

GESUNDHEITSWESEN AKTUELL 2018

BEITRÄGE UND ANALYSEN

herausgegeben von Uwe Repschläger,
Claudia Schulte und Nicole Osterkamp

Peter Hufnagl, Manfred Dietel, Frederick Klauschen
Digitalisierung im deutschen Gesundheitswesen – Beispiel Digitale Pathologie

Auszug aus:
BARMER Gesundheitswesen aktuell 2018 (Seite 180–199)

Peter Hufnagl, Manfred Dietel, Frederick Klauschen

Digitalisierung im deutschen Gesundheitswesen – Beispiel Digitale Pathologie

Die in allen Bereichen des deutschen Gesundheitswesens zunehmende Digitalisierung hat im letzten Jahrzehnt auch die Pathologie massiv verändert. Mit sogenannten Präparate-Scannern werden die histologischen Schnitte eingescannt und digital als Datei gespeichert. Sie können dann mithilfe von sogenannten virtuellen Mikroskopen (Computerprogramm) auf jedem Computer „mikroskopiert“ werden. Die Digitalisierung ermöglicht nicht nur die sofortige, telepathologische Zweitmeinung, sondern vielfältige quantitative Analysen und die Nutzung von Verfahren der Künstlichen Intelligenz bei der Unterstützung des Diagnoseprozesses. Dies wird zum verbesserten interkollegialen Austausch, zur Qualitätsverbesserung und zur Professionalisierung der interdisziplinären Tumorkonferenzen beitragen. Die neuen Möglichkeiten der virtuellen Mikroskopie mit den Verfahren der molekularen Diagnostik zu einer umfassenden Betrachtung von Tumoren zu verbinden ist eine der großen Herausforderungen der gewebebasierten Diagnostik in der Zukunft. Dadurch wird die Pathologie immer relevanter für Therapieentscheidungen und rückt noch näher an die Klinik heran.

Die Rolle der Pathologie in der modernen Diagnostik

Obwohl in Deutschland nur etwa 1.400 Pathologen praktizieren, spielt die Pathologie für die Diagnostik eine überragende Rolle. Leider ist über die Tätigkeit des Pathologen in der Allgemeinheit wenig bekannt, und selbst die Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) sieht sich veranlasst, auf ihrer Homepage unter den Abschnitten „Die Pathologie: Dichtung und Wahrheit über die Allrounder in der Medizin“ beziehungsweise „Pathologen und Rechtsmediziner – eine Begriffsverwirrung“ aufzuklären (DGP o. J.).

Pathologen beschäftigen sich vor allem mit lebenden Patienten und deren Gewebe unter dem Mikroskop, um eine präzise Diagnose zu stellen. Die heute sehr wenigen Obduktionen erfolgen in der Regel für im Krankenhaus verstorbene Patienten, um die genaue Todesursache zu klären. Bei unnatürlichem Tod, wie etwa infolge eines Gewaltverbrechens, ist die Gerichtsmedizin zuständig, die hier als Partner der Kriminalpolizei für die Aufklärung von Todesursachen und Todesumständen verantwortlich ist.

Neben der Radiologie und der Labormedizin ist die Pathologie die wichtigste Säule der diagnostischen Medizin. Dies gilt noch einmal in besonderem Maße für die Krebsmedizin: Die elementare Voraussetzung für eine adäquat personalisierte Tumorthherapie besteht in der möglichst präzisen Erfassung biologischer Merkmale und Eigenschaften des vorliegenden Malignoms. Dabei stützt sich die moderne Tumordiagnostik im Wesentlichen auf drei Säulen. Das sind:

1. die modernen bildgebenden radiologischen Verfahren, die heutzutage eine außerordentlich hohe Auflösung und Präzision aufweisen, ohne allerdings aus grundsätzlichen physikalischen Gründen die mikroskopische Auflösung erreichen zu können und zur Identifizierung und ersten Bewertung einer möglichen Bösartigkeit von Raumforderungen dienen,
2. die verschiedenen invasiven Methoden wie Feinnadelbiopsien, Probeexzision und chirurgische Operationen gefolgt von
3. der gewebebasierten, das bedeutet histomorphologischen, immunhistologischen und molekularpathologischen (Review siehe Dietel 2014) Diagnostik zur abschließenden Dignitätsbeurteilung durch den Pathologen.

