

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Inneren Medizin
Medizinische Klinik I (Gastroenterologie und Hepatologie)
Direktor: Prof. Dr. Stefan Zeuzem

**Evaluation der Auswertungssoftware „SBI – suspected blood indicator“
in der Kapselendoskopie des Dünndarms**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Konstantin Makhlin
aus Vitebsk

Frankfurt am Main, 2020

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent:	PD Dr. Fabian Finkelmeier
Korreferent:	Prof. Dr. Wolf O. Bechstein
Tag der mündlichen Prüfung:	25.05.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Einführung in die Kapselendoskopie.....	8
1.2 Das Kapselendoskop.....	9
1.3 Die RAPID® <i>Reader Software</i>	11
1.3.1 Der <i>Suspected Blood Indicator</i> -Modus.....	12
1.3.2 Der <i>QuickView</i> -Modus.....	13
1.4 Indikationen zur Kapselendoskopie des Dünndarms.....	14
1.4.1 Mittlere gastrointestinale Blutung.....	14
1.4.2 Eisenmangelanämie.....	14
1.4.3 Diagnostik des Morbus Crohn.....	15
1.4.4 Zöliakie.....	15
1.4.5 Polyposis-Syndrome.....	16
1.4.6 Verdacht auf Dünndarmtumore.....	17
1.4.7 Chronische Diarrhoe und chronische Bauchschmerzen.....	18
1.5 Kontraindikationen für eine Kapselendoskopie.....	18
1.5.1 Stenosen.....	18
1.5.2 Herzschrittmacher und implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren.....	19
1.5.3 Schluckstörungen.....	19
1.6 Komplikationen einer Kapselendoskopie.....	19
1.7 Mithilfe der Kapselendoskopie darstellbare pathologische Befunde.....	20
1.7.1 Vaskuläre Läsionen.....	20
1.7.2 Ulzerationen.....	21
1.7.3 Zottenatrophie.....	22
1.7.4 Polypen.....	23

1.7.5 Erosionen.....	23
1.8 Diagnostische Ausbeute der Kapselendoskopie.....	24
1.9 Ziel der Arbeit.....	25
2 Methodik	26
2.1 Patientenkollektiv und Auswahl der Kapselendoskopie-Aufnahmen	26
2.2 Durchführung einer Kapselendoskopie	26
2.3 Datenerhebung	28
2.4 Datenanalyse.....	30
3 Ergebnisse	32
3.1 Patientenkollektiv und Untersuchungsindikationen	32
3.2 Auswertung der Indikationen für eine Kapselendoskopie	34
3.3 Befunde von <i>SBI</i> und Behandler im Vergleich	35
3.3.1 Sensitivität/Spezifität und ROC-Analyse des <i>SBI</i>	36
3.3.2 Definitive Diagnosen der Patienten.....	38
4 Diskussion	40
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	40
4.2 Diskussion der Methoden	40
4.3 Diskussion der Ergebnisse	41
4.4 Schlussfolgerung und Ausblick	45
5 Zusammenfassung.....	47
6 Abstract.....	49
Literaturverzeichnis.....	50
Schriftliche Erklärung.....	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>PillCam</i> [®] SB2 Kapsel	9
Abbildung 2: Darstellung der Kapselposition durch die Lokalisations- <i>Software</i>	10
Abbildung 3: <i>PillCam</i> [®] Rekorder	10
Abbildung 4: Startbildschirm der <i>RAPID</i> [®] <i>Reader 6 Software</i>	11
Abbildung 5: Benutzeroberfläche der <i>RAPID</i> [®] <i>Reader 6 Software</i>	12
Abbildung 6: Zeitachse in der <i>RAPID</i> [®] <i>Reader 6 Software</i>	13
Abbildung 7: KE-Darstellung einer Angiektasie im Dünndarm	20
Abbildung 8: KE-Darstellung einer Blutung im Dünndarm	21
Abbildung 9: KE-Darstellung einer Ulzeration im Dünndarm	22
Abbildung 10: KE-Darstellung eines Tumors im Dünndarm	22
Abbildung 11: KE-Darstellung von Polypen im Dünndarm	23
Abbildung 12: KE-Darstellung von Erosionen und Erythem im Dünndarm	24
Abbildung 13: Sensorpositionierungshilfe für den Rekorder der <i>PillCam</i> [®] SB2	27
Abbildung 14: ROC-Kurve mit einer Toleranzgrenze bei 51 Markierungen von <i>SBI</i>	37
Abbildung 15: ROC-Kurve mit einer Toleranzgrenze bei 31 Markierungen von <i>SBI</i>	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Indikationen zur KE.	30
Tabelle 2: Demographische Verteilung des Patientenkollektivs.....	32
Tabelle 3: Indikation zur KE und die Patientenzahl.....	33
Tabelle 4: Patienten, die Erythrozytenkonzentrate erhalten haben	33
Tabelle 5: Mittelwerte mit Standardabweichung der Markierungen durch <i>SBI</i>	34
Tabelle 6: Vergleich zwischen Anzahl der <i>SBI</i> -Markierungen und Beurteilung der Behandler	35
Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität von <i>SBI</i> bei der Erkennung von aktiven Dünndarmblutungen.....	36
Tabelle 8: Gegenüberstellung von <i>SBI</i> -Aktivität und finalen Diagnosen.....	39

Abkürzungsverzeichnis

AUROC	<i>Area under Receiver Operating Characteristic</i>
AVM	Arteriovenöse Malformation
CT	Computertomographie
DBE	Doppelballon-Enteroskopie
FAP	Familiäre Adenomatöse Polyposis
GI	Gastrointestinal
KE	Kapselendoskopie
KI	Konfidenzintervall
Ltd	Limited
M. Crohn	Morbus Crohn
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	<i>Negative predictive value</i> (negativ prädiktiver Wert)
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
plc	<i>public limited company</i>
PPV	<i>Positive predictive value</i> (positiv prädiktiver Wert)
ROC	<i>Receiver operated characteristics</i> (Operationscharakteristik eines Beobachters)
SBI	<i>Suspected blood indicator</i>
SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)
STARD	<i>Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy</i>

Bei international gebräuchlichen Abkürzungen wird zuerst der englische Begriff angegeben, darauffolgend die deutsche Übersetzung in Klammern.

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Kapselendoskopie

Die Kapselendoskopie (KE) ist heutzutage der Goldstandard zur diagnostischen Erkennung von Dünndarmblutungen. Sie wurde im Jahr 2000 von G. Iddan als klinisch einsetzbares Produkt vorgestellt und zum Patent angemeldet.¹ Im Jahr 2001 wurde sie für den europäischen und den US-amerikanischen Markt zugelassen. Bis ins Jahr 2014 wurde das Videokapselendoskopiesystem von der Firma *Given Imaging Ltd.*, Yoqnam, Israel, vertrieben. Im März 2014 wurde *Given Imaging Ltd.* von *Covidien plc* gekauft, *Covidien plc* wiederum ist seit 2015 im Besitz des Medizintechnikunternehmens *Medtronic GmbH*. Seitdem werden die Kapselendoskopiesysteme durch die *Medtronic GmbH* vertrieben. In den vergangenen Jahren sind weitere Videokapseln von anderen Firmen hinzugekommen: z. B. *OMOM*[®] (*Chongqing Jinshan Science Ltd.*, Beijing, China), *EndoCapsule* (*Olympus Europe GmbH*, Hamburg, Deutschland) sowie *MiroCam*[®] (*Intro-Medic Ltd.*, Seoul, Korea). Die jeweiligen Produkte dieser Firmen unterscheiden sich in technischen Details und in den Softwareapplikationen. Unterschiede gibt es auch in Größe und Art der verwendeten Videochips, beim Kamerasystem und beim Weg der Signalübertragung (Radiosender/elektrisches Feld). Details zu der in dieser Studie verwendeten Videokapsel (*PillCam*[®] SB2) sind in Kapitel 1.2 aufgeführt.

Da die meisten KE-Aufnahmen eine Aufzeichnungslänge von mehreren Stunden haben und eine genaue Analyse der Bilder dementsprechend sehr zeitintensiv ist, gibt es den *Suspected Blood Indicator (SBI)*-Modus in der Untersuchungssoftware *RAPID*[®] *Reader 6*, der Firma *Given Imaging Ltd.* (seit 2015 *Medtronic GmbH*). Der *SBI*-Modus ermöglicht dem Behandler eine Schnellanalyse der Videokapseluntersuchung, indem es die Stellen in der Aufnahme markiert, die eine aktive Blutung im Dünndarm vermuten lassen. Die Zeit bis zur indizierten Intervention kann so verkürzt und/oder der Patient ggf. früher entlassen werden, wenn keine *SBI*-Markierung vorhanden ist. Die genaue Analyse der Aufnahme kann in diesem Fall dann auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden. Der *SBI*-Modus dient also hauptsächlich der schnellen Erkennung von potentiell le-

bensbedrohlichen Dünndarmblutungen, dennoch kann er auch unterstützend zur Diagnostik von Erkrankungen des Gastrointestinal(GI)-Traktes verwendet werden.

Die vorliegende Arbeit soll prüfen, ob der *SBI-Modus* der *RAPID® Reader 6 Software* des KE-Systems *PillCam® SB2* (*Given Imaging Ltd.*, seit 2015 *Medtronic GmbH*) alle Blutungen, die bei der Auswertung der KE-Videos durch einen erfahrenen Arzt erkannt wurden, auch kenntlich machte.

1.2 Das Kapselendoskop

Die *PillCam® SB2* Kapsel (Abb. 1) ist ein Einmalartikel und seit 2007 auf dem Markt. Die Kapsel besteht aus einer Linse, einer Chipkamera, zwei Silberoxidbatterien, einem UHF-Radiosender (434,1 MHz) mit Antenne und vier Leuchtdioden, die weißes Licht imitieren. Von diesen LED-Dioden werden zwei Lichtblitze pro Sekunde ausgestrahlt.² Dieses Innenleben ist von bioverträglichem Kunststoff umgeben. Die Maße betragen 11 mm x 26 mm bei einem Gewicht von 2,9 g.



Abbildung 1: *PillCam® SB2* Kapsel (Quelle: *Medtronic GmbH*)

Der Blickwinkel der Kapsel ist ca. 156° mit einer Vergrößerung von 1:8. Der integrierte *CMOS*-Chip generiert zwei Bilder pro Sekunde.³ Dies führt zu einer Sequenz von 50.000–60.000 Bildern während der acht- bis neunstündigen Aufnahmezeit. Die Signale der Kapsel werden über die am Körper angebrachten Sensoren aufgenommen und auf einem Rekorder (Abb. 3), den der Patient bei sich trägt, gespeichert. Die Elektroden werden an standardisierten Positionen angebracht (Abb. 7).

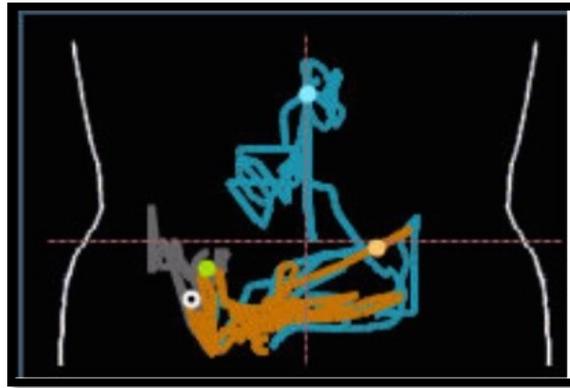


Abbildung 2: Darstellung der Kapselposition durch die Lokalisations-Software (Quelle: Medtronic GmbH)

Mithilfe der Lokalisations-Software (*Given Imaging Ltd.*, seit 2015 *Medtronic GmbH*) kann die aktuelle Position der Kapsel (Abb. 2) anhand der Signalfeldstärke auf die Bauchdecke projiziert und graphisch am Computer dargestellt werden.⁴ Die Kapsel wird durch die Darmperistaltik vorangetrieben und dann auf natürliche Weise ausgeschieden.

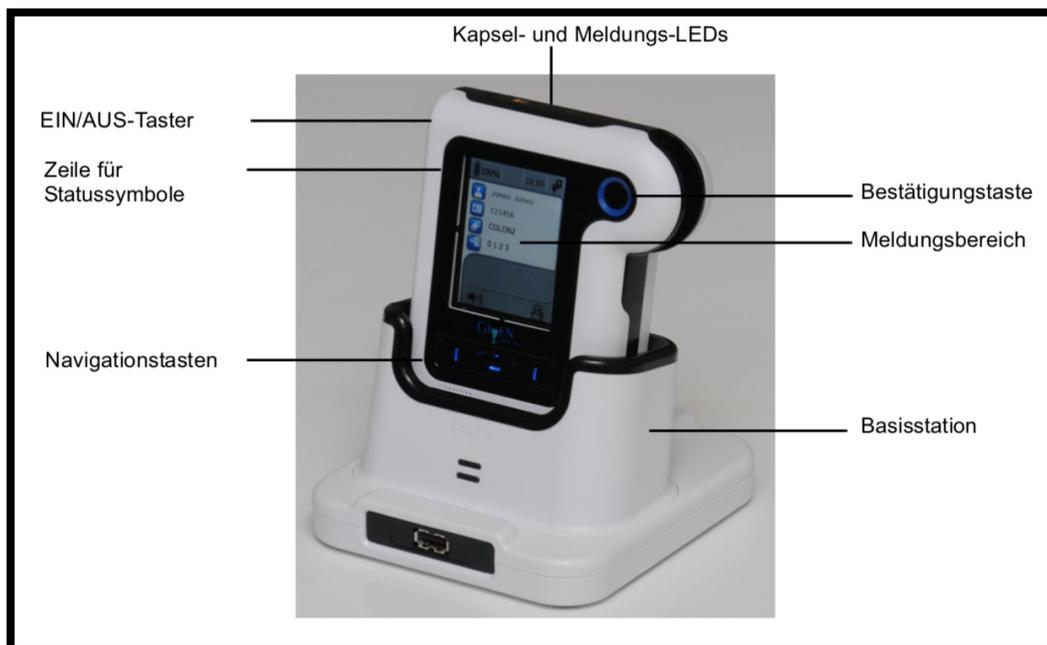


Abbildung 3: PillCam® Rekorder (Quelle: Medtronic GmbH)

1.3 Die RAPID® Reader Software

Die aufgenommenen Rohbilddaten können über den Startbildschirm (Abb. 4) der RAPID® Reader 6 Software vom Rekorder auf einen Computer heruntergeladen werden. Der RAPID® Reader fügt die Daten zusammen und erstellt ein Video.



