt zu klassifizieren. Dies wirft die Frage auf, ob, ähnlich wie bei anderen medizinischen Herausforderungen, künstliche Intelligenz in der Lage ist bei der Unterscheidung der verschiedenen Kolitisformen im Alltag zu helfen.

Ziel der vorgelegten Arbeit sollte es daher sein zunächst einen ausreichend großen und repräsentativen Datensatz zu generieren, um auf Grundlage dessen einen Algorithmus zu etablieren, welcher in der Lage ist eine Kolitis nach der ihr zugrunde liegenden Ätiologie zu differenzieren. Hierzu wurden Bildmaterial von Koloskopien und zahlreiche klinische Informationen gesammelt. Anhand dieser Daten wurden verschiedene Algorithmen und somit Ansätze entwickelt und trainiert: Klassifikation ausschließlich mittels Endoskopiebildern, Klassifikation auf Basis klinischer Daten und die Kombination beider Ansätze. Anschließend wurde dann die Performance der einzelnen KI-basierten Ansätze zur Differenzierung der Kolitis an einem unabhängigen Datensatz bestimmt und sowohl untereinander, als auch mit den Ergebnissen erfahrener Endoskopiker verglichen. Letztlich stellt sich die Frage, ob die in der vorgelegten Arbeit entwickelten Werkzeuge künstlicher Intelligenz imstande sind die herausfordernde Aufgabe der Klassifizierung einer Kolitis besser zu lösen, als es Ärzte können.

4 Material und Methodik

4.1 Genehmigung der Studie

Der Durchführung dieser Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes in Saarbrücken zugestimmt (Kennnummer des Antrags: 36/19). Die Entwicklung der Algorithmen erfolgte anhand von anonymisiertem Bildmaterial und klinischer Daten, welche dem Dokumentationssystem der Endoskopie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg/Saar entnommen wurden. Für die retrospektive Verwendung des Materials waren gemäß Ethikvotum keine Aufklärung und kein Einverständnis der Patienten erforderlich.

4.2 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der Programme Excel 2013 Versionen 15.0.5179.1000 bis 15.0.5301.1000 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und SPSS Statistics Version 27.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

4.3 Generierung der Studienpopulation und Bildextraktion

Die Datenextraktion erfolgte aus dem klinikinternen SAP- (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) und ViewPoint-System (GE Healthcare GmbH, Solingen, Deutschland) des Universitätsklinikums des Saarlandes. Dazu wurde in allen Koloskopiebefunden von 01/2009 bis 01/2020 nach den Begriffen „Colitis“, „Kolitis“, „Ischämie“, „ischämisch“ und „Crohn“ sowie den entsprechenden ICD-10-Codes (MC K50.-, CU K51.-, CI K52.3-, Gefäßkrankheiten des Darmes K55.-) gesucht, wodurch insgesamt 1 880 Patienten identifiziert werden konnten. Von allen Patienten wurden die im Krankenhausdokumentationssystem verfügbaren korrespondierenden Befunde (z.B. Arztbriefe, Endoskopiebefunde, radiologische Befunde, Laborwerte, Mikrobiologiebefunde, Histologiebefunde) gesichtet.

In einem ersten Schritt wurden zunächst 1 137 Patienten aufgrund Abwesenheit einer Kolitis oder nicht verwertbarer bzw. nicht vorhandener Koloskopiebilder ausgeschlossen. Die verbliebenen 743 Patienten wurden in einem zweiten Schritt wegen nicht sicher einzuordnender Befunde oder Mischformen einer Kolitis (z.B. CED mit infektiöser Superinfektion) um weitere 249 reduziert.

Somit konnte letztlich eine Gesamt-Studienpopulation von 494 Patienten mit zusammen 584 durchgeführten endoskopischen Untersuchungen identifiziert werden. Die Patienten, 226 Frauen (45,75 %) und 268 Männer (54,25 %), waren bei Erstdiagnose im Median 54 [4 - 94] Jahre und zum Untersuchungszeitpunkt 55 [4 - 94] Jahre alt.

Im Anschluss wurde die Studienpopulation anhand der endoskopischen und histologischen Befunde in Zusammenschau mit der Erregerdiagnostik und dem weiteren klinischen Verlauf in die drei großen Gruppen „chronisch entzündliche Darmerkrankungen“, „infektiöse Kolitis“ und „ischämische Kolitis“ unterteilt. Daraufhin erfolgte im nächsten Schritt die Selektion aller verwertbaren endoskopischen Bilder zu den identifizierten Patienten. Hierbei wurde darauf geachtet, dass eine ausreichende Bildqualität vorliegt (z.B. genügende Ausleuchtung und Bildschärfe) und das Bildmaterial repräsentativ für die entsprechende Erkrankung ist, d.h. Erfassen der Pathologie durch das Bild. Dabei wurden bewusst auch Bilder mit signifikanten Einschränkungen hinsichtlich der Bildqualität akzeptiert (Stuhlkontamination, Schärfe, Belichtung der Aufnahme). Eine Standardisierung hinsichtlich Geräteposition, Bildwinkel und Abstand zur Darmwand lag nicht vor. Hierdurch wurde sichergestellt, dass das Bildmaterial repräsentativ für die klinischen Alltagsbedingungen ist.

Insgesamt wurden 1 796 anonymisierte Fotos von Weißlicht-Endoskopien aus der Datenbank extrahiert, was einem Median von 2 [1 - 22] pro Koloskopie und 3 [1 - 22] pro Patient entspricht. Die Untersuchungen wurden mit Koloskopen der Serien CF-Q 140 I, CF-Q

160 I, CF-H 190 I, CF-Q 160 AL, CF-Q 180 AL, CF-H 180 AL, CF-H 190 L, PCF-Q 160 AL und PCF-H 190 L des Herstellers Olympus (Hamburg, Deutschland) durchgeführt.

Die Gruppe der CED enthielt mit einer Anzahl von 212 die meisten Patienten. Dabei entfielen 102 (48,11 %) auf den Morbus Crohn, 99 (46,7 %) auf die Colitis ulcerosa und 11 (5,19 %) auf die Colitis indeterminata bzw. CED-U. Die Geschlechterverteilung war mit 105 Frauen (49,53 %) und 107 Männern (50,47 %) ausgeglichen. Beim Morbus Crohn betrug das Verhältnis 52 Frauen (50,98 %) zu 50 Männern (49,02 %), bei der Colitis ulcerosa 47 Frauen (47,47 %) zu 52 Männern (52,53 %) und bei der nicht differenzierbaren CED 6 Frauen (54,55 %) zu 5 Männern (45,45 %). Das mediane Alter zum Untersuchungszeitpunkt lag bei insgesamt 35 Jahren [12 - 83], 32,5 Jahren [13 - 77] für MC, 39 Jahren [12 - 83] für CU und 31 Jahren [15 - 73] für CI/CED-U. Zum Diagnosezeitpunkt waren die Patienten insgesamt mit 23 Jahren [6 - 80] circa 9 Jahre jünger. Das Alter bei Erstdiagnose betrug für MC 23 Jahre [6 - 74], für CU 30 Jahre [7 - 80] und für CI/CED-U 22 Jahre [11 - 71]. 23 der Patienten (10,85 %) waren zum Zeitpunkt der Koloskopie und 57 (26,89 %) bei Erstdiagnose 18 Jahre alt oder jünger. Demgegenüber wurde eine CED bei 10 Patienten (4,72 %) erstmalig im Alter von mindestens 65 Jahren und bei einer Person (0,47 %) im Alter von 80 Jahren diagnostiziert. Die Durchführung einer Koloskopie fand bei 22 Patienten (10,38 %) nach dem 65. Lebensjahr und bei 3 Personen (1,42 %) im Alter von 80 bzw. 83 Jahren statt. Bei einer Anzahl von 273 Koloskopien (132 MC, 130 CU, 11 CI/CED-U) und 1 [1 - 4] pro Patient konnten 524 Fotos für diese Arbeit verwendet werden. 238 (45,42 %) davon zeigten den Befund eines Morbus Crohn, 265 (50,57 %) den einer Colitis ulcerosa und 21 (4,01 %) den einer nicht klassifizierbaren CED. Dies entsprach insgesamt einem Median von 2 Fotos [1 - 10] pro Untersuchung und Patient. Differenziert nach den einzelnen Krankheitsentitäten wurden beim Morbus Crohn 2 Fotos [1 - 6] pro Untersuchung und 2 [1 - 8] pro Patient, bei der Colitis ulcerosa 2 Fotos [1 - 10] pro Untersuchung und Patient und im Falle der Colitis indeterminata bzw. CED-U 2 Fotos [1 - 3] je Patient und Untersuchung erfasst.

Die infektiösen Koliden stellten mit 125 Patienten, zusammengesetzt aus 57 Frauen (45,6 %) und 68 Männer (54,4 %), die kleinste Gruppe dar. Ein mikrobiologischer oder virologischer Erregernachweis aus biotischem Material gelang in 66 (52,8 %) Fällen. 59 Patienten (47,2 %), 30 Frauen (50,85 %) und 29 Männer (49,15 %), wurden auf Grundlage der endoskopischen und histologischen Einschätzung sowie des Krankheitsverlaufs als infektiöse Koliden klassifiziert. Bei 55 Patienten (44 %), 24 Frauen (43,64 %) und 31 Männern (56,36 %), lag eine bakterielle Infektion des Kolons vor, wobei *C. difficile* mit 42 Fällen bei 18 Frauen (42,86 %) und 24 Männer (57,14 %) der mit Abstand häufigste Erreger war. Weiterhin wurden in fünf Fällen *Campylobacter*, in drei Fällen *Salmonellen* (*Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*) und jeweils in einem Fall *EHEC*, *EIEC*, *Klebsiella oxytoca*, *Bacillus cereus* und *Arcobacter butzleri* identifiziert. Von den 9 (7,2 %) viralen Koliden bei

2 Frauen (22,22 %) und 7 Männern (77,78 %) wurde in sieben Fällen CMV nachgewiesen, zwei Mal davon in Kombination mit EBV, in einem Fall Herpes-simplex-Virus und in einem Fall Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) gemeinsam mit Varizella-zoster-Virus. Zwei Fällen lag eine parasitäre Ätiologie zugrunde, Giardia lamblia und Schistosoma mansoni beim einem und Entamoeba histolytica und Cryptosporidien beim anderen Patienten. Das Alter der Patienten, die unter einer infektiösen Kolitis litten, bewegte sich zwischen 4 und 90 Jahre, wobei der Median zum Untersuchungszeitpunkt und bei Erstdiagnose 60 Jahre betrug. Mit Ausnahme einer 4 Jahre alten Patientin ohne spezifischen Erregernachweis befanden sich alle Patienten im Erwachsenenalter, davon 54 (43,2 %) im Alter von mindestens 65 Jahren und 20 (16 %) von mindestens 80 Jahren. Dabei waren die Patienten mit einem Befall durch Parasiten mit 29 Jahren [21 - 37] am jüngsten und die mit einer C. difficile-bedingten Kolitis mit 64 Jahren [20 - 90] am ältesten. Das mediane Alter derer mit einer bakteriellen Kolitis lag bei 50 Jahren [23 - 89], bei viraler Genese bei 59,5 Jahren [20 - 80] und in den Fällen ohne spezifischen Erreger bei 59 Jahren [4 - 85]. Insgesamt wurden aus 129 Koloskopien (1 [1 - 2] pro Patient) 624 Fotos extrahiert (4 [1 - 22] pro Untersuchung und Patient). Dabei entfielen 201 auf C. difficile, 93 auf andere bakterielle Infektionen, 40 auf Viren, 23 auf Parasiten und 267 auf unspezifische Erreger. Nach den einzelnen Klassen der Pathogene aufgeschlüsselt belief sich die Anzahl der Fotos je Patient auf 4 [1 - 13] für C. difficile, 6 [2 - 22] für alle übrigen Bakterien, 3 [1 - 10] für Viren, 11,5 [8 - 15] für Parasiten und 4 [1 - 12] bei unklarem Erreger. Pro Koloskopie entsprach dies bei C. difficile 4 [1 - 13] Fotos, bei anderen bakteriellen Keimen 5 [2 - 22], bei Viren 3 [1 - 10], bei Parasiten 11,5 [8 - 15] und bei frustraner Erregerdiagnostik 4 [1 - 22].

Die Kategorie der ischämischen Kolitis umfasste 157 Patienten, 64 Frauen (40,76 %) und 93 Männer (59,24 %), mit einem medianen Alter von 74 Jahren [22 - 94]. Das Alter bei Erstdiagnose lag ebenfalls bei 74 Jahren [22 - 94], wobei 70,06 % der Personen (110) mindestens 65 und 28,66 % (45) mindestens 80 Jahre alt waren. Es erfolgten 182 Koloskopien (1 [1 - 4] pro Patient) mit einer Gesamtzahl von 648 Fotos (3 [1 - 12] je Untersuchung und 4 [1 - 16] je Patient).

4.4 Aufteilung der Studienpopulation

Die Studienpopulation wurde zufällig in zwei voneinander unabhängige Datensätze aufgeteilt, welche zu Etablierung und Training (Datensatz 1) bzw. Evaluierung (Datensatz 2) der im Folgenden beschriebenen Klassifikationssysteme genutzt wurden (s. 4.5-4.7). Unter unabhängig ist zu verstehen, dass Bildmaterial und klinische Daten eines Patienten nur in einem der beiden Datensätze vorkommen können.

Datensatz 1 (DS 1) umfasst 444 Patienten: 190 mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, 112 mit einer infektiösen und 142 mit einer ischämischen Kolitis. Datensatz 2 (DS 2) enthält 50 Patienten: 22 mit einer CED, 13 mit einer infektiösen und 15 mit einer ischämischen Kolitis. Von diesen Patienten wurden jeweils alle Untersuchungen und endoskopischen Bilder für dieselben Datensätze verwendet. In DS 1 befinden sich insgesamt 527 Untersuchungen und 1635 Endoskopiebilder: 248 Koloskopien von CED, 116 von infektiösen und 163 von ischämischen Kolitiden sowie das jeweilige Bildmaterial (482 Fotos für CED, 576 für infektiöse und 577 für ischämische Kolitis). DS 2 demgegenüber umfasst 57 Koloskopien (25 CED, 13 infektiöse und 19 ischämische Kolitis) und 161 Endoskopiebilder (42 CED, 48 infektiöse und 71 ischämische Kolitis). In Tabelle 4 sind die groben Charakteristika von Datensatz 1 und 2 insgesamt beschrieben. Im Anschluss daran erfolgt eine genauere Betrachtung hinsichtlich der drei Hauptentitäten in Tabelle 5, bevor in den Tabellen 6 und 7 CED bzw. infektiöse Kolitiden nach den zugrundeliegenden Untergruppen differenziert werden.

	Datensatz 1 (DS 1)	Datensatz 2 (DS 2)
Patienten insgesamt	N = 444 (89,88 %)	N = 50 (10,12 %)
Patienten mit CED	N = 190 (42,79 %)	N = 22 (44 %)
Patienten mit infektiöser Kolitis	N = 112 (25,23 %)	N = 13 (26 %)
Patienten mit ischämischer Kolitis	N = 142 (31,98 %)	N = 15 (30 %)
Geschlecht männlich / weiblich	243 / 201 (54,73 % / 45,27 %)	25 / 25 (50 % / 50 %)
Alter bei Erstdiagnose	54 [4 - 94]	55 [14 - 88]
Alter bei Untersuchung	54 [4 - 94]	62 [14 - 88]
Anzahl Untersuchungen	527 (90,24 %)	57 (9,76 %)
Patienten mit CED	N = 248 (40,06 %)	N = 25 (43,86 %)
Patienten mit infektiöser Kolitis	N = 116 (22,01 %)	N = 13 (22,81 %)
Patienten mit ischämischer Kolitis	N = 163 (30,93 %)	N = 19 (33,33 %)
Untersuchungen pro Patient	1 [1 - 4]	1 [1 - 4]
Anzahl Bilder	1635 (91,04 %)	161 (8,96 %)
Patienten mit CED	N = 482 (29,48 %)	N = 42 (26,09 %)
Patienten mit infektiöser Kolitis	N = 576 (35,23 %)	N = 48 (29,81 %)
Patienten mit ischämischer Kolitis	N = 577 (35,29 %)	N = 71 (44,1 %)
Bilder pro Untersuchung	2 [1 - 22]	2 [1 - 12]
Bilder pro Patient	3 [1 - 22]	3 [1 - 12]

Tabelle 4: Zusammensetzung von DS 1 und DS 2 insgesamt. Die Daten sind angegeben als absolute Werte und Prozentsätze bzw. Median und Range in eckigen Klammern. Abkürzungen: CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

	Datensatz 1 (DS 1)	Datensatz 2 (DS 2)
Patienten mit CED	N = 190 (89,62 %)	N = 22 (10,38%)
Geschlecht männlich / weiblich	99 / 91 (52,11 % / 47,89 %)	8 / 14 (36,36% / 63,64%)
Alter bei Erstdiagnose	24 [6 - 80]	20 [14 - 66]
Alter bei Untersuchung	35 [12 - 83]	30 [14 - 80]
Anzahl Untersuchungen	248 (90,84 %)	25 (9,16%)
Untersuchungen pro Patient	1 [1 - 4]	1 [1 - 3]
Anzahl Bilder	482 (91,98 %)	42 (8,02%)
Bilder pro Untersuchung	2 [1 - 10]	1 [1 - 5]
Bilder pro Patient	2 [1 - 10]	2 [1 - 5]
Patienten mit infektiöser Kolitis	N = 112 (89,6 %)	N = 13 (10,4%)
Geschlecht männlich / weiblich	60 / 52 (53,57 % / 46,43 %)	8 / 5 (61,54% / 38,46%)
Alter bei Erstdiagnose	60 [4 - 90]	72 [44 - 83]
Alter bei Untersuchung	60 [4 - 90]	72 [44 - 83]
Anzahl Untersuchungen	116 (89,92 %)	13 (10,08%)
Untersuchungen pro Patient	1 [1 - 2]	1 [1]
Anzahl Bilder	576 (92,31 %)	48 (7,69%)
Bilder pro Untersuchung	4 [1 - 22]	3 [1 - 12]
Bilder pro Patient	4 [1 - 22]	3 [1 - 12]
Patienten mit ischämischer Kolitis	N = 142 (90,45 %)	N = 15 (9,55 %)
Geschlecht männlich / weiblich	84 / 58 (59,15 % / 40,85 %)	9 / 6 (60 % / 40 %)
Alter bei Erstdiagnose	73 [22 - 94]	77 [37 - 88]
Alter bei Untersuchung	73 [22 - 94]	78 [37 - 88]
Anzahl Untersuchungen	163 (89,56 %)	19 (10,44 %)
Untersuchungen pro Patient	1 [1 - 3]	1 [1 - 4]
Anzahl Bilder	577 (89,04 %)	71 (10,96 %)
Bilder pro Untersuchung	3 [1 - 12]	3 [1 - 9]
Bilder pro Patient	4 [1 - 16]	4 [3 - 9]

Tabelle 5: Zusammensetzung von DS 1 und DS 2 differenziert nach den drei Hauptentitäten. Die Daten sind jeweils für chronisch entzündliche Darmerkrankungen, ischämische und infektiöse Kolitiden als absolute Werte und Prozentsätze bzw. Median und Range in eckigen Klammern angegeben. Abkürzungen: CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen.

	Datensatz 1 (DS 1)	Datensatz 2 (DS 2)
Patienten mit MC	N = 92 (90,2 %)	N = 10 (9,8 %)
Geschlecht männlich / weiblich	45 / 47 (48,9 % / 51,1 %)	50 / 50 (50 % / 50 %)
Alter bei Erstdiagnose	22 [6 - 74]	18 [14 - 55]
Alter bei Untersuchung	33 [13 - 77]	24 [14 - 55]
Anzahl Untersuchungen	122 (92,42 %)	10 (7,58 %)
Untersuchungen pro Patient	1 [1 - 4]	1 [1]
Anzahl Bilder	223 (93,7 %)	15 (6,3 %)
Bilder pro Untersuchung	2 [1 - 6]	1 [1 - 3]
Bilder pro Patient	2 [1 - 8]	1 [1 - 3]
Patienten mit CU	N = 87 (87,9 %)	N = 12 (12,1 %)
Geschlecht männlich / weiblich	49 / 38 (56,32 % / 43,68 %)	3 / 9 (25 % / 75 %)
Alter bei Erstdiagnose	31 [7 - 80]	20 [17 - 66]
Alter bei Untersuchung	39 [12 - 83]	32 [19 - 80]
Anzahl Untersuchungen	115 (88,46 %)	15 (11,54 %)
Untersuchungen pro Patient	1 [1 - 4]	1 [1 - 3]
Anzahl Bilder	238 (89,81 %)	27 (10,19 %)
Bilder pro Untersuchung	2 [1 - 10]	2 [1 - 5]
Bilder pro Patient	2 [1 - 10]	2 [1 - 5]
Patienten mit CED-U	N = 11 (100 %)	N = 0
Geschlecht männlich / weiblich	5 / 6 (45,5 % / 54,5 %)	
Alter bei Erstdiagnose	22 [11 - 71]	
Alter bei Untersuchung	31 [15 - 73]	
Anzahl Untersuchungen	11 (100 %)	
Untersuchungen pro Patient	1 [1]	
Anzahl Bilder	21 (100 %)	
Bilder pro Untersuchung	2 [1 - 3]	
Bilder pro Patient	2 [1 - 3]	

Tabelle 6: Zusammensetzung von DS 1 und DS 2 differenziert nach Formen der CED. Die Auswertung erfolgte jeweils für Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Fälle einer unklassifizierten CED. Angegeben sind die Daten als absolute Werte und Prozentsätze bzw. Median und Range in eckigen Klammern. Abkürzungen: MC: Morbus Crohn, CU: Colitis ulcerosa, CED-U: unklassifizierte chronisch entzündliche Darmerkrankung.