Korrespondierend zur dritten Säule besteht der Hauptteil der Tätigkeit eines Pathologen darin, Biopsien und Operationspräparate – also Gewebeproben von lebenden Patienten – unter dem Mikroskop zu analysieren mit dem Ziel, die behandelnden Fachkollegen bei der Diagnose- und Therapieentscheidung zu unterstützen. Erfolgt beispielsweise infolge von Verdauungsproblemen eine Spiegelung des Dickdarms (Koloskopie), so werden während dieser Untersuchung mehrere kleine Gewebeproben entnommen, die unmittelbar nach der Untersuchung in eine Praxis für Pathologie zur Untersuchung gesandt werden. Der Pathologe trifft vor allem eine Aussage zum Zustand des untersuchten Gewebes. Handelt es sich um eine eher harmlose, reversible Darmentzündung oder hat der Patient etwa Dickdarmkrebs? Im Zusammenspiel mit den klinischen Befunden legt der Internist daraufhin die Therapie fest. Im Falle der Krebsdiagnose könnte das eine chirurgische Entfernung des befallenen Darmabschnittes sein.

Die diagnostische Einschätzung durch den Pathologen kann also außerordentlich folgenreich für den Patienten sein. Die Tätigkeit des Pathologen erfolgt dabei allerdings weitgehend im Hintergrund. Ein direkter Kontakt zwischen Pathologen und Patient ist eher die Ausnahme. Wäre die wichtige Rolle der Entscheidung des Pathologen allgemein bekannter, so wären vielleicht mehr Patienten an einer direkten Rücksprache mit dem Pathologen interessiert. Dies wird zunehmend interessanter, denn durch die neuesten klinisch relevanten Entwicklungen in der Tumorgenetik ist die Bedeutung der Molekularpathologie stetig gewachsen. Nach der Entschlüsselung des menschlichen Genoms werden zunehmend genauere Analysen des Tumorgewebes und seiner Abweichung von der Norm möglich. So können „maßgeschneiderte“ Therapien zu Erfolgen führen, die noch vor wenigen Jahren nicht für möglich gehalten wurden (personalisierte Medizin). Besonders in der Krebstherapie ist es entscheidend, dass Medikamente, die in der systemischen Therapie verabreicht werden, „auf den Punkt“ wirken und bösartigen Tumoren ihre Wachstumsgrundlage entziehen.

Die moderne Pathologie befindet sich in einem gewissen Dilemma. Auf der einen Seite sinkt die Zahl der aktiven Pathologen europaweit, auf der anderen Seite steigen die qualitativen Anforderungen an die pathologische Diagnose stetig an. Die Digitalisierung kann nicht den Mangel an Pathologen in Deutschland ersetzen, aber sie kann dabei helfen, die Qualität und Geschwindigkeit der pathologischen Diagnostik auf der Höhe des wissenschaftlichen Standes zu halten und die Kommunikation zwischen Pathologen und klinisch tätigen Ärzten auf ein neues Niveau zu heben.

Digitale Pathologie – was ist darunter zu verstehen?

Unter digitaler Pathologie wird im Kern der Wechsel von der histo-pathologischen Diagnostik mit dem Mikroskop zur Diagnostik am Computer verstanden. In einer etwas erweiterten Form umfasst der Begriff auch die Einführung digitaler Verfahren zur Archivierung und Prozessautomatisierung im Labor sowie ganz allgemein den zunehmenden Einsatz informationstechnischer Systeme im Umfeld der Pathologie, etwa die Steuerung von Färbeautomaten für histologische Präparate mittels Barcode oder die digitale Dokumentation von Mikro- und Makrofotos.