Abbildung 4: Startbildschirm der RAPID® Reader 6 Software (Quelle: Medtronic GmbH)

Gesteuert wird die Software durch Anklicken der Symbole auf der Oberfläche mit der Maus (Abb. 5). Neben dem Vorwärts- und Rückwärtslauf gibt es die Möglichkeit, Einzelbilder anzusehen und die Wiedergabegeschwindigkeit zu variieren. Zur optimalen Durchsicht hat sich eine Geschwindigkeit von 8–15 Bildern/Sekunde bewährt.

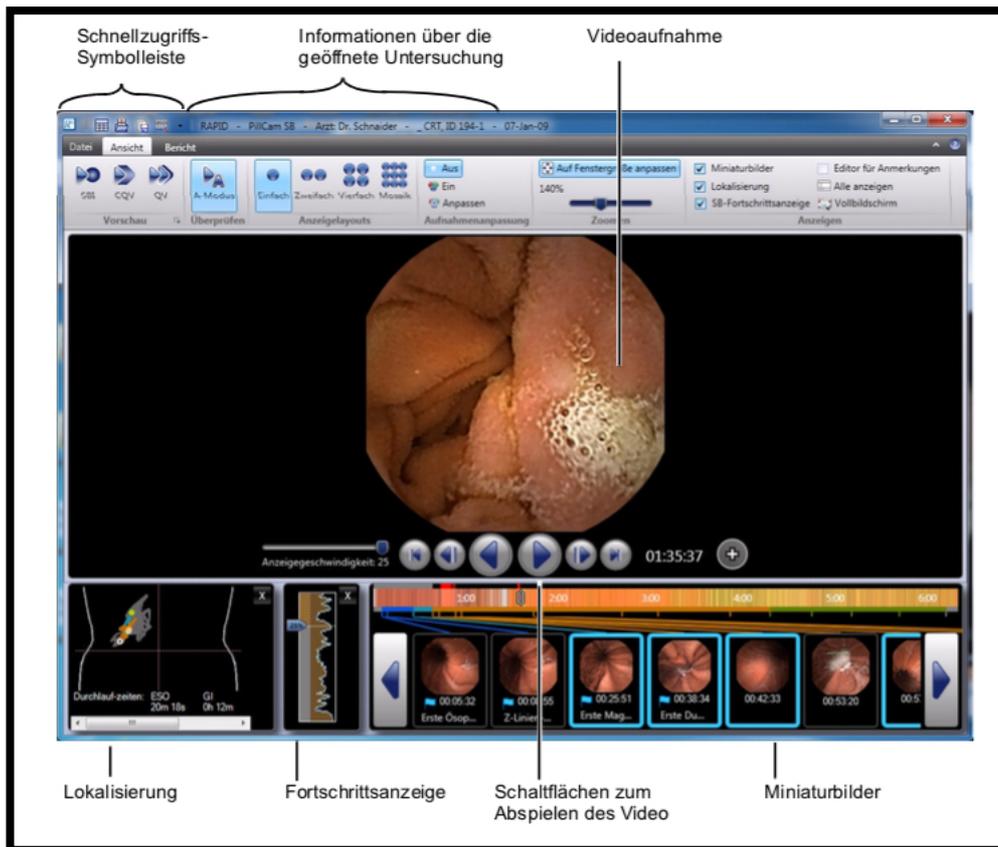


Abbildung 5: Benutzeroberfläche der RAPID® Reader 6 Software (Quelle: Medtronic GmbH)

Jede KE Aufnahme muss von einem erfahrenen Arzt vollständig durchgesehen werden. Diese Auswertung kann aufgrund der hohen Datenmenge sehr zeitaufwändig sein. Um die Betrachtungszeit der Aufnahmen zu reduzieren und um das Erkennen von Blutungen zu beschleunigen, bietet die RAPID® Reader 6 Software den Bluterkennungsmodus *SBI* an.

1.3.1 Der *Suspected Blood Indicator*-Modus

Der *SBI*-Modus markiert Videosequenzen, in denen Verdacht auf eine Blutung besteht. *SBI* erkennt die durch ein bestimmtes Lichtspektrum definierte rote Farbe in den Aufnahmen. Somit können Blutungen und Angiektasien verschiedener Größe erkannt werden. Die Analyse der von *SBI* markierten Bilder ermöglicht es, die mit einer tatsächlichen Blutung in Zusammenhang stehenden relevanten Diagnosen schneller zu finden. Um nicht blutende Befunde wie z. B. Polypen oder Varizen ohne Blutungszeichen zu

erkennen, muss nach wie vor das gesamte Video vom Behandler durchgesehen werden. In diesem Fall ersetzt der *SBI*-Modus also nicht die umfassende Inspektion der gesamten Aufnahme.

Der *SBI*-Modus muss durch das manuelle Markieren der ersten Duodenal-Aufnahme aktiviert werden. Daraufhin werden dem Behandler die von der *Software* als rot erkannten Stellen in Form von roten Strichen auf der Zeitachse angezeigt (Abb. 6).



Abbildung 6: Zeitachse in der RAPID® Reader 6 Software der KE Aufnahme mit den von *SBI* als rote Striche gesetzten Markierungen (Quelle: Medtronic GmbH)

1.3.2 Der *QuickView*-Modus

Der *QuickView*-Modus ist eine weitere Funktion der RAPID® Reader 6 Software. Dabei überprüft die *Software* jedes Bild auf Veränderungen in Farbe und Muster und bewertet sie nach ihrer Relevanz. Der Benutzer kann die KE als Videovorschau ansehen und entscheidet dabei, wieviel Prozent dieser relevanten Bilder er ansehen möchte. So wird die Länge des Kurzvideos variiert. Diese Funktion bietet die Möglichkeit einer Vorauswertung und einer Schnelldurchsicht, z. B. zum Festlegen der ersten Aufnahme des Duodenums zur Aktivierung des *SBI*-Modus.

In einer prospektiven Studie von Westerhof *et al.*⁵ wurde diese *QuickView*-Funktion untersucht. Dabei wurden 100 KE-Aufnahmen mit Hilfe von *QuickView* beurteilt. Zum Vergleich wurden 100 weitere KE-Aufnahmen derart analysiert, dass nur jedes zweite Bild der Aufnahme von einem Mitarbeiter betrachtet wurde. Die beim standardmäßigen Durchsehen aller Bilder durch einen Behandler benötigte Zeit von 17 Minuten wurde mit *QuickView* auf 4,4 Minuten (74 % Zeitersparnis) und beim Durchsehen jedes zweiten Bildes durch einen Mitarbeiter auf 10,2 Minuten (40 % Zeitersparnis) reduziert. Bei beiden Methoden bleibt jedoch die Gefahr des Übersehens klinisch relevanter Befunde. Die Fehlerquote (Übersehen eines Defekts) bei *QuickView* lag bei 8 %, bei

der Variante mit halbiertes Bilderanzahl bei 2 %. Der aktuelle *QuickView* bietet somit zwar eine hohe Zeitersparnis, die Fehlerquote relevante Befunde zu übersehen ist mit 8 % jedoch noch sehr hoch.

1.4 Indikationen zur Kapselendoskopie des Dünndarms

Im Laufe der vergangenen Jahre hat sich die KE als ein wichtiges diagnostisches Instrument zur Untersuchung des Dünndarms etabliert. Seit Einführung der KE sind zusätzlich zur mittleren GI-Blutung weitere Indikationen hinzugekommen. Zum Beispiel die Diagnose chronisch entzündlicher Dünndarmerkrankungen oder die Untersuchung aufgrund chronischer abdomineller Schmerzen.

1.4.1 Mittlere gastrointestinale Blutung

Eine der Hauptindikationen für eine KE ist die mittlere GI-Blutung.⁶ Diese ist definiert als eine Blutung im Bereich zwischen der *Papilla duodeni major* und der Ileozäkalklappe im terminalen Ileum.⁷ Folgende Arten werden unterschieden: die overt Blutung mit sichtbarem Blut im Stuhl oder Teerstuhl und die okkulte Blutung mit nachweislichem Blut im Stuhltest. Besteht der Verdacht einer mittleren GI-Blutung werden eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) und eine Ileokoloskopie durchgeführt.⁸ Wurde jedoch nach dem endoskopischen Zweiteingriff noch immer keine Blutungsquelle gefunden, sollte man eine Kapselendoskopie des Dünndarms durchführen.⁸

1.4.2 Eisenmangelanämie

Eine weitere wichtige Indikation für die KE ist die Eisenmangelanämie.⁹ Sie tritt mit einer Prävalenz von 2–5 % bei Männern und Frauen (postmenopausal) in den Industriestaaten auf.^{10,11} Eine Eisenmangelanämie hat negative Auswirkungen sowohl auf das Allgemeinbefinden als auch auf den Gesundheitszustand des Patienten.¹² Die Patienten leiden häufig an Müdigkeit, Vertigo und Dyspnoe. Die Ursachen können vielseitig sein. Weltweit ist der häufigste Grund für eine Eisenmangelanämie eine Mangelernährung.¹³ Jedoch selbst bei ausreichender Eisenaufnahme kann eine Eisenmangelanämie durch verminderte duodenale Resorption (z. B. bei Zöliakie), durch chronischen Blutverlust (z. B. bei Menorrhagie), durch chronisch entzündliche Darmerkrankungen oder

durch eine okkulte gastrointestinale Blutung entstehen. Eine Eisenmangelanämie ist der häufigste Anlass für Überweisungen zu einem Gastroenterologen (13 %).^{12,14} Den Leitlinien zur Behandlung einer Eisenmangelanämie entsprechend sollten sich alle Männer und alle postmenopausalen Frauen, die an einer Eisenmangelanämie leiden und bei denen die Zöliakie-Serologie negativ ausgefallen ist, einer ÖGD und einer Ileokoloskopie unterziehen.¹⁴ Bei transfusionspflichtigen Patienten sollte eine Kapselendoskopie des Dünndarms als weiterführende Diagnostik durchgeführt werden.¹⁴

1.4.3 Diagnostik des Morbus Crohn

Bei der Verdachtsdiagnose eines Morbus Crohn (M. Crohn) ist es mit Hilfe der Kapselendoskopie möglich Dünndarmläsionen nachzuweisen,¹⁵ auch wenn mit konventioneller Endoskopie und Röntgenuntersuchung des Dünndarms keine Pathologien nachgewiesen werden konnten. Dies wird verständlich dadurch, dass bei 20–30 % der Patienten, die mit M. Crohn diagnostiziert wurden, häufig Läsionen im Ileum nachgewiesen werden können.^{16,17} Studien zeigen, dass bei diesen Patienten die Diagnose später gestellt wird, als bei Patienten, bei denen bereits eine Läsion in Teilen des Kolons gefunden wurde.^{18,19} Um jedoch eine endgültige Diagnose stellen zu können, reicht die KE-Untersuchung allein nicht aus. Zusätzlich muss auf histologische, radiologische bzw. bildgebende und/oder laborchemische Befunde zurückgegriffen werden, um eine fundierte Diagnose stellen zu können.²⁰

Bei vielen Patienten mit einem gesicherten M. Crohn können intestinale Stenosen nachgewiesen werden, was die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen (Kapselretentionen) erhöht.²¹

1.4.4 Zöliakie

Zöliakie ist eine chronische Erkrankung der Dünndarmschleimhaut aufgrund einer Hypersensibilität auf Bestandteile von Gluten, das in vielen Getreidesorten vorkommt.²² Als Goldstandard bei der Erstdiagnostik gilt hier die laborchemische Antikörperdiagnostik. Bei positivem Laborbefund sollte eine Duodenalbiopsie im Rahmen einer ÖGD stattfinden.²³ Mit Hilfe der KE können Zottenatrophie, Mosaikmuster und Fissuren erkannt werden.²⁴ Die KE ist jedoch keine Standarddiagnostik bei Zöliakie.³ Dennoch gibt

es einige Fälle und Befundkonstellationen, bei denen es sinnvoll sein kann, auf die KE als diagnostisches Mittel zurückzugreifen. Hierunter fallen Patienten mit positivem Antikörpertest, die eine ÖGD strikt ablehnen,²⁴ sowie Patienten mit negativem Antikörpertest, jedoch eindeutig nachgewiesener Zottenatrophie.²⁵ Bei positivem Antikörpertest, aber negativem Ergebnis in der Duodenalbiopsie, sollte ebenfalls eine KE durchgeführt werden, um die distalen Abschnitte des Dünndarms zu befunden.²³

1.4.5 Polyposis-Syndrome

Hier sind vor allem die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) und das Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS) zu nennen. Diese Erkrankungen sind genetisch vererbte Polyposis-Syndrome, die mit einem erhöhtem Risiko für benigne und maligne Veränderungen einhergehen.³

Die FAP ist eine obligate Präkanzerose. Sie wird autosomal-dominant vererbt.²⁶ In 25 % der Fälle handelt es sich um Neumutationen.²⁷ Die Wahrscheinlichkeit, dass die Adenome im Verlauf der Erkrankung entarten und sich zu Kolonkarzinomen entwickeln ist sehr hoch; dem liegt die Adenom-Karzinom-Sequenz zugrunde.^{28,29} Mehr als 70 % der an FAP leidenden Patienten, die sich einer prophylaktischen Kolektomie unterzogen hatten, entwickeln im Verlauf Adenome im Duodenum.³ Im Vergleich zum gesunden Teil der Bevölkerung haben diese Patienten ein relativ höheres Risiko an einem Duodenalkarzinom zu erkranken.³ Wenn man weiß, dass Adenome im Duodenum vorhanden sind, kann man auf das Vorhandensein von Polypen in weiteren distalen Teilen des Dünndarms schließen.^{30,31} In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die KE bei FAP-Patienten bessere Ergebnisse im Auffinden von Polypen in schlecht erreichbaren Darmabschnitten liefert als die Push-Enteroskopie.^{32,33} Auch im Vergleich zu bildgebenden Verfahren hat die KE bei der Erkennung von Polypen bessere Ergebnisse geliefert.³⁴

Beim PJS kommen häufig Polypen im Dünndarm vor. Bei den betroffenen Patienten liegt das Risiko Dünndarmkarzinome zu entwickeln bei 13 %.³⁵ Die KE dient in diesem Fall als diagnostische Methode zur Kontrolle und Vermeidung von Komplikationen wie z. B. einer GI-Blutung durch Polypenblutung.