	Datensatz 1 (DS 1)	Datensatz 2 (DS 2)
Patienten mit C. difficile	N = 40 (95,24 %)	N = 2 (4,76 %)
Geschlecht männlich / weiblich	22 / 18 (55 % / 45 %)	2 / 0 (100 % / 0 %)
Alter bei Erstdiagnose	65 [20 - 90]	54 [49 - 58]
Alter bei Untersuchung	65 [20 - 90]	54 [49 - 58]
Anzahl Untersuchungen	41 (95,45 %)	2 (4,65 %)
Untersuchungen pro Patient	1 [1 - 2]	1 [1]
Anzahl Bilder	195 (97,01 %)	6 (2,99 %)
Bilder pro Untersuchung	4 [1 - 13]	3 [1 - 5]
Bilder pro Patient	4 [1 - 13]	3 [1 - 5]
Patienten mit bakterieller Kolitis (nicht C. difficile)	N = 11 (84,62 %)	N = 2 (15,38 %)
Geschlecht männlich / weiblich	6 / 5 (54,55 % / 45,45 %)	1 / 1 (50 % / 50 %)
Alter bei Erstdiagnose	45 [23 - 89]	58 [44 - 72]
Alter bei Untersuchung	50 [23 - 89]	58 [44 - 72]
Anzahl Untersuchungen	12 (85,71 %)	2 (14,29 %)
Untersuchungen pro Patient	1 [1 - 2]	1 [1]
Anzahl Bilder	83 (89,25 %)	10 (10,75 %)
Bilder pro Untersuchung	6 [2 - 22]	5 [3 - 7]
Bilder pro Patient	6 [2 - 22]	5 [3 - 7]
Patienten mit viraler Kolitis	N = 9 (100 %)	N = 0
Geschlecht männlich / weiblich	7 / 2 (77,78 % / 22,22 %)	
Alter bei Erstdiagnose	63 [20 - 80]	
Alter bei Untersuchung	60 [20 - 80]	
Anzahl Untersuchungen	10 (100 %)	
Untersuchungen pro Patient	1 [1 - 2]	
Anzahl Bilder	40 (100 %)	
Bilder pro Untersuchung	3 [1 - 10]	
Bilder pro Patient	3 [1 - 10]	
Patienten mit parasitärer Kolitis	N = 2 (100 %)	N = 0
Geschlecht männlich / weiblich	1 / 1 (50 % / 50 %)	
Alter bei Erstdiagnose	29 [21 - 37]	
Alter bei Untersuchung	29 [21 - 37]	
Anzahl Untersuchungen	2 (100 %)	
Untersuchungen pro Patient	1 [1]	
Anzahl Bilder	23 (100 %)	
Bilder pro Untersuchung	12 [8 - 15]	
Bilder pro Patient	12 [8 - 15]	
Patienten mit unklarem Erreger	N = 50 (84,75 %)	N = 9 (15,25 %)
Geschlecht männlich / weiblich	24 / 26 (48 % / 52 %)	5 / 4 (55,6 % / 44,4 %)
Alter bei Erstdiagnose	57 [4 - 85]	74 [44 - 83]
Alter bei Untersuchung	56 [4 - 85]	74 [44 - 83]
Anzahl Untersuchungen	51 (85 %)	9 (15 %)
Untersuchungen pro Patient	1 [1 - 2]	1 [1]
Anzahl Bilder	235 (88,01 %)	32 (11,99 %)
Bilder pro Untersuchung	4 [1 - 12]	3 [1 - 12]
Bilder pro Patient	4 [1 - 12]	3 [1 - 12]

Tabelle 7: Zusammensetzung von DS 1 und DS 2 differenziert nach Erregern der infektiösen Kolitis. Die Ergebnisse sind gegliedert in die verschiedenen bekannten (C. difficile, andere Bakterien, Viren, Parasiten) und unbekanntem Erreger. Angegeben sind die Daten als absolute Werte und Prozentsätze bzw. Median und Range in eckigen Klammern. Abkürzungen: C.: Clostridioides.

4.5 Klassifikation mittels Endoskopiebildern

In diesem Ansatz wurde ein Algorithmus etabliert, der eine Einordnung der Patienten nur durch Analyse von endoskopischem Bildmaterial ermöglichen soll. Zur Klassifizierung der Endoskopiebilder wurde ein DenseNet genutzt (eine Form eines CNN) [81]. Dieses wurde mittels ImageNet, einer Datenbank für Bilder, vortrainiert [42]. Die zur Etablierung des Algorithmus genutzten endoskopischen Bilder wurden zunächst zurechtgeschnitten und auf eine einheitliche Größe gebracht. Durch Drehungen, Skalierung und Spiegelung der Bilder erfolgte eine Erweiterung des vorhandenen Datensatzes. Das Training des Algorithmus fand mittels Datensatz 1 statt, während Datensatz 2 ausschließlich zum Testen diente.

Ein allgemeines Problem von Deep Learning-Modellen ist die fehlende Nachvollziehbarkeit der Entscheidungsfindung („Black-Box“). Die Technik der Deep Taylor Decomposition wurde genutzt, um herauszufinden, welche Bildbereiche entscheidend für die Einordnung eines Bildes waren. Dabei wurde jede Klassifikation eines Bildes rückwärts von Output zu Input verfolgt. In einer sogenannten Heatmap, einem farbcodierten Diagramm zur Visualisierung von Daten, wurde anschließend die Relevanz der einzelnen Pixel für die Entscheidung des CNN veranschaulicht [59,149]. Somit sind in gewisser Weise Rückschlüsse darauf möglich, welche Aspekte des Inputs, also der Endoskopiebilder, zu der entsprechenden Zuordnung zu CED, infektiösen Kolitiden oder ischämischen Kolitiden geführt haben.

4.6 Klassifikation mittels klinischer Daten

Für die Studienpopulation wurden 16 klinische Parameter erhoben: demografische Merkmale wie Alter und Geschlecht, Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK), periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), chronische Nierenerkrankung (CKD, chronic kidney disease), Schlaganfall bzw. transitorische ischämische Attacke, aktueller oder ehemaliger Nikotinabusus, vorangegangene Operation, Zustand nach Reanimation, kürzlich erfolgte Antibiotikaeinnahme, sowie Laborwerte wie Hämoglobin, Leukozyten, C-reaktives Protein und Kreatinin. Aufgrund teils fehlender Einzeldaten für Patienten wurden fehlende Informationen durch den Durchschnitt der vorhandenen ersetzt. Zwei verschiedene Methoden der Klassifikation wurden im Folgenden etabliert: Gradient Boosted Decision Trees (GBDT) und Logistische Regression (LR). Decision Trees (Entscheidungsbäume) sind ein mathematisches Modell zur Entscheidungsfindung. Sie bestehen analog zum Aufbau eines Baumes aus Wurzel, Knoten, Ästen und Blättern. Ausgehend von einem initialen Wurzelknoten erfolgt die entscheidungsabhängige Aufteilung in Äste, welche zur nächsten Ebene von Knoten führen. Dabei wird bei jedem Knoten ein Attribut abgefragt, welches zur Verzweigung des Baumes führt. Dies wird so lange durchgeführt, bis ein Blatt erreicht wird, das die Klassifikation darstellt [135]. Beim sog. Gradient Boosting werden mehrere dieser Entscheidungsbäume miteinander kombiniert, um bessere Vorhersagen zu treffen, und darüber hinaus weitere Verzweigungen hinzugefügt, welche Fehler der vorangegangenen Äste angeben und verringern [156]. Einzelne Entscheidungsbäume alleine stellen schwache Algorithmen dar, wohingegen durch die Kombination der Vorhersagen aller Bäume ein starker Klassifikator entsteht [41]. Den schematischen Aufbau eines GBDT zeigt Abbildung 13.

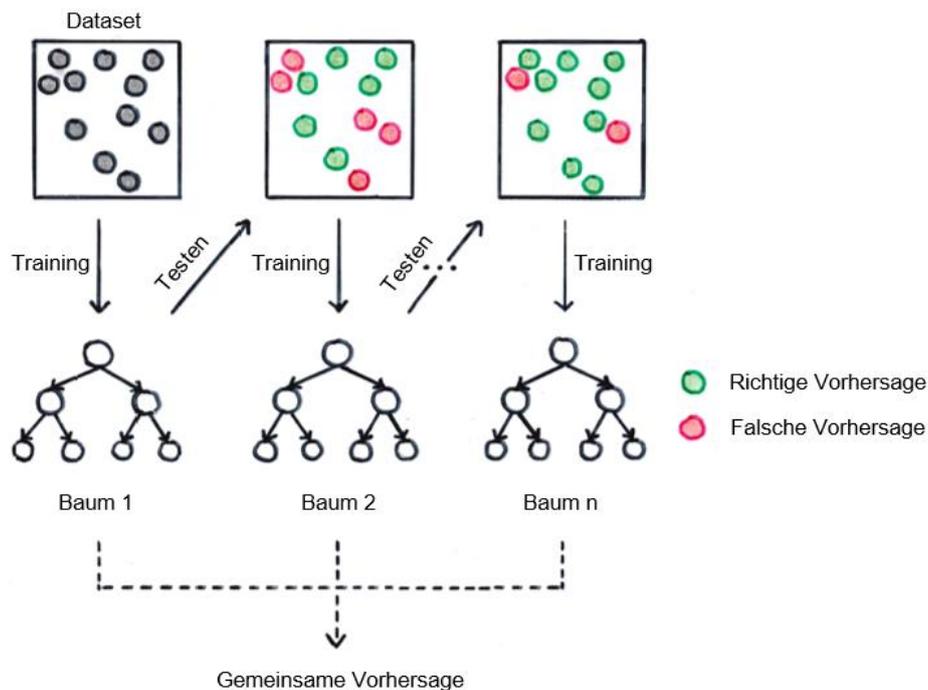


Abbildung 13: Aufbau eines Gradient Boosted Decision Trees. Schematisch dargestellt ist die Architektur eines GBDT. Ein Dataset (Datensatz) wird durch eine in Serie geschaltete Anzahl n an Entscheidungsbäumen klassifiziert. Jeder Baum wird dabei so optimiert, dass er die Fehleinschätzungen des vorangegangenen Baums reduziert (eigene Darstellung).

Die logistische Regression demgegenüber ist eine statistische Methode zur Modellierung des Zusammenhangs zwischen einer unabhängigen und einer nominal- oder ordinalskalierten abhängigen Variable. Hierbei stellen die klinischen Parameter die unabhängigen Variablen und die Entität der Kolitis die abhängige dar.

Zur Auswahl der am besten geeigneten Parameter wurden diese schrittweise im Klassifikationsmodell berücksichtigt und diejenigen bestimmt, die am meisten zur Differenzierung der Krankheitsbilder beitragen. Da ein Algorithmus mit einer reduzierten Menge an Daten effizienter arbeitet und eine höhere Performance erzielen kann, wurde jeweils ein Klassifikationsansatz mit der besten Kombination aus fünf bzw. zehn klinischen Parametern etabliert. Zum Training diente wiederum Datensatz 1, zum Testen Datensatz 2.

4.7 Klassifikation durch Kombination von Bildern und klinischen Daten

Menschliche Untersucher können bei der Entscheidungsfindung Bildinformationen mit klinisch-anamnestischen Daten verknüpfen. Im folgenden Ansatz wurde versucht dies durch Kombination der in Kapitel 4.5 und 4.6 beschriebenen Algorithmen nachzuahmen. Auf Grundlage der Endoskopiebilder und der klinischen Daten wurde eine Klassifikation durch Kombination der beiden Ansätze entwickelt. Dies geschah unter Nutzung desselben CNN, welches zur Klassifikation auf Grundlage der Endoskopiebilder diente. Weiterhin wurden sowohl GBDT als auch LR getestet und mit dem CNN kombiniert, wobei die Anzahl der klinischen Parameter ebenfalls variiert wurde. Input für das letztendlich genutzte GBDT-Model waren dabei die in Abschnitt 4.6 erwähnten klinischen Daten sowie Zwischenoutputs des Bildanalyse-CNN. Auch hier wurde Datensatz 1 zum Training und Datensatz 2 zum Testen genutzt.

5 Ergebnisse

5.1 Erfassung der Performance der etablierten Algorithmen

Zur Bestimmung der Performance der unterschiedlichen KI-basierten Ansätze zur Klassifikation der Kolitis wurden diese an einem unabhängigen Datensatz (DS 2, siehe Abschnitt 4.4) getestet. Dazu wurden jeweils Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert (PPW), negativer prädiktiver Wert (NPW), Genauigkeit (Accuracy), ausgewogene Genauigkeit (Balanced accuracy) und F1-Score berechnet. Tabelle 8 zeigt eine Vierfeldertafel, welche die Zusammenhänge zwischen tatsächlich vorliegender Klassifizierung eines Falls und dem entsprechenden Ergebnis des Algorithmus bzw. der Endoskopiker illustriert. Sensitivität (Recall) und Spezifität beschreiben die Richtig-Positiv- bzw. Richtig-Negativ-Rate, d.h. den Anteil der positiven bzw. negativen Fälle, die tatsächlich erkannt wurden. Beim positiven bzw. negativen prädiktiven Wert handelt es sich um den Prozentsatz der richtig positiven bzw. negativen Fälle bezogen auf die Gesamtzahl der positiv bzw. negativ Klassifizierten. Der PPW wird auch Precision genannt. Unter Genauigkeit versteht man wiederum den Anteil richtiger Ergebnisse, also richtig positiver und negativer, an allen Klassifikationen. Liegt eine der möglichen Klassen deutlich häufiger vor als die andere, eignet sich die ausgewogene Genauigkeit besser. Sie berechnet sich aus Sensitivität und Spezifität $((\text{Sensitivität} + \text{Spezifität}) / 2)$. Der F1-Score bietet eine Möglichkeit PPW (Precision) und Sensitivität (Recall) miteinander zu kombinieren $(2 \cdot (\text{Precision} \cdot \text{Recall} / (\text{Precision} + \text{Recall})))$.

		Tatsächlich vorliegende Krankheit			
		CED	andere Kolitis	Summe	
Klassifikation durch Algorithmus/Endoskopiker	CED	richtig positiv A	falsch positiv B	A + B	PPW $A / (A + B)$
	andere Kolitis	falsch negativ C	richtig negativ D	C + D	NPW $C / (C + D)$
	Summe	A + C	B + D	A + B + C + D	
		Sensitivität $A / (A + C)$	Spezifität $D / (B + D)$		Genauigkeit $(A + D) / (A + B + C + D)$

Tabelle 8: Vierfeldertafel am Beispiel einer CED. Aufgetragen ist das Ergebnis der Klassifikation durch einen Algorithmus bzw. Endoskopiker gegen den wahren Sachverhalt des Vorliegens einer CED bzw. anderen Formen einer Kolitis. Aus den somit erhaltenen richtig/falsch positiven und richtig/falsch negativen Ergebnissen ist die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, Genauigkeit, positivem und negativem prädiktivem Wert skizziert. Abkürzungen: CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen, PPW: positiver prädiktiver Wert, NPW: negativer prädiktiver Wert.

Darüber hinaus wurden die korrespondierenden Receiver-Operating-Characteristic- (ROC) und Precision-Recall-Kurven (PR) berechnet und die jeweilige Area under the curve (AUC) bestimmt. In einer ROC-Kurve sind Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und $1 -$ Spezifität (Falsch-Positiv-Rate) gegeneinander aufgetragen, in einer PR-Kurve Precision (PPW) und Recall (Sensitivität).

Die Performance der Algorithmen wurde im Anschluss mit den Ergebnissen erfahrener Untersucher verglichen. Um die festgestellten Unterschiede der Ergebnisse der verschiedenen Klassifikationen und der Endoskopiker auf statistische Signifikanz zu überprüfen, wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt (Signifikanzniveau $p < 0,05$).

5.2 Klassifikation mittels Endoskopiebildern

Die Ergebnisse der Bild-basierten Klassifikation sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

	Bilder – Convolutional Neural Network								
	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Genauigkeit	Ausgewogene Genauigkeit	F1 Score	AUC (ROC)	AUC (PR)
CED	0,500 [0,381- 0,571]	0,891 [0,866- 0,916]	0,620 [0,568- 0,697]	0,836 [0,806- 0,857]	0,792 [0,770- 0,820]	0,700 [0,644-0,739]	0,560 [0,464- 0,623]	0,776 [0,738- 0,851]	0,556 [0,487- 0,680]
Infektiös	0,573 [0,479- 0,688]	0,637 [0,566- 0,681]	0,399 [0,365- 0,458]	0,779 [0,745- 0,831]	0,618 [0,584- 0,665]	0,603 [0,563-0,671]	0,472 [0,414- 0,550]	0,606 [0,552- 0,676]	0,344 [0,305- 0,398]
Ischämisch	0,592 [0,549- 0,634]	0,822 [0,778- 0,878]	0,719 [0,677- 0,796]	0,718 [0,692- 0,743]	0,717 [0,689- 0,758]	0,704 [0,675-0,742]	0,651 [0,609- 0,688]	0,773 [0,739- 0,810]	0,759 [0,700- 0,803]
Gesamt	0,565 [0,528- 0,615]	0,787 [0,764- 0,817]	0,602 [0,560- 0,659]	0,768 [0,747- 0,795]	0,709 [0,682- 0,743]	0,676 [0,646-0,716]	0,574 [0,535- 0,623]	0,727 [0,687- 0,766]	0,585 [0,539- 0,635]

Tabelle 9: Ergebnisse der Klassifikation mittels Convolutional Neural Network auf Grundlage von endoskopischem Bildmaterial. Bestimmt wurden Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW, Genauigkeit, ausgewogene Genauigkeit, F1-Score und AUC der ROC- und PR-Kurve. Die Werte sind angegeben als Median und Range in Klammern. Abkürzungen: CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen, PPW: positiver prädiktiver Wert, NPW: negativer prädiktiver Wert, AUC: Area under the curve, ROC: Receiver-Operating-Characteristic, PR: Precision-Recall.

Für alle Entitäten zusammengefasst ergab sich eine Sensitivität von 0,565 [0,528 – 0,615] und Spezifität von 0,787 [0,764 – 0,817]. Positiver und negativer prädiktiver Wert betragen 0,602 [0,560 – 0,659] bzw. 0,768 [0,747 – 0,795] und der F1-Score 0,574 [0,535 – 0,623]. Genauigkeit und ausgewogene Genauigkeit lagen bei 0,709 [0,682 – 0,743] und 0,676 [0,646 – 0,716]. Die Area under the curve der ROC- und PR-Kurve betrug für alle Entitäten insgesamt 0,727 [0,687 – 0,766] bzw. 0,585 [0,539 – 0,635]

Differenziert nach den verschiedenen Entitäten lag die Sensitivität der einzelnen Klassen mit 0,500 [0,381 – 0,571] (CED), 0,573 [0,479 – 0,688] (infektiöse Kolitiden) und 0,592 [0,549 – 0,634] (ischämische Kolitis) nah beieinander. Hinsichtlich Spezifität und NPW zeigte der Algorithmus die beste Performance bei Fällen von CED (0,891 [0,866 – 0,916] bzw. 0,836 [0,806 – 0,857]), wohingegen dies beim PPW und F1-Score für ischämische Kolitiden der Fall war. Den deutlich geringsten positiven prädiktiven Wert zeigte die Klassifikation der infektiösen Kolitiden mit 0,399 [0,365 – 0,458]. Die höchste Genauigkeit wurde mit 0,792 [0,770 – 0,820] für CED-Fälle erzielt, während die ausgewogene Genauigkeit der ischämischen Kolitiden mit 0,704 [0,675 – 0,742] knapp über der der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit 0,700 [0,644 – 0,739] und der der infektiösen Kolitiden mit 0,603 [0,563 – 0,671] lag. Von allen Entitäten ergab sich die größte AUC der PR-Kurve für Fälle einer ischämischen Kolitis (0,759 [0,700 - 0,803]), während mit 0,344 [0,305 - 0,398] die

geringste AUC für infektiöse Koliden erreicht wurde. Die besten Werte der AUC der ROC-Kurve erreichte der Algorithmus für CED und ischämische Koliden (0,776 [0,738 – 0,851] und 0,773 [0,739 - 0,810]).

5.3 Klassifikation mittels klinischer Daten

5.3.1 Identifikation der optimalen Parameterkombination

Zur Etablierung der besten Kombination von klinischen Parametern wurden diese zunächst an Datensatz 1 einzeln getestet. Dies ist in Tabelle 10 veranschaulicht. Für die Klassifizierung insgesamt zeigte sich das Alter der Patienten mit einer AUC (ROC) von 0,799 als am besten geeignet. Ebenso stellten das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, vorangegangene Operationen und die verschiedenen Laborwerte – CRP, Hämoglobin, Kreatinin, Leukozyten – geeignete Parameter zur Differenzierung dar. Die geringste Bedeutung für die Klassifikation insgesamt und die Erkennung der verschiedenen Krankheitsbilder separat betrachtet hatten vorangegangene Reanimationen, Nikotinabusus und das Geschlecht der Patienten.

	AUC (ROC)				Quantile					Häufigkeit
	CED	Infektiös	Ischämisch	Gesamt	0	25	50	75	100	
Alter	0,864	0,590	0,850	0,799	4	33	55	73	94	-
Geschlecht	0,527	0,504	0,534	0,524	-	-	-	-	-	0,549
Diabetes	0,589	0,521	0,621	0,583	-	-	-	-	-	0,814
CKD	0,638	0,512	0,668	0,618	-	-	-	-	-	0,809
Hypertonie	0,762	0,521	0,784	0,714	-	-	-	-	-	0,573
PAVK	0,584	0,533	0,623	0,585	-	-	-	-	-	0,909
KHK	0,671	0,509	0,688	0,639	-	-	-	-	-	0,768
Apoplex	0,558	0,509	0,573	0,551	-	-	-	-	-	0,921
Antibiotika	0,623	0,603	0,556	0,598	-	-	-	-	-	0,773
Reanimation	0,519	0,503	0,524	0,517	-	-	-	-	-	0,979
Nikotinabusus	0,536	0,536	0,507	0,521	-	-	-	-	-	0,754
Operation	0,675	0,557	0,730	0,667	-	-	-	-	-	0,795
CRP (mg/l)	0,686	0,586	0,759	0,689	0,3	8,8	30,3	85,7	492	-
Hämoglobin (g/dl)	0,639	0,544	0,682	0,632	5,7	10	11,7	13,5	18,4	-
Kreatinin (mg/dl)	0,680	0,546	0,722	0,663	0,17	0,76	0,94	1,4	17,7	-
Leukozyten (10 ⁹ /l)	0,584	0,634	0,696	0,635	1,2	6,8	9,2	12,5	68,8	-

Tabelle 10: Relevanz der einzelnen Parameter für die Klassifikation mittels klinischer Daten. Es wurde die Bedeutung der klinischen Daten für die Differenzierung der verschiedenen Krankheitsbilder von den übrigen und für die Klassifikation insgesamt bestimmt. Dabei dient die AUC der ROC-Kurve zum Vergleich der Qualität der einzelnen Parameter. Für nominalskalierte Merkmale sind Häufigkeiten präsentiert, für ordinalskalierte Quantile. Zur Veranschaulichung der Eignung der Parameter zur Erkennung der einzelnen Krankheitsentitäten und zur Klassifikation insgesamt sind die Werte der AUC (ROC) farblich markiert: von rot (geringerer Einfluss), über weiß zu blau (höherer Einfluss). Abkürzungen: AUC (ROC): Area under the Receiver-Operating-Characteristic-curve, CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen, CKD: chronische Nierenerkrankung, PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK: koronare Herzkrankheit, CRP: C-reaktives Protein.

Unterteilt nach den einzelnen Krankheitsentitäten zeigten sich auch für Fälle von CED und ischämischer Kolitis das Alter (AUC 0,864 und 0,850) und das Vorhandensein eines Hypertonus (AUC 0,762 und 0,784) als beste Differenzierungsmerkmale. Demgegenüber waren die Leukozytenzahl und Antibiotikaeinnahme zur Abgrenzung infektiöser Kolitiden von den übrigen Formen am besten geeignet (AUC 0,634 und 0,603).