Ein Blick auf die Radiologie, in der die Digitalisierung bereits vor 40 Jahren mit der Einführung des Computertomografen begann, gibt uns eine Vorstellung, welche Umwälzung der Pathologie bevorsteht und wie sie verlaufen könnte (Hufnagl und Schlüns 2008).

Die Digitale Pathologie ermöglicht eine in ihren Grenzen noch gar nicht absehbare Erweiterung der Funktionalität des klassischen Lichtmikroskops. Ein Lichtmikroskop ermöglicht einem Pathologen ausschließlich die Betrachtung genau eines Präparates mit einer wechselbaren Vergrößerung. Will er das gleiche Präparat in einer anderen Färbung mikroskopieren, so erfordert dies einen Präparatewechsel und eine aufwendige Relokalisierung – die Wiederauffindung des gleichen Ortes im gewechselten Präparat. Im Zentrum der Digitalen Pathologie steht die virtuelle Mikroskopie. Unter virtueller Mikroskopie versteht man das Visualisieren von sehr hochauflösend digitalisierten Präparaten – sogenannten virtuellen Schnitten – am Monitor (Pantanowitz et al. 2011; Weinstein et al. 2009). Bei dieser Digitalisierung entstehen Bilder von bis zu 100.000 mal 250.000 Pixeln für einen Standardobjektträger. Das entspricht einer Auflösung von etwa 0,2 μm pro Pixel. Die bis zu mehreren Gigabyte großen Bilder werden im Englischen „whole slide images (WSI)“ genannt. Sie werden auf Servern gespeichert und können über das Intranet/Internet von jedem Ort betrachtet werden. Dafür werden die extrem großen Bilder nicht komplett übertragen, sondern immer nur die Bildausschnitte (Gesichtsfelder), die gerade vom Betrachter angesehen werden.

Üblicherweise wird ein Präparat in genau einer Fokusebene scharf abgebildet und eingescannt. Es können aber auch mehrere Fokusebenen aufgenommen werden, sogenannte z-Stacks. In diesem Fall kann man im virtuellen Mikroskop genauso an der „Mikrometerschraube drehen“ wie beim konventionellen Mikroskop. Allerdings ist das Datenvolumen der entstehenden virtuellen Schnitte um einen entsprechenden Faktor größer. Die Visualisierungsgeschwindigkeit wird dadurch aber nicht beeinträchtigt. Diese hängt vielmehr von der zur Verfügung stehenden Bandbreite und der eingesetzten technischen Lösung ab. Mittlerweile kann man virtuelle Schnitte annähernd verzögerungsfrei visualisieren. Dies gilt selbst für große Monitore bis zu 29 Zoll.

Die direkten Vorteile des virtuellen Mikroskopierens im Alltag sind:

- ein mehrfach so großes Gesichtsfeld wie unter einem konventionellen Mikroskop,
- gleichzeitige Betrachtung mehrerer Regionen in unterschiedlichen Vergrößerungen,
- parallele Visualisierung mehrerer Präparate/Färbungen¹,
- Markierung bereits untersuchter Areale im Schnitt sowie
- Markierung auch kleinster Objekte als Diskussionsgrundlage.

Durch eine gewisse Einbindung in die informatische Infrastruktur vor Ort sind weitere Funktionalitäten nutzbar:

- histologische Vorbefunde aus dem Bildarchiv (PACS) holen anstelle des Heraussuchens von Glasobjekträgern aus dem Glasobjekträger-Archiv,
- Telepathologie für Zweitmeinung oder Beratung mit einem bis n Partnern,
- Quantifizierung von Tumormarkern,
- Präsentation der histologischen Befunde in Tumorkonferenzen.

Doch die zukünftigen Möglichkeiten der digitalen Pathologie reichen weit darüber hinaus:

- Die ansonsten ermüdende Suche nach diagnostisch relevanten Arealen kann unterstützt werden.
- Zu einem seltenen Befund können Vergleichsfälle herausgesucht und parallel mikroskopiert werden.
- Methoden der Künstlichen Intelligenz (Deep Learning²) können bei der Analyse der histologischen Bilder genutzt werden, um Diagnosevorschläge zu erstellen.