Der diagnostische Ertrag der KE ist sowohl bei Patienten mit PJS als auch bei Patienten mit FAP höher als bei einer Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) oder mittels Dünndarmpassage (DDP).^{36,37} Dies gilt vor allem für kleinere Polypen. Die KE findet aufgrund der nicht vorhandenen Strahlenbelastung und des non-invasiven Untersuchungsablaufs eine hohe Akzeptanz bei den betroffenen Patienten.^{36,38,39}

1.4.6 Verdacht auf Dünndarntumore

3–6 % der Neoplasien des gesamten gastrointestinalen Traktes sind im Dünndarm lokalisiert und 1–3 % sind malignen Ursprungs.^{40–43} Es sind ca. 40 verschiedene Tumore im Dünndarm histologisch nachgewiesen.⁴⁴ Maligne Tumore kommen am häufigsten im Ileum und Duodenum vor.⁴⁵ Die Patienten können im Anfangsstadium asymptomatisch sein oder sich mit abdominellen Schmerzen, Obstipation oder Gewichtsverlust vorstellen. Benigne Tumore sind Lipome, Neurofibrome, Leiomyome und Pankreasheterotopien. Die häufigsten malignen Dünndarntumore sind Adenokarzinome (30–50 %), Karzinoide (25–30 %) und Lymphome (15–20 %).⁴¹ Die KE kann auch für die Suche nach Primärtumoren beim Vorliegen neuroendokriner Metastasen verwendet werden sowie für die Nachsorge und Rezidivkontrolle nach erfolgter Therapie maligner Dünndarntumore.

Vor Einführung der KE war es schwierig Dünndarntumore zu diagnostizieren, da die Sensitivität und Spezifität der radiologischen Untersuchungsmöglichkeiten unbefriedigend war.⁴⁶ Dies erklärt sich durch die enorme Länge des Dünndarms und die vielen Windungen, was beides eine Intervention schwierig macht. Die endoskopische Untersuchung beschränkt sich eher auf den proximalen Anteil des Dünndarms.⁴⁷ Mit der Push-Enteroskopie und der Koloskopie besteht die Möglichkeit, einen Bereich von mehr als 100 cm oberhalb des Treitz'schem Bandes visuell darzustellen.⁴⁸ Die Sensitivität der KE gegenüber der Push-Enteroskopie ist deutlich höher wenn es darum geht, Läsionen im Dünndarm darzustellen.⁴⁹ Daher ist bei der Diagnostik von Dünndarntumoren die KE zunächst zu bevorzugen. Die Push-Enteroskopie sollte erst bei weiterem Bedarf nach der KE erfolgen.

1.4.7 Chronische Diarrhoe und chronische Bauchschmerzen

Bei persistierenden Diarrhoen und Gewichtsverlust sowie bei auffälligen Laborbefunden (Anämie und Entzündungszeichen) sollte zunächst die Untersuchung einer Stuhlprobe und eine bidirektionale endoskopische Untersuchung mit möglicher Biopsie durchgeführt werden. Wenn diese diagnostischen Maßnahmen keine wegweisenden Befunde liefern, sollte eine KE in Betracht gezogen werden.²

Für Patienten, die ausschließlich unter Bauchschmerzen leiden, hat eine alleinige KE einen eher geringen diagnostischen Nutzen.^{50,51} Bei diesen Patienten sollte vor der KE eine ÖGD, eine Koloskopie und eine Sonographie oder ggf. eine radiologische Bildgebung erfolgen.³ Inflammations-Parameter, Durchfälle und Gewichtsverlust haben sich als wichtige zusätzliche Indikatoren für die Durchführung einer KE gezeigt.⁵²⁻⁵⁵

1.5 Kontraindikationen für eine Kapselendoskopie

1.5.1 Stenosen

Als wichtigste Kontraindikation für eine KE gelten Stenosen im Gastrointestinaltrakt, da sie zu einer Kapselretention führen können. Diese Gefahr sollte u. a. durch eine ausführliche Anamnese vor der Untersuchung ausgeschlossen werden. Besondere Vorsicht gilt bei Patienten mit bereits diagnostiziertem Verwachsungsbauch, mit Zustand nach ausgedehnten Abdominaleingriffen, mit Zustand nach Radiotherapie des Abdomens, mit bekanntem M. Crohn oder mit Symptomatik, die auf eine Stenose hindeutet.³ Diagnostische Hilfsmittel für den Ausschluss von Stenosen sind das Enteroklysm (MRT- oder Computertomographie(CT)-Enteroklysm) und die Sonographie des Abdomens.³

Zur Überprüfung der Darmpassage vor der KE hat sich eine Pilotkapsel, die sogenannte *Patency-Kapsel* (Einführung 2004 durch *Given Imaging Ltd.*, seit 2015 *Medtronic GmbH*) als wichtiges Hilfsmittel gezeigt. Sie hat dieselben Maße und Form wie die SB2 Kapsel, löst sich jedoch in wässriger Umgebung nach 40–100 Stunden auf.^{8,56} Über eine Radiofrequenz kann die Kapsel lokalisiert werden. Da sie röntgenopak ist, kann man sie auch radiologisch darstellen. So kann ein möglicher Durchgang für die Videokapsel trotz radiologisch nachgewiesener Stenosen und Strikturen überprüft werden. Wenn

also die Passage der *Patency*-Kapsel nicht gestört worden ist, kann aller Voraussicht nach anschließend auch die Videokapsel problemlos passieren.^{56–58}

1.5.2 Herzschrittmacher und implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Anwendung der KE bei Patienten mit Herzschrittmachern und implantierten Kardioverter-Defibrillatoren unbedenklich ist.^{59,60} Es gab keine gefährdenden Interaktionen zwischen der Videokapsel und den elektromedizinischen Implantaten.^{59,60}

1.5.3 Schluckstörungen

Eine Schluckstörung ist keine direkte Kontraindikation zur Durchführung der KE. Allerdings erhöht sich in diesem Fall die Wahrscheinlichkeit einer Aspiration der Kapsel. So sollte man bei Patienten mit bekannter Schluckstörung und auch generell bei Kindern ein Bonbon zum Test schlucken lassen. Wenn die Videokapsel vom Patienten nicht geschluckt werden kann, gibt es die Möglichkeit, sie endoskopisch in den Magen oder ins Duodenum einzubringen.⁶¹

1.6 Komplikationen einer Kapselendoskopie

Die wichtigste und am häufigsten auftretende Komplikation ist eine Retention der Kapsel im Dünndarm aufgrund einer Stenose. Laut Studien liegen die Retentionsraten zwischen 1,4 %⁶² und 1,9 %⁶³. Bei gesunden Patienten wurde bislang keine Retention beobachtet, wohingegen bei Patienten mit vermutetem M. Crohn eine Retentionsrate von 1,6 % und bei Patienten mit bekanntem M. Crohn eine Retentionsrate von 13 % beobachtet wurde.²¹ Bei einem bestehenden Verdacht auf eine Stenose liegt die Retentionsrate sogar bei 21 %.⁶⁴ Diese Studien beziehen sich jedoch größtenteils auf die Zeit vor der Einführung der *Patency*-Kapsel. So kann für die Zeit nach deren Einführung von geringeren Retentionsraten ausgegangen werden.

Sehr seltene, aber dokumentierte Komplikationen sind das Zerschneiden der Kapsel,⁶⁵ akute Dünndarmobstruktionen⁶⁶ und -perforationen.⁶⁷ Beim Nichterreichen des Kolons sollte Kontakt zum Patienten aufgenommen werden und das Ausscheiden der Kapsel erfragt werden. Falls das Ausscheiden der Kapsel vom Patienten nicht innerhalb von

ein bis zwei Wochen bemerkt wurde, sollte der Verbleib der Videokapsel mittels radiologischer Verfahren verifiziert werden.

1.7 Mithilfe der Kapselendoskopie darstellbare pathologische Befunde

1.7.1 Vaskuläre Läsionen

Die häufigsten darstellbaren Befunde bei Patienten mit Verdacht auf eine gastrointestinale Blutung sind vaskuläre Läsionen. Davon sind 50–60 % Angiektasien.⁶⁸ Sie sind stark variabel in ihrer Größe und können kleiner als ein Millimeter oder größer als ein Zentimeter sein (Abb. 7). Sie erscheinen deutlich rot und sind klar begrenzt.² Die Anzahl und Größe der Angiektasien, Schleimhautdefekte, die Einnahme von oralen Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern können wichtige Faktoren für eine mögliche Blutung sein (Abb. 8).



Abbildung 7: KE-Darstellung einer Angiektasie im Dünndarm (Quelle: Eigene Patienten Uni Frankfurt)



Abbildung 8: KE-Darstellung einer Blutung im Dünndarm (Quelle: Eigene Patienten Uni Frankfurt)

1.7.2 Ulzerationen

Ulzerationen (Abb. 9) im Dünndarm können durch viele Krankheiten verursacht sein.⁶⁹ Die relevantesten Ursachen für Ulzerationen sind M. Crohn, Schädigung der Darmschleimhaut durch nicht-steroidale Antirheumatika oder vorausgegangene Radiotherapie.⁷⁰ Auch submuköse Tumoren können Ulzerationen der Schleimhaut verursachen (Abb. 10). Bei malignen Tumoren können die Ulzerationen diffus vorkommen.² Größere ulzerierte Divertikel können ebenfalls der Grund für eine Blutung sein.²



Abbildung 9: KE-Darstellung einer Ulzeration im Dünndarm (Quelle: Eigene Patienten Uni Frankfurt)

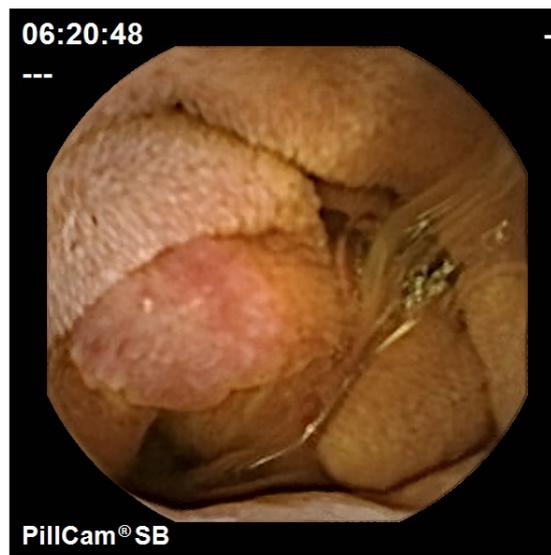


Abbildung 10: KE-Darstellung eines Tumors im Dünndarm (Quelle: Eigene Patienten Uni Frankfurt)

1.7.3 Zottenatrophie

Der Befund einer Zottenatrophie kann ein Hinweis auf eine Sprue sein, kann aber auch im Rahmen von Infektionen oder einer Autoimmunerteropathie beobachtet werden. Bei einer Sprue können zusätzlich noch Fissuren, ein muschelartiges Faltenrelief, ein

Mosaikmuster der Schleimhaut und auch eine Reduktion der Kerkring'schen Falten auftreten.⁷¹ In einem fortgeschrittenen Stadium können rötliche Erosionen vorkommen, die in einer KE durch *SBI* markiert werden können.

1.7.4 Polypen

Mittels KE des Dünndarms können Polypen lokalisiert und diagnostiziert werden (Abb. 11). Bei vermehrtem Aufkommen von Polypen spricht man von einer Polyposis. Dies kann Hinweis auf ein Polyposis-Syndrom sein. Hier sind vor allem die bereits in Kapitel 1.4.5 geschilderten Erkrankungen FAP und PJS zu nennen. Bei diesen Patienten besteht ein erhöhtes Risiko, dass Adenome im Darm durch Mutation zu Karzinomen werden.^{72,73} Tumore können sich sowohl als submuköse Raumforderung als auch als diffuse Schleimhautinfiltration darstellen. Sollten die Polypen Blutungszeichen aufweisen, werden sie durch *SBI* markiert.

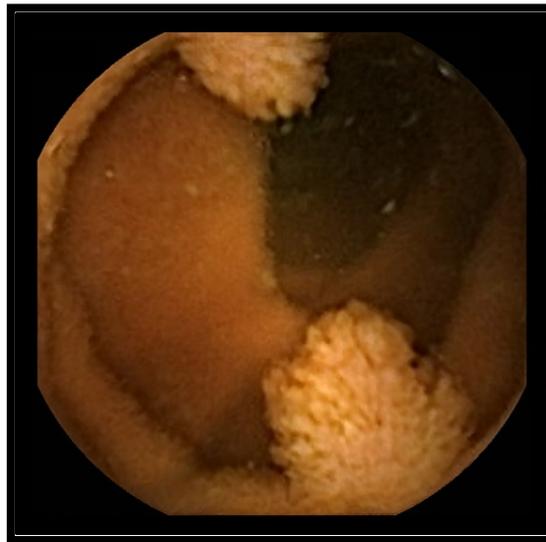


Abbildung 11: KE-Darstellung von Polypen im Dünndarm (Quelle: Eigene Patienten Uni Frankfurt)

1.7.5 Erosionen

Das Vorkommen kleiner, vereinzelter Erosionen (Abb. 12) ist auch bei gesunden Patienten möglich und kann mittels KE und *SBI* diagnostiziert werden.⁷⁴ Die Diagnose wird häufig als Zufallsbefund gestellt. Kleine Erosionen kommen nicht als Ursache für eine

größere GI-Blutung in Frage und ziehen daher keine therapeutische Konsequenz nach sich.



Abbildung 12: KE-Darstellung von Erosionen und Erythem im Dünndarm (Quelle: Eigene Patienten Uni Frankfurt)

Auch in anderen Organen wie Ösophagus, Magen oder Kolon können mittels KE mit *SBI* Pathologien festgestellt werden.⁷⁵⁻⁷⁷ Hier ist sie jedoch kein Goldstandard und daher nicht Gegenstand dieser Arbeit.

1.8 Diagnostische Ausbeute der Kapselendoskopie im Vergleich zu anderen Verfahren

Durch die KE kann eine sichere oder potentielle Blutungsquelle im Dünndarm wesentlich häufiger erkannt werden als durch die herkömmlichen Methoden der Push-Enteroskopie, der radiographischen Kontrastmitteldarstellung des Dünndarms oder durch eine CT/CT-Angiographie. Der diagnostische Ertrag beträgt für die KE im Vergleich zur Push-Enteroskopie 63 % gegenüber 28 %, für klinisch signifikante Befunde 56 % gegenüber 26 %.⁷⁸ Die diagnostische Ausbeute der KE im Vergleich zur radiologischen Kontrastmitteldarstellung des Dünndarms mit Barium beträgt 67 % gegenüber 8 %, für klinisch signifikante Befunde 42 % gegenüber 6 %.⁷⁸ Beim Vergleich der KE mit einer beidseitigen Doppelballon-Enteroskopie (DBE) bei Verdacht auf eine mittlere intestinale Blutung zeigen sich gleich hohe Nachweisgenauigkeiten.⁷⁹ Beim Durchfüh-

ren der DBE auf nur einem Zugangsweg (oral oder anal) zeigen sich sogar bessere Werte für den diagnostischen Ertrag der KE.⁷⁹ Beim Vergleich der KE mit der intraoperativen Enteroskopie ergab sich eine Ähnlichkeit im diagnostischen Ertrag mit einer Sensitivität von 95 % und einer Spezifität von 75 %.⁸⁰ Die Anwendung der KE führt also zu guten und aussagekräftigen diagnostischen Erfolgen.