Von den beiden Methoden GBDT und LR zeigten sich an Datensatz 1 bei der Etablierung die besten Ergebnisse mit Gradient Boosted Decision Trees. Es wurde mit einem klinischen Merkmal begonnen und sukzessive weitere hinzugefügt. Wie Abbildung 14 entnommen werden kann, konnte durch Nutzung von fünf klinischen Parametern theoretisch circa 97,5 % der möglichen maximalen Performance erzielt werden, mit zehn Parametern annähernd 99 %. Durch Addition der übrigen sechs Merkmale wurde demnach kaum noch eine Steigerung erreicht. Die theoretische Performance bezieht sich dabei auf die Leistungsfähigkeit der Algorithmen am Trainings-Datensatz 1.

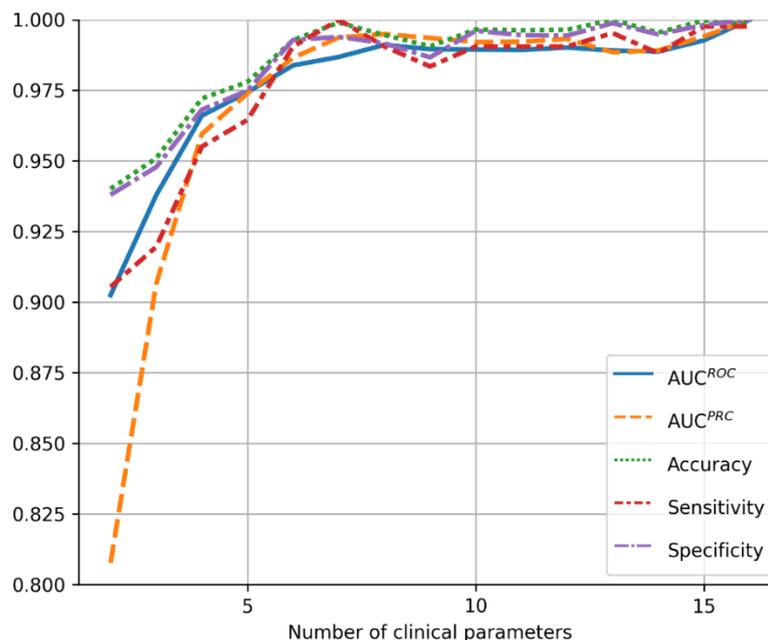


Abbildung 14: Zusammenhang von Performance und Anzahl der klinischen Parameter. Zu sehen ist die Entwicklung der Performance der Gradient Boosted Decision Trees zur Klassifikation der klinischen Daten je nach Anzahl der Parameter, beginnend mit einem Parameter bis zur maximal erhobenen Menge von 16. Angegeben sind die Kurven für AUC der ROC- und PR-Kurve, Genauigkeit (Accuracy), Sensitivität und Spezifität. Abkürzungen: AUC: Area under the curve, ROC: Receiver-Operating-Characteristic, PRC: Precision-Recall-curve [64].

Nach Bestimmung des Einflusses der verschiedenen klinischen Parameter auf die Klassifikation insgesamt und ihrer Bedeutung für die Erkennung der einzelnen Ursachen einer Kolitis wurde die beste Kombination an Merkmalen bestimmt. Dabei wurden zwei Ansätze mit Nutzung von fünf bzw. zehn Parametern verfolgt. Die beste Kombination entsprach dabei jedoch nicht einfach den fünf bzw. zehn Parametern aus Tabelle 10 mit den höchsten Werten der AUC der ROC-Kurve für die gesamte Klassifikation. Wurden zum Patientenalter als bestem Einzelparameter der CRP-Wert, das Vorliegen einer vorangegangenen Operation, Antibiotikaeinnahme und die Leukozytenzahl schrittweise hinzugefügt, konnte der Algorithmus mit dieser Kombination von fünf Merkmalen die in Abbildung 14 veranschaulichten 97,5 % der maximal möglichen Performance theoretisch erreichen (siehe Tabelle 11).

		Gradient Boosted Decision Trees (% des Maximums)								
N	Parameter	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Genauigkeit	Ausgewogene Genauigkeit	F1 Score	AUC (ROC)	AUC (PR)
1	Alter	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	CRP (mg/l)	90,5%	93,8%	83,2%	96,6%	94,0%	92,4%	84,1%	90,3%	80,8%
3	Operation	92,0%	94,8%	88,0%	96,9%	95,1%	93,6%	89,2%	93,8%	90,7%
4	Antibiotika	95,5%	96,8%	94,1%	98,2%	97,2%	96,3%	94,6%	96,6%	96,0%
5	Leukozyten (10 ⁹ /l)	96,5%	97,5%	95,3%	98,5%	97,8%	97,1%	95,7%	97,4%	97,4%
6	Hypertonie	99,1%	99,3%	99,1%	99,0%	99,3%	99,3%	99,2%	98,4%	98,7%
7	Kreatinin (mg/dl)	100,0%	99,4%	99,5%	99,9%	99,9%	99,8%	99,7%	98,7%	99,4%
8	Diabetes	99,1%	99,2%	98,7%	99,6%	99,5%	99,2%	98,9%	99,1%	99,5%
9	Nikotinabusus	98,3%	98,7%	97,7%	99,4%	99,1%	98,6%	98,0%	99,0%	99,4%
10	Reanimation	99,1%	99,6%	98,9%	99,7%	99,7%	99,5%	99,1%	98,9%	99,2%
11	Geschlecht	99,1%	99,5%	98,6%	99,7%	99,6%	99,4%	98,9%	98,9%	99,2%
12	KHK	99,1%	99,4%	98,8%	99,8%	99,6%	99,4%	99,0%	99,0%	99,3%
13	Apoplex	99,5%	99,9%	99,2%	100,0%	100,0%	99,8%	99,5%	98,9%	98,9%
14	CKD	98,8%	99,5%	98,4%	99,7%	99,5%	99,3%	98,7%	98,9%	98,9%
15	Hämoglobin (g/dl)	99,8%	99,8%	99,6%	99,9%	100,0%	99,9%	99,8%	99,3%	99,4%
16	PAVK	99,8%	100,0%	100,0%	99,4%	99,8%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 11: Entwicklung der Performance durch Hinzufügen klinischer Parameter. Aufgezeigt ist die Entwicklung der Performance des GBDT-Algorithmus durch sukzessives Hinzufügen von klinischen Merkmalen in der bestmöglichen Reihenfolge. Für die verschiedenen Kombinationen wurden jeweils Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert, Genauigkeit, ausgewogene Genauigkeit und F1-Score sowie die AUC der ROC- und PR-Kurve als Prozentsatz der maximal möglichen Performance angegeben. Die Felder der Tabelle sind zur Demonstration der Stärke der Kombinationen von rot zu blau eingefärbt: rot entspricht einem geringeren, blau einem höheren Einfluss. Abkürzungen: PPW: positiver prädiktiver Wert, NPW: negativer prädiktiver Wert, AUC: Area under the curve, ROC: Receiver-Operating-Characteristic, PR: Precision-Recall, CRP: C-reaktives Protein, KHK: koronare Herzkrankheit, CKD: chronische Nierenerkrankung, PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Dabei enthielt dieses Arrangement mit der Einnahme von Antibiotika einen Parameter, der für die Klassifikation insgesamt eher weniger geeignet war, jedoch das Vorliegen einer infektiösen Kolitis mit am besten anzeigte. Demgegenüber war das Bestehen einer arteriellen Hypertonie zwar insgesamt ein guter Parameter, allerdings zeigten sich hinsichtlich infektiöser Kolitiden relativ schlechte Ergebnisse, sodass dieses Merkmal von der Kombination aus fünf Parametern ausgenommen ist.

Die Bedeutung der o.g. fünf Parameter für die Klassifikation ist in Abbildung 15 veranschaulicht. Wie bereits bemerkt, kam dem Alter die mit Abstand größte Rolle zu. Der CRP-Wert, die Leukozytenzahl und das Vorliegen einer kürzlich erfolgten Operation waren von relativ ähnlicher Relevanz, während der Antibiotikaeinnahme die im Vergleich geringste Bedeutung zukam.

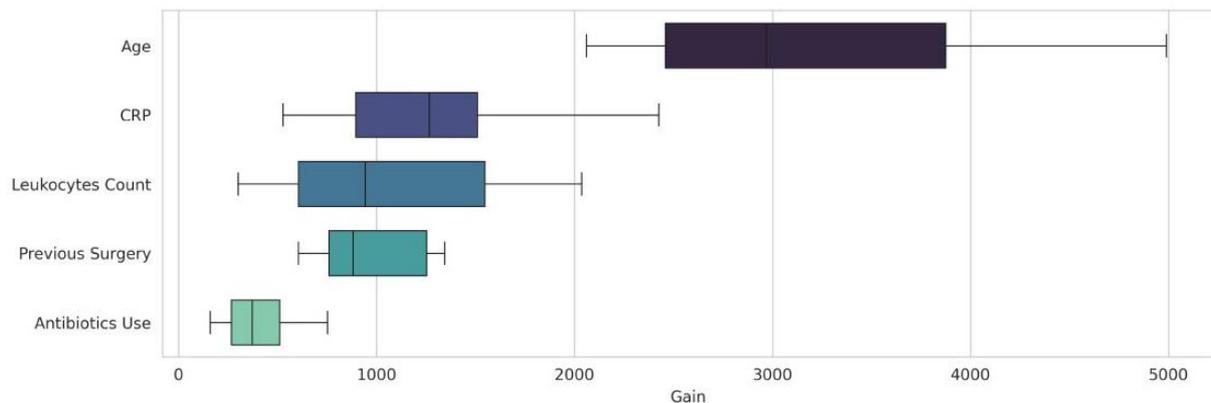


Abbildung 15: Relevanz der einzelnen Parameter für die Klassifikation mittels klinischer Daten. Die y-Achse gibt die fünf am besten geeigneten klinischen Parameter wider. Auf der x-Achse ist der Gain abgebildet. Dieser quantifiziert den Hinzugewinn an Performance durch die einzelnen Parameter im Entscheidungsbaum des GBDT-Algorithmus. Abkürzungen: CRP: C-reaktives Protein [64].

Die beste Kombination von zehn Variablen setzte sich zusammen aus den oben genannten fünf (Patientenalter, CRP-Wert, kürzlich erfolgte Operation, Antibiotikaeinnahme, Leukozytenzahl) und dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, vorangegangenen Reanimation, eines Diabetes mellitus und Nikotinabusus sowie dem Kreatininwert (siehe Tabelle 11). Mit dieser Parameterkombination konnten theoretisch über 99 % der maximal möglichen Performance erreicht werden. Auch hierbei waren mit Nikotinabusus und Reanimation zwei Parameter enthalten, welche separat betrachtet einen relativ schlechten Vorhersagewert hatten.

5.3.2 Erfassen der Performance des Algorithmus

Aufgrund der besseren Ergebnisse der Gradient Boosted Decision Trees im Vergleich zur logistischen Regression wurde je ein Algorithmus, welcher fünf bzw. zehn klinische Parameter für die Klassifikation mittels GBDT nutzt, etabliert und anschließend am unabhängigen Datensatz 2 getestet. Die Ergebnisse der Klassifikation unter Nutzung der fünf Parameter Patientenalter, CRP-Wert, kürzlich erfolgte Operation, Antibiotikaeinnahme und Leukozytenzahl sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Klinische Daten – Gradient Boosted Decision Trees (5 Parameter)									
	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Genauigkeit	Ausgewogene Genauigkeit	F1 Score	AUC (ROC)	AUC (PR)
CED	0,857 [0,833-1,000]	0,782 [0,647-0,866]	0,583 [0,455-0,692]	0,943 [0,917-1,000]	0,804 [0,696-0,863]	0,819 [0,740-0,882]	0,693 [0,588-0,766]	0,923 [0,892-0,952]	0,838 [0,748-0,895]
Infektiös	0,385 [0,250-0,604]	0,889 [0,796-0,973]	0,643 [0,412-0,824]	0,776 [0,727-0,836]	0,767 [0,665-0,820]	0,649 [0,550-0,740]	0,479 [0,312-0,642]	0,817 [0,726-0,865]	0,694 [0,585-0,764]
Ischämisch	0,761 [0,577-0,930]	0,878 [0,789-0,956]	0,818 [0,732-0,931]	0,832 [0,714-0,943]	0,826 [0,720-0,919]	0,826 [0,705-0,920]	0,806 [0,646-0,910]	0,907 [0,868-0,968]	0,911 [0,838-0,969]
Gesamt	0,683 [0,565-0,776]	0,852 [0,798-0,895]	0,702 [0,577-0,793]	0,846 [0,780-0,901]	0,792 [0,711-0,859]	0,763 [0,682-0,833]	0,669 [0,546-0,769]	0,888 [0,849-0,913]	0,823 [0,762-0,857]

Tabelle 12: Ergebnisse der Klassifikation mittels Gradient Boosted Decision Trees auf Grundlage klinischer Daten unter Nutzung von fünf Parametern. Bestimmt wurden Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW, Genauigkeit, ausgewogene Genauigkeit, F1-Score und AUC der ROC- und PR-Kurve. Die Werte sind angegeben als Median und Range in Klammern. Abkürzungen: CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen, PPW: positiver prädiktiver Wert, NPW: negativer prädiktiver Wert, AUC: Area under the curve, ROC: Receiver-Operating-Characteristic, PR: Precision-Recall.

Wie Tabelle 12 zu entnehmen ist, ergab sich für die Kombination aus fünf Merkmalen insgesamt eine Sensitivität von 0,683 [0,565 – 0,776] und ein im Vergleich höherer Wert für die Spezifität (0,852 [0,798 – 0,895]). Positiver und negativer prädiktiver Wert lagen bei 0,702 [0,577 – 0,793] bzw. 0,846 [0,780 – 0,901]. Für die Genauigkeit und ausgewogene Genauigkeit wurden Werte von 0,792 [0,711 – 0,859] bzw. 0,763 [0,682 – 0,833] ermittelt, während der F1-Score 0,669 [0,546 – 0,769] betrug. Insgesamt ergab sich eine AUC von 0,888 [0,849 – 0,913] für die ROC-Kurve und von 0,823 [0,762 – 0,857] für die PR-Kurve.

Differenziert nach den einzelnen Krankheitsbildern erzielte der auf fünf Parametern basierende Algorithmus mit 0,385 [0,250 – 0,604] die mit Abstand schlechteste Sensitivität in der Gruppe der Kolitiden infektiöser Genese, während gleichzeitig die Spezifität dort mit 0,889 [0,796 – 0,973] am größten war. Der höchste Wert für die Sensitivität betrug demgegenüber 0,857 [0,833 – 1,000] für die CED. PPW und F1-Score fielen mit 0,818 [0,732 – 0,931] und 0,806 [0,646 – 0,910] bei ischämischen Kolitiden am besten aus,

wohingegen dies beim NPW mit 0,943 [0,917 – 1,000] bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen der Fall war. Die schlechtesten Werte zeigten sich für CED (PPW 0,583 [0,455 – 0,692]) und infektiöse Kolitiden (NPW 0,776 [0,727 – 0,836], F1-Score 0,479 [0,312 – 0,642]). Genauigkeit und ausgewogene Genauigkeit waren mit 0,826 [0,720 – 0,919] bzw. 0,826 [0,705 – 0,920] für Kolitiden ischämischer Genese am höchsten, während für infektiöse Kolitiden die geringsten Werte (0,767 [0,665 – 0,820] und 0,649 [0,550 – 0,740]) erreicht wurden. Der Algorithmus erzielte den niedrigsten Wert der AUC sowohl der ROC- als auch der PR-Kurve für die Klassifizierung infektiöser Kolitiden (0,817 [0,726 – 0,865] bzw. 0,694 [0,585 – 0,764]). Für die ROC-Kurve zeigte sich die größte AUC für CED (0,923 [0,892 – 0,952]), während dies bei der PR-Kurve beim Vorliegen einer ischämischen Kolitis der Fall war (0,911 [0,838 – 0,969]). Somit erzielte der auf fünf klinischen Parametern basierende Algorithmus hinsichtlich fast aller erhobenen Messgrößen bis auf Spezifität und PPW die schwächste Performance in der Gruppe der Kolitiden infektiöser Genese.

Zur Klassifikation auf Grundlage eines Algorithmus mit zehn klinischen Parametern wurden die o.g. fünf verwendet (Patientenalter, CRP-Wert, kürzlich erfolgte Operation, Antibiotikaeinnahme, Leukozytenzahl) und darüber hinaus das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, vorangegangenen Reanimation, Diabetes mellitus oder Nikotinabusus sowie die Höhe des Kreatininwertes berücksichtigt. Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse dieses Klassifikationsansatzes.

	Klinische Daten – Gradient Boosted Decision Trees (10 Parameter)								
	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Genauigkeit	Ausgewogene Genauigkeit	F1 Score	AUC (ROC)	AUC (PR)
CED	0,857 [0,833-0,881]	0,798 [0,761-0,834]	0,600 [0,562-0,658]	0,937 [0,933-0,950]	0,814 [0,789-0,848]	0,828 [0,815-0,851]	0,706 [0,688-0,749]	0,937 [0,926-0,944]	0,876 [0,862-0,900]
Infektiös	0,365 [0,333-0,458]	0,867 [0,823-0,878]	0,554 [0,502-0,602]	0,764 [0,752-0,793]	0,720 [0,703-0,752]	0,620 [0,595-0,670]	0,438 [0,398-0,529]	0,773 [0,737-0,824]	0,618 [0,553-0,664]
Ischämisch	0,739 [0,683-0,789]	0,850 [0,819-0,878]	0,796 [0,764-0,814]	0,807 [0,773-0,832]	0,795 [0,769-0,828]	0,789 [0,761-0,824]	0,767 [0,731-0,803]	0,897 [0,885-0,911]	0,873 [0,867-0,901]
Gesamt	0,658 [0,571-0,752]	0,842 [0,794-0,887]	0,673 [0,575-0,766]	0,828 [0,779-0,866]	0,778 [0,715-0,836]	0,749 [0,683-0,819]	0,653 [0,560-0,754]	0,871 [0,831-0,904]	0,797 [0,726-0,856]

Tabelle 13: Ergebnisse der Klassifikation mittels Gradient Boosted Decision Trees auf Grundlage klinischer Daten unter Nutzung von 10 Parametern. Bestimmt wurden Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW, Genauigkeit, ausgewogene Genauigkeit, F1-Score und AUC der ROC- und PR-Kurve. Die Werte sind angegeben als Median und Range in Klammern. Abkürzungen: CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen, PPW: positiver prädiktiver Wert, NPW: negativer prädiktiver Wert, AUC: Area under the curve, ROC: Receiver-Operating-Characteristic, PR: Precision-Recall.

Unter Nutzung von zehn Merkmalen errechnete sich insgesamt eine Sensitivität von 0,658 [0,571 – 0,752] und eine Spezifität von 0,842 [0,794 – 0,887]. Hinsichtlich PPW, NPW und F1-Score erzielte der Algorithmus Werte von 0,673 [0,575 – 0,766], 0,828 [0,779 – 0,866] und 0,653 [0,560 – 0,754]. Genauigkeit und ausgewogene Genauigkeit lagen bei 0,778 [0,715 – 0,836] und 0,749 [0,683 – 0,819]. Die Areas under the curve betragen insgesamt 0,871 [0,831 – 0,904] (ROC) und 0,797 [0,726 – 0,856] (PR).

Differenziert nach den einzelnen Ursachen einer Kolitis zeigte der Algorithmus auf Grundlage von zehn klinischen Parametern mit einer Sensitivität von 0,857 [0,833 – 0,881], einer Genauigkeit und ausgewogenen Genauigkeit von 0,814 [0,789 – 0,848] bzw. 0,828 [0,815 – 0,851] sowie AUC von 0,937 [0,926 – 0,944] (ROC) und 0,876 [0,862 – 0,900] (PR) das beste Resultat in der Gruppe der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. PPW und F1-Score waren für ischämische Kolitiden am größten (0,796 [0,764 – 0,814] und 0,767 [0,731 – 0,803]), der NPW wiederum für CED (0,937 [0,933 – 0,950]). Bis auf die Spezifität, welche mit 0,867 [0,823 – 0,878] die höchste war, ergaben sich die schwächsten Ergebnisse für Fälle infektiöser Kolitiden, insbesondere die mit Abstand niedrigste Sensitivität von 0,365 [0,333 – 0,458] und ein F1-Score von 0,438 [0,398 – 0,529].

Betrachtet man die Klassifikation mittels GBDT je nach Anzahl der klinischen Parameter, so fällt auf, dass entgegen der in Abbildung 14 skizzierten theoretisch möglichen Performance insgesamt bessere Ergebnisse erreicht wurden, wenn fünf statt zehn klinische Parameter genutzt wurden. Lediglich für die Klassifizierung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen war die Hinzunahme weiterer Parameter von Vorteil. So zeigten sich in dieser Gruppe höhere Werte für Spezifität, positiven prädiktiven Wert, (ausgewogene) Genauigkeit, F1-Score und die AUC der ROC- und PR-Kurve bei der Nutzung von zehn Parametern. Für infektiöse und ischämische Kolitiden demgegenüber lagen alle betrachteten Größen höher, wenn fünf Parameter herangezogen wurden.

5.4 Klassifikation durch Kombination von Bildern und klinischen Daten

Als Hybridansatz wurden die beiden Algorithmen unter Nutzung von Endoskopiebildern und klinischen Daten miteinander kombiniert. Aufgrund der im klinischen Alltag häufig eingeschränkten Verfügbarkeit wurde zur Vermeidung fehlender Daten und zur Vereinfachung der Nutzbarkeit die Anzahl der klinischen Parameter auf fünf beschränkt. Dabei zeigten sich dieselben Parameter wie bei der Klassifikation ausschließlich mittels klinischer Daten als am besten geeignet: Alter, Leukozytenzahl, CRP-Wert, vorangegangene Operation und Antibiotikaeinnahme. Die Relevanz der klinischen Einzelparameter und der Bildanalyse für die Entscheidung des Algorithmus ist in Abbildung 16 illustriert. Dabei kam dem Alter alleine die größte Bedeutung für die Performance des Algorithmus zu, noch vor den Endoskopiebildern. Leukozytenzahl und CRP-Wert hatten eine ähnliche Relevanz, da sie häufig miteinander korrelieren. Im Vergleich dazu von geringerer Bedeutung für die Performance des Algorithmus zeigten sich vorangegangene Operationen und die Einnahme von Antibiotika.