Auf der oben beschriebenen Grundlage können Pathologen computerbasierte Verfahren nutzen, um sich bei ansonsten zeitintensiven, aber relativ einfachen Aufgaben unterstützen zu lassen. Dabei wird die digitale Pathologie keinesfalls den Pathologen ersetzen, sondern seine diagnostischen Fähigkeiten unterstützen beziehungsweise erweitern

¹ Färbungen sind notwendig, da ungefärbte Präparate im Lichtmikroskop kaum Kontrast zeigen. Die Standardfärbung Hämatoxylin-Eosin (HE) färbt beispielsweise die Zellkerne bläulich und das Zellplasma rötlich.

² Das Deep Learning ist eine Machine-Learning-Technik, mit der Computer eine Fähigkeit erwerben, die Menschen von Natur aus haben: aus Beispielen zu lernen.

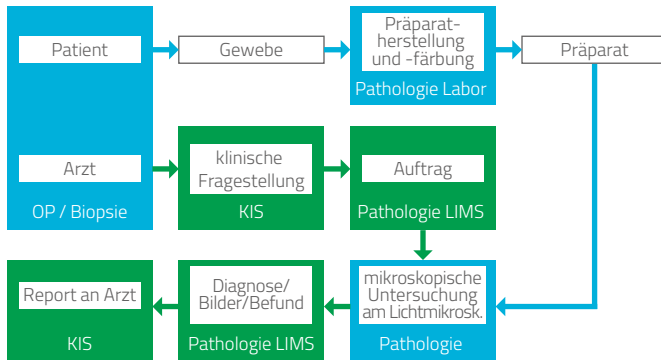
und ihn bei der Erledigung zusätzlicher Aufgaben, beispielsweise in zertifizierten Tumorzentren, entlasten.

Virtuelle Mikroskopie verändert den Arbeitsplatz des Pathologen

Die Einführung der virtuellen Mikroskopie, die Lichtmikroskop und histologisches Präparat durch Präparate-Scanner, virtuellen Schnitt und Computer ersetzt, ist ähnlich radikal wie dereinst die Ersetzung des Röntgenfilms durch die digitalen Verfahren (beispielsweise die Computertomografie) und deren Beurteilung am Monitor. Aber genau wie in der Radiologie kann der Übergang schrittweise erfolgen. Mit einer ersten FDA-Zulassung eines Systems in den USA im vergangenen Jahr wurde der Startschuss für die sukzessive Einführung der digitalen Arbeitsweise in der Pathologie gegeben. Von derzeit weltweit unter einem Prozent dürfte sich der Anteil der digitalen Verfahren innerhalb weniger Jahre auf 10 bis 30 Prozent steigern. Große universitäre Einrichtungen können die Vorzüge der Digitalisierung durch die gleichzeitige Nutzung in der Diagnostik, Lehre und Forschung schneller ausnutzen. Kleinere Praxen werden die Vorteile zunächst in einer schnelleren Konsultationsmöglichkeit von Kollegen bei schwierigen Fällen oder dem Zeit- und Qualitätsgewinn durch Quantifizierung von Tumormarkern sehen.