1.9 Ziel der Arbeit

In mehreren voneinander unabhängigen Studien von Buscaglia *et al.*⁸¹, Liangpunsakul *et al.*⁸², D'Halluin *et al.*⁸³ und Signorelli *et al.*⁸⁴ wurde das Vorgängermodell M2A der Videokapsel *PillCam*® SB2 (beide *Given Imaging Ltd.*, seit 2015 *Medtronic GmbH*) mit der dazugehörigen Vorläufer-*SBI-Software* untersucht. In diesen Studien lag die Sensitivität von *SBI* zum Erkennen von Läsionen zwischen 25 % und 56 %, also < 60 %.⁸¹⁻⁸³ Eine hohe Sensitivität zeigte *SBI* vor allem beim Erkennen aktiver Blutungen mit Werten zwischen 58 % und 83 %.⁸¹⁻⁸³

Im Folgenden wird der *SBI-Modus* der *RAPID*® *Reader 6 Software* der *PillCam*® SB2 evaluiert. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Anzahl der roten Markierungen gelegt und die Ergebnisse mit den von einem erfahrenen Arzt gestellten Diagnosen verglichen. Die Fragestellung ist, inwieweit diese Version in den klinischen Alltag eingebunden werden könnte und in der Lage ist, die Befundung kapselendoskopischer Aufnahmen zu erleichtern.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Effektivität der *SBI-Software* zu analysieren. Zudem sollen die Sensitivität und die Spezifität der *SBI-Software* evaluiert werden.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv und Auswahl der Kapselendoskopie-Aufnahmen

Im Zeitraum von Juni 2008 bis März 2013 sind in der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums der Goethe-Universität Frankfurt am Main 204 Patienten mit der *PillCam*[®] SB2 untersucht worden. Die Untersuchungen wurden aufgrund verschiedener Indikationsstellungen durchgeführt. Die Auswahl der Aufnahmen erfolgte retrospektiv. Einbezogen wurden nur Aufnahmen, die eine vollständige Darstellung des Dünndarms vom *Pylorus* bis zur Ileozäkalklappe aufwiesen. Fünf der KE-Aufnahmen mussten daher wegen einer Kapselretention oder schlechter Darmvorbereitung ausgeschlossen werden. Bei einer schlechten Vorbereitung des Darms kann die Videokapsel keine klaren Aufnahmen machen und ein Erkennen von Blut und anatomischen Strukturen ist dann nicht möglich. Von den 204 mit der *PillCam*[®] SB2 durchgeführten Videos konnten also 199 Videos für die Studie verwendet werden.

2.2 Durchführung der Kapselendoskopie

Die Patienten hatten in nahezu allen Fällen eine 12-stündige Nüchternphase, meist über Nacht, vor der Untersuchung eingehalten. Da ein leerer Darm zur verbesserten Sicht für die Kamera und damit zur besseren Diagnostik⁸⁵ führt, wurde zudem ein Laxantium (*Moviprep*[®], Norgine GmbH, Deutschland) verordnet. Dieses war am Vorabend der Untersuchung (1000 ml) sowie am Morgen vor der Untersuchung (1000 ml) einzunehmen. Daran anschließend erfolgte nach einem Abstand von mindestens 30 Minuten die Kapseleinnahme. Die Patienten schluckten die *PillCam*[®] SB2 mit einem Glas Wasser. Diesem wurden zusätzlich 80 mg *Simeticon* (*EndoParactol*[®], Temmler Pharma, Deutschland) zur Reduktion der Blasenbildung hinzugefügt.⁸⁶ Die Patienten bekamen acht Sensoren am Oberkörper befestigt (Abb. 13), welche durch Funkfrequenzsignale die Lage der Kapsel im Körper detektieren und später auf einem Bildschirm anzeigen konnten (Abb. 2). Auf dem Weg durch den Verdauungstrakt wurden

die Bilder drahtlos auf den *PillCam® Recorder* (Abb. 3) übertragen, den die Patienten in einer Tasche bei sich tragen.

Der sichere Austritt der Kapsel aus dem Magen wurde mit einem *Real-Time Viewer* kontrolliert. Bei langem Verbleib der Kapsel im Magen musste diese durch endoskopische Positionierung ins Duodenum verlagert werden. Die Patienten durften während der ersten zwei Stunden nach Einnahme der Kapsel lediglich Wasser trinken und erst vier Stunden nach Einnahme der Kapsel Nahrung zu sich nehmen.

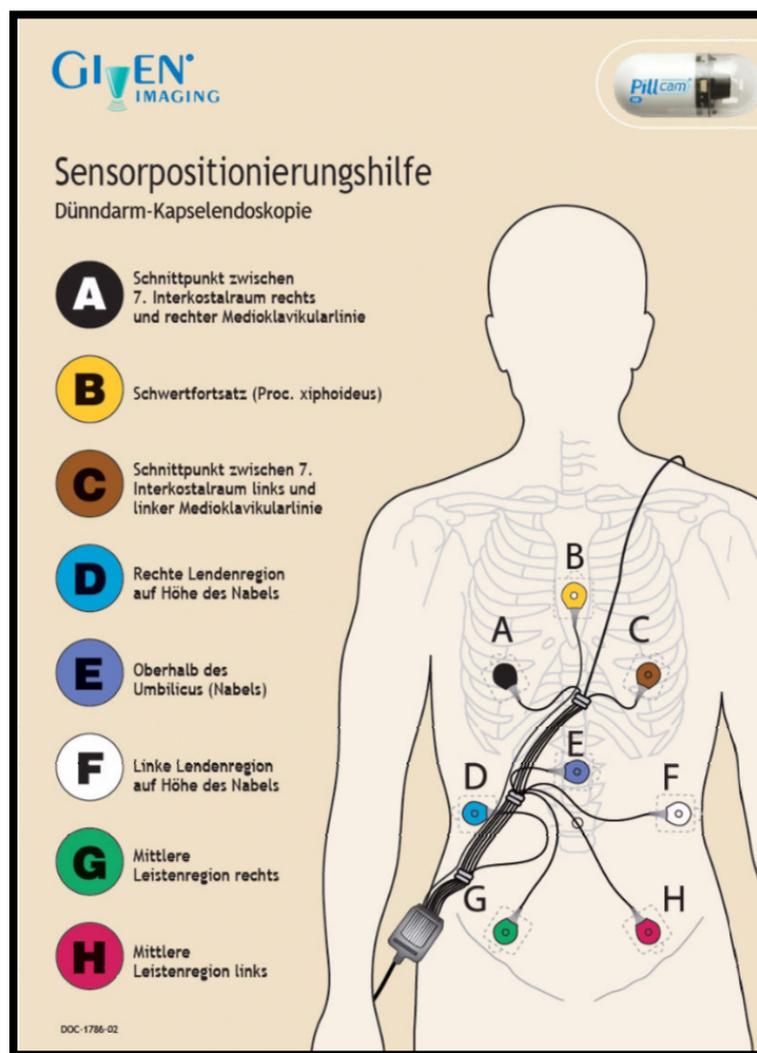


Abbildung 13: Sensorpositionierungshilfe für den Rekorder der *PillCam® SB2* Kapsel (Quelle: *Medtronic GmbH*)

2.3 Datenerhebung

Im Rahmen der Patientenbehandlung wurden die Untersuchungsergebnisse mit Hilfe der RAPID® *Reader 6 Software* ausgewertet. Die Aufnahmen wurden von erfahrenen Behandlern befundet, d. h. von Behandlern, die vorher bereits mindestens 100 kapselendoskopische Aufnahmen befundet hatten. Die Aufnahmen wurden mit einer (Standard-) Geschwindigkeit von 8–15 Bilder/Sekunde angesehen. Die auffälligen Befunde wurden in der RAPID® *Reader Software* und im Patientenverwaltungssystem ORBIS (Agfa *HealthCare* GmbH; Bonn, Deutschland) dokumentiert. Die Patienten wurden anschließend auf Basis der aus diesen Befunden resultierenden Diagnosen therapiert.

In den Jahren 2012/2013 wurden die KE-Aufnahmen im Rahmen dieser Dissertation von mir analysiert. Alle *SBI*-Markierungen der einzelnen KE-Videos wurden analysiert, in die Untersuchung einbezogen wurden jedoch nur Markierungen, die im Dünndarm lokalisiert waren. Die Anzahl der *SBI*-Markierungen wurde genau von 0–200 Markierungen gezählt. Gab es mehr als 200 Markierungen in einer Aufnahme, wurde das Ergebnis gleich 200 gesetzt. Gleichzeitig erfolgte die Kontrolle einer jeden *SBI*-Markierung auf das Erkennen von tatsächlichem Blut oder einer anderen Pathologie im Dünndarm. War Blut tatsächlich erkannt worden, erfolgte eine Einteilung in viel Blut und wenig Blut. Die Aufnahmen, in denen *SBI* nicht aktiv war, wurden daraufhin überprüft, ob dort tatsächlich keine Blutung stattgefunden hatte.

Des Weiteren wurde dokumentiert, ob *SBI* die vom Behandler als relevant eingeschätzten Diagnosen erkannt hatte. Folgende Läsionen und Befunde konnten durch *SBI* gefunden werden: Angiektasien, Ulzerationen, Polypen, Tumore, kleine Defekte und Blutklumpen. Die genaue Anzahl der gefundenen Defekte wurde festgehalten. Ebenfalls wurde die endgültige Diagnose der KE des Dünndarms sowie die therapeutische Konsequenz notiert, wie z. B. die Empfehlung zur Durchführung einer DBE.

Folgende Diagnosen konnten aufgrund dieser KE-Analyse endgültig gestellt werden: Angiektasien, Ulzerationen, Polypen, kleinere Defekte, M. Crohn und keine Dünndarmerkrankung. Bei einigen Aufnahmen war durch eine große Menge an Blut die Sicht derart eingeschränkt, dass keine sichere Diagnose gestellt werden konnte. Diese Auf-

nahmen wurden unter dem Punkt „nicht beurteilbar, DBE empfohlen“ zusammengefasst.

Alle Ergebnisse wurden anschließend nochmals von den erfahrenen Behandlern/Ärzten überprüft.

Die Leistungsstärke von *SBI* kann anhand der Übereinstimmung der Ergebnisse der *Software* mit den tatsächlichen Befunden des erfahrenen Behandlers gemessen werden.

Dokumentiert wurden folgende Sachverhalte:

- Behandler diagnostiziert einen Befund, während die *Software* nichts markiert hat.
- Die *Software* zeigt in einem Teil der Aufnahme einen richtigen Befund, in einem anderen Teil der Aufnahme einen falschen Befund.

Es wurde eine Datenbank von 199 Patienten angelegt und analysiert.

Neben den jeweiligen patientenbezogenen *SBI*-Markierungen wurden folgende Daten aus dem Patientenverwaltungssystem ORBIS entnommen und in einer Datenbank des Programms Microsoft Access 2010 notiert und später in Tabellen von Microsoft Excel 2010 umgewandelt:

- Geschlecht
- Alter
- Datum der Untersuchung
- Ausgewählte Laborparameter (Hämoglobinwert, Bilirubin, Gamma-Glutamyltransferase, C-reaktives Protein, Kreatinin, Mittleres Erythrozytenvolumen)
- Evtl. durchgeführte Bluttransfusionen
- Indikation zur KE (Einteilung siehe Tab. 1)
- Diagnose laut *SBI*
- Tatsächliche Diagnose

Tabelle 1: Einteilung der Indikationen zur KE.

Indikationen	
Mittlere GI-Blutung	
Eisenmangelanämie	
Abdominelle Schmerzen	
Raumforderung	Polyp Tumor
Andere	OP-Vorbereitung V. a. FAP V. a. Divertikulitis Neuroendokrino-logische Tumore Verlaufskontrollen histologisch gesicherter Metastasen
M. Crohn	vermutet/bekannt

2.4 Datenanalyse

Für die statistische Analyse wurde BiAS, Version 10.03, benutzt (epsilon-Verlag, Hochheim, Darmstadt, Germany). Mit dem Datensatz wurden „Receiver operated characteristics“ (ROC)-Kurven errechnet. Die „area under receiver operating characteristic“ (AUROC) wurde bestimmt und graphisch dargestellt. Die Toleranzgrenzen/Cut-Off für folgende Gruppen wurden gegeneinander aufgetragen: „tatsächliche Blutung (viel Blut und wenig Blut)“ gegen „keine Blutung“ und „beliebige Läsion oder beliebige Menge an Blut“ gegen „keine Läsion oder eine beliebige Menge an Blut“.

Zur Varianzanalyse wurde der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. So wurden die kontinuierlichen Variablen zwischen den Gruppen verglichen. Als Signifikanztest (post-hoc-test) diente der Conover-Iman Test. Die α -Fehler-Inflation/Alphafehler-Kumulierung wurde durch die Bonferroni-Holm-Prozedur korrigiert. Die Korrelation zwischen ordinalen und kontinuierlichen Daten wurde mittels Spearman-Rangkorrelation bestimmt. Eine statistische Signifikanz liegt bei einem p-Wert von $< 0,05$ vor.

Die vorliegende Arbeit (Geschäfts-Nr.: 61/13) wurde im März 2013 vom Ethikkomitee der Universitätsklinik Frankfurt am Main genehmigt und als retrospektive Studie durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und Untersuchungsindikationen

204 Patienten unterzogen sich im Zeitraum von Juni 2008 bis März 2013 in der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums der Goethe-Universität Frankfurt am Main einer KE des Dünndarms. Von diesen dabei entstandenen 204 Patientenvideos konnten 199 (97,5 %) für die Studie verwendet werden. Fünf der KE-Aufnahmen waren nicht verwendbar, drei davon mussten wegen Kapselretention und Nichterreichen des Zökums ausgeschlossen werden, die anderen beiden wegen schlechter Vorbereitung des Darms.