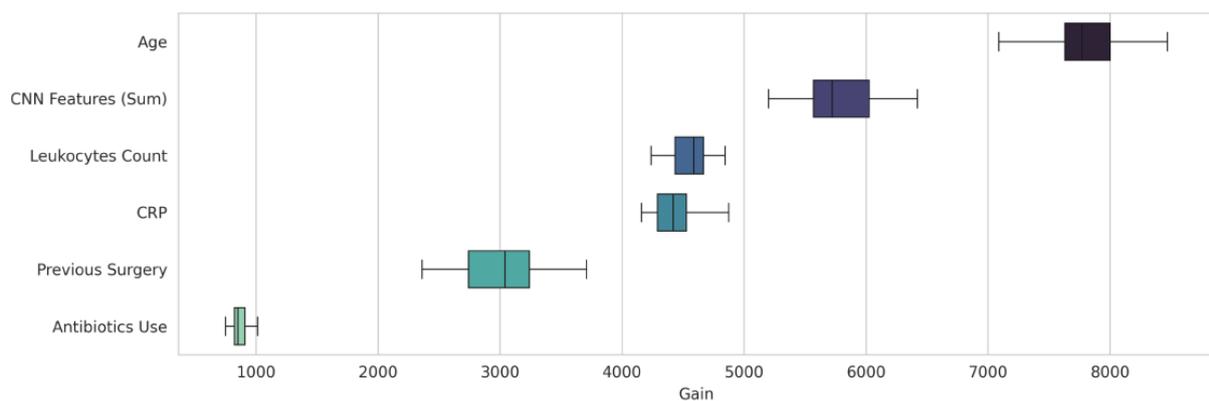


Abbildung 16: Relevanz der einzelnen Parameter für die Klassifikation mittels Kombination von klinischen Daten und Endoskopiebildern. Auf der y-Achse aufgetragen sind die am besten geeigneten fünf klinischen Parameter sowie die Summe der Outputs der letzten Ebene des Bildanalyse-CNN (Endoskopiebilder). Die x-Achse zeigt demgegenüber den Gain, welcher quantifiziert wie viel Performance durch einen bestimmten Parameter hinzugewonnen wurde. Abkürzungen: CNN: Convolutional Neural Network, CRP: C-reaktives Protein [64].

Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass sich die Relevanz der einzelnen Parameter leicht unterscheidet, abhängig davon, ob ausschließlich klinische Daten (siehe Abbildung 15) oder eine Kombination mit Endoskopiebildern genutzt wurde (siehe Abbildung 16). Alter und Einnahme von Antibiotika waren jeweils mit dem deutlich größten bzw. geringsten Gain verbunden. Demgegenüber zeigte sich der CRP-Wert für die Klassifikation auf Grundlage klinischer Daten wichtiger als die Leukozytenzahl, während dies bei der Klassifikation mittels Kombination umgekehrt der Fall war.

Das Ergebnis der Klassifikation mittels Kombination von klinischen Daten und Endoskopiebildern ist in der folgenden Tabelle 14 aufgezeichnet.

	Kombination – Convolutional Neural Networks + Gradient Boosted Decision Trees								
	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Genauigkeit	Ausgewogene Genauigkeit	F1 Score	AUC (ROC)	AUC (PR)
CED	0,786 [0,738-0,833]	0,756 [0,731-0,815]	0,533 [0,500-0,600]	0,912 [0,889-0,928]	0,764 [0,739-0,807]	0,777 [0,739-0,800]	0,641 [0,596-0,680]	0,878 [0,861-0,894]	0,696 [0,626-0,748]
Infektiös	0,406 [0,354-0,479]	0,832 [0,796-0,876]	0,506 [0,436-0,611]	0,767 [0,746-0,792]	0,705 [0,671-0,752]	0,620 [0,580-0,667]	0,451 [0,391-0,524]	0,755 [0,688-0,775]	0,596 [0,563-0,635]
Ischämisch	0,697 [0,634-0,761]	0,889 [0,833-0,911]	0,832 [0,766-0,871]	0,788 [0,752-0,828]	0,804 [0,770-0,845]	0,793 [0,756-0,836]	0,759 [0,709-0,812]	0,870 [0,842-0,906]	0,860 [0,802-0,905]
Gesamt	0,640 [0,609-0,683]	0,835 [0,818-0,860]	0,657 [0,629-0,708]	0,815 [0,797-0,840]	0,766 [0,743-0,796]	0,738 [0,716-0,772]	0,637 [0,608-0,683]	0,838 [0,811-0,858]	0,733 [0,699-0,778]

Tabelle 14: Ergebnisse der Klassifikation durch Kombination von Endoskopiebildern und klinischen Daten. Bestimmt wurden Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW, Genauigkeit, Ausgewogene Genauigkeit, F1-Score und AUC der ROC- und PR-Kurve. Die Werte sind angegeben als Median und Range in Klammern. Abkürzungen: CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen, PPW: positiver prädiktiver Wert, NPW: negativer prädiktiver Wert, AUC: Area under the curve, ROC: Receiver-Operating-Characteristic, PR: Precision-Recall.

Insgesamt betragen Sensitivität und Spezifität 0,640 [0,609 – 0,683] bzw. 0,835 [0,818 – 0,860]. PPW, NPW und F1-Score lagen bei 0,657 [0,629 – 0,708], 0,815 [0,797 – 0,840] und 0,637 [0,608 – 0,683]. Weiterhin zeigten sich eine Genauigkeit von 0,766 [0,743 – 0,796] und eine ausgewogene Genauigkeit von 0,738 [0,716 – 0,772]. Die AUC der ROC- und PR-Kurve lag insgesamt bei 0,838 [0,811 – 0,858] bzw. 0,733 [0,699 – 0,778].

Differenziert nach den verschiedenen Krankheitsbildern zeigten sich die höchsten Werte für Spezifität, PPW und F1-Score mit 0,889 [0,833 – 0,911], 0,832 [0,766 – 0,871] und 0,759 [0,709 – 0,812] in der Klasse der ischämischen Kolitis. Genauigkeit und ausgewogene Genauigkeit waren ebenfalls im Falle der ischämischen Kolitis am größten und betragen 0,804 [0,770 – 0,845] bzw. 0,793 [0,756 – 0,836]. Für Sensitivität und NPW demgegenüber wurde das stärkste Resultat bei den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erzielt (0,786 [0,738 – 0,833] bzw. 0,912 [0,889 – 0,928]). Die AUC der ROC-Kurve war mit 0,878 [0,861 – 0,894] ebenso bei CED am größten, die der PR-Kurve mit 0,860 [0,802 – 0,905] bei der ischämischen Kolitis. Die schwächste Performance insgesamt erreichte der Algorithmus bei der Erkennung von Kolitiden infektiöser Genese, unter anderem mit einer Sensitivität von nur 0,406 [0,354 – 0,479]. Der einzige Kennwert, der nicht für diese Gruppe am niedrigsten lag, war die Spezifität mit 0,756 [0,731 – 0,815] (CED).

5.5 Endoskopiker

Drei erfahrene Endoskopiker mit jeweils > 2 500, > 10 000 und > 10 000 durchgeführten Koloskopien klassifizierten unabhängig voneinander die zufällig geordneten Bilder des DS 2.

	Endoskopiker						
	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Genauigkeit	Ausgewogene Genauigkeit	F1 Score
CED	0,738 [0,643- 0,881]	0,664 [0,630- 0,748]	0,457 [0,403- 0,508]	0,890 [0,840- 0,938]	0,696 [0,658- 0,745]	0,743 [0,653-0,756]	0,602 [0,495- 0,602]
Infektiös	0,500 [0,438- 0,583]	0,841 [0,752- 0,850]	0,553 [0,500- 0,571]	0,798 [0,780- 0,810]	0,727 [0,702- 0,739]	0,668 [0,644-0,670]	0,533 [0,488- 0,538]
Ischämisch	0,493 [0,465- 0,606]	0,922 [0,833- 0,944]	0,833 [0,741- 0,868]	0,697 [0,691- 0,728]	0,733 [0,733- 0,733]	0,708 [0,705-0,719]	0,619 [0,606- 0,667]
Gesamt	0,578 [0,547- 0,609]	0,814 [0,813- 0,824]	0,637 [0,630- 0,651]	0,785 [0,765- 0,791]	0,721 [0,704- 0,738]	0,701 [0,680-0,711]	0,576 [0,557- 0,610]

Tabelle 15: Ergebnisse der Klassifikation durch erfahrene Endoskopiker. Bestimmt wurden Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW, Genauigkeit, ausgewogene Genauigkeit und F1-Score. Angegeben sind Median und Range in Klammern. Abkürzungen: CED: chronisch entzündliche Darmerkrankungen, PPW: positiver prädiktiver Wert, NPW: negativer prädiktiver Wert.

Wie in Tabelle 15 aufgezeigt ist, lag die Sensitivität über alle Entitäten hinweg bei 0,578 [0,547 – 0,609] und die Spezifität bei 0,814 [0,813 – 0,824]. Positiver und negativer prädiktiver Wert betragen 0,637 [0,630 – 0,651] bzw. 0,785 [0,765 – 0,791]. Für die Genauigkeit, ausgewogene Genauigkeit und den F1-Score erzielten die Endoskopiker Werte von 0,721 [0,704 – 0,738], 0,701 [0,680 – 0,711] und 0,576 [0,557 – 0,610].

Bei der Unterteilung in die einzelnen Formen der Kolitis zeigte sich mit einer Sensitivität von 0,738 [0,643 – 0,881] und einem negativen prädiktiven Wert von 0,890 [0,840 – 0,938] das beste Resultat für die Gruppe der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Die höchste Spezifität von 0,922 [0,833 – 0,944] erzielten die Endoskopiker für Bilder von ischämischen Kolitiden. Ebenfalls bei ischämischen Kolitiden am höchsten war der positive prädiktive Wert mit 0,833 [0,741 – 0,868] und der F1-Score mit 0,619 [0,606 – 0,667]. Für die Genauigkeit, Spezifität und den positiven prädiktiven Wert ergaben sich mit 0,696 [0,658 – 0,745], 0,664 [0,630 – 0,748] und 0,457 [0,403 – 0,508] die schlechtesten Werte für CED. Demgegenüber waren ausgewogene Genauigkeit (0,668 [0,644 – 0,670]) und F1-Score (0,533 [0,488 – 0,538]) in der Gruppe der infektiösen und sowohl Sensitivität (0,493 [0,465 – 0,606]) als auch negativer prädiktiver Wert (0,697 [0,691 – 0,728]) in der Gruppe der ischämischen Kolitiden am niedrigsten.

5.6 Vergleich der verschiedenen Ansätze zur Klassifikation

Im Folgenden dienen die ROC- und PR-Kurven sowie die entsprechenden Areas under the curve zum Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Klassifikationsmethoden. Wie in Abbildung 17 dargestellt ist, zeigte der auf Gradient Boosted Decision Trees basierende Algorithmus zur Klassifikation klinischer Daten insgesamt die beste Performance, insbesondere unter Nutzung von fünf Parametern. Demgegenüber schnitt das Convolutional Neural Network auf Grundlage von Endoskopiebildern am schwächsten ab, sogar etwas schlechter als die Endoskopiker. Der Kombinationsansatz aus Endoskopiebildern und klinischen Daten wiederum führte zu einem besseren Ergebnis als das der Endoskopiker und Bilder alleine, jedoch kam es nicht an das der ausschließlich auf klinischen Parametern basierenden Gradient Boosted Decision Trees heran.

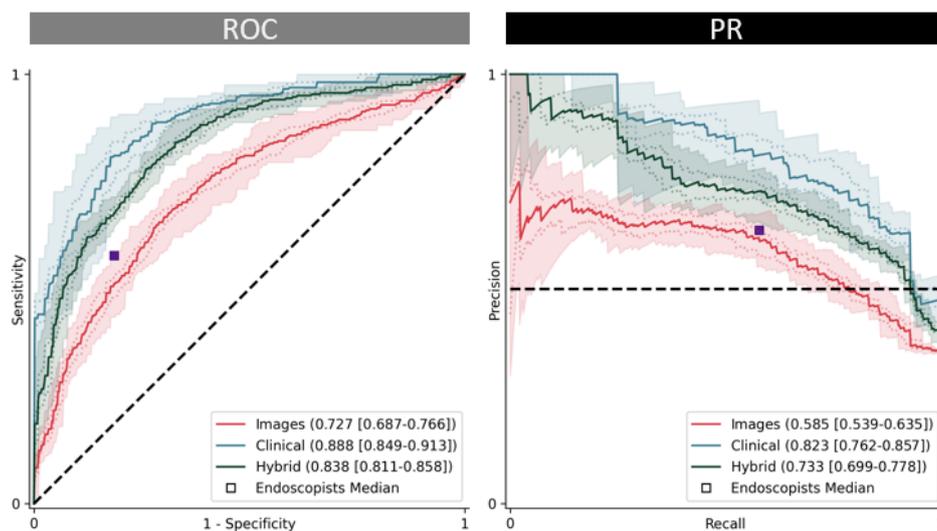


Abbildung 17: ROC- und PR-Kurven differenziert nach Klassifikation. Die Grafik zeigt die ROC- und PR-Kurven der verschiedenen Ansätze der Klassifikation, sowie den Median des Ergebnisses der Endoskopiker. Darüber hinaus stellen die gestrichelten Linien die 25 %- bzw. 75 %-Perzentile und die farbige Fläche den Range dar. Die Zahlenwerte für die Area under the curve und den Range sind jeweils in der Legende angegeben. Abkürzungen: ROC: Receiver-Operating-Characteristic, PR: Precision-Recall [64].

Betrachtet man die in der folgenden Abbildung 18 dargestellten Ergebnisse der verschiedenen Klassifikationsmethoden auf Ebene der drei Erkrankungsgruppen, verlaufen die ROC-Kurven für chronisch entzündliche Darmerkrankungen und ischämische Kolitiden eng beieinander, wobei die Area under the curve für CED bei allen Formen der Klassifizierung knapp am größten ist. Dies rührt daher, dass die in der ROC-Kurve aufgetragenen Werte für Sensitivität und Falsch-Positiv-Rate (entspricht 1-Spezifität) bei allen Klassifizierungsmodellen für Fälle von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen am höchsten sind. Einzige Ausnahme davon stellen die Ergebnisse des Bild-basierten CNN für CED dar, welche schlechter sind als bei den übrigen Krankheitsentitäten. Die Kurven liegen insgesamt recht nah zusammen, jedoch verläuft diejenige, welche die Erkennung von infektiösen Kolitiden darstellt, stets am niedrigsten. Demgegenüber verlaufen die PR-Kurven weiter auseinander. Unabhängig vom Klassifizierungsmodell zeigt die Kurve für ischämische Kolitiden den höchsten Verlauf, die für infektiöse Kolitiden den tiefsten.

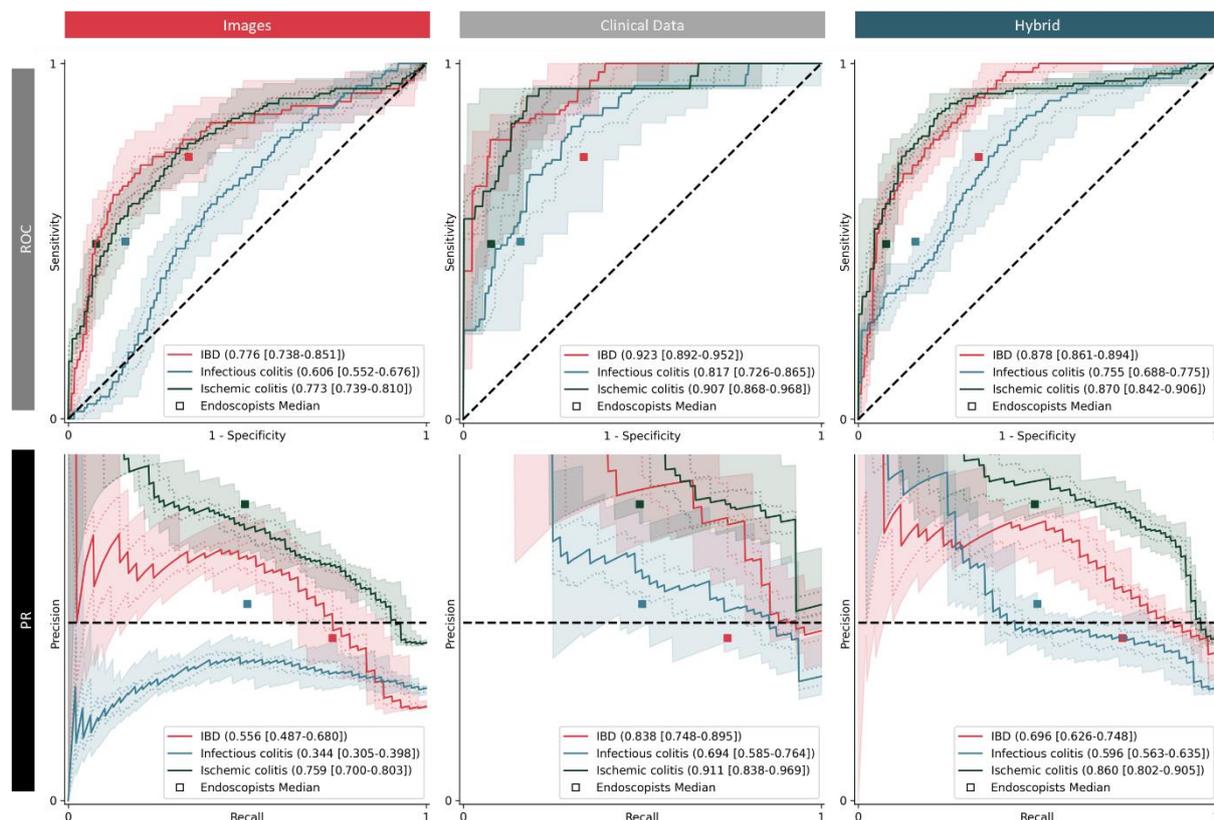


Abbildung 18: ROC- und PR-Kurven differenziert nach Klassifikation und Entität. Abgebildet sind die ROC- und PR-Kurve für jede Klassifikationsmethode differenziert nach den verschiedenen Krankheitsbildern. Zudem ist der Median des Ergebnisses der Endoskopiker für die einzelnen Entitäten zu sehen. Darüber hinaus stellen die gestrichelten Linien die 25%- bzw. 75%-Perzentile und die farbige Fläche den Range dar. Area under the curve und Range sind weiterhin für jedes Krankheitsbild in der Legende angegeben. Abkürzungen: ROC: Receiver-Operating-Characteristic, PR: Precision-Recall, IBD: inflammatory bowel disease (chronisch entzündliche Darmerkrankung) [64].

Die Endoskopiker wiederum verzeichneten überwiegend ein schlechteres Ergebnis als die KI-basierten Klassifikationsmethoden. Insbesondere im Vergleich zum Ansatz auf Grundlage klinischer Daten liegt der Median des Ergebnisses der Endoskopiker stets unterhalb der ROC- und PR-Kurven für die einzelnen Krankheitsentitäten. Hingegen zeigten sie bessere Resultate bei der Erkennung einer infektiösen Kolitis als die Klassifikation mittels Bildern bzw. der Kombination aus Bildern und klinischen Daten.

In Abbildung 19 sind die wichtigsten Ergebnisse (Genauigkeit, Sensitivität, Spezifität) der verschiedenen Klassifikationsansätze und der Endoskopiker für die Einzelentitäten und die Gesamtanalyse grafisch mittels Boxplots gegenübergestellt. Es fällt auf, dass die relativ geringe Sensitivität des Bild-basierten CNN für CED durch die Hinzunahme von klinischen Daten deutlich verbessert werden konnte. Demgegenüber fielen Genauigkeit und Spezifität leicht geringer aus. Bezogen auf Fälle von infektiösen Kolitiden zeigten sich eine größere Spezifität sowie eine geringere Sensitivität für den Hybridansatz im Vergleich zum reinen Bild-basierten CNN. Der geringste Unterschied zwischen der Performance von Hybridansatz im Vergleich zum reinen Bild-basierten CNN wurde bei ischämischen Kolitiden vermerkt. Zwar konnte auch bei dieser Krankheitsentität durch die Kombination klinischer Daten und Endoskopiebilder bessere Resultate erzielt werden als mittels Bildern alleine, jedoch waren die Unterschiede geringer als für die anderen beiden Gruppen. Ob zwischen den verschiedenen Klassifikationsmethoden für die Einzelentitäten oder über alle Entitäten hinweg statistisch signifikante Unterschiede bestehen, ist in Abbildung 19 ebenfalls dargestellt.

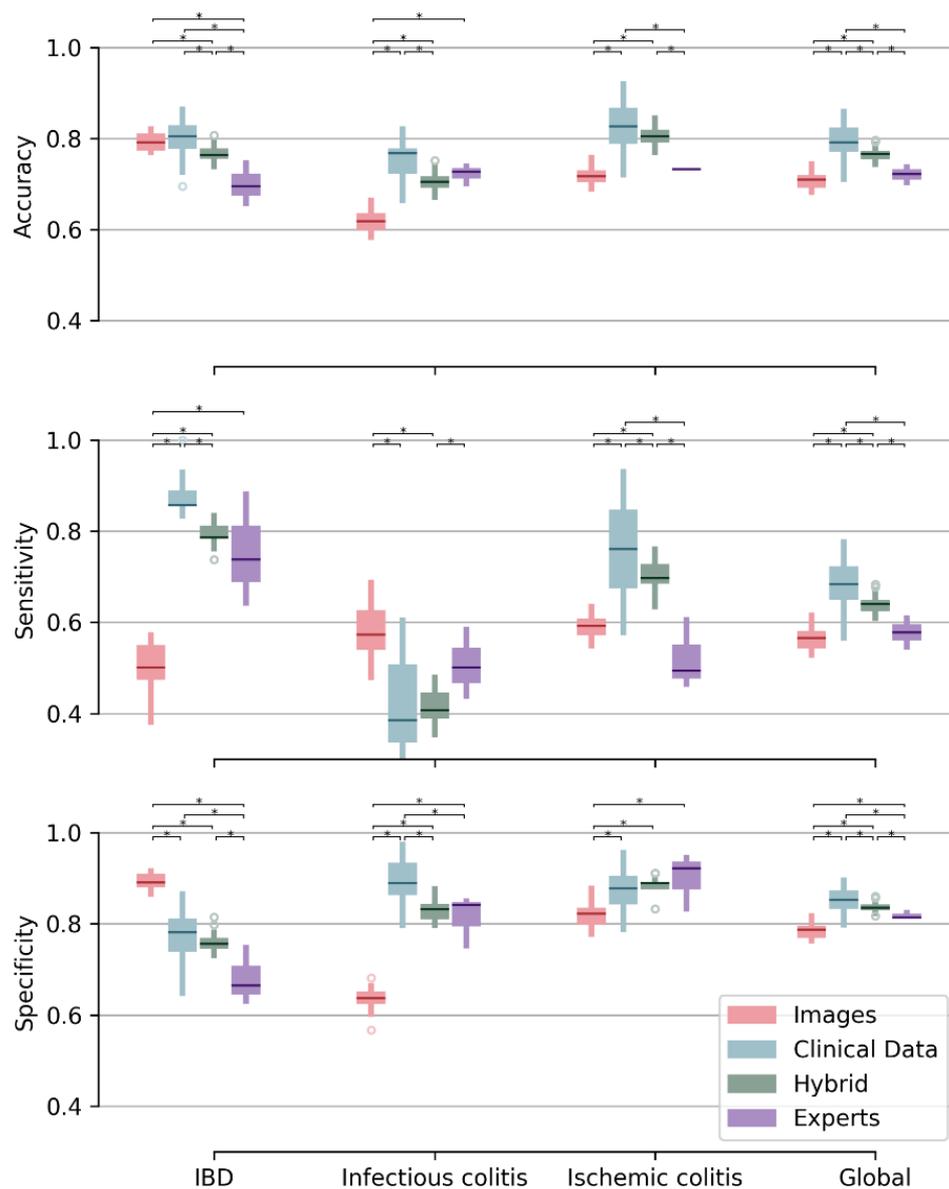


Abbildung 19: Boxplots differenziert nach Klassifikation und Entität. Visualisiert in Form von Boxplots ist die Performance der verschiedenen Klassifikationsansätze für die einzelnen Krankheitsentitäten hinsichtlich Genauigkeit (Accuracy), Sensitivität und Spezifität. Außerdem sind die Performance der Klassifizierungen insgesamt (Global) und das Ergebnis der Endoskopiker (Experts) angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Algorithmen untereinander und den Experten sind mit Klammern und darüber befindlichem Stern gekennzeichnet. Abkürzungen: IBD: inflammatory bowel disease (chronisch entzündliche Darmerkrankung) [64].