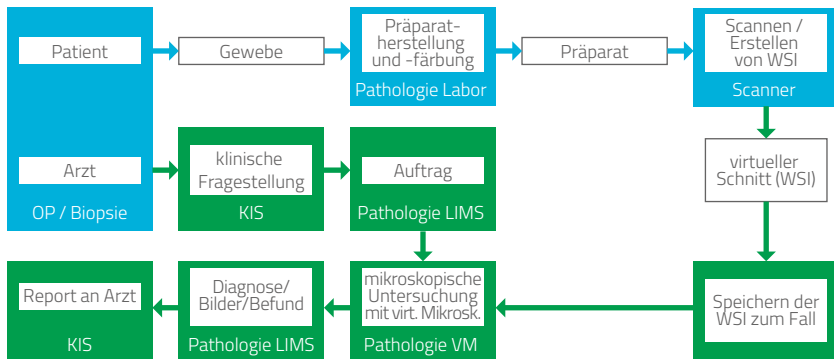
Geht man vom klassischen zum digitalen Workflow, so erfordert dies das vollständige Einscannen der für die Diagnostik relevanten Präparate mit einem Präparate-Scanner. Dies ist zunächst ein zusätzlicher Arbeitsschritt, der Zeit erfordert. Darüber hinaus benötigt man ausreichende Kapazitäten zum Scannen der Präparate und zum Abspeichern der virtuellen Schnitte. Dies ist nicht zuletzt auch eine wirtschaftliche Frage (siehe weiter unten). Mit dem Leitfaden „Digitale Pathologie in der Diagnostik – Befunderstellung an digitalen Bildern“ (Haroske et al. 2018) des Bundesverbandes Deutscher Pathologen e.V. wurden im Jahr 2018 die technischen und rechtlichen Rahmenbedingungen geschaffen, unter denen der Einsatz dieser neuen Technologie für den einzelnen Pathologen vertretbar ist. In den acht Kapiteln des Leitfadens werden sowohl die Validierungsverfahren als auch die technischen Mindestanforderungen an Scanner-systeme, an die Visualisierungskette, an die Archivierung sowie an die notwendige Einbindung in den Pathologieworkflow beschrieben.

Abbildung 1: Konventionelle Arbeitsweise in der Pathologie



Quelle: eigene Darstellung; Anmerkung: Blau unterlegte Komponenten und Pfeile entsprechen physischer Bearbeitung beziehungsweise Bewegung von etwas. Grün unterlegte Komponenten und Pfeile entsprechen IT-Systemen und ihren Schnittstellen sowie der Arbeit mit ihnen.

Abbildung 2: Digitale Arbeitsweise in der Pathologie



Quelle: eigene Darstellung; Anmerkung: Nicht mehr das physische Präparat gelangt zur Untersuchung am Mikroskop, sondern der virtuelle Schnitt (WSI) wird vom „Pathologen am Virtuellen Mikroskop (VM)“ virtuell mikroskopiert. Blau unterlegte Komponenten und Pfeile entsprechen physischer Bearbeitung beziehungsweise Bewegung von etwas. Grün unterlegte Komponenten und Pfeile entsprechen IT-Systemen und ihren Schnittstellen sowie der Arbeit mit ihnen.

Bei der Beschreibung der durch die digitale Pathologie induzierten Veränderungen erfolgt die Konzentration hier auf die mikroskopische Diagnostik, bei der die gravierendsten Veränderungen erfolgen. Konventionell nutzt der Pathologe ein Pathologie-Informationssystem, in dem im besten Fall alle relevanten Informationen zum Fall vorhanden sind. Aus dem Auftragschein kennt das System die Daten zum Einsender, zum Patienten einschließlich Abrechnung, zum vorliegenden Material und der klinischen Fragestellung. Beim makroskopischen Zuschnitt erfolgt die Beschreibung, Dokumentation und Interpretation sichtbarer Gewebs- beziehungsweise Organveränderungen sowie die Entnahme repräsentativer Gewebeproben für die mikroskopische Untersuchung. Der entscheidende auch für einen Außenstehenden sofort erkennbare Unterschied besteht darin, dass anstelle eines Mikroskops ein weiterer Monitor auf dem Arbeitstisch des Pathologen steht. Im Institut der Autoren hat sich die parallele Nutzung von drei Monitoren als günstig herausgestellt.

Im besten Fall kann man nun alle unter Abschnitt 2 aufgelisteten Vorteile nutzen. Minimal bedeutet das, dass automatisch der zu einem Fall gehörende Schnitt geöffnet wird und alle weiteren vorhandenen Schnitte dargestellt werden. Existieren Vorbefunde und dazugehörige virtuelle Schnitte, so können diese ebenfalls visualisiert werden.

In den nachfolgend dargestellten Aufgabenfeldern werden konventionelle und digital-pathologische Vorgehensweisen etwas genauer dargestellt:

- Quantifizierung geweblicher Strukturen und Färbemuster,
- Qualitätssicherung/Qualitätskontrolle,
- Zweitmeinungskultur und
- Einbindung in interdisziplinäre Tumorkonferenzen.