Die Patienten waren zwischen zwölf und 91 Jahren alt. Der Altersdurchschnitt aller Patienten betrug 58,4 Jahre ($SD \pm 18,8$). Die weiblichen Patienten waren durchschnittlich 58,1 Jahre alt ($SD \pm 20,9$), die männlichen 58,5 Jahre alt ($SD \pm 17,7$) (Tab. 2).

Tabelle 2: Demographische Verteilung des Patientenkollektivs mit Altersdurchschnitt, Standardabweichung, Median und Spannweite des Alters der Patienten.

Geschlecht	Patientenanzahl	Alter (in Jahren)	
		Mittelwert ($\pm SD$)	Median (Range)
Männlich	135 (67,8 %)	58,5 ($\pm 17,7$)	60,5 (12–88)
Weiblich	64 (32,2 %)	58,1 ($\pm 20,9$)	63,5 (17–91)
Gesamt	199 (100 %)	58,4 ($\pm 18,8$)	68 (12–91)

97 Patienten (48,7 %) wurden wegen Verdacht auf eine mittlere gastrointestinale Blutung untersucht, 50 Patienten (25,1 %) aufgrund einer Anämie. Weitere Indikationen waren abdominelle Schmerzen ($n= 19$; 9,5 %), bekannter oder vermuteter M. Crohn ($n= 10$; 5 %), Raumforderung oder Verdacht auf Polyp/Tumor ($n= 5$; 2,5 %) und andere ($n= 18$; 9 %) (Tab. 3).

Tabelle 3: Indikation zur KE und die Patientenzahl (Prozent) in absteigender Reihenfolge.

Indikation zur KE	Patientenzahl n (%)
Gesamt	199
Mittlere GI-Blutung	97 (48,7 %)
Eisenmangelanämie	50 (25,1 %)
Abdominelle Schmerzen	19 (9,5 %)
Andere	18 (9 %)
Vermuteter M. Crohn	9 (4,5 %)
Raumforderung (Polyp/Tumor)	5 (2,5 %)
Bekannter M. Crohn	1 (0,5 %)

Von den insgesamt 199 Patienten hatten 60 (30,2 %) einen Hämoglobinwert von < 8 g/dl und daher bereits vor der KE-Untersuchung Erythrozytenkonzentrate transfundiert bekommen. 40 dieser Patienten (20,1 %) waren aufgrund einer mittleren gastrointestinalen Blutung, 15 (7,5 %) wegen einer Eisenmangelanämie und fünf aufgrund anderer Indikationen untersucht worden (Tab. 4). Es gab keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Hämoglobinwertes und den *SBI*-Markierungen oder zwischen der Transfusionspflichtigkeit und den *SBI*-Markierungen ($p > 0,2$).

Tabelle 4: Patienten, die Erythrozytenkonzentrate erhalten haben, aufgeteilt nach KE-Indikation (Anzahl n und Prozent).

KE-Indikation	Transfundierte Patienten (Anzahl n und %)
Gesamt	60 (30,2 %)
Mittlere GI-Blutung	40 (20,1 %)
Eisenmangelanämie	15 (7,5 %)
Raumforderung (Polyp/Tumor)	2 (1 %)
Andere	3 (1,5 %)

3.2 Auswertung der Indikationen für eine Kapselendoskopie

Tabelle 5 zeigt die Mittelwerte der Anzahl an *SBI*-Markierungen bei den verschiedenen Indikationen. Bei Patienten, die aufgrund einer mittleren gastrointestinalen Blutung untersucht wurden, setzte *SBI* im Durchschnitt 65,7 Markierungen (*SD* +/-74,3) pro Aufnahme. Bei Patienten mit bekanntem M. Crohn zeigte die *SBI*-Funktion durchschnittlich 60 Markierungen (*SD* +/-0) an. Bei Verdacht auf eine Raumforderung (Polyp/Tumor) wurden durchschnittlich 26,4 Markierungen (*SD* +/-37) gesetzt. Bei Patienten, die aufgrund anderer Indikationen untersucht wurden, markierte *SBI* im Durchschnitt 23,1 (*SD* +/-36) auffällige Bilder. Weniger als 20 Bilder pro Aufnahme markierte *SBI* bei Patienten, die aufgrund einer Eisenmangelanämie, wegen abdomineller Schmerzen oder vermutetem M. Crohn untersucht wurden.

Vergleicht man die Indikation mittlere gastrointestinale Blutung mit den anderen Indikationen in Bezug auf die Mittelwerte der Anzahl an *SBI*-Markierungen zeigt sich, dass die Aufnahmen der Patienten, die aufgrund der Indikation mittlere gastrointestinale Blutung untersucht wurden, eine signifikant höhere Anzahl an *SBI*-Markierungen aufwiesen, als die anderer Indikationen ($p < 0,05$).

Tabelle 5: Mittelwerte mit Standardabweichung der Markierungen durch *SBI*, aufgeteilt nach den verschiedenen KE-Indikationen in absteigender Reihenfolge nach *SBI*-Markierungen.

Indikation	Anzahl der <i>SBI</i> -Markierungen pro Video (Mittelwert (+/- <i>SD</i>))
Mittlere GI-Blutung	65,7 (+/-74,29)
Bekannter M. Crohn	60 (+/-0)
Raumforderung (Polyp/Tumor)	26,4 (+/-36,95)
Anderer	23,1 (+/-35,99)
Abdominelle Schmerzen	18,9 (+/-25,32)
Eisenmangelanämie	18,2 (+/-36,34)
Vermuteter M. Crohn	12 (+/-13,58)

3.3 Befunde von SBI und Behandler im Vergleich

In 157 (78,9 %) von 199 Fällen haben die behandelnden Ärzte keine Anzeichen einer akuten oder einer stattgefundenen Blutung diagnostiziert. Durch SBI wurde dagegen bei 137 KE Aufnahmen (68,8 %) je mindestens eine Markierung, insgesamt durchschnittlich 18,4 (*SD* +/-17) Markierungen, gesetzt. In keinem dieser 137 Fälle war vom behandelnden Arzt eine aktive oder stattgehabte Blutung festgestellt worden.

Tabelle 6: Vergleich zwischen Anzahl der SBI-Markierungen und Beurteilung der Behandler. Die Einteilung erfolgt in viel, wenig und kein Blut. Die Anzahl der SBI-Markierungen werden als Mittelwerte +/-*SD* angegeben.

Anzahl n (%)	SBI aktiv	Anzahl der SBI-Markierungen (Mittelwert +/- <i>SD</i>)	Beurteilung der Behandler
29 (14,6 %)	Ja	46,7 (+/-11)	viel Blut
13 (6,5 %)	Ja	36,1 (+/-17,2)	wenig Blut
137 (68,8 %)	Ja	18,4 (+/-17)	keine aktive/stattgefundene Blutung
20 (10,1 %)	Nein	0	keine aktive/stattgefundene Blutung

Bei der Inspektion der SBI-Markierungen durch den behandelnden Arzt fand dieser in 13 Patientenaufnahmen (6,5 %) wenig Blut. Diese Aufnahmen wiesen im Durchschnitt 36,1 (*SD* +/-17,2) SBI-Markierungen auf. In 29 Aufnahmen (14,6 %) wurde durch die Behandler viel Blut festgestellt. Hier hatte SBI im Durchschnitt 46,7 (*SD* +/-11) Markierungen pro Aufnahme gesetzt. In 20 Aufnahmen (10,1 %) setzte SBI keine Markierung (Tab. 6). In einer dieser Aufnahmen ohne Markierung wurde eine kleine Angiektasie und in zwei dieser Aufnahmen wurden kleinere Läsionen vom befundenden Arzt entdeckt, die folglich nicht durch SBI erkannt worden waren. Zwei dieser Patienten waren aufgrund des Verdachts auf eine mittlere gastrointestinale Blutung und ein Patient bei Eisenmangelanämie untersucht worden. Diese drei detektierten Befunde waren derart klein, so dass sie nicht als potentielle Blutungsquelle in Betracht gezogen wurden.

Tabelle 7: Sensitivität und Spezifität von *SBI* bei der Erkennung von aktiven Dünndarmblutungen (KI= Konfidenzintervall, NPV= negativ prädiktiver Wert; PPV= positiv prädiktiver Wert).

		<i>SBI</i>	
		Aktiv	Nicht aktiv
Behandler	Positiv	42	0
	Negativ	137	20
Sensitivität 95 %-KI		100 % [91,6–100 %]	
Spezifität 95 %-KI		12,7 % [8–19 %]	
NPV 95 %-KI		87,2 % [81–92 %]	
PPV 95 %-KI		0 % [0–8,4 %]	

Für *SBI* wurde so eine Sensitivität von 100 % (95 %-KI: [91,6–100 %]), eine Spezifität von 12,7 % (95 %-KI: [8–19 %]), ein negativ prädiktiver Wert (NPV) von 87,2 % (95 %-KI: [81–92 %]) und ein positiv prädiktiver Wert (PPV) von 0 % (95 %-KI: [0–8,4 %]) bestimmt (Tab. 7).

3.3.1 Sensitivität/Spezifität und ROC-Analyse des *SBI*

Im Rahmen der Analyse von Sensitivität und Spezifität des *SBI*-Algorithmus zur Entdeckung von viel bzw. wenig Blut wurde eine *ROC*-Analyse erstellt. Ziel war es, eine Vorhersage treffen zu können, ob *SBI* tatsächliches Blut in den Markierungen anzeigt. Der optimale Grenzwert für eine erkannte Blutung wurde für 51 *SBI*-Markierungen errechnet. Patienten, deren Aufnahmen weniger als 51 Markierungen aufwiesen, wurden in die Gruppe „Keine Blutung“ eingestuft. Patienten mit 51 und mehr Markierungen wurden in die „wahre Blutung“-Gruppe eingeordnet. Es zeigte sich, dass bei dieser Toleranzgrenze 15,3 % der Aufnahmen falsch eingestuft worden waren. Die Summe der falsch positiven und falsch negativen Fälle war dabei zusammengefasst worden. Die *AUROC* wurde errechnet mit 0,91 (95 %-Konfidenzintervall [0,86; 0,96]). Bei einer Toleranzgrenze von 51 *SBI*-Markierungen pro Aufnahme, ergab sich eine Sensitivität von 79,1 % (95 %-KI: [64–90 %]) mit einer Spezifität von 90,4 % (95 %-KI: [84,6–94,5 %]), PPV: 69,4 % (95 %-KI: [54,6–81,8 %]), NPV: 94 % (95 %-KI: [88,9–97,2 %]). Die *ROC* Analyse ist in Abbildung 14 dargestellt.

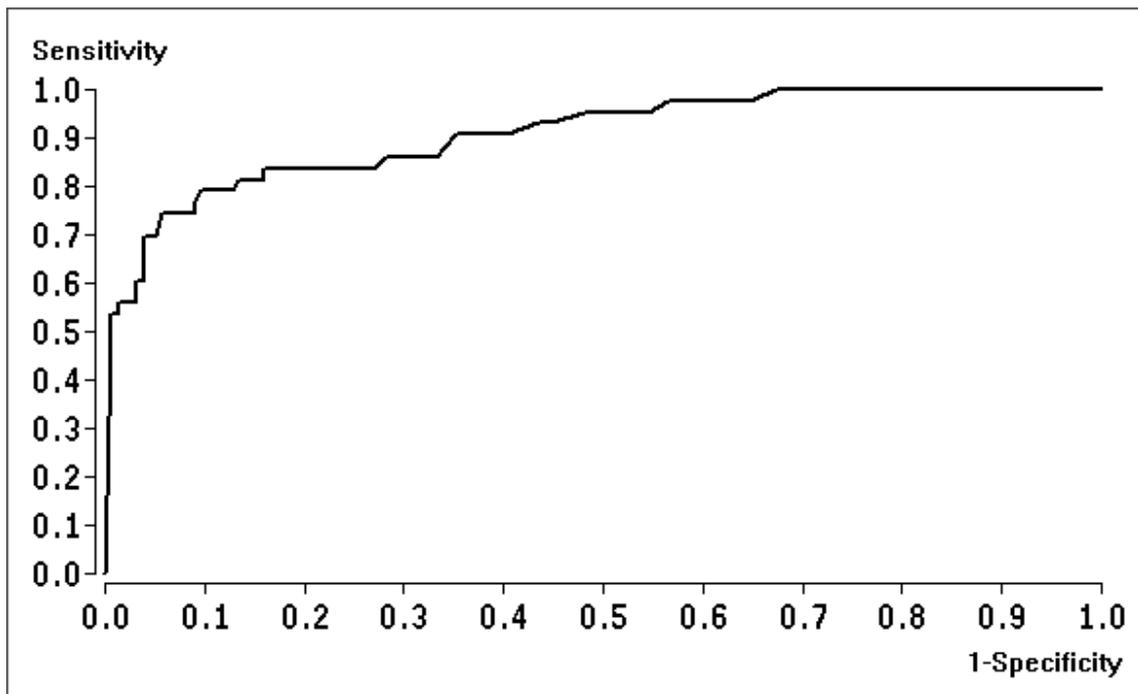


Abbildung 14: ROC-Kurve für die Anzahl von positiven Markierungen in einer KE Untersuchung des Dünndarms. Die optimale Toleranzgrenze ist für 51 Markierungen bestimmt worden. Die AUROC wurde bestimmt für 0,91 (95 %-Konfidenzintervall [0,86; 0,96]).

In einer weiteren ROC-Analyse wurde der SBI-Algorithmus für die Entdeckung jeder relevanten Läsion und kleinerer Mengen Blut evaluiert. Es wurde ermittelt, dass der optimale Grenzwert bei 31 SBI-Markierungen liegt, d. h. Patienten, deren Aufnahmen weniger als 31 Markierungen in der KE-Aufnahme zeigen, wurden in die Gruppe „keine Blutung und keine relevante Läsion“ eingeordnet. In diesem festgelegten Toleranzbereich von 31 Markierungen waren 19,8 % der Patienten falsch eingestuft (= falsch positive + falsch negative Fälle) worden. Die AUROC wurde errechnet mit 0,86 (95 %-Konfidenz Intervall [0,80; 0,92]) (Abb. 15).