6 Diskussion

6.1 Überblick und Einordnung in die bisherige Literatur

Im klinischen Alltag stellt die korrekte Einordnung der Erstmanifestation einer Kolitis eine Herausforderung dar, die nicht selten auch von erfahrenen Ärzten nicht zufriedenstellend gelöst werden kann. Die Suche nach einer KI-basierten Unterstützung in der Diagnosestellung ist darin begründet, dass sich Kolitiden unabhängig von ihrer Ätiologie meist mit unspezifischen Symptomen wie Bauchschmerzen und Diarrhoen präsentieren und auch die endoskopischen Befunde oftmals ähnlich sind. Zwar gibt es Merkmale, die auf die verschiedenen Krankheitsentitäten hinweisen, diese sind jedoch weder in allen Fällen vorhanden, noch pathognomonisch für diese. Das führt dazu, dass in einigen Fällen trotz Koloskopie und Histologie keine definitive Diagnosestellung möglich ist und die Entscheidung unter Einbeziehung vielfältiger Faktoren durch den erfahrenen Arzt getroffen werden muss. Diese Entscheidung ist dann für die weitere Vorgehensweise und Therapie von großer Bedeutung.

Die künstliche Intelligenz wird zunehmend im medizinischen Bereich und auch der Gastroenterologie eingesetzt und sollte idealerweise versuchen, gerade in schwierigen Bereichen die menschlichen Akteure zu unterstützen [104]. Eine Vielzahl der publizierten Arbeiten deckt jedoch Bereiche ab, die auch ohne KI-Unterstützung problemlos lösbar sind, beispielsweise die Differenzierung zwischen Pathologien und Normalbefunden anhand endoskopischen Bildmaterials. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen stellen dabei ein unterrepräsentiertes Krankheitsbild dar. Hier wurden in den letzten Jahren einige Studien veröffentlicht, welche unter anderem die Erkennung, Pathogenese, Therapie und Prognose betrachten [37]. Es wurden bislang jedoch keine Studien publiziert, die sich mit der KI-basierten Differenzierung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit Kolonbefall, infektiösen Kolitiden und ischämischen Kolitiden befassen. Es handelt sich somit hierbei um die erste Studie, die die Lösung dieses alltäglichen klinischen Problems mithilfe von künstlicher Intelligenz untersucht. Zwar wurden bereits ähnliche mögliche Anwendungsgebiete künstlicher Intelligenz in früheren Studien erörtert, jedoch bestand die Fragestellung bislang aus der Erkennung bestimmter Krankheitsbilder im Vergleich zu gesunden Personen und Patienten mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen bzw. aus der Differenzierung zweier Krankheitsbilder, in der Regel Morbus Crohn und Colitis ulcerosa [30,220]. Diese Ansätze gestalten sich allerdings wesentlich einfacher als die hier angestrebte Zuordnung zu mehr als zwei verschiedenen Gruppen, welche bislang in Studien kaum anvisiert worden ist. Weiterhin nutzen die meisten KI-basierten Methoden ausschließlich Endoskopiebilder zur Klassifikation, während in dieser Studie sowohl klinische Daten als auch Endoskopiebilder und ihre

Kombination als Datenmaterial verwendet wurden. Dementsprechend handelt es sich in der hier vorgestellten Arbeit um einen ambitionierten Lösungsversuch einer komplexen Fragestellung.

6.2 Stärken und Schwächen der Studie

In dieser Studie wurden erstmals Algorithmen auf Grundlage klinischer Daten, endoskopischer Bilder und einer Kombination aus beiden etabliert. Außerdem wurden die Ergebnisse dieser Strategien mit dem Resultat dreier erfahrener Endoskopiker verglichen. Anders als erhofft konnte jedoch der Algorithmus zur Klassifikation auf Grundlage der Koloskopiebilder keine besseren Ergebnisse liefern als die Endoskopiker, die das Bildmaterial ohne sonstige Zusatzinformationen erhalten haben. Die Schwierigkeit allein am Bildmaterial eine Unterscheidung zu treffen zeigt sich an der ebenfalls ernüchternden Sensitivität, PPW und Genauigkeit für erfahrene Endoskopiker (0,578, 0,637 und 0,721). Im klinischen Alltag erhält der Arzt neben der Bildinformation jedoch auch weitere klinisch-anamnestische Daten wie bspw. Alter, Beschwerdeverlauf, Vordiagnosen und Laborparameter und trifft die Entscheidung der Klassifikation in Zusammenschau aller Befunde. Der Versuch der Nachahmung dieser Vorgänge durch Zusammenführen des bildbasierten Algorithmus und des Algorithmus auf Basis der klinischen Informationen erbrachte nur geringfügig bessere Ergebnisse als der alleinige Bildalgorithmus und war in seiner Performance deutlich schwächer als der rein auf klinischen Parametern basierende Algorithmus. Dies ist zurückzuführen auf die schlechte Performance des Bildalgorithmus, die nicht durch die klinischen Parameter ausgeglichen werden kann. Bei der Nutzung multipler Informationsquellen kann das menschliche Gehirn die verschiedenen Informationen variabel gewichten und teilweise auch einen nicht gut zur favorisierten Diagnose passenden Einzelparameter auf Basis klinischer Erfahrung ausblenden. Dies scheint im Falle des hier vorgestellten Hybrid-Algorithmus nicht der Fall zu sein und führt möglicherweise zu Fehlklassifikationen.

Grundvoraussetzung für die Etablierung von KI-Algorithmen ist die Zusammenstellung ausreichend großer Datensätze. Diese sollten möglichst das gesamte Spektrum einer Erkrankungsentität abbilden. Für den Bildteil bedeutet dies, dass möglichst alle endoskopischen Erscheinungsformen der drei untersuchten Arten einer Kolitis abgedeckt werden sollten. Insbesondere bei infektiösen Kolitiden ist dies jedoch eine ausgesprochene Herausforderung, da eine hohe Variabilität je nach auslösendem Erreger und Erkrankungsaktivität bzw. Zeitpunkt der Endoskopie besteht. Obgleich durch eine Datenbankabfrage alle Fälle über einen Zeitraum von elf Jahren erfasst wurden, ist das grundsätzlich verfügbare endoskopische Bildmaterial im Falle einer auf einem Einzelzentrum basierenden Arbeit limitiert (1 880 Patienten). Ferner haben mehrere Faktoren zu einem weiteren Verlust von nutzbarem Bildmaterial geführt. Zum einen wurden insbesondere außerhalb der Endoskopieabteilung durchgeführte Notfalluntersuchungen in einem ersten Schritt ausgeschlossen, da in diesen Situationen keine Übertragung des Bildmaterials in das

Dokumentationssystem der Endoskopie möglich war. Zum anderen konnten keine Fälle verwendet werden, bei denen keine zweifelsfreie Diagnose möglich war. Bei Nutzung solchen Bildmaterials zum Training des Algorithmus wären im Falle einer Fehlklassifizierung des Bildmaterials systematische Fehlbeurteilungen durch den Algorithmus zu erwarten. Somit reduzierte sich das verwertbare Bildmaterial zum Training des Algorithmus erheblich. Von ursprünglich 1 880 Patienten wurden in mehreren Schritten insgesamt 1 386 ausgeschlossen, sodass letztlich lediglich 494 Patienten mit 1 796 Endoskopiebildern übrig blieben. Dies stellt einen verhältnismäßig kleinen Datensatz dar. Zum Vergleich nutzten andere Studien zur Erkennung bzw. Differenzierung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa auf Grundlage von endoskopischem Bildmaterial 8 000 bzw. 14 226 Endoskopiebilder [30,220].

Die Untersuchungen wurden mit verschiedenen Gerätegenerationen von Endoskopen durchgeführt und es bestand keine Standardisierung der Bilder hinsichtlich Abstand, Belichtung und Bildschärfe. Auch die Kontamination durch Stuhl ist für die Bildqualität von Bedeutung. Insbesondere durch Notfallsituationen, in denen keine adäquate Vorbereitung durchgeführt werden kann, kam es somit zur Limitierung der Qualität der verwendeten Endoskopiebilder. Es wurde bewusst entschieden auch Bildmaterial mit akzeptablen Limitationen zu nutzen, wohingegen solches mit erheblichen Limitationen, die keine sichere Einordnung mehr zuließen, ausgeschlossen wurde. Durch Nutzung von qualitativ eingeschränktem Bildmaterial, hoher Bildvariabilität durch fehlende Standardisierung und Akzeptieren potenzieller Confounder, wie z.B. Stuhlkontamination, wurde zwar eine schlechtere Performance des CNN für den Trainingsdatensatz in Kauf genommen, jedoch besteht darin auch eine Stärke des Modells. Die Verwendung von Bildern mit einer hohen qualitativen Variabilität und zahlreichen Limitationen resultiert theoretisch in einer besseren Eignung für den Einsatz in realen Gegebenheiten. Ansonsten würden geringste Abweichungen von den standardisierten Trainingsbedingungen dazu führen, dass der Algorithmus dieses Bildmaterial nicht mehr adäquat beurteilen kann, da er nicht mit entsprechendem Material trainiert wurde.

Ein grundlegendes Problem für die Etablierung eines stabil funktionierenden Bildanalyse-Algorithmus stellt die große Variabilität der endoskopischen Erscheinung der drei untersuchten Erkrankungsentitäten dar. Neben der variablen Erscheinung innerhalb der Gruppen besteht zudem eine deutliche Überschneidung zwischen den Erkrankungsgruppen. Innerhalb der Gruppe der infektiösen Kolitis ist aufgrund des breiten Erregerspektrums ein sehr heterogenes Bild zu erwarten. Auch die Kolitis bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist allein schon durch die beiden möglichen Krankheitsentitäten Colitis ulcerosa und Morbus Crohn kein einheitliches Krankheitsbild. Darüber hinaus besteht insbesondere für infektiöse Kolitiden auch ein Mangel an Bildmaterial zum Training des Algorithmus. Dies ist darauf zurückzuführen, dass es sich zumeist um akute selbstlimitierende Verläufe handelt, bei denen keine Indikation zur

Durchführung einer Koloskopie besteht und deren Diagnose allenfalls durch einen positiven Erregernachweis gestellt wird. Bildmaterial von solchen Fällen wäre jedoch nötig, um den Algorithmus besser trainieren zu können. Seltene Erreger sind ferner ebenfalls unterrepräsentiert bzw. nicht abgedeckt. Eine Variabilität des endoskopischen Erscheinungsbildes auf Erregerebene und in Hinblick auf den Untersuchungszeitpunkt im Erkrankungsverlauf ist aufgrund nur einzelner Fälle jedoch nicht möglich. Diesen Limitationen könnte ausschließlich durch Etablierung sehr großer multizentrischer Patientenkohorten begegnet werden.

Ein weiteres Problem besteht darin, dass zwar die Unterscheidung der drei relevantesten Entitäten untersucht wurde, im klinischen Alltag jedoch auch andere Ursachen einer Kolitis (z.B. medikamenteninduziert durch bspw. nichtsteroidale Antirheumatika, Strahlenkolitis, segmentale Kolitis assoziiert mit Divertikulose) in Frage kommen und das Problem einer möglichen Koinzidenz (z.B. infektiöse Superinfektion einer CED) besteht.

Weiterhin liegt eine Schwachstelle des CNN-basierten Algorithmus darin, dass er lediglich einzelne Bilder betrachtet, wohingegen im klinischen Alltag bewegte Bilder beurteilt werden und eine kontinuierliche Untersuchung des Kolons gegeben ist. Somit fehlen dem Algorithmus Informationen über die Lokalisation des zu analysierenden Bildes, die Ausdehnung und das Befallsmuster der entzündlichen Veränderungen sowie der Kontinuität bzw. Diskontinuität der vorliegenden Befunde. Diese spielen jedoch bei der Einordnung durch den Endoskopiker eine entscheidende Rolle. Eine Lösung dieses Problems wurde angestrebt durch die Erhebung der Lokalisation pathologischer Befunde als klinischen Parameter für die Kombination aus Bild-basiertem CNN und Algorithmus auf Grundlage klinischer Daten (Hybrid-Algorithmus). Leider stellte sich dies jedoch als nicht anwendbar heraus, da relativ häufig in der Notfallsituation keine komplette Koloskopie durchgeführt wurde oder keine präzise Beschreibung des Befallsmusters erfolgte. Eine optimale Lösung dieses Problems wäre wahrscheinlich nur durch Training eines Algorithmus anhand kompletter Endoskopievideos mit dann Echtzeitanalyse während der Durchführung einer Endoskopie möglich. Da in der Regel keine kompletten Koloskopien standardmäßig als Video aufgezeichnet werden, dürften die hierzu erforderlichen Videodatensätze auch bei Kooperation zahlreicher Zentren mittelfristig nicht verfügbar sein.

Insgesamt zeigte der Klassifikationsansatz unter Nutzung von endoskopischem Bildmaterial vergleichbare Ergebnisse wie die drei erfahrenen Endoskopiker, welche dieselben Bilder in die Hauptgruppen der Krankheitsentitäten eingeteilt haben. Auch wenn zu erwarten ist, dass unerfahrene Endoskopiker tendenziell eher schlechtere Ergebnisse liefern dürften, kann der Algorithmus aktuell sicherlich auch nicht zur Entscheidungsunterstützung für unerfahrene Endoskopiker genutzt werden.

Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass Convolutional Neural Networks grundsätzlich Entscheidungen treffen, ohne dass für den Anwender nachvollziehbar ist, wie sich der Prozess der Entscheidungsfindung gestaltet. So kann nicht im Detail determiniert werden, anhand welcher Merkmale und Gewichtung dieser das Resultat zustande kommt. Dementsprechend ist es nicht möglich, Fehlerquellen bei der Entscheidungsfindung zu identifizieren oder auch vom Algorithmus für den klinischen Alltag zu lernen. Dieses Problem wurde in dieser Arbeit mittels Deep Taylor Decomposition angegangen, jedoch lässt auch diese Methode keine umfassenden Schlüsse zu. So kann zwar determiniert werden, welche Relevanz den einzelnen Pixeln eines Bildes für die Vorhersage zukommt, also welche Merkmale des Befundes ausschlaggebend sind. Allerdings geht daraus nicht hervor, wie und warum der Algorithmus genau diese Aspekte identifiziert. Beispiele für korrekt und inkorrekt klassifizierte Fälle mit den entsprechenden Heatmaps zeigt Abbildung 20.

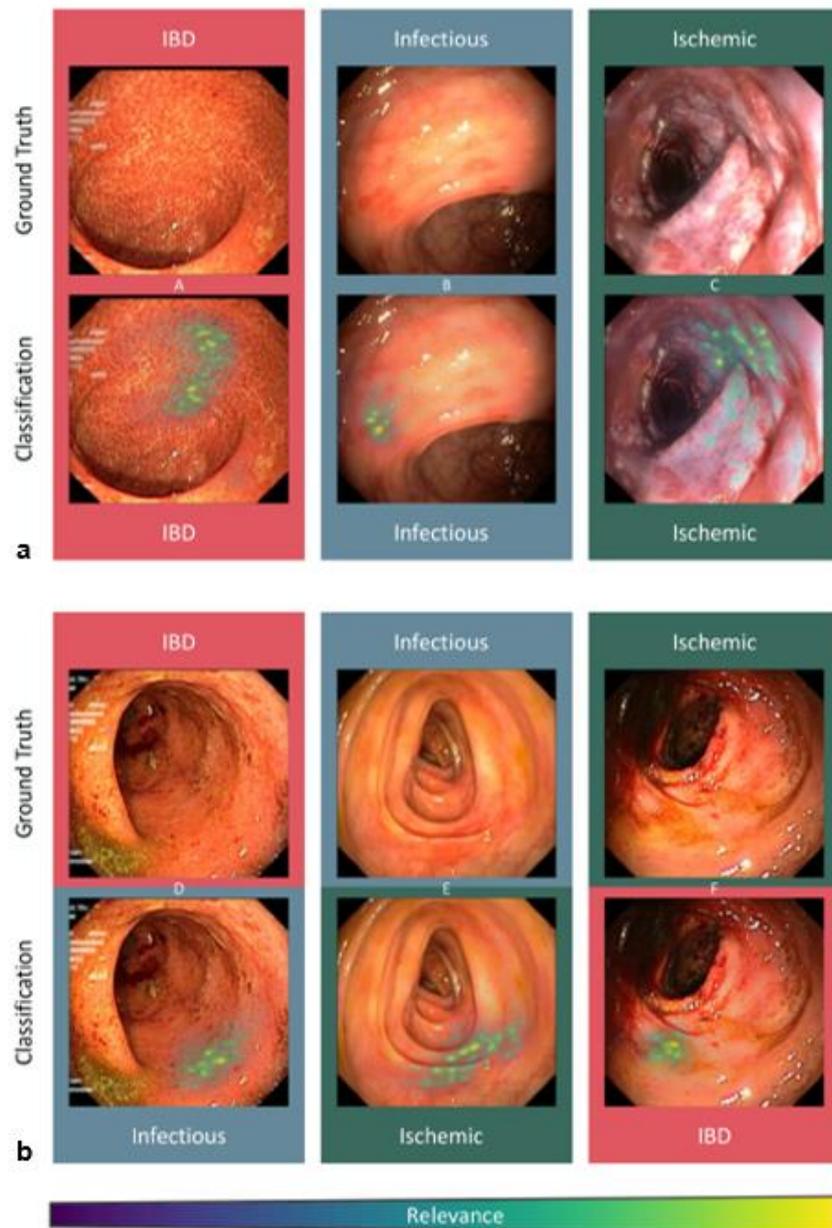


Abbildung 20: Beispiele der CNN-basierten Klassifikation mit Darstellung von Relevanz-Heatmaps. Die Abbildung zeigt exemplarisch je eine richtige (a) und eine falsche (b) Klassifizierung von Endoskopiebildern der drei Gruppen CED, infektiöse und ischämische Kolitiden. Im oberen Abschnitt der Abbildungen a und b dargestellt ist die korrekte Eingruppierung des Bildes (Ground Truth), im unteren Abschnitt das Urteil des CNN. Weiterhin zu sehen sind die mittels Deep Taylor Decomposition erhaltenen Heatmaps, welche indizieren, anhand welcher Bildmerkmale die Zuordnung zu einer der drei Krankheitsentitäten erfolgte. Die Relevanz der einzelnen Pixel für die Entscheidung des CNN ist farbcodiert dargestellt: von blau (geringe Relevanz) über grün zu gelb (hohe Relevanz). Abkürzungen: IBD: inflammatory bowel disease (chronisch entzündliche Darmerkrankung) [64].

Betrachtet man die in Abbildung 20 dargestellten Heatmaps, so fällt auf, dass der Algorithmus scheinbar relativ sicher krankhafte Schleimhautareale innerhalb nicht betroffener Bereiche erkennen kann. Insbesondere werden erosive Veränderungen als unspezifischer Befund erkannt. Die Zuordnung des Bildmaterials zu den einzelnen Erkrankungsgruppen erfolgt trotz Erkennen krankhafter Schleimhautareale jedoch fehlerbehaftet. Das Erkennen einer Kolitis im Vergleich zu nicht entzündlich veränderter Schleimhaut, als mutmaßlich deutlich leichtere Aufgabe, war nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

Overfitting stellt eine weitere Schwachstelle von KI-Modellen dar. Dies bedeutet, dass ein Algorithmus zu sehr auf seinen Trainingsdatensatz spezialisiert ist und sich schwer tut, sobald ihm zuvor unbekannte Daten präsentiert werden. Die Validierung des Algorithmus erfolgte in einem zweiten unabhängigen Datensatz, wobei die Zuteilung der Bilder zum Trainings- oder Validierungsdatensatz nach dem Zufallsprinzip erfolgte. Es wurde sichergestellt, dass Bildmaterial eines Patienten entweder im Trainings- oder im Validierungsdatensatz vorkam. Dennoch handelt es sich bei den beiden Datensätzen, da sie einem Gesamtdatensatz entstammen, um ähnliches und selektiertes Bildmaterial. Grundsätzlich ist die Validierung in weiteren unabhängigen und optimalerweise prospektiv erfassten Datensätzen (z.B. auch von anderen Zentren) erforderlich, um die echte Performance in der klinischen Realität zu erfassen und zu bestimmen, inwiefern der Algorithmus in der Lage ist sein „erlerntes Wissen“ generalisiert auf fremde Datensätze anzuwenden. Aufgrund der insgesamt ernüchternden Performance des Bild-basierten CNN mit aktuell fehlender Möglichkeit des Einsatzes als unabhängiger Zweitbegutachter, ist eine solche Validierung auf dem aktuellen Stand des Algorithmus nicht sinnvoll. Eine weitere Limitation ist die Tatsache, dass keine Wahrscheinlichkeiten für die vom Algorithmus favorisierte Diagnose angegeben wird. Hierdurch könnte die Stärke der Empfehlung des Algorithmus besser eingeordnet werden. Alternativ könnte in einem noch zu definierenden niedrigen Wahrscheinlichkeitsbereich auch davon abgesehen werden überhaupt ein Ergebnis auszugeben, da in solchen Fällen ein hohes Risiko für eine Fehlklassifizierung besteht.

In einem zweiten Ansatz erfolgte die Etablierung eines KI-Modells unter Nutzung klinischer Daten. Eine gewisse Limitation für das Training des Algorithmus bestand darin, dass häufig nicht für alle Patienten komplette Datensätze vorlagen, sondern oftmals einzelne Parameter für den jeweiligen Patienten nicht bekannt waren. Die retrospektive Erfassung dieser Parameter ist insgesamt anfällig für einen Bias. So konnte lediglich in Arztbriefen und ähnlichen Dokumenten nach bestimmten Vorerkrankungen gesucht werden, sodass ein Vorliegen dieser in Konsequenz ausgeschlossen wurde, wenn sie nicht explizit erwähnt wurden. Dieser Schluss lässt sich in der Realität aber nicht mit abschließender Sicherheit ziehen, da die Patienten weder nach allen in dieser Studie erhobenen Vorerkrankungen befragt, noch auf deren Vorliegen untersucht wurden. Weniger problematisch gestaltete sich

demgegenüber die Erhebung von Laborparametern. Diese wurden in der Regel in zeitlicher Nähe zur Koloskopie vollständig bestimmt. Insgesamt erzielte der Algorithmus mit fünf klinischen Parametern das beste Resultat, entgegen der theoretischen Annahme, dass das Hinzufügen immer weiterer zu einer Steigerung der Performance führt. Dies rührt daher, dass eine geringere Anzahl von klinischen Parametern in der Praxis mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit dafür, dass Daten fehlen, verbunden ist. Liegt jedoch eine beträchtliche Unvollständigkeit der Daten vor, führt dies dazu, dass sich der Algorithmus durch die Berücksichtigung von immer mehr unsicheren Informationen zunehmend schwerer bei der Klassifizierung tut.

Analog dazu beschäftigt sich eine 2021 veröffentlichte Arbeit mit der Differenzierung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa untereinander und gegenüber Nicht-CED-Veränderungen auf Grundlage klinischer Parameter. Die Autoren nutzten dazu Daten zu Alter und Geschlecht sowie verschiedene Laborwerte von 643 Patienten (372 mit CED, 271 mit nicht-inflammatorischen und nicht-malignen Darmveränderungen) und waren in der Lage Colitis ulcerosa und Morbus Crohn mit einer Präzision von 91% bzw. 97% korrekt zu klassifizieren [108]. Auch in der hier vorgelegten Arbeit kommt dem Alter eine wichtige Rolle als Differenzierungsparameter zu. Es überrascht nicht, dass das Patientenalter einen wichtiger Parameter zur Klassifizierung einer Kolitis darstellt. Bei der Mehrzahl der Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erfolgt die Erstdiagnose in jungen Jahren, während Patienten mit einer ischämischen Kolitis zumeist älter sind. Dennoch sind auch CED-Diagnosen im fortgeschrittenen Alter möglich und auch junge Menschen können Kolonischämien entwickeln, beispielsweise nach ausgedehnten, z.B. kardiochirurgischen operativen Eingriffen. Da die infektiöse Kolitis alle Altersgruppen betreffen kann, ist das Alter für diese Krankheitsentität von untergeordneter Bedeutung. Vorerkrankungen wie u.a. PAVK, Hypertonie, kürzliche ausgedehnte Operation und Reanimation sind anamnestische Daten, welche die Wahrscheinlichkeit für eine Kolonischämie erhöhen. Interessanterweise haben Patienten mit CED nicht selten nur sehr diskret erhöhte Infektparameter, während bei einer infektiösen Kolitis oder fortgeschrittener Ischämie oftmals höhere Werte vorliegen. Die vorangehende Antibiotikaeinnahme wurde in Hinblick auf die Subgruppe der durch *C. difficile* ausgelösten Kolitis erfasst. Hier muss jedoch einschränkend nochmals die retrospektive Datenerfassung kritisch betrachtet werden, sodass dieser Parameter im Algorithmus nicht die Wertigkeit haben dürfte, die er im Rahmen der direkten Anamnese bei akut aufgetretenem Durchfall im klinischen Alltag hat. Da nur eine Subgruppe der infektiösen Kolitiden eine Assoziation zu Antibiotika hat, wird die Wertigkeit dieses Parameters in der genutzten Form sicherlich weiter eingeschränkt. Der wichtige Faktor des zeitlichen Verlaufs der Beschwerden konnte aufgrund der diesbezüglich retrospektiv weitestgehend fehlenden Daten nicht genutzt werden. Für die Diagnose der infektiösen Kolitis existiert mit der mikrobiologischen Diagnostik

zudem ein wichtiges Werkzeug, das in dem hier verfolgten Ansatz bewusst nicht genutzt wurde, da die Ergebnisse oft erst zeitverzögert vorliegen bzw. falsch-negativ ausfallen.

Dass der auf klinischen Parametern basierende Algorithmus insgesamt über die drei Entitäten hinweg die besten Ergebnisse geliefert hat, spricht für das Potenzial dieses Ansatzes und spiegelt die klinische Realität wider, bei der die anamnestische Erfassung solcher Informationen zusammen mit der Labordiagnostik eine wichtige Rolle bei der Einordnung einer (endoskopisch nachweisbaren) Kolitis spielt.

Entsprechend dem Vorgehen in der Praxis wurde im nächsten Schritt ein Modell entwickelt, welches Bildmaterial und klinische Daten zu einer gemeinsamen Vorhersage kombiniert. Dies imitiert zwar die Herangehensweise im klinischen Alltag, zeigte jedoch bedauerlicherweise eine geringere Erfolgsquote als die Klassifikation mittels klinischer Daten alleine. In diesem Fall bedingt die relativ schlechte Performance des Bild-basierten CNN, dass das eigentlich gute Ergebnis des GBDT-basierten Algorithmus durch Hinzufügen der Bilddaten zu einer gemeinsamen Klassifikation reduziert wurde. Unvermeidbar kommen bei diesem Ansatz die Limitierungen seiner beiden Teilalgorithmen, welche bereits eingehend erläutert wurden, zum Tragen. Der große Nachteil des KI-Algorithmus im Vergleich zum menschlichen Gehirn ist die fehlende Möglichkeit die vorliegenden Informationen variabel zu gewichten. Während das menschliche Gehirn beispielsweise einen einzelnen weniger gut passenden Aspekt oder Parameter weitestgehend ignorieren kann, führt dieser möglicherweise im KI-Algorithmus zur falschen Diagnose.

6.3 Kritische Wertung der Ergebnisse und Perspektiven

Künstliche Intelligenz kann auch im Bereich der Gastroenterologie und Endoskopie eine sinnvolle Entscheidungsunterstützung darstellen. So zeigte beispielhaft eine Arbeit zur Detektion präkanzeröser gastraler Veränderungen eine Sensitivität von 0,930, Spezifität von 0,940 und AUC von 0,984 [63]. Eine KI-Anwendung, die mittlerweile Einzug in die klinische Patientenversorgung gehalten und sich als praxistauglich erwiesen hat, ist die KI-basierte Unterstützung bei der endoskopischen Detektion kolorektaler Polypen. Eine Metaanalyse ermittelte für diese Fragestellung eine Sensitivität, Spezifität und AUC von insgesamt jeweils 88%, 79% und 0,940 [125].

Bei der hier vorgestellten Arbeit handelt es sich um den erstmaligen Versuch mittels KI die klinisch herausfordernde Einordnung einer Kolitis zu unterstützen. Der grundsätzlich vielversprechendste Ansatz beruht auf der Analyse von endoskopischem Bildmaterial. Die letztendlich jedoch nicht zufriedenstellenden Ergebnisse des hier etablierten Algorithmus beruht auf vielfältigen nur schwierig zu überwindenden Faktoren (siehe Abschnitt 6.2). Grundvoraussetzung dürfte die Etablierung deutlich größerer prospektiv erfasster Datensätze sein, die das gesamte Spektrum der zugrunde liegenden Krankheiten und Ausprägungsgrade abbilden. Optimalerweise würde es sich hierbei um Videodatensätzen handeln, die aber mittelfristig nicht zur Verfügung stehen dürften. Im klinischen Alltag sinnvoll einsetzbar wäre, vergleichbar mit der Situation bei der bereits aktuell genutzten KI zur Polypendetektion, eine während der laufenden Untersuchung im Hintergrund ablaufende kontinuierliche Beurteilung durch den Algorithmus [176]. Hierzu müsste eine Kompatibilität mit den gängigen Endoskopieprozessoren hergestellt und der Algorithmus für verschiedene Gerätehersteller evaluiert werden.

Zur Optimierung des Algorithmus auf Basis klinischer Informationen bestünde die Notwendigkeit einer prospektiven Datenerfassung, um mittels Fragebögen und Untersuchungen die betrachteten Vorerkrankungen und klinischen Parameter lückenlos erfassen zu können. Der auf klinischen Daten basierende Algorithmus hat zwar die besten Ergebnisse geliefert, der klinische Zusatznutzen durch einen solchen Algorithmus und die Performance im klinischen Alltag müssten jedoch in prospektiven Studien weiter evaluiert werden. Aus klinischer Sicht erscheint ein kombinierter Ansatz aus endoskopischem Bildmaterial und klinischen Informationen am erfolversprechendsten, ist allerdings auch am schwierigsten umzusetzen und anzuwenden.

Könnten zukünftig Algorithmen zur Klassifizierung von Kolitiden auf Grundlage von Endoskopiebildern und klinischen Informationen erfolgreich im klinischen Alltag implementiert werden, wäre dies mit einer Reihe von Vorteilen verbunden. Zum einen könnte die Inter- und Intraobserver-Variabilität erheblich reduziert werden und so insbesondere für weniger

erfahrene Untersucher ein wertvolles Hilfsmittel zur Zweitbeurteilung darstellen. Zum anderen wäre eine diagnostische Einordnung womöglich schneller und kosteneffizienter zu erreichen. So könnte eine Therapie zügiger eingeleitet und von Folgeuntersuchungen teilweise abgesehen werden. Der Verzicht auf Biopsien stellt eine Zukunftsperspektive dar, die jedoch mittelfristig nicht erreichbar scheint. Insgesamt könnte der Patient durch schnellere Diagnosestellung und folglich zielgerichtete Therapie maßgeblich von der Nutzung künstlicher Intelligenz profitieren.

Darüber hinaus stellen sich bei Anwendung künstlicher Intelligenz ethische Fragen. Unter anderem muss geklärt werden, inwiefern KI eigenständig arbeiten kann und welche Rolle ihr zukommen soll. Aktuell haben Systeme künstlicher Intelligenz eine beratende Funktion im Sinne einer Zweitmeinung inne, da eine Anwendung ohne menschliche Aufsicht äußerst kritisch gesehen werden muss. Der deutsche Ethikrat warnt diesbezüglich vor dem sogenannten „Automation Bias“. Darunter ist das Befolgen der Empfehlungen des Algorithmus ohne kritische Betrachtung zu verstehen, was eine Verletzung der Sorgfaltspflicht bedeutet. Daher bedarf es einer hohen Expertise des Anwenders im Umgang mit künstlicher Intelligenz und einer Plausibilitätsprüfung der Ergebnisse. Zudem liegt die Verantwortung für getroffene Entscheidungen und somit auch die Haftbarkeit bei Fehldiagnosen beim Behandler und nicht bei einem Algorithmus künstlicher Intelligenz. Weiterhin warnt der Ethikrat vor dem Verlust von ärztlichen Kompetenzen durch einen Mangel an Routine, sollten bestimmte Aufgaben dauerhaft an die künstliche Intelligenz abgegeben werden [44]. Dies verdeutlicht, wie entscheidend es ist, sich neben aller Vorteile und Perspektiven der KI auch ihrer Grenzen bewusst zu sein.

Letztendlich erscheint die gewählte Fragestellung, die auch durch erfahrene Kliniker nur unbefriedigend gelöst werden kann, zu komplex, als dass sie durch die aktuell verfügbaren Möglichkeiten der KI auf Basis der vorhandenen Datensätze zufriedenstellend und zuverlässig gelöst werden könnte. Bei aller Euphorie für die Möglichkeiten, die neuartige technische Lösungen und insbesondere die künstliche Intelligenz bieten können, zeigt dies, dass für schwierige medizinische Fragestellungen auch mittel- bis langfristig Erfahrung und klinisches Gespür des Arztes nicht ersetzbar sein werden. Eine gewisse Rate an Fehleinschätzungen in schwierigen Konstellationen wird somit weiterhin akzeptiert werden müssen.

7 Literaturverzeichnis

1. Abdelrazeq AS, Wilson TR, Leitch DL, Lund JN, Leveson SH (2005) Ileitis in Ulcerative Colitis: Is It a Backwash?: *Dis Colon Rectum* 48:2038–2046
2. Adam H, Alqassas M, Saadah OI, Mosli M (2020) Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in Middle Eastern Patients. *J Epidemiol Glob Health*
3. AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (2007) Prävention und Kontrolle von Clostridium difficile in Krankenhäusern und Einrichtungen der stationären Pflege. Wien. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Krankenhaushygiene/Erreger_ausgewaehlt/Clostridium/Clostridium_pdf_08.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 30.03.2021)
4. Agrawal M, Corn G, Shrestha S, Nielsen NM, Frisch M, Colombel J-F, Jess T (2020) Inflammatory bowel diseases among first-generation and second-generation immigrants in Denmark: a population-based cohort study. *Gut* gutjnl-2020-321798
5. Al Saif N, Brazier JS (1996) The distribution of Clostridium difficile in the environment of South Wales. *J Med Microbiol* 45:133–137
6. Amisha, Malik P, Pathania M, Rathaur VK (2019) Overview of artificial intelligence in medicine. *J Fam Med Prim Care* 8:2328–2331
7. Arastéh K (2013) Innere Medizin. 3., überarbeitete Auflage edition. Thieme, Stuttgart
8. Areia M, Mori Y, Correale L, Repici A, Bretthauer M, Sharma P, Taveira F, Spadaccini M, Antonelli G, Ebigbo A, Kudo S, Arribas J, Barua I, Kaminski MF, Messmann H, Rex DK, Dinis-Ribeiro M, Hassan C (2022) Cost-effectiveness of artificial intelligence for screening colonoscopy: a modelling study. *Lancet Digit Health* 4:e436–e444
9. Askling J, Dickman PW, Ekblom A, Karlén P, Broström O, Lapidus A, Löfberg R (2001) Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 120:1356–1362
10. Aumüller G, Aust G, Conrad A, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, Mense S, Reißig D, Salvetter J, Schmidt W, Schmitz F, Schulte E, Spanel-Borowski K, Wennemuth G, Wolff W, Wurzinger LJ, Zilch H-G (2020) Duale Reihe Anatomie. 5. edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
11. Autenrieth DM, Baumgart DC (2012) Toxic megacolon. *Inflamm Bowel Dis* 18:584–591
12. Azer SA, Sun Y (2022) Colitis. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541037/> (abgerufen am 10.07.2022)
13. Babaian RJ, Fritsche HA, Zhang Z, Zhang KH, Madyastha KR, Barnhill SD (1998) Evaluation of ProstASURE Index in the Detection of Prostate Cancer: a Preliminary Report. *Urology* 51:132–136
14. Baniak N, Kanthan R (2016) Cytomegalovirus Colitis: An Uncommon Mimicker of Common Colitides. *Arch Pathol Lab Med* 140:854–858
15. Baretton GB, Aust DE (2011) Bakterielle Kolitiden. *Pathol* 32:371–378
16. Baxt LA, Singh U (2008) New insights into Entamoeba histolytica pathogenesis: *Curr Opin Infect Dis* 21:489–494

17. Behnke M, Aghdassi SJ, Hansen S, Diaz LAP, Gastmeier P, Piening B (2017) The Prevalence of Nosocomial Infection and Antibiotic Use in German Hospitals. *Dtsch Aerzteblatt* 114:851–857
18. Bernstein CN, Nabalamba A (2006) Hospitalization, surgery, and readmission rates of IBD in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 101:110–118
19. BfArM Wichtige Arzneimittelinformation Systemisch und inhalativ angewendete Chinolon- und Fluorchinolon-Antibiotika: Risiko von die Lebensqualität beeinträchtigenden, lang anhaltenden und möglicherweise irreversiblen Nebenwirkungen - Anwendungsbeschränkungen. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2019/rhb-fluorchinolone.pdf;jsessionid=EECE1ED54519A79A58EC0C915C9AFD96.intranet261?_blob=publicationFile (abgerufen am 26.07.2023)
20. Boley SJ, Schwartz S, Lash J, Sternhill V (1963) Reversible vascular occlusion of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 116:53–60
21. Brandt LJ, Feuerstadt P, Blaszkia MC (2010) Anatomic Patterns, Patient Characteristics, and Clinical Outcomes in Ischemic Colitis: A Study of 313 Cases Supported by Histology: *Am J Gastroenterol* 105:2245–2252
22. Brandt LJ, Feuerstadt P, Longstreth GF, Boley SJ (2015) ACG Clinical Guideline: Epidemiology, Risk Factors, Patterns of Presentation, Diagnosis, and Management of Colon Ischemia (CI): *Am J Gastroenterol* 110:18–44
23. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Bundesamt für Justiz (2000) Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG) Stand 06/2020. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ifsg/ifsg.pdf> (abgerufen am 17.11.2020).
24. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL (2013) The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis* 7:322–337
25. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J (2006) Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 23:1097–1104
26. Chahal D, Byrne MF (2020) A primer on artificial intelligence and its application to endoscopy. *Gastrointest Endosc* 92:813-820.e4
27. Chandrasekaran R, Lacy DB (2017) The role of toxins in *Clostridium difficile* infection. *FEMS Microbiol Rev* 41:723–750
28. Chang L, Kahler KH, Sarawate C, Quimbo R, Kralstein J (2007) Assessment of potential risk factors associated with ischaemic colitis. *Neurogastroenterol Motil* 20:36–42
29. Chassagnon G, Vakalopoulou M, Paragios N, Revel M-P (2020) Artificial intelligence applications for thoracic imaging. *Eur J Radiol* 123:108774
30. Chierici M, Puica N, Pozzi M, Capistrano A, Donzella MD, Colangelo A, Osmani V, Jurman G (2022) Automatically detecting Crohn's disease and Ulcerative Colitis from endoscopic imaging. *BMC Med Inform Decis Mak* 22:300
31. Connelly TM, Berg AS, Harris L, Brinton D, Deiling S, Koltun WA (2015) Genetic Determinants Associated With Early Age of Diagnosis of IBD: *Dis Colon Rectum* 58:321–327

32. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP (2008) The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 103:2394–2400
33. Cosme A (2013) Prognosis and follow-up of 135 patients with ischemic colitis over a five-year period. *World J Gastroenterol* 19:8042
34. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ (2016) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 22:S63–S81
35. Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, Kong LY, Péchiné S, Wilcox MH, Kuijper EJ (2018) Understanding *Clostridium difficile* Colonization. *Clin Microbiol Rev* 31:e00021-17
36. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD (1932) REGIONAL ILEITIS: A PATHOLOGIC AND CLINICAL ENTITY. *J Am Med Assoc* 99:1323
37. Da Rio L, Spadaccini M, Parigi TL, Gabbiadini R, Dal Buono A, Busacca A, Maselli R, Fugazza A, Colombo M, Carrara S, Franchellucci G, Alfarone L, Facciorusso A, Hassan C, Repici A, Armuzzi A (2023) Artificial intelligence and inflammatory bowel disease: Where are we going? *World J Gastroenterol* 29:508–520
38. Dada EG, Bassi JS, Chiroma H, Abdulhamid SM, Adetunmbi AO, Ajibuwa OE (2019) Machine learning for email spam filtering: review, approaches and open research problems. *Heliyon* 5:e01802
39. de With K, Wilke K, Kern WV, Strauß R, Kramme E, Friedrichs A, Holzmann T, Geiss HK, Isner C, Fellhauer M, von Ameln-Mayerhofer A, Abele-Horn M, Häcker G, Walger P, Deja M, Vehreschild J, Kather A (2018) S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. AWMF onlineURL: https://www.antibiotic-stewardship.de/fileadmin/media/initiative/Langfassung_der_Leitlinie_Strategien_zur_Sicherung_rationaler_Antibiotika-Anwendung_im_Krankenhaus.pdf (abgerufen am 28.11.2020)
40. Deana DG, Dean PJ (1995) Reversible Ischemic Colitis in Young Women: Association with Oral Contraceptive Use. *Am J Surg Pathol* 19:454–462
41. Deng H, Zhou Y, Wang L, Zhang C (2021) Ensemble learning for the early prediction of neonatal jaundice with genetic features. *BMC Med Inform Decis Mak* 21:338
42. Deng J, Dong W, Socher R, Li L-J, Kai Li, Li Fei-Fei (2009) ImageNet: A large-scale hierarchical image database. IEEE, Miami, FL. URL: <https://ieeexplore.ieee.org/document/5206848/>
43. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DDK, Sferra TJ, Hernandez AV, Donskey CJ (2013) Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 68:1951–1961
44. Deutscher Ethikrat (2023) Mensch und Maschine – Herausforderungen durch Künstliche Intelligenz STELLUNGNAHME. URL: <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/deutsch/stellungnahmemensch-und-maschine.pdf> (abgerufen am 16.09.2023)

45. Ding Z, Shi H, Zhang H, Meng L, Fan M, Han C, Zhang K, Ming F, Xie X, Liu H, Liu J, Lin R, Hou X (2019) Gastroenterologist-Level Identification of Small-Bowel Diseases and Normal Variants by Capsule Endoscopy Using a Deep-Learning Model. *Gastroenterology* 157:1044-1054.e5
46. Dong J, Wang H, Zhao J, Zhu W, Zhang L, Gong J, Li Y, Gu L, Li J (2014) Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol* 24:26–33
47. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T (2010) Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: A meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis* 16:347–353
48. Eaden JA (2001) The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 48:526–535
49. Engelbrecht AP (2008) *Computational intelligence: an introduction*. John Wiley & Sons, Chichester, England; Hoboken, N.J.
50. Feakins R, Torres J, Borralho-Nunes P, Burisch J, Cúrdia Gonçalves T, De Ridder L, Driessen A, Lobatón T, Menchén L, Mookhoek A, Noor N, Svrcek M, Villanacci V, Zidar N, Tripathi M (2022) ECCO Topical Review on Clinicopathological Spectrum and Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 16:343–368
51. Feakins RM (2014) Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology* 64:317–335
52. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G (2000) Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 95:1949–1954
53. FitzGerald J, Hernandez III L (2015) Ischemic Colitis. *Clin Colon Rectal Surg* 28:093–098
54. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR (2007) Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:13780–13785
55. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, deBruyn J, Jette N, Fiest KM, Frolkis T, Barkema HW, Rioux KP, Panaccione R, Ghosh S, Wiebe S, Kaplan GG (2013) Risk of Surgery for Inflammatory Bowel Diseases Has Decreased Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies. *Gastroenterology* 145:996–1006
56. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ (2018) Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 16:343-356.e3
57. Gandhi SK, Hanson MM, Vernava AM, Kaminski DL, Longo WE (1996) Ischemic colitis: *Dis Colon Rectum* 39:88–100
58. Gao Y, Zhang Z-D, Li S, Guo Y-T, Wu Q-Y, Liu S-H, Yang S-J, Ding L, Zhao B-C, Li S, Lu Y (2019) Deep neural network-assisted computed tomography diagnosis of metastatic lymph nodes from gastric cancer. *Chin Med J (Engl)* 132:2804–2811
59. Gehlenborg N, Wong B (2012) Heat maps. *Nat Methods* 9:213–213
60. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, Swarbrick ET, Coggon D (1994) Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *The Lancet* 343:766–767