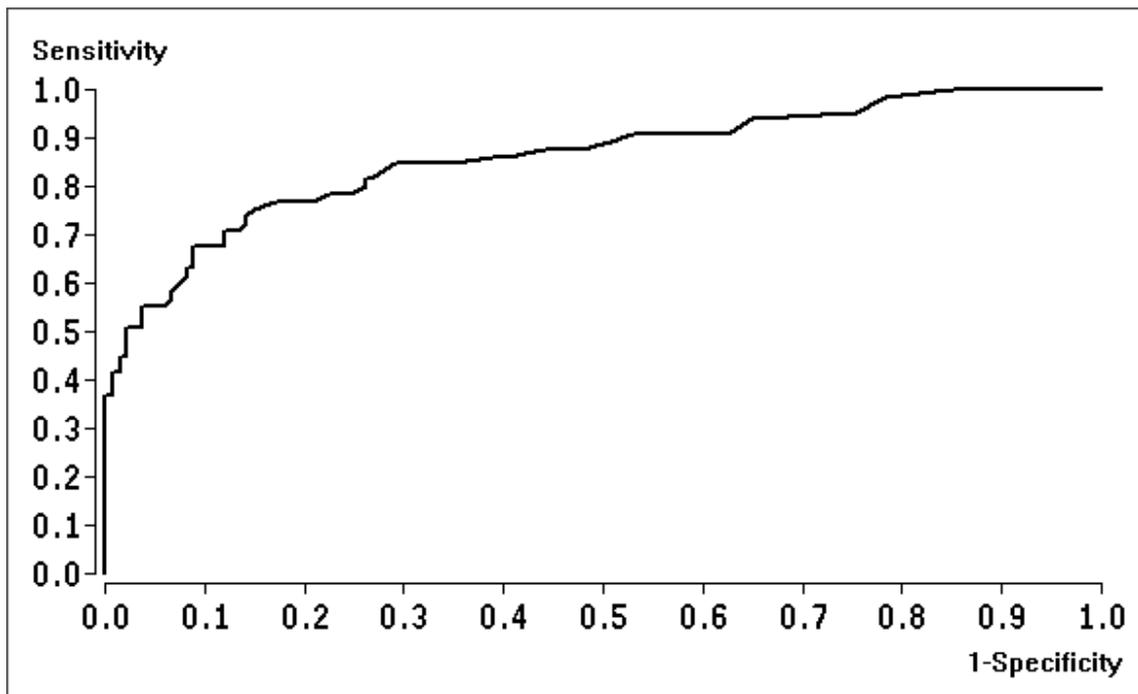


Abbildung 15: ROC-Kurve für die Anzahl von positiven Markierungen in einer KE Untersuchung des Dünndarms. Die optimale Toleranzgrenze ist für 31 Markierungen bestimmt worden. Die AUROC wurde bestimmt für 0,86 (95 %-Konfidenzintervall [0,80; 0,92]).

3.3.2 Definitive Diagnosen der Patienten

Die SBI-Markierungen wurden sowohl mit den Indikationen (Tab. 3) als auch mit den dann von erfahrenen Behandlern gestellten Diagnosen verglichen (Tab. 8). 127 Untersuchungsergebnisse des Dünndarms (63,8 %) wurden von den behandelnden Ärzten als unauffällig bewertet. In 110 (55,3 %) dieser unauffälligen Untersuchungen hatte SBI durchschnittlich 24,7 ($SD \pm 34,3$) Markierungen pro Aufnahme gesetzt. 55,3 % der SBI Markierungen sind demnach falsch-positiv markiert worden. Nur in 17 (8,5 %) der von den Ärzten als unauffällig bewerteten Aufnahmen wurden auch durch SBI keine Markierungen gesetzt. In vier KE-Untersuchungen wurde vom befundenden Arzt die Diagnose eines kleinen Defekts gestellt. Durchschnittlich wiesen diese vier Aufnahmen 93 ($SD \pm 65,5$) SBI-Markierungen auf. Die in dieser Studie mittels KE-Untersuchung am häufigsten gestellte Diagnose ist die Angiektasie. Bei 23 Patienten (11,6 %) wurde sie als finale Diagnose gestellt. In den entsprechenden 23 Aufnahmen markierte SBI durchschnittlich 37,9 ($SD \pm 53,8$) Bilder pro Untersuchung.

Die am zweithäufigsten gestellte Diagnose war die Ulzeration. Sie wurde bei elf Patienten (5,5 %) mit durchschnittlich 53,9 (*SD* +/-60,7) *SBI*-Markierungen pro Aufnahme diagnostiziert. Bei acht Patienten (4 %) wurden Polypen festgestellt. Die durchschnittliche Anzahl der *SBI*-Markierungen betrug hier 63,1 (*SD* +/-86,8) pro Aufnahme.

Bei 19 Patienten (9,5 %) konnte als finale Diagnose lediglich eine bestehende aktive Blutung festgestellt werden. Aufgrund der großen Menge an Blut war es nicht möglich, die Blutungsursache zu diagnostizieren. Als weiterführende Diagnostik wurde hier eine DBE-Empfehlung ausgesprochen. Durchschnittlich wiesen diese Patienten 174,1 (*SD* +/-57,1) *SBI*-Markierungen pro Aufnahme auf. Bei 15 dieser 19 Aufnahmen waren 200 (und mehr) *SBI*-Markierungen gesetzt worden, vier wiesen weniger als 80 *SBI*-Markierungen auf.

Tabelle 8: Gegenüberstellung von *SBI*-Aktivität und finalen Diagnosen der Behandler (Anzahl n, Mittelwert +/-*SD*, Median, Range).

Finale Diagnose der Behandler	<i>SBI</i> aktiv geworden	Anzahl (n)	Anzahl der <i>SBI</i> -Markierungen	
			Mittelwert (+/- <i>SD</i>)	Median (Range)
Aktive Blutung, keine Läsion entdeckt	Ja	19	174,1 (+/-57,1)	200 (10–200)
Dünndarm unauffällig	Ja	110	24,7 (+/-34,3)	12 (1–200)
Dünndarm unauffällig	Nein	17	-	-
Kleiner Defekt	Ja	4	93 (+/-65,5)	73 (30–200)
Kleiner Defekt	Nein	2	-	-
Angiektasie	Ja	23	37,9 (+/-53,8)	16 (2–200)
Angiektasie	Nein	1	-	-
Ulzeration	Ja	11	53,9 (+/-60,7)	45 (1–200)
Polyp	Ja	8	63,1 (+/-86,8)	19 (1–200)
Andere	Ja	4	-	-

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

SBI zeigt hervorragende Ergebnisse im Erkennen aktiver Blutungen, jedoch mit einer sehr geringen Spezifität. Eine zusätzliche Beurteilung der KE-Aufnahme durch einen erfahrenen Behandler ist bei jeder Aufnahme notwendig, um nicht-blutende Läsionen zu entdecken bzw. die Lokalisation einer blutenden Läsion genauer zu bestimmen. Dennoch kann gesagt werden, dass mit der Unterstützung von *SBI* im Klinikalltag relevante Entscheidungen schneller getroffen werden können, insbesondere über das weitere diagnostische bzw. therapeutische Vorgehen beim Patienten.

4.2 Diskussion der Methoden

Ein gut präparierter Darm ist für die klare Sicht bei der KE von großer Wichtigkeit. Wir haben den Patienten jeweils am Vorabend und am Morgen der Untersuchung ein Laxantium (Moviprep®, Norgine GmbH, Deutschland) verabreicht. Dieses vorherige Abführen ist unabdingbar und führt zur Verbesserung der Sicht für die Kamera und damit zu einer verbesserten Diagnostik.⁸⁵ Die Studien über die M2A-Kapsel von Buscaglia *et al.*⁸¹ und Liangpunsakul *et al.*⁸² waren ohne eine entsprechende Präparation des Darmes durchgeführt worden. Die Patienten hielten lediglich eine Nahrungskarenz von ca. acht Stunden ein. Dieser Unterschied im Behandlungsprotokoll hat sicherlich dazu beigetragen, dass *SBI* die Markierungen in der vorliegenden Studie treffsicherer setzen konnte. Der Zusammenhang zwischen Darmvorbereitung und Sensitivität von *SBI* wurde in einer experimentellen Studie von Park *et al.*⁸⁷ untersucht. In einem Darmmodell wurde die Erkennung roter Punkte durch *SBI* in Abhängigkeit von der Hintergrundfarbe und der Geschwindigkeit, mit der sich die Kapsel durch das Modell bewegte, evaluiert. Es zeigte sich, dass die meisten Markierungen bei sehr blass magenta, eisenoxidrot und bei gelb (in dieser Reihenfolge) gesetzt wurden. Die wenigsten Markierungen gab es bei dunkelbraunem und blass gelbem Hintergrund. Für die Hintergründe blass gelb, gelb, blass magenta und eisenoxidrot zeigte sich eine Verschlechte-

derung der Erkennung roter Punkte mit steigender Geschwindigkeit (langsame Geschwindigkeit: 0,5 cm/s, schnelle Geschwindigkeit: 1–2 cm/s). Bei einem Hintergrund in den Farben hellgrau, pink und dunkelbraun zeigte sich keine signifikante Differenz bei verschiedenen Geschwindigkeiten.⁸⁷ Zusammenfassend konnte also gezeigt werden, dass die Sensitivität sowohl von der Hintergrundfarbe, also der Darmvorbereitung, sowie der Kapselgeschwindigkeit signifikant abhängig ist.

In einigen Aufnahmen zeigte sich eine Blasenbildung im Dünndarm, obwohl die Patienten vor der Untersuchung Simeticon zu sich nehmen mussten. Luftblasen können das Licht der Kapsel reflektieren und so zur Aktivierung von *SBI* führen. Das könnte eine der Ursachen für die häufige Aktivität von *SBI* und damit für die falsch-positiven Markierungen sein. Zusätzlich verschlechtern Luftblasen die Sicht auf die Lumenwände und erschweren auch dem Behandler die genaue Inspektion.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

Das Videokapsel-Vorgängermodell M2A und die dazugehörige *Software* wurden bereits in mehreren Studien evaluiert. Die Ergebnisse waren nicht zufriedenstellend da heraus kam, dass diese KE-Untersuchungen im klinischen Alltag nur nach zusätzlichem zeitaufwändigem Durchsehen der Aufnahmen nutzbar waren.

Vor allem in der Studie von Buscaglia *et al.*⁸¹ zeigte sich ein eher unbefriedigendes Ergebnis für den klinischen Nutzen. Die *Software* lieferte keine sicheren Markierungen von Blutungsstellen. Es wurden 287 KE-Untersuchungen evaluiert. Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV für *SBI* lagen bei 56,4 %, 33,5 %, 24 % und 67,3 %. Für Läsionen mit aktiver Blutung lag die Sensitivität bei 58,3 % und PPV bei 70 %. Die höchste Sensitivität (64 %) und der höchste NPV (80,4 %) ließen sich bei der Patientengruppe, die sich aufgrund eines vermuteten M. Crohn einer KE unterzogen hatten, feststellen. Diese war auch die größte Indikationsgruppe mit 122 Patienten (42,5 %). Die Spezifität und der PPV waren insgesamt für alle Indikationen sehr niedrig. Der höchste Wert für die Spezifität lag bei 38,1 % bei Patienten, die aufgrund eines vermuteten M. Crohn untersucht worden waren. Der höchste PPV-Wert lag bei 27,6 % bei Patienten mit einer mittleren gastrointestinalen Blutung. Bei 34 von 287 Patienten wurde eine Läsion durch den behandelnden Arzt erkannt, jedoch nicht durch *SBI*.

Eine Studie von Liangpunsakul *et al.*⁸² evaluierte die Genauigkeit, mit der *SBI* Läsionen im Dünndarm entdeckt. Es handelte sich um eine Studie mit nur 24 Patienten. Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV lagen dabei jeweils bei 25,7 %, 85 %, 90 % und 17,3 %. Betrachtet man lediglich die Diagnose „aktive Blutung“ so zeigte *SBI* eine Sensitivität von 81,2 % und der PPV lag bei 81,3 %. Drei aktiv blutende Läsionen wurden nicht durch *SBI* erkannt: zwei jejunale arterio-venöse Malformationen (AVM) und eine jejunale Ulzeration. Bei nicht-blutenden AVM betrug die Sensitivität 12,7 % und die PPV 66,7 %. Die Sensitivität, nicht-blutende Ulzerationen zu entdecken, war niedrig, sie lag bei 38,9 %.

Eine weitere Studie, durchgeführt von Signorelli *et al.*⁸⁴, mit einem kleinen Patientenkollektiv von 95 Patienten, wobei nur bei 89 Patienten die Aufnahmen vollständig waren, evaluierte ebenfalls die Sensitivität und Spezifität von *SBI*. Insgesamt wurden 209 Läsionen („red spots“) durch Ärzte und lediglich 54 Läsionen durch *SBI* erkannt. Dies entspricht einer Sensitivität von 25,8 % bei der Erkennung von Läsionen. Betrachtet man die Gesamtheit aller Aufnahmen dieser Studie, so hatte *SBI* in 39 von 95 Untersuchungen keine Läsionen entdeckt, während der Arzt mindestens eine Läsion entdeckt hatte. Dies entspricht einer Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Genauigkeit des *SBI* von 40,9 %, 70,7 %, 69,2 %, 42,6 % und 58,9 %. Bei der Entdeckung von Blut lag die Sensitivität bei 60,9 % und bei der Entdeckung von AVM bei 25,8 %.

In der Studie von D'Halluin *et al.*⁸³ wurden 156 Aufnahmen in sieben verschiedenen Zentren untersucht. 83 Aufnahmen zeigten keine Anzeichen einer Blutung. Die Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV betrug 45 %, 72 %, 52 % und 67 %. Für das Erkennen von Blut im Lumen lagen die höchsten Werte der Sensitivität, der Spezifität, des PPV und des NPV bei 83 %, 66 %, 23 %, 97 %. Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität verschlechterten sich um bis zu 50 % bei der Betrachtung in Bezug auf potentielle Blutung, rote Läsionen und AVM. Außerdem markierte *SBI* zwar einige elementare Läsionen, übersah dafür aber andere.

Fasst man die Ergebnisse aller oben genannten Studien zusammen, lag die Sensitivität, mit der *SBI* alle Läsionen erkannte durchschnittlich bei 38 % und die Sensitivität aktive Blutungen zu erkennen durchschnittlich bei 71 %. Insgesamt konnte man die *Software* auf Basis dieser Ergebnisse für den klinischen Alltag nur schlecht empfehlen, da es

notwendig war, dass ein Arzt die gesamte Aufnahme zusätzlich nochmals sorgfältig und zeitaufwändig überprüfte. Auch die Diagnosen wurden nicht mit Hilfe der *SBI*-Funktion gestellt.