61. Gisbert JP, Chaparro M (2014) Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 39:459–477
62. Grosse A (2016) Diagnosis of colonic amebiasis and coexisting signet-ring cell carcinoma in intestinal biopsy. *World J Gastroenterol* 22:8234
63. Guimarães P, Keller A, Fehlmann T, Lammert F, Casper M (2020) Deep-learning based detection of gastric precancerous conditions. *Gut* 69:4–6
64. Guimarães P, Finkler H, Reichert MC, Zimmer V, Grünhage F, Krawczyk M, Lammert F, Keller A, Casper M (2023) Artificial-intelligence-based decision support tools for the differential diagnosis of colitis. *Eur J Clin Invest*
65. Guo L, Xiao X, Wu C, Zeng X, Zhang Y, Du J, Bai S, Xie J, Zhang Z, Li Y, Wang X, Cheung O, Sharma M, Liu J, Hu B (2020) Real-time automated diagnosis of precancerous lesions and early esophageal squamous cell carcinoma using a deep learning model (with videos). *Gastrointest Endosc* 91:41–51
66. Guttormson NL, Bublick MP (1989) Mortality from ischemic colitis. *Dis Colon Rectum* 32:469–472
67. Hagel S, Epple H-J, Feurle GE, Kern WV, Lynen Jansen P, Malfertheiner P, Marth T, Meyer E, Mielke M, Moos V, von Müller L, Nattermann J, Nothacker M, Pox C, Reisinger E, Salzberger B, Salzer HJF, Weber M, Winke T, Suerbaum S, Lohse AW, Stallmach A (2015) S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen und Morbus Whipple. *Z Für Gastroenterol* 53:418–459
68. Haider S, Mach T, Mrukowicz J Gastrointestinal Infections in Immunocompromised Patients. *McMaster Textbook of Internal Medicine*. Kraków: Medycyna Praktyczna. URL: <https://empendium.com/mcmtextbook/chapter/B31.II.4.24.3.#> (abgerufen am 14.04.2021)
69. Hall IC, O'Toole E (1935) INTESTINAL FLORA IN NEW-BORN INFANTS: WITH A DESCRIPTION OF A NEW PATHOGENIC ANAEROBE, BACILLUS DIFFICILIS. *Am J Dis Child* 49:390
70. Hamet P, Tremblay J (2017) Artificial intelligence in medicine. *Metabolism* 69:S36–S40
71. Handels H (2009) Medizinische Bildverarbeitung: Bildanalyse, Mustererkennung und Visualisierung für die computergestützte ärztliche Diagnostik und Therapie. 2. edition. Vieweg+Teubner, Wiesbaden
72. Hein R, Köster I, Bollschweiler E, Schubert I (2014) Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scand J Gastroenterol* 49:1325–1335
73. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N, Vatn MH, Moum B, The Ibsen Study Group (2006) Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: Results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 41:1037–1043
74. Hessler G, Baringhaus K-H (2018) Artificial Intelligence in Drug Design. *Molecules* 23:2520
75. Higgins PDR, Davis KJ, Laine L (2004) The epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 19:729–738

76. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS (2012) A Prospective Study of Cigarette Smoking and the Risk of Inflammatory Bowel Disease in Women: *Am J Gastroenterol* 107:1399–1406
77. Hirasawa T, Aoyama K, Tanimoto T, Ishihara S, Shichijo S, Ozawa T, Ohnishi T, Fujishiro M, Matsuo K, Fujisaki J, Tada T (2018) Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for detecting gastric cancer in endoscopic images. *Gastric Cancer* 21:653–660
78. Hof H, Schlüter D, Dörries R, Herausgeber (2019) *Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie*. 7. edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
79. Hoffmann JC, Autschbach F, Herausgeber (2004) *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: das CED-Handbuch für Klinik und Praxis*. Thieme, Stuttgart
80. Hoffmann JC, Klump B, Kroesen A, Siegmund B, Herausgeber (2020) *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen: in Klinik und Praxis*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
81. Huang G, Liu Z, Van Der Maaten L, Weinberger KQ (2017) *Densely Connected Convolutional Networks*. IEEE, Honolulu, HI. URL: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8099726/>
82. Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, Storgaard M, Lemming L, Hansen MM, Erikstrup C, Dahlerup JF (2019) Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology* 156:1324-1332.e3
83. Iacobellis F, Berritto D, Fleischmann D, Gagliardi G, Brillantino A, Mazzei MA, Grassi R (2014) CT Findings in Acute, Subacute, and Chronic Ischemic Colitis: Suggestions for Diagnosis. *BioMed Res Int* 2014:1–7
84. IBM (2020) AI vs. Machine Learning vs. Deep Learning vs. Neural Networks: What's the Difference? URL: <https://www.ibm.com/cloud/blog/ai-vs-machine-learning-vs-deep-learning-vs-neural-networks> (abgerufen am 29.12.2020)
85. IBM Cloud Education (2020) What is Deep Learning? URL: <https://www.ibm.com/cloud/learn/deep-learning> (abgerufen am 29.12.2020)
86. Isakov O, Dotan I, Ben-Shachar S (2017) Machine Learning–Based Gene Prioritization Identifies Novel Candidate Risk Genes for Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis* 23:1516–1523
87. Ito N, Kawahira H, Nakashima H, Uesato M, Miyauchi H, Matsubara H (2019) Endoscopic Diagnostic Support System for cT1b Colorectal Cancer Using Deep Learning. *Oncology* 96:44–50
88. Itzkowitz SH, Yio X (2004) Inflammation and Cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 287:G7–G17
89. Ivković L, Hojsak I, Trivić I, Sila S, Hrbač P, Konjik V, Senečić-Čala I, Palčevski G, Despot R, Žaja O, Kolaček S (2020) Incidence and Geographical Variability of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Croatia: Data From the Croatian National Registry for Children With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pediatr (Phila)* 59:1182–1190

90. Jagric T, Potrc S, Jagric T (2010) Prediction of Liver Metastases After Gastric Cancer Resection with the Use of Learning Vector Quantization Neural Networks. *Dig Dis Sci* 55:3252–3261
91. Jalan KN, Walker RJ, Sircus W, Mcmanus JPA, Prescott RJ, Card WI (1969) PSEUDOPOLYPOSIS IN ULCERATIVE COLITIS. *The Lancet* 294:555–559
92. Jean Beltran PM, Cristea IM (2014) The life cycle and pathogenesis of human cytomegalovirus infection: lessons from proteomics. *Expert Rev Proteomics* 11:697–711
93. Jess T, Gamborg M, Munkholm P, Sørensen TIA (2007) Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol* 102:609–617
94. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH (2021) Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis* 73:e1029–e1044
95. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, Geboes K, Bossuyt X, Vandewalle P, Oberhuber G, Vogelsang H, Rutgeerts P, Colombel J (2002) The value of serologic markers in indeterminate colitis: A prospective follow-up study. *Gastroenterology* 122:1242–1247
96. Kaibullayeva J, Ualiyeva A, Oshibayeva A, Dushpanova A, Marshall JK (2020) Prevalence and patient awareness of inflammatory bowel disease in Kazakhstan: a cross-sectional study. *Intest Res* 18:430–437
97. Kandiah K, Subramaniam S, Thayalasekaran S, Chedgy FJ, Longcroft-Wheaton G, Fogg C, Brown JF, Smith SC, Iacucci M, Bhandari P (2021) Multicentre randomised controlled trial on virtual chromoendoscopy in the detection of neoplasia during colitis surveillance high-definition colonoscopy (the VIRTUOSO trial). *Gut* 70:1684–1690
98. Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I (2017) Haemolytic uraemic syndrome. *J Intern Med* 281:123–148
99. Khalili H, Håkansson N, Chan SS, Chen Y, Lochhead P, Ludvigsson JF, Chan AT, Hart AR, Olén O, Wolk A (2020) Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. *Gut* 69:1637–1644
100. Khuroo MS, Mahajan R, Zargar SA, Panhotra BR, Bhat RL, Javid G, Mahajan B (1990) The Colon in Shigellosis: Serial Colonoscopic Appearances in Shigella Dysenteriae I. *Endoscopy* 22:35–38
101. Kietzmann J, Paschen J, Treen E (2018) Artificial Intelligence in Advertising: How Marketers Can Leverage Artificial Intelligence Along the Consumer Journey. *J Advert Res* 58:263–267
102. Kim HJ, Shah SC, Hann HJ, Kazmi SZ, Kang T, Lee JH, Kim K-B, Kang MJ, Ahn HS (2020) Familial Risk of Inflammatory Bowel Disease - A Population-based Cohort study in South Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol* S1542-3565(20)31384–7
103. Kok JN, Unesco (2009) Artificial intelligence. Eolss Publishers, Oxford

104. Koletth G, Emmanue J, Spadaccini M, Mascagni P, Khalaf K, Mori Y, Antonelli G, Maselli R, Carrara S, Galtieri PA, Pellegatta G, Fugazza A, Anderloni A, Selvaggio C, Bretthauer M, Aghemo A, Spinelli A, Savevski V, Sharma P, Hassan C, Repici A (2022) Artificial intelligence in gastroenterology: Where are we heading? *Endosc Int Open* 10:E1474–E1480
105. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) beim Robert Koch-Institut (2019) Hygienemaßnahmen bei Clostridioides difficile-Infektion (CDI). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 62:906–923
106. Köppen H (2010) *Gastroenterologie für die Praxis: 51 Tabellen*. 1. Auflage edition. Thieme, Stuttgart
107. korhani Kangi A, Bahrapour A (2018) Predicting the Survival of Gastric Cancer Patients Using Artificial and Bayesian Neural Networks. *Asian Pac J Cancer Prev* 19:
108. Kraszewski S, Szczurek W, Szymczak J, Reguła M, Neubauer K (2021) Machine Learning Prediction Model for Inflammatory Bowel Disease Based on Laboratory Markers. Working Model in a Discovery Cohort Study. *J Clin Med* 10:4745
109. Kröner PT, Engels MM, Glicksberg BS, Johnson KW, Mzaik O, van Hooft JE, Wallace MB, El-Serag HB, Krittanawong C (2021) Artificial intelligence in gastroenterology: A state-of-the-art review. *World J Gastroenterol* 27:6794–6824
110. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, Kannengießer K, Kienle P, Langhorst J, Lügering A, Schreiber S, Stallmach A, Stein J, Sturm A, Teich N, Siegmund B, Collaborators: (2020) Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa – Living Guideline: August 2020 – AWMF-Registriernummer: 021-009. *Z Für Gastroenterol* 58:e241–e326
111. Kucharzik T, Dignass AU, Atreya R, Bokemeyer B, Esters P, Herrlinger K, Kannengießer K, Kienle P, Langhorst J, Lügering A, Schreiber S, Stallmach A, Stein J, Sturm A, Teich N, Siegmund B, Collaborators: Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa (Version 6.1): Februar 2023 – AWMF-Registriernummer: 021-009. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-009I_S3_Colitis-ulcerosa_2023-03.pdf (abgerufen am 26.07.2023)
112. Lakatos L (2003) Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol* 9:2300
113. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, David G, Pandur T, Balogh M, Fischer S, Vargha P, Lakatos PL (2006) Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: Results of a population-based study: *Inflamm Bowel Dis* 12:205–211
114. Lakatos PL, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos L (2011) IBD in the elderly population: Results from a population-based study in Western Hungary, 1977–2008. *J Crohns Colitis* 5:5–13
115. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, Hayee B, Lomer MCE, Parkes GC, Selinger C, Barrett KJ, Davies RJ, Bennett C, Gittens S, Dunlop MG, Faiz O, Fraser A, Garrick V, Johnston PD, Parkes M, Sanderson J, Terry H, IBD guidelines eDelphi consensus group, Gaya DR, Iqbal TH, Taylor SA, Smith M, Brookes M, Hansen R, Hawthorne AB (2019) British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 68:1–106

116. Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, MRE-Netzwerk Baden-Württemberg (2017) Allgemeine Informationen zu Clostridium difficile - Infektion (CDI) Merkblatt für Ärzte und Pflegepersonal. URL: https://www.landkreis-ludwigsburg.de/fileadmin/user_upload/seiteninhalte/gesundheit-veterinaerwesen/gesundheit/mre/Umgang_mit_Clostridium_difficile_-_Info_fuer_AErzte_und_Pflegepersonal.pdf (abgerufen am 26.11.2020)
117. Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheits- und Veterinärwesen (LUA) Sachsen (2019) Epidemiologische Information für den Dezember 2019. URL: https://www.gesunde.sachsen.de/download/lua/LUA_HM_MB_2019_12.pdf (abgerufen am 24.11.2020)
118. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V (1994) Course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 107:3–11
119. Lauda-Maillen M, Liuu E, Catroux M, Caupenne A, Priner M, Cazenave-Roblot F, Burucoa C, Ingrand P, Paccalin M (2019) Treatment compliance with European guidelines and prognosis of Clostridium difficile infection according to age. *Médecine Mal Infect* 49:173–179
120. Lawes T, Lopez-Lozano J-M, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Wares KD, Sinclair C, Gould IM (2017) Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of Clostridium difficile infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis. *Lancet Infect Dis* 17:194–206
121. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM (2016) Reclassification of Clostridium difficile as Clostridioides difficile (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe* 40:95–99
122. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G (2015) Deep learning. *Nature* 521:436–444
123. Lee K-C, Lu C-C, Hu W-H, Lin S-E, Chen H-H (2015) Colonoscopic diagnosis of amebiasis: a case series and systematic review. *Int J Colorectal Dis* 30:31–41
124. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, Farley MM, Holzbauer SM, Meek JI, Phipps EC, Wilson LE, Winston LG, Cohen JA, Limbago BM, Fridkin SK, Gerding DN, McDonald LC (2015) Burden of Clostridium difficile Infection in the United States. *N Engl J Med* 372:825–834
125. Li M-D, Huang Z-R, Shan Q-Y, Chen S-L, Zhang N, Hu H-T, Wang W (2022) Performance and comparison of artificial intelligence and human experts in the detection and classification of colonic polyps. *BMC Gastroenterol* 22:517
126. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE (2018) ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults: *Am J Gastroenterol* 113:481–517
127. Liu N, Chen C-B, Kumara S (2020) Semi-Supervised Learning Algorithm for Identifying High-Priority Drug-Drug Interactions Through Adverse Event Reports. *IEEE J Biomed Health Inform* 24:57–68
128. Longo WE, Ballantyne GH, Gusberg RJ (1992) Ischemic colitis: Patterns and prognosis. *Dis Colon Rectum* 35:726–730
129. Lopez RN, Appleton L, Gearry RB, Day AS (2018) Rising Incidence of Paediatric Inflammatory Bowel Disease in Canterbury, New Zealand, 1996–2015: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 66:45–50

130. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J (2001) Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 49:777–782
131. Lübbert C, John E, Müller L von (2014) Clostridium Difficile Infection. *Dtsch Aerzteblatt* 111:723–731
132. Maedche A, Legner C, Benlian A, Berger B, Gimpel H, Hess T, Hinz O, Morana S, Söllner M (2019) AI-Based Digital Assistants: Opportunities, Threats, and Research Perspectives. *Bus Inf Syst Eng* 61:535–544
133. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, Villanacci V, Becheanu G, Nunes PB, Cathomas G, Fries W, Jouret-Mourin A, Mescoli C, de Petris G, Rubio CA, Shepherd NA, Vieth M, Eliakim R (2013) European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 7:827–851
134. Mahid SS, Minor KS, Stromberg AJ, Galandiuk S (2007) Active and Passive Smoking in Childhood Is Related to the Development of Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis* 13:431–438
135. Maimon O, Rokach L, Herausgeber (2010) *Data Mining and Knowledge Discovery Handbook*. Springer US, Boston, MA
136. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J (2020) The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol* 35:380–389
137. Mang T, Scharitzer M (2018) Bildgebung gastrointestinaler Entzündungen: Charakteristische Muster und Zeichen. *Radiol* 58:281–291
138. Manninen P, Karvonen A-L, Huhtala H, Rasmussen M, Salo M, Mustaniemi L, Pirttiniemi I, Collin P (2012) Mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease. A population-based study in Finland. *J Crohns Colitis* 6:524–528
139. Manthey CF, Epple H-J, Keller K-M, Lübbert C, Posovszky C, Ramharter M, Reuken P, Suerbaum S, Vehreschild M, Weinke T, Addo MM, Stallmach A, Lohse AW (2023) S2k-Leitlinie Gastrointestinale Infektionen der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). AWMF onlineURL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-024I_S2k_Gastrointestinale_Infektionen_2023-11_1.pdf (abgerufen am 08.12.2023)
140. Mattes FM, McLaughlin JE, Emery VC, Clark DA, Griffiths PD (2000) Histopathological detection of owl's eye inclusions is still specific for cytomegalovirus in the era of human herpesviruses 6 and 7. *J Clin Pathol* 53:612–614
141. McCarthy J, Minsky ML, Rochester N, Shannon CE (1955) A PROPOSAL FOR THE DARTMOUTH SUMMER RESEARCH PROJECT ON ARTIFICIAL INTELLIGENCE. URL: <http://jmc.stanford.edu/articles/dartmouth/dartmouth.pdf> (abgerufen am 29.12.2020)
142. McGregor A, Brown M, Thway K, Wright SG (2007) Fulminant Amoebic Colitis following Loperamide Use. *J Travel Med* 14:61–62
143. Messmann H, Barnert J (2006) *Atlas of colonoscopy examination techniques and diagnosis*. Thieme, Stuttgart; New York
144. Meucci G (2008) What is the incidence, prevalence, and natural history of indeterminate colitis?: *Inflamm Bowel Dis* 14:159–160

145. Meyer E, Gastmeier P, Weizel-Kage D, Schwab F (2012) Associations between nosocomial meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in 89 German hospitals. *J Hosp Infect* 82:181–186
146. Mincholé A, Rodriguez B (2019) Artificial intelligence for the electrocardiogram. *Nat Med* 25:22–23
147. Misiakos EP, Tsapralis D, Karatzas T, Lidoriki I, Schizas D, Sfyroeras GS, Moulakakis KG, Konstantos C, Machairas A (2017) Advents in the Diagnosis and Management of Ischemic Colitis. *Front Surg* 4:47
148. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Barkema HW, Kaplan GG (2012) Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology* 142:46-54.e42
149. Montavon G, Lapuschkin S, Binder A, Samek W, Müller K-R (2017) Explaining nonlinear classification decisions with deep Taylor decomposition. *Pattern Recognit* 65:211–222
150. Montoro MA, Brandt LJ, Santolaria S, Gomollon F, Puértolas BS, Vera J, Bujanda Luis, Cosme A, Cabriada JL, Durán M, Mata L, Santamaría A, Ceña G, Blas JM, Ponce J, Ponce M, Rodrigo L, Ortiz J, Muñoz C, Arozena G, Ginard D, López-Serrano A, Castro M, Sans M, Campo R, Casalots A, Orive V, Loizate A, Titó L, Portabella E, Otazua P, Calvo M, Botella MT, Thomson C, Mundi JL, Quintero E, Nicolás D, Borda F, Martinez B, Gisbert JP, Chaparro M, Bernadó AJ, Gómez-Camacho F, Cerezo A, Nuñez EC, On behalf of the Workgroup for the Study of Ischaemic Colitis of the Spanish Gastroenterological Association (GTECIE-AEG) (2011) Clinical patterns and outcomes of ischaemic colitis: Results of the Working Group for the Study of Ischaemic Colitis in Spain (CIE study). *Scand J Gastroenterol* 46:236–246
151. Moore JE, Corcoran D, Dooley JSG, Fanning S, Lucey B, Matsuda M, McDowell DA, Mégraud F, Cherie Millar B, O'Mahony R, O'Riordan L, O'Rourke M, Rao JR, Rooney PJ, Sails A, Whyte P (2005) *Campylobacter*. *Vet Res* 36:351–382
152. Mori Y, Kudo S, East JE, Rastogi A, Bretthauer M, Misawa M, Sekiguchi M, Matsuda T, Saito Y, Ikematsu H, Hotta K, Ohtsuka K, Kudo T, Mori K (2020) Cost savings in colonoscopy with artificial intelligence-aided polyp diagnosis: an add-on analysis of a clinical trial (with video). *Gastrointest Endosc* 92:905-911.e1
153. Mosinska P, Fichna J (2015) Ischemic Colitis: Current Diagnosis and Treatment. *Curr Drug Targets* 16:209–218
154. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM (2014) A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 8:341–348
155. Nakagawa K, Ishihara R, Aoyama K, Ohmori M, Nakahira H, Matsuura N, Shichijo S, Nishida T, Yamada T, Yamaguchi S, Ogiyama H, Egawa S, Kishida O, Tada T (2019) Classification for invasion depth of esophageal squamous cell carcinoma using a deep neural network compared with experienced endoscopists. *Gastrointest Endosc* 90:407–414
156. Natekin A, Knoll A (2013) Gradient boosting machines, a tutorial. *Front Neurobotics* 7:

157. News Center Microsoft (2020) Microsoft erklärt: Was ist künstliche Intelligenz? Definition & Funktionen von KI. URL: <https://news.microsoft.com/de-de/einfach-erklart-was-ist-kuenstliche-intelligenz/> (abgerufen am 29.12.2020)
158. News Center Microsoft (2020) Microsoft erklärt: Was ist Machine Learning? Definition & Funktionen von ML. URL: <https://news.microsoft.com/de-de/microsoft-erklart-was-ist-machine-learning-definition-funktionen-von-ml/> (abgerufen am 29.12.2020)
159. News Center Microsoft (2020) Microsoft erklärt: Was ist Deep Learning? Definition & Funktionen von DL. URL: <https://news.microsoft.com/de-de/microsoft-erklart-was-ist-deep-learning-definition-funktionen-von-dl/> (abgerufen am 30.12.2020)
160. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJY, Kaplan GG (2017) Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet* 390:2769–2778
161. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR (2008) A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 103:1443–1450
162. Nuij VJAA, Zelinkova Z, Rijk MCM, Beukers R, Ouwendijk RJT, Quispel R, van Tilburg AJP, Tang TJ, Smalbraak H, Bruin KF, Lindenburg F, Peyrin-Biroulet L, van der Woude CJ (2013) Phenotype of Inflammatory Bowel Disease at Diagnosis in the Netherlands: A Population-based Inception Cohort Study (the Delta Cohort). *Inflamm Bowel Dis* 19:2215–2222
163. O’Neill S, Yalamarthi S (2012) Systematic review of the management of ischaemic colitis: Management of ischaemic colitis. *Colorectal Dis* 14:e751–e763
164. O’Shea K, Nash R (2015) An Introduction to Convolutional Neural Networks. ArXiv151108458 Cs
165. Ott C, Obermeier F, Thielers S, Kemptner D, Bauer A, Schölmerich J, Rogler G, Timmer A (2008) The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20:917–923
166. Ozawa T, Ishihara S, Fujishiro M, Saito H, Kumagai Y, Shichijo S, Aoyama K, Tada T (2019) Novel computer-assisted diagnosis system for endoscopic disease activity in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 89:416-421.e1
167. Panesar S, Cagle Y, Chander D, Morey J, Fernandez-Miranda J, Kliot M (2019) Artificial Intelligence and the Future of Surgical Robotics: *Ann Surg* 270:223–226
168. Parente F, Molteni M, Marino B, Colli A, Ardizzone S, Greco S, Sampietro G, Foschi D, Gallus S (2010) Are colonoscopy and bowel ultrasound useful for assessing response to short-term therapy and predicting disease outcome of moderate-to-severe forms of ulcerative colitis?: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 105:1150–1157
169. Park S-K, Wong Z, Park SH, Vu KV, Bang KB, Piyachaturawat P, Myint T, Hilmi I, Park D-I (2020) Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease in Asian patients: A multinational study. *Dig Liver Dis* S1590-8658(20)30338–8

170. Parry SD, Stansfield R, Jelley D, Gregory W, Phillips E, Barton JR, Welfare MR (2003) Does bacterial gastroenteritis predispose people to functional gastrointestinal disorders? A prospective, community-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 98:1970–1975
171. Patil DT, Odze RD (2018) Biopsy diagnosis of colitis: an algorithmic approach. *Virchows Arch* 472:67–80
172. Politis DS, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK (2017) Pseudopolyps in inflammatory bowel diseases: Have we learned enough? *World J Gastroenterol* 23:1541–1551
173. Posovszky C, Buderus S, Claßen M, Lawrenz B, Keller K-M, Koletzko S (2020) Acute Infectious Gastroenteritis in Infancy and Childhood. *Dtsch Aerzteblatt Online*
174. Prabhudesai SG, Gould S, Rekhraj S, Tekkis PP, Glazer G, Ziprin P (2008) Artificial neural networks: useful aid in diagnosing acute appendicitis. *World J Surg* 32:305–309; discussion 310-311
175. Prenzel F, Uhlig HH (2009) Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD — a metaanalysis. *J Crohns Colitis* 3:277–281
176. Quan SY, Wei MT, Lee J, Mohi-Ud-Din R, Mostaghim R, Sachdev R, Siegel D, Friedlander Y, Friedland S (2022) Clinical evaluation of a real-time artificial intelligence-based polyp detection system: a US multi-center pilot study. *Sci Rep* 12:6598
177. Que S-J, Chen Q-Y, Qing-Zhong, Liu Z-Y, Wang J-B, Lin J-X, Lu J, Cao L-L, Lin M, Tu R-H, Huang Z-N, Lin J-L, Zheng H-L, Li P, Zheng C-H, Huang C-M, Xie J-W (2019) Application of preoperative artificial neural network based on blood biomarkers and clinicopathological parameters for predicting long-term survival of patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol* 25:6451–6464
178. Reddy BK, Delen D, Agrawal RK (2019) Predicting and explaining inflammation in Crohn's disease patients using predictive analytics methods and electronic medical record data. *Health Informatics J* 25:1201–1218
179. Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T (1997) Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 40:754–760
180. ReMine WH, Payne WS, van Heerden JA, Welch CE, Ottinger LW, Welch JP (1987) *Anatomie und Physiologie von Dickdarm und Rektum*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-69609-1_7
181. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA (2016) ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults: *Am J Gastroenterol* 111:602–622
182. Robert Koch Institut (2017) Meldepflichtige Krankheiten und Krankheitserreger Übersichtstabelle. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Meldepflichtige_Krankheiten/Meldepflichtige_Krankheiten_Erreger.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 17.11.2020)
183. Robert Koch Institut (2019) Infektionsepidemiologische Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. URL: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6013/RKI_Jahrbuch_2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y (abgerufen am 17.11.2020)

184. Robert Koch Institut Clostridioides (früher Clostridium) difficile RKI-Ratgeber. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html (abgerufen am 26.11.2020)
185. Roure S, Valerio L, Soldevila L, Salvador F, Fernández-Rivas G, Sulleiro E, Mañosa M, Sopena N, Mate JL, Clotet B (2019) Approach to amoebic colitis: Epidemiological, clinical and diagnostic considerations in a non-endemic context (Barcelona, 2007-2017). PLOS ONE 14:e0212791
186. Rubio CA, Orrego A, Nesi G, Finkel Y (2007) Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. J Clin Pathol 60:1268–1272
187. Russell SJ, Norvig P, Davis E (2010) Artificial intelligence: a modern approach. 3. edition. Prentice Hall, Upper Saddle River
188. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satomi M, Shimoyama T, Inaba Y, Miyake Y, Sasaki S, Okamoto K, Kobashi G, Washio M, Yokoyama T, Date C, Tanaka H (2005) Dietary Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Case-Control Study in Japan. Inflamm Bowel Dis 11:154–163
189. Sanchez LD, Tracy JA, Berkoff D, Pedrosa I (2006) Ischemic colitis in marathon runners: A case-based review. J Emerg Med 30:321–326
190. Sánchez-Montes C, Sánchez F, Bernal J, Córdova H, López-Cerón M, Cuatrecasas M, Rodríguez de Miguel C, García-Rodríguez A, Garcés-Durán R, Pellisé M, Llach J, Fernández-Esparrach G (2019) Computer-aided prediction of polyp histology on white light colonoscopy using surface pattern analysis. Endoscopy 51:261–265
191. Schachschal G (2010) Praktische Koloskopie: Methodik, Leitlinien, Tipps und Tricks ; 16 Tabellen. Thieme, Stuttgart
192. Schäffler H, Breitrück A (2018) Clostridium difficile – From Colonization to Infection. Front Microbiol 9:646
193. Schmitz R, Werner R, Rösch T (2019) Künstliche Intelligenz in der Endoskopie: Neuronale Netze und maschinelles Sehen – Techniken und Perspektiven. Z Für Gastroenterol 57:767–780
194. Schwarz NT, Reutter K-H (2009) Allgemein- und Viszeralchirurgie essentials: Intensivkurs zur Weiterbildung. 6. edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
195. Scowcroft CW, Sanowski RA, Kozarek RA (1981) Colonoscopy in ischemic colitis. Gastrointest Endosc 27:156–161
196. Seo D-W, Yi H, Park B, Kim Y-J, Jung DH, Woo I, Sohn CH, Ko BS, Kim N, Kim WY (2020) Prediction of Adverse Events in Stable Non-Variceal Gastrointestinal Bleeding Using Machine Learning. J Clin Med 9:2603
197. Shaffer EA, Thomson ABR, Canadian Association of Gastroenterology, Canadian Association for the Study of the Liver (2005) First principles of gastroenterology: the basis of disease and an approach to management. Medicine Group, Toronto

198. Shah SC, Khalili H, Gower-Rousseau C, Olen O, Benchimol EI, Lyng E, Nielsen KR, Brassard P, Vutcovici M, Bitton A, Bernstein CN, Leddin D, Tamim H, Stefansson T, Loftus EV, Moum B, Tang W, Ng SC, Geary R, Sincic B, Bell S, Sands BE, Lakatos PL, Végh Z, Ott C, Kaplan GG, Burisch J, Colombel J-F (2018) Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases—Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries. *Gastroenterology* 155:1079-1089.e3
199. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, Langley JM, Wanke C, Warren CA, Cheng AC, Cantey J, Pickering LK (2017) 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis* 65:45–80
200. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN (2010) Association Between the Use of Antibiotics in the First Year of Life and Pediatric Inflammatory Bowel Disease: *Am J Gastroenterol* 105:2687–2692
201. Sheehan D, Moran C, Shanahan F (2015) The microbiota in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 50:495–507
202. Shigeno T, Akamatsu T, Fujimori K, Nakatsuji Y, Nagata A (2002) The Clinical Significance of Colonoscopy in Hemorrhagic Colitis Due to Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 Infection. *Endoscopy* 34:311–314
203. Shortliffe EH, Davis R, Axline SG, Buchanan BG, Green CC, Cohen SN (1975) Computer-based consultations in clinical therapeutics: Explanation and rule acquisition capabilities of the MYCIN system. *Comput Biomed Res* 8:303–320
204. Skrede O-J, De Raedt S, Kleppe A, Hveem TS, Liestøl K, Maddison J, Askautrud HA, Pradhan M, Nesheim JA, Albrechtsen F, Farstad IN, Domingo E, Church DN, Nesbakken A, Shepherd NA, Tomlinson I, Kerr R, Novelli M, Kerr DJ, Danielsen HE (2020) Deep learning for prediction of colorectal cancer outcome: a discovery and validation study. *The Lancet* 395:350–360
205. Smith JL (1995) Arthritis, Guillain-Barré Syndrome, and Other Sequelae of *Campylobacter jejuni* Enteritis†. *J Food Prot* 58:1153–1170
206. Soffer S, Klang E, Shimon O, Nachmias N, Eliakim R, Ben-Horin S, Kopylov U, Barash Y (2020) Deep learning for wireless capsule endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 92:831-839.e8
207. Solberg IC, Vatn MH, Høie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, Lygren I (2007) Clinical Course in Crohn's Disease: Results of a Norwegian Population-Based Ten-Year Follow-Up Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:1430–1438
208. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B, And the IBSEN Study Group (2009) Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 44:431–440
209. Sotiriadis J, Brandt LJ, Behin DS, Southern WN (2007) Ischemic Colitis Has a Worse Prognosis When Isolated to the Right Side of the Colon. *Am J Gastroenterol* 102:2247–2252
210. Speelman P, Kabir I, Islam M (1984) Distribution and Spread of Colonic Lesions in Shigellosis: A Colonoscopic Study. *J Infect Dis* 150:899–903

211. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S (2008) Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: Results of a nationwide study: *Inflamm Bowel Dis* 14:968–976
212. Stanley SL (2003) Amoebiasis. *The Lancet* 361:1025–1034
213. Stark R, König H-H, Leidl R (2006) Costs of Inflammatory Bowel Disease in Germany: *PharmacoEconomics* 24:797–814
214. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2020) Bevölkerung und Erwerbstätigkeit Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. URL: https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00057846/2010130187004_korr.pdf (abgerufen am 24.11.2020)
215. Stidham RW, Liu W, Bishu S, Rice MD, Higgins PDR, Zhu J, Nallamotheu BK, Waljee AK (2019) Performance of a Deep Learning Model vs Human Reviewers in Grading Endoscopic Disease Severity of Patients With Ulcerative Colitis. *JAMA Netw Open* 2:e193963
216. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Eehalt R, Germer C, Grunert PC, Helwig U, Herrlinger K, Kienle P, Kreis ME, Kucharzik T, Langhorst J, Maaser C, Ockenga J, Ott C, Siegmund B, Zeißig S, Stallmach A, Collaborators: (2022) Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – August 2021 – AWMF-Registernummer: 021-004. *Z Für Gastroenterol* 60:332–418
217. Su B-Y, Wang J, Liu S-Q, Sheng M, Jiang J, Xiang K (2019) A CNN-Based Method for Intent Recognition Using Inertial Measurement Units and Intelligent Lower Limb Prosthesis. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 27:1032–1042
218. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, McFarland LV (1994) Mucosal biopsy diagnosis of colitis: Acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 107:755–763
219. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS (2013) Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol* 108:478–498
220. Sutton RT, Zaiâne OR, Goebel R, Baumgart DC (2022) Artificial intelligence enabled automated diagnosis and grading of ulcerative colitis endoscopy images. *Sci Rep* 12:2748
221. Takenaka K, Ohtsuka K, Fujii T, Negi M, Suzuki K, Shimizu H, Oshima S, Akiyama S, Motobayashi M, Nagahori M, Saito E, Matsuoka K, Watanabe M (2020) Development and Validation of a Deep Neural Network for Accurate Evaluation of Endoscopic Images From Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 158:2150–2157
222. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL (2005) Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet* 365:1073–1086
223. Thakkar S, Carleton NM, Rao B, Syed A (2020) Use of Artificial Intelligence-Based Analytics From Live Colonoscopies to Optimize the Quality of the Colonoscopy Examination in Real Time: Proof of Concept. *Gastroenterology* 158:1219-1221.e2
224. Theodoropoulou A, Koutroubakis IE (2008) Ischemic colitis: Clinical practice in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 14:7302

225. Theriot CM, Young VB (2015) Interactions Between the Gastrointestinal Microbiome and *Clostridium difficile*. *Annu Rev Microbiol* 69:445–461
226. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV (2010) Risk Factors Associated With Progression to Intestinal Complications of Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Gastroenterology* 139:1147–1155
227. Timmer A, Goebell H (1999) Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995--a prospective study in an urban population in Germany. *Z Gastroenterol* 37:1079–1084
228. Timmer A, Breuer-Katschinski B, Goebell H (1999) Time Trends in the Incidence and Disease Location of Crohn's Disease 1980-1995: A Prospective Analysis in an Urban Population in Germany: *Inflamm Bowel Dis* 5:79–84
229. Törnblom H, Holmvall P, Svenungsson B, Lindberg G (2007) Gastrointestinal Symptoms After Infectious Diarrhea: A Five-Year Follow-Up in a Swedish Cohort of Adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:461–464
230. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel J, Egan LJ (2008) Risk Factors for Opportunistic Infections in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 134:929–936
231. Tremaine WJ (2012) Is Indeterminate Colitis Determinable? *Curr Gastroenterol Rep* 14:162–165
232. Trifan A, Stanciu C, Girleanu I, Stoica OC, Singean AM, Maxim R, Chiriac SA, Ciobica A, Boiculese L (2017) Proton pump inhibitors therapy and risk of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 23:6500–6515
233. Turing AM (1950) I.—COMPUTING MACHINERY AND INTELLIGENCE. *Mind* LIX:433–460
234. Turner K, Genta RM, Lujan G, Robiou C, Sonnenberg A (2014) Significance of the Epithelioid Granuloma in Biopsies of Crohn's Colitis: *Inflamm Bowel Dis* 20:2271–2275
235. Urban G, Tripathi P, Alkayali T, Mittal M, Jalali F, Karnes W, Baldi P (2018) Deep Learning Localizes and Identifies Polyps in Real Time With 96% Accuracy in Screening Colonoscopy. *Gastroenterology* 155:1069-1078.e8
236. Van Aken H, Reinhart K, Welte T, Weigand M (2014) *Intensivmedizin*. 3. edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
237. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, Krutova M, Norén T, Allerberger F, Coia JE, Goorhuis A, van Rossen TM, Ooijevaar RE, Burns K, Scharvik Olesen BR, Tschudin-Sutter S, Wilcox MH, Vehreschild MJGT, Fitzpatrick F, Kuijper EJ (2021) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect* 27:S1–S21
238. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V (2010) Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 341:3369–3369
239. Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, Falagas ME (2016) *Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 48:1–10

240. Vonberg R-P, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P (2008) Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect* 70:15–20
241. Waljee AK, Joyce JC, Wang S, Saxena A, Hart M, Zhu J, Higgins PDR (2010) Algorithms Outperform Metabolite Tests in Predicting Response of Patients With Inflammatory Bowel Disease to Thiopurines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 8:143–150
242. Wang H, Wu H, He Z, Huang L, Church KW (2022) Progress in Machine Translation. *Engineering* 18:143–153
243. Wang L, Chen L, Wang X, Liu K, Li T, Yu Y, Han J, Xing S, Xu J, Tian D, Seidler U, Xiao F (2022) Development of a Convolutional Neural Network-Based Colonoscopy Image Assessment Model for Differentiating Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Front Med* 9:789862
244. Wang Y, He X, Nie H, Zhou J, Cao P, Ou C (2020) Application of artificial intelligence to the diagnosis and therapy of colorectal cancer. *Am J Cancer Res* 10:3575–3598
245. Washington C, Carmichael J (2012) Management of Ischemic Colitis. *Clin Colon Rectal Surg* 25:228–235
246. Weiss S, Kulikowski CA, Safir A (1978) Glaucoma consultation by computer. *Comput Biol Med* 8:25–40
247. Wennker P (2020) Künstliche Intelligenz in der Praxis: Anwendung in Unternehmen und Branchen: KI wettbewerbs- und zukunftsorientiert einsetzen. Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden
248. Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A, Haider S (2012) Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect* 81:1–14
249. Wiegering V, Kaiser J, Tappe D, Weißbrich B, Morbach H, Girschick HJ (2011) Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Int J Infect Dis* 15:e401–e407
250. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, Cornely OA, Rahav G, Bouza E, Lee C, Jenkin G, Jensen W, Kim Y-S, Yoshida J, Gabryelski L, Pedley A, Eves K, Tipping R, Guris D, Kartsonis N, Dorr M-B (2017) Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 376:305–317
251. Wilking H, Spitznagel H, Werber D, Lange C, Jansen A, Stark K (2013) Acute gastrointestinal illness in adults in Germany: a population-based telephone survey. *Epidemiol Infect* 141:2365–2375
252. William W, Ware A, Basaza-Ejiri AH, Obungoloch J (2018) A review of image analysis and machine learning techniques for automated cervical cancer screening from pap-smear images. *Comput Methods Programs Biomed* 164:15–22
253. Wong GL-H, Ma AJ, Deng H, Ching JY-L, Wong VW-S, Tse Y-K, Yip TC-F, Lau LH-S, Liu HH-W, Leung C-M, Tsang SW-C, Chan C-W, Lau JY-W, Yuen P-C, Chan FK-L (2019) Machine learning model to predict recurrent ulcer bleeding in patients with history of idiopathic gastroduodenal ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 49:912–918

254. Yadav S, Dave M, Edakkanambeth Varayil J, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sweetser SR, Melton LJ, Sandborn WJ, Loftus EV (2015) A Population-based Study of Incidence, Risk Factors, Clinical Spectrum, and Outcomes of Ischemic Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13:731-738.e6
255. Yang X, Wang Y, Byrne R, Schneider G, Yang S (2019) Concepts of Artificial Intelligence for Computer-Assisted Drug Discovery. *Chem Rev* 119:10520–10594
256. Yang YJ, Bang CS (2019) Application of artificial intelligence in gastroenterology. *World J Gastroenterol* 25:1666–1683
257. Ye Y, Pang Z, Chen W, Ju S, Zhou C (2015) The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *Int J Clin Exp Med* 8:22529–22542
258. Yen H-H, Weng M-T, Tung C-C, Wang Y-T, Chang YT, Chang C-H, Shieh M-J, Wong J-M, Wei S-C (2019) Epidemiological trend in inflammatory bowel disease in Taiwan from 2001 to 2015: a nationwide populationbased study. *Intest Res* 17:54–62
259. Yngvadottir Y, Karlsdottir BR, Hreinsson JP, Ragnarsson G., Mitev RUM, Jonasson JG, Möller PH, Björnsson ES (2017) The incidence and outcome of ischemic colitis in a population-based setting. *Scand J Gastroenterol* 52:704–710
260. Zand A, Stokes Z, Sharma A, van Deen WK, Hommes D (2022) Artificial Intelligence for Inflammatory Bowel Diseases (IBD); Accurately Predicting Adverse Outcomes Using Machine Learning. *Dig Dis Sci* 67:4874–4885
261. Zatari D, Botros N, Dunn F (1994) In vivo liver differentiation by ultrasound using an artificial neural network. *J Acoust Soc Am* 96:376–381
262. Zhu Y, Wang Q-C, Xu M-D, Zhang Z, Cheng J, Zhong Y-S, Zhang Y-Q, Chen W-F, Yao L-Q, Zhou P-H, Li Q-L (2019) Application of convolutional neural network in the diagnosis of the invasion depth of gastric cancer based on conventional endoscopy. *Gastrointest Endosc* 89:806-815.e1
263. Zou X, Cao J, Yao Y, Liu W, Chen L (2009) Endoscopic Findings and Clinicopathologic Characteristics of Ischemic Colitis: A Report of 85 Cases. *Dig Dis Sci* 54:2009–2015

8 Publikationen

Guimarães P, **Finkler H**, Reichert MC, Zimmer V, Grünhage F, Krawczyk M, Lammert F, Keller A, Casper M (2023) Artificial-intelligence-based decision support tools for the differential diagnosis of colitis. Eur J Clin Invest

9 Danksagung

Die in dieser Arbeit verwendeten Endoskopiebilder und klinischen Daten entstammen der klinikinternen Dokumentation der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums des Saarlandes. Ich bedanke mich daher bei Herrn Professor Dr. Dipl. Volkswirt Frank Lammert und Herrn Professor Dr. Jörn Schattenberg für die Bereitstellung der verwendeten Materialien.

Mein großer Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. Markus Casper für die Initiierung des Projekts und die ausgezeichnete Betreuung während der gesamten Zeit. Bei allen aufgetretenen Fragen und Problemen stand er mir stets mit Rat zur Seite und führte mich durch den Prozess dieser Arbeit.

Weiterhin danke ich insbesondere Herrn Dr. Pedro Guimarães für die Programmierung der Algorithmen und die Datenanalyse sowie für die tatkräftige Unterstützung bei jeglichen Fragen zum Thema der künstlichen Intelligenz. Auch Herrn Professor Dr. Andreas Keller möchte ich für seine Expertise auf dem Feld der künstlichen Intelligenz und die Mitbetreuung dieser Arbeit danken. Ebenso danke ich Frau Annika Engel dafür, dass sie mir, einer Medizinerin, wertvolle Einblicke in die KI gegeben hat.

Ein weiteres Dankeschön möchte ich Herrn Professor Dr. Frank Grünhage, Herrn Professor Dr. Vincent Zimmer und Herrn Privatdozent Dr. Matthias Christian Reichert für ihr Mitwirken in Form der Evaluation der Endoskopiebilder aussprechen.

Von großer Hilfe waren auch Herr Alexander Olbricht durch seine Unterstützung bei der Datenextraktion aus dem klinikinternen Dokumentationssystem sowie die Mitarbeiter der Endoskopie und des gastroenterologischen Labors durch die Überlassung des Arbeitsplatzes zur Sammlung der Daten.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern von ganzem Herzen danken. Sie haben mich mit bemerkenswerter Geduld durch all die Tiefen dieser Doktorarbeit begleitet und mich mit ihrem konsequenten Appell an meinen Ehrgeiz angetrieben diese fertigzustellen. Ebenso waren sie mit vollem Einsatz und Motivation bereit die Arbeit während des Schreibprozesses mehrmals Korrektur zu lesen und so Gedankenanstöße zu liefern.

10 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.