Mit der neuen Kapsel *PillCam*[®] SB2 wurde die überarbeitete Auswertungssoftware *RAPID*[®] *Reader 6* mitgeliefert. Bei dieser stellten wir in der vorliegenden Studie für *SBI* eine hohe Sensitivität von 100 % allerdings mit einer niedrigen Spezifität von nur 13 % fest. Der NPV lag bei 87,2 % und der PPV bei 0 %. Vor allem die Sensitivität der *SBI*-Funktion hat sich demnach im Vergleich zum Vorgängermodell in den oben erwähnten Studien deutlich verbessert.

Von den 199 in dieser Studie untersuchten Aufnahmen gab es in 179 (89,9 %) mindestens eine *SBI*-Markierung. Die Behandler stellten allerdings in 137 (68,8 %) dieser markierten Aufnahmen weder eine stattgefundene Blutung noch eine Läsion fest. Diese 137 falsch-positiv markierten Aufnahmen mit der daraus resultierenden niedrigen Spezifität, bedeuten für den Klinikalltag ebenso viel Aufwand bei der Auswertung der KE-Aufnahmen, wie eine niedrige Sensitivität.

In drei von 20 Aufnahmen, bei denen *SBI* nicht aktiv war, wurden von den Behandlern kleine Läsionen entdeckt. Es handelte sich um Hämatinfetzen, eine kleine Angiektasie und eine erosive Veränderung ohne Blutungszeichen. Diese Befunde sind jedoch so klein, dass sie als Ursache für eine größere Blutung im Dünndarm ausgeschlossen werden konnten. Aus diesem Grund wurden diese drei Untersuchungen in der Statistik nicht als falsch-negativ aufgeführt.

Es hat sich gezeigt, dass bei den Aufnahmen ohne Markierung eine aktive Dünndarmblutung nahezu sicher ausgeschlossen werden kann. Das bedeutet, der neue *SBI*-Modus hat einen hohen negativ prädiktiven Wert für Dünndarmblutungen, sowohl für große als auch für kleine Blutungen. Dieser Wert spielt eine wichtige Rolle bei der Entscheidung, ob der Patient im Falle eines *SBI*-Untersuchungsergebnisses ohne Markierung aus dem Krankenhaus entlassen werden kann. Diese Entscheidung über die Entlassung des Patienten aus der Klinik könnte bei einem negativen Untersuchungsergebnis innerhalb kürzester Zeit erfolgen. Wenn es jedoch zu einer Markierung durch *SBI* gekommen ist, muss eine ausführliche Analyse der gesamten Aufnahme durch einen

erfahrenen Behandler erfolgen. Der Patient verbleibt in diesem Fall weiterhin in der Klinik.

Wir haben im Rahmen dieser Studie einen Grenzwert für große (51 *SBI*-Markierungen) und für kleinere (31 *SBI*-Markierungen) Blutungen bestimmt. Ab 31 *SBI*-Markierungen pro Aufnahme kann von einer kleinen, aber relevanten blutenden Läsion ausgegangen werden. In Aufnahmen mit 51 *SBI*-Markierungen und mehr ist eine große Blutung sehr wahrscheinlich. Diese Werte können bei der Entscheidung über die Notwendigkeit einer schnellen Intervention zu Hilfe genommen werden.

In 19 (9,5 %) von 199 KEs wurde eine aktive Blutung mit Hilfe von *SBI* durch einen Behandler zwar festgestellt, aufgrund der Stärke dieser Blutungen und der damit einhergehenden eingeschränkten Sicht war eine exakte Diagnose jedoch in keinem dieser Fälle möglich. In allen 19 Fällen wurde eine Intervention mittels DBE empfohlen. In 15 Aufnahmen (7,5 %) wurden mindestens 200 *SBI*-Markierungen, in einer 157 Markierungen und in drei unter 100 Markierungen gezählt. Wenn *SBI* derart viele Markierungen gesetzt hat, ist eine zeitnahe Befundung der Aufnahme durch einen Arzt dringend notwendig.

In 14 (7 %) weiteren Videos mit weniger starker Blutung konnten die Behandler eine ungefähre Lokalisation der Blutungsquelle festlegen. Dies ist für die Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen (obere vs. untere DBE) von enormer Wichtigkeit.

Die Diagnose „kleine Defekte“ wurde vier Mal (2 %) gestellt. Sowohl *SBI*, als auch der Behandler erkannten kleine Mengen an Blut. *SBI* markierte hier durchschnittlich 66 Stellen pro Aufnahme. Die Sicht war hier nicht wie bei großen aktiven Blutungen beeinträchtigt und daher ließen sich diese Aufnahmen gut kontrollieren und interpretieren. Es wurden unter anderem kleine erosive Veränderungen, eine kleine Sickerblutung aus einer Schleimhautläsion und multiple, punktförmige mukosale Einblutungen erkannt. Diese Arten von Läsionen können demnach gut von *SBI* erkannt werden. Der *SBI*-Modus bietet hier dem behandelnden Arzt eine gute Unterstützung für eine finale Diagnosestellung.

In 23 Aufnahmen (11,5 %) wurden Angiektasien festgestellt. *SBI* markierte hier durchschnittlich 37,9 Stellen pro Aufnahme, durch den Behandler wurden jedoch nur durch-

schnittlich 2,8 Angiektasien pro Aufnahme gefunden. Die final gestellten Diagnosen waren hier kleine Mukosaläsionen, Angiektasien und Angiektasien mit Verdacht auf Angiodysplasie. Auch hier konnten die Läsionen aufgrund der nicht vorhandenen aktiven Blutung vom Behandler gut erkannt werden und die jeweilige Diagnose mit Hilfe von *SBI* final gestellt werden.

Es wurden acht Polypen (4 %) mit durchschnittlich 63 *SBI*-Markierungen pro Aufnahme diagnostiziert. Durchschnittlich konnten 3,7 Polypen pro Aufnahme festgestellt werden und auch hier war die geringe Menge an Blut entscheidend für die Sicht und damit für die Beurteilbarkeit der Aufnahme.

In elf Aufnahmen (5,5 %) wurden Ulzerationen diagnostiziert. Hier war *SBI* durchschnittlich 54 Mal pro Aufnahme aktiv. Der Behandler fand tatsächlich durchschnittlich 2,5 Ulzerationen pro Aufnahme. Es wurden fibrinbelegte und auch blutige Ulzerationen festgestellt, die als Blutungsquelle in Frage kamen, aber auch kleine Ulzerationen, die eher unwahrscheinlich für eine größere Blutung verantwortlich gewesen sind.

Insgesamt kann man sagen, dass *SBI* starke Blutungen immer entdeckt und vielfach markiert hat. Eine eindeutige Diagnose und Lokalisation der Blutungsquelle war in solchen Fällen aufgrund der dann vorliegenden großen Menge an Blut allerdings in keinem Fall möglich. Kleinere und nicht stark blutende Defekte wurde von *SBI* ebenfalls erkannt. Es war sogar möglich, die genaue Anzahl der Defekte mit einer relativ präzisen Lokalisation zu bestimmen. Anhand der Anzahl an *SBI*-Markierungen kann unmittelbar eine Einschätzung erfolgen, ob es sich um eine große und damit lebensbedrohliche Blutung handelt. Dies wäre bei mehr als 51 Markierungen zu vermuten. Bei weniger als 31 Markierungen kann man eher von einer weniger akuten Diagnose, z. B. einer Angiektasie oder Hämatinfetzen ausgehen und eine aktive Blutung ist eher unwahrscheinlich.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend zeigt der *SBI*-Modus der *PillCam*[®] SB2 für die Erkennung aktiver Dünndarmblutungen eine sehr gute Sensitivität mit geringer Spezifität. Er ermöglicht eine schnelle Abschätzung der Dringlichkeit für eine weitere Intervention. Bei Untersu-

chungen ohne jegliche *SBI*-Markierung kann eine aktive Blutung sicher ausgeschlossen werden. Wurden Markierungen gesetzt, ist nach wie vor die vollständige Kontrolle jeder KE-Aufnahme durch einen erfahrenen Arzt zwingend notwendig.

Die aktuell rasante Weiterentwicklung auf dem Gebiet derameratechnik sowie der zugehörigen *Software*, macht berechtigte Hoffnung auf zukünftig noch bessere Aufnahmen mit noch präziserem Erkennen von Blut.

Gespannt sein darf man auf die neuen Möglichkeiten und Daten der seit 2013 auf dem Markt zugelassenen Videokapsel *PillCam™ SB3* (*Given Imaging Ltd.*, seit 2015 *Medtronic GmbH*). Sie ist die dritte Kapselgeneration mit einer erneut verbesserten *PillCam™ Reader Software v9* (*Given Imaging Ltd.*, seit 2015 *Medtronic GmbH*) zur Analyse der KE-Videos. Die durch den technischen Fortschritt stets steigende Anzahl zu analysierender Bilder, bei 2–6 Bildern/sec, also 100.000–160.000 Bilder aus einer KE, erhöht die benötigte Zeitdauer für eine Inspektion dieser jedoch deutlich. Ziel wird es sein, solche Aufnahmen maximal schnell analysieren zu können, ohne dass entscheidende Läsionen übersehen werden.

Es ist weiterhin denkbar, dass die medizinischen Anwendungsbereiche einer *Software* wie *SBI*, die dem Behandler in der KE-Aufnahme Blut anzeigen kann, auch erweitert werden könnte. Eine *Software*, die nicht nur Blut, sondern auch weitere pathologische Veränderungen wie z. B. Zottenatrophie, Polypen oder selbst Tumore im Dünndarm kenntlich machen kann, würde eine schnelle und dabei gründliche Analyse der gesamten KE-Aufnahme ermöglichen und damit eine Diagnosestellung deutlich vereinfachen.

5 Zusammenfassung

Suspected Blood Indicator (SBI) ist ein Modus in der *RAPID® Reader 6 Software* des Kapselendoskopie (KE) Systems, *PillCam® SB2 (Given Imaging Ltd., seit 2015 Medtronic GmbH)*, welcher den Behandler bei der Auffindung potenzieller Dünndarmblutungen unterstützt. Ziel dieser Arbeit ist es, die Sensitivität sowie die Spezifität des *SBI*-Modus der zweiten Kapselgeneration (*PillCam® SB2*) zu evaluieren.

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, bei der KE-Aufnahmen von insgesamt 199 Patienten, die sich in der Zeit von Juni 2008 bis März 2013 in der Universitätsklinik Frankfurt einer KE-Untersuchung unterzogen hatten, beurteilt wurden. Die Aufnahmen wurden von erfahrenen Behandlern konventionell durchgesehen und auf blutende sowie potenziell blutende Läsionen untersucht. Gleichzeitig wurden die *SBI*-Markierungen in diesen Aufnahmen von einem unabhängigen Mitarbeiter gezählt und die Ergebnisse den Befunden und Diagnosen der erfahrenen Behandler gegenübergestellt.

Das Patientenkollektiv bestand aus 64 weiblichen und 135 männlichen Patienten (mittleres Alter 59 Jahre, Spannweite 12–91 Jahre). Die häufigsten Indikationen zur KE-Untersuchung waren in 97/199 Fällen eine mittlere gastrointestinale Blutung und in 50/199 Fällen eine Eisenmangelanämie. In 157/199 Fällen hatten die erfahrenen Behandler keine Blutung feststellen können. In 137/199 Aufnahmen setzte *SBI* jedoch mindestens eine Markierung (durchschnittlich 18,4 Markierungen pro Aufnahme) und in 20/199 Aufnahmen gab es keine Markierung. In 13/199 Untersuchungen stellten die Behandler wenig Blut fest, *SBI* fand hier ebenfalls Blut und setzte durchschnittlich 36,1 Markierungen. In 29 Aufnahmen wurde von dem Behandler viel Blut festgestellt, mit durchschnittlich 46,7 Markierungen pro Aufnahme. *SBI* setzte Markierungen in insgesamt 179 Aufnahmen, nur in 42 davon hatten auch die erfahrenen Behandler Blutungen festgestellt. Alle aktiven Blutungen wurden von *SBI* erkannt mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 13 %. Bei der *ROC*-Analyse wurde der optimale Grenzwert für die Bestimmung einer aktiven Blutung bei 51 *SBI*-Markierungen (viel Blut) und bei 31 *SBI*-Markierungen für kleinere Läsionen (wenig Blut) festgesetzt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der *SBI*-Modus eine hervorragende Hilfe zum Ausschluss einer aktiven Blutung ist. Die hohe Sensitivität Blutungen zu erkennen, kann im Klinikalltag von weniger geübten Mitarbeitern dazu genutzt werden, Patienten ohne aktive Blutung schneller zu erkennen und dadurch früher entlassen zu können. Für das Auffinden aktiver Blutungsquellen oder anderer Läsionen sowie für eine genaue Diagnosestellung ist jedoch eine Inspektion der Aufnahme durch einen erfahrenen Behandler weiterhin unabdingbar.

6 Abstract

Suspected Blood Indicator (SBI) is a feature of the RAPID® *Reader 6* Software of the capsule endoscopy (CE) system PillCam® SB2 (*Given Imaging Ltd.*, since 2015 *Medtronic GmbH*), which helps the practitioner to detect bleeding and potential bleeding in the small bowel. The aim of this study is to evaluate the sensitivity and specificity of SBI in the second generation of the capsule (PillCam® SB2).

The data of a total of 199 patients who underwent CE between June 2008 and March 2013 at Frankfurt University Hospital were retrospectively analyzed. The images were reviewed by experienced clinicians and were examined for bleeding and potentially bleeding lesions. In every image, SBI markings were counted by an independent practitioner and compared to findings and diagnoses by experienced practitioners.

The group consisted of 64 female and 135 male patients (mean age 59, range 12–91 years). The most frequent indication for CE was in 97/199 cases mid-intestinal bleeding and in 50/199 cases iron deficiency anemia. In 157/199 the experienced practitioners were unable to detect any amount of blood. SBI placed at least one mark in 137 of the 157 images (an average of 18.4 marks per image). 20/199 images show no mark set by SBI. In 13/199 CE videos, the practitioners found minor amount of blood with an average of 36.1 SBI marks. In 29 videos major amount of blood was detected with an average of 46.7 marks. SBI placed markings in 179 CE videos. In only 42 of these an experienced practitioner had also detected a sign of blood. All active bleeding lesions were detected by SBI with a sensitivity of 100 % and a specificity of 13 %. In the ROC analysis we set the cutoff value for major bleeding of 51 SBI markings and 31 markings for minor bleeding.

In total, the SBI software is a sufficient aid to diagnose active bleeding in the small bowel. The high sensitivity to detect bleeding can be used by less experienced doctors in the daily routine to be able to discharge patients without active hemorrhage more quickly. However, for the detection of active sources of bleeding or other lesions, as well as for a precise diagnosis, an inspection of the recording by an experienced practitioner is still necessary.

Literaturverzeichnis

1. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature*. 2000;405:417-418.
2. Keuchel M, Hagenmüller F, eds. Videokapselendoskopie. *Atlas Der Videokapselendoskopie*. Berlin: Springer; 2005:2.
3. May A, Albert J, Keuchel M, et al. Kapselendoskopie in der Diagnostik von Dünndarmerkrankungen: Update des Positionspapiers der Sektion Endoskopie der DGVS. 2010:1384-1404.
4. Fischer D, Schreiber R, Levi D, Eliakim R. Capsule endoscopy: the localization system. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2004;14(1):25-31.
5. Westerhof J, Koornstra JJ, Weersma RK. Can we reduce capsule endoscopy reading times? *Gastrointest Endosc*. 2009;69(3 Pt 1):497-502.
6. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology*. 2004;126(3):643-653.
7. Ell C, May A. Mid-gastrointestinal bleeding: Capsule endoscopy and push- and -pull enteroscopy give rise to a new medical term. *Endoscopy*. 2006;38:73-75.
8. Sidhu R, Sanders DS, Morris AJ, McAlindon ME. Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut*. 2008;57(1):125-136.
9. Koulaouzidis A, Rondonotti E, Giannakou A, Plevris JN. Diagnostic yield of small-bowel capsule endoscopy in patients with iron-deficiency anemia: a systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(5):983-992.
10. Calvey HD, Castleden CM. Gastrointestinal investigations for anaemia in the elderly: a prospective study. *Age Ageing*. 1987;16(6):399-404.
11. Sayer JM, Long RG. A perspective on iron deficiency anaemia. *Gut*. 1993;34(10):1297-1299.

12. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med.* 2002;113(4):276-280.
13. Naumann UK, Vetter W. Eisenmangelanämie. *Praxis (Bern 1994).* 2002;91(40):1636-1638.
14. Goddard A, James M, McIntyre A, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011;60:1309-1316.
15. Herrerias J, Caunedo A, Rodrihuez-Téllez M, Pellicer F, Herrerias Jr J. Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease and negative endoscopy. *Endoscopy.* 2003;35:564-568.
16. Scotiniotis I, Rubesin SE, Ginsberg GG. Imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28(2):391-421.
17. Lashner BA. Clinical features, laboratory findings, and course of Crohn's disease. In Kirsner JB, ed. *Inflammatory Bowel Disease.* 5th ed. Philadelphia: Saunders; 2000:305–314.
18. Gay GJ, Delmotte JS. Enteroscopy in small intestinal inflammatory diseases. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 1999;9(1):115-123.
19. Chernish SM, Malignate D, O'Connor K. Evaluation of the small intestine by enteroclysis for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1992;87(6):696-701.
20. Preiß J, Bokemeyer B, Buhr H, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie – Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn 2014. *Z Gastroenterol.* 2014;52(12):1431-1484.
21. Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P, et al. The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(10):2218-2222.
22. Felber J, Aust D, Baas S, et al. S2k-Leitlinie Zöliakie, Weizenallergie und Weizensensitivität. *AWMF-Register-Nr 021/021.* 2014;(021):1-96.
23. Cellier C, Green PHR, Collin P, Murray J. ICCE consensus for celiac disease. *Endoscopy.* 2005;37(10):1055-1059.

24. Hopper AD, Sidhu R, Hurlstone DP, McAlindon ME, Sanders DS. Capsule endoscopy: an alternative to duodenal biopsy for the recognition of villous atrophy in coeliac disease? *Dig Liver Dis.* 2007;39(2):140-145.
25. Kurien M, Evans KE, Aziz I, et al. Capsule endoscopy in adult celiac disease: a potential role in equivocal cases of celiac disease? *Gastrointest Endosc.* 2013;77(2):227-232.
26. Bussey HJR. *Familial Polyposis Coli: Family Studies, Histopathology, Differential Diagnosis, and Results of Treatment.* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1975.
27. Herold G. *Innere Medizin.* Köln: Herold, Gerd; 2011.
28. Nagawa H, Muto T. Molecular biology in the development of colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1999;26(14):2147-2153.
29. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med.* 1988;319(9):525-532.
30. Iaquinto G, Fornasarig M, Quaia M, et al. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(1):61-67.
31. Burke C, Santisi J, Church J, Levinthal G. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(7):1498-1502.
32. Plum N, May A, Manner H, Ell C. Small-bowel diagnosis in patients with familial adenomatous polyposis: comparison of push enteroscopy, capsule endoscopy, ileoscopy, and enteroclysis. *Z Gastroenterol.* 2009;47(04):339-346.
33. Schulmann K, Hollerbach S, Kraus K, et al. Feasibility and diagnostic utility of video capsule endoscopy for the detection of small bowel polyps in patients with hereditary polyposis syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(1):27-37.
34. Tescher P, Macrae FA, Speer T, et al. Surveillance of FAP: a prospective blinded comparison of capsule endoscopy and other GI imaging to detect small bowel polyps. *Hered Cancer Clin Pract.* 2010;8(1):3.

35. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, et al. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med.* 1987;316(24):1511-1514.
36. Caspari R, von Falkenhausen M, Krautmacher C, Schild H, Heller J, Sauerbruch T. Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance imaging for the detection of polyps of the small intestine in patients with familial adenomatous polyposis or with Peutz-Jeghers' syndrome. *Endoscopy.* 2004;36(12):1054-1059.
37. Mata A, Bordas JM, Feu F, et al. Wireless capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding: a comparative study with push enteroscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(2):189-194.
38. Brown G, Fraser C, Schofield G, et al. Video capsule endoscopy in Peutz-Jeghers syndrome: a blinded comparison with barium follow-through for detection of small-bowel polyps. *Endoscopy.* 2006;38(04):385-390.
39. Postgate A, Hyer W, Phillips R. Feasibility of video capsule endoscopy in the management of children with Peutz-Jeghers syndrome: a blinded comparison with barium enterography for the detection of small bowel polyps. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(2).
40. Rochlin DB, Longmire WPJ. Primary tumors of the small intestine. *Surgery.* 1961;50:586-592.
41. Pennazio M, Rondonotti E, de Franchis R. Capsule endoscopy in neoplastic diseases. *World J Gastroenterol.* 2008;14(34):5245-5253.
42. Cheung DY, Choi MG. Current advance in small bowel tumors. *Clin Endosc.* 2011;44(1):13-21.
43. Miao F, Wang ML, Tang YH. New progress in CT and MRI examination and diagnosis of small intestinal tumors. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(5):222-228.
44. O'Riordan BG, Vilor M, Herrera L. Small bowel tumors: an overview. *Dig Dis.* 1996;14(4):245-257.
45. Hatzaras I, Palesty JA, Abir F, et al. Small-bowel tumors: epidemiologic and clinical characteristics of 1260 cases from the Connecticut Tumor Registry. *Arch*

- Surg.* 2007;142(3):229-235.
46. Schwartz GD, Barkin JS. Small-bowel tumors detected by wireless capsule endoscopy. *Dig Dis Sci.* 2007;52(4):1026-1030.
 47. North JH, Pack MS. Malignant tumors of the small intestine: a review of 144 cases. *Am Surg.* 2000;66(1):46-51.
 48. Barkin J, Reiner D. Diagnostic and therapeutic jejunoscopy with the SIF-10.5L new enteroscope. *Am J Gastroenterol.* 1992;97:1311.
 49. Appleyard M, Fireman Z, Glukhovsky A, et al. A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. *Gastroenterology.* 2000;119(6):1431-1438.
 50. Spada C, Pirozzi GA, Riccioni ME, Iacopini F, Marchese M, Costamagna G. Capsule endoscopy in patients with chronic abdominal pain. *Dig Liver Dis.* 2006;38(9):696-698.
 51. Bardan E, Nadler M, Chowars Y, Fidler H, Bar-Meir S. Capsule endoscopy for the evaluation of patients with chronic abdominal pain. *Endoscopy.* 2003;35(8):688-689.
 52. May A, Manner H, Schneider M, Ipsen A, Ell C. Prospective multicenter trial of capsule endoscopy in patients with chronic abdominal pain, diarrhea and other signs and symptoms (CEDAP-Plus Study). *Endoscopy.* 2007;39(07):606-612.
 53. De Bona M, Bellumat A, Cian E, Valiante F, Moschini A, De Boni M. Capsule endoscopy findings in patients with suspected Crohn's disease and biochemical markers of inflammation. *Dig Liver Dis.* 2006;38(5):331-335.
 54. Fidler HH, Nadler M, Lahat A, et al. The utility of capsule endoscopy in the diagnosis of Crohn's disease based on patient's symptoms. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(4).
 55. Shim KN, Kim YS, Kim KJ, et al. Abdominal pain accompanied by weight loss may increase the diagnostic yield of capsule endoscopy: a Korean multicenter study. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41(8):983-988.
 56. Boivin ML, Lochs H, Voderholzer WA. Does passage of a patency capsule indicate

- small-bowel patency? A prospective clinical trial? *Endoscopy*. 2005;37:808-815.
57. Spada C, Spera G, Riccioni M, et al. A novel diagnostic tool for detecting functional patency of the small bowel: the given patency capsule. *Endoscopy*. 2005;37:793-800.
 58. Delvaux M, Soussan EB, Laurent V, Lerebours E, Gay G. Clinical evaluation of the use of the M2A patency capsule system before a capsule endoscopy procedure, in patients with known or suspected intestinal stenosis. *Endoscopy*. 2005;37(April):801-807.
 59. Bandorski D, Stunder D, Jakobs R, Keuchel M. Kapselendoskopie bei Patienten mit Herzschrittmachern und implantierbaren Cardioverter-Defibrillatoren – Ist die formale Kontraindikation noch gerechtfertigt? *Z Gastroenterol*. 2013;747-752.
 60. Leighton J, Srivathsan K, Carey E, et al. Safety of wireless capsule endoscopy in patients with implantable cardiac defibrillators. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(8):1728-1731.
 61. Holden JP, Dureja P, Pfau PR, et al. Endoscopic placement of the small-bowel video capsule by using a capsule endoscope delivery device. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(6):842-847.
 62. Li F, Gurudu SR, De Petris G, et al. Retention of the capsule endoscope: a single-center experience of 1000 capsule endoscopy procedures. *Gastrointest Endosc*. 2008;68(1):174-180.
 63. Rondonotti E, Herrerias JM, Pennazio M, Caunedo A, Mascarenhas-Saraiva M, de Franchis R. Complications, limitations, and failures of capsule endoscopy: a review of 733 cases. *Gastrointest Endosc*. 2005;62(5):712-716.
 64. Cheifetz AS, Lewis BS. Capsule endoscopy retention: is it a complication? *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(8):688-691.
 65. Fry LC, De Petris G, Swain JM, Fleischer DE. Impaction and fracture of a video capsule in the small bowel requiring laparotomy for removal of the capsule fragments. *Endoscopy*. 2005;37(7):674-676.

66. Rogers AM, Kuperman E, Puleo FJ, Shope TR. Intestinal obstruction by capsule endoscopy in a patient with radiation enteritis. *J Soc Laparoendosc Surg.* 2008;12(1):85-87.
67. Repici A, Barbon V, De Angelis C, et al. Acute small-bowel perforation secondary to capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(1):180-183.
68. Carey E, Leighton J, Heigh R, et al. A single-center experience of 260 consecutive patients undergoing capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(1):89-95.
69. Ersoy O, Harmanci O, Aydinli M, Sivri B, Bayraktar Y. Capability of capsule endoscopy in detecting small bowel ulcers. *Dig Dis Sci.* 2009;54(1):136-141.
70. Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, et al. Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy.* 2009;41(7):618-637.
71. Ersoy O, Akin E, Ugras S, Buyukasik S, Selvi E, Güney G. Capsule endoscopy findings in celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2009;54(4):825-829.
72. Foulkes WD. A tale of four syndromes: familial adenomatous polyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome. *Qjm.* 1995;88(12):853-863.
73. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019. AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 05.11.2019]
74. Hawkey CJ, Ell C, Simon B, et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(5):536-544.
75. O'Loughlin C, Barkin J. Wireless capsule endoscopy in the evaluation of the esophagus. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004;6(3):210-212.
76. Nam SJ, Lee HS, Lim YJ. Evaluation of gastric disease with capsule endoscopy. *Clin Endosc.* 2018;51(4):323-328.
77. Swain P, Fritscher-Ravens A, Mylonaki M. Experimental and clinical studies of

- wireless capsule colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(5):P103.
78. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(11):2407-2418.
 79. Chen X, Ran ZH, Tong JL. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to double-balloon enteroscopy in patients with small bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2007;13(32):4372-4378.
 80. Hartmann D, Schmidt H, Bolz G, Schilling D, Kinzel F. A prospective two-center study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(7).
 81. Buscaglia JM, Giday SA, Kantsevov SV, et al. Performance characteristics of the suspected blood indicator feature in capsule endoscopy according to indication for study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(3):298-301.
 82. Liangpunsakul S, Mays L, Rex DK. Performance of Given suspected blood indicator. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(12):2676-2678.
 83. D'Halluin PN, Delvaux M, Lapalus MG, et al. Does the "Suspected Blood Indicator" improve the detection of bleeding lesions by capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc.* 2005;61(2):243-249.
 84. Signorelli C, Villa F, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, de Franchis R. Sensitivity and specificity of the suspected blood identification system in video capsule enteroscopy. *Endoscopy.* 2005;37:1170-1173.
 85. Wei W, Ge ZZ, Lu H, Gao YJ, Hu YB, Xiao SD. Purgative bowel cleansing combined with simethicone improves capsule endoscopy imaging. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):77-82.
 86. Albert J, Göbel CM, Lesske J, Lotterer E, Nietsch H, Fleig WE. Simethicone for small bowel preparation for capsule endoscopy: a systematic, single-blinded, controlled study. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(4):487-491.
 87. Park SC. Sensitivity of the suspected blood indicator: an experimental study. *World J Gastroenterol.* 2012;18(31):4169.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Evaluation der Auswertungssoftware „SBI – suspected blood indicator“ in der Kapselendoskopie des Dünndarms“

in der Medizinischen Klinik I unter Betreuung und Anleitung von PD Dr. Fabian Finkelmeier mit Unterstützung durch Dr. Andrea Tal, Prof. Dr. Albert und Dr. Filmann ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Tal A, Filmann N, Makhlin K, et al. The capsule endoscopy “suspected blood indicator” (SBI) for detection of active small bowel bleeding: no active bleeding in case of negative SBI. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*.2014;49(9), 1131–1135.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)