Obwohl es in Europa erste Einrichtungen gibt, die vollständig auf die Nutzung der digitalen Pathologie umgestellt haben, muss man konstatieren, dass sie noch nicht in der Breite der klinischen Pathologie angekommen ist (bisher steht Deutschland hier noch am Anfang. In Europa sind die skandinavischen Länder, Niederlande, Großbritannien und Spanien Vorreiter). Die Gründe liegen neben den Kosten für Speicher und Scanner in

einer noch unzureichenden Einbindung in die Pathologie-Informationssysteme sowie einer noch etwas zögerlichen Akzeptanz unter den Pathologen. Das Lichtmikroskop wird als schwer ersetzbarer Goldstandard angesehen – in gleicher Weise wie der Röntgenfilm seinerzeit in der Radiologie. Aber mit der oben genannten Leitlinie ist ein entscheidender Schritt in Richtung Etablierung gegangen worden.

Quantifizierung geweblicher Strukturen und Färbemuster in der prädiktiven Onkopathologie am Beispiel des Mammakarzinoms

Die traditionelle Pathologie basiert auf der morphologischen und immunhistologischen Beurteilung von Schnittpreparaten. Letztere diente vor allem dazu, den Organursprung und die Histogenese eines Tumors über ein Set von Tumormarkern näher einzugrenzen. Die Interpretation ist dabei vor allem abhängig von der Erfahrung des Pathologen in der Kombination von klassischer Morphologie sowie den Ergebnissen des immunhistologischen Markerprofils, was auch in Zukunft die Basis der Diagnostik sein wird. Da in der heutigen Onkologie allerdings neben der Identifikation einer Entität die Prädiktion der Wirksamkeit neuer individueller Therapieansätze immer wichtiger wird, wandelt sich die Rolle von immunhistochemischen Markern deutlich im Sinne der prätherapeutischen Charakterisierung. Da prädiktive Marker die Therapie steuern, ergibt sich die Notwendigkeit einer stark verbesserten Reproduzierbarkeit, Quantifizierung und exakter Markerbestimmung. Dies ist besonders wichtig beim hier beispielhaft beschriebenen Mammakarzinom, bei dem die Bestimmung von Hormonrezeptoren, der HER2-Expression sowie der Proliferationsrate, bestimmt anhand des Markers Ki67, die Basis der Therapieentscheidungen ist.

Obwohl die Bestimmung des Rezeptorstatus per Immunhistochemie derzeit weltweit Standard ist, ergibt sich aus verschiedenen internationalen Richtlinien immer wieder die Notwendigkeit der Optimierung. Die im Jahr 2010 erschienenen ASCO/CAP-Richtlinien für die Hormonrezeptor-Expressionsbestimmung geben eine Übersicht über die vorhandenen Standards, die für richtiges und reproduzierbares Testen von Hormonrezeptoren notwendig sind. Die Auswertung der immunhistologischen Reaktionen erfolgt nicht durch eine Ja-/Nein-Antwort, sondern durch eine abschätzende Quantifizierung. Diese wird zurzeit durch den Pathologen erbracht, hat allerdings

aufgrund semiquantitativer Kriterien eine subjektive Komponente. Aufgrund erheblicher therapeutischer Konsequenzen für die Patientin besteht daher Bedarf an objektiv quantifizierenden Methoden. Zur Quantifizierung eignen sich computergestützte Bildanalyseverfahren, die auf dem Boden virtueller digitaler Schnittpräparate die Intensität der Reaktionen reproduzierbar bestimmen. Durch die Nutzung virtueller Schnitte ist es direkt möglich, komplexe automatisierte Bildanalyzesysteme zur objektiven Quantifizierung gewebebasierter Reaktionen einzusetzen. Auf der Basis eines Kalibrierungs-Spots, sogenannte Icon-TMAs, werden intelligente bioanalytische Verfahren angewendet, die zur automatisierten Quantifizierung, beispielsweise der HER2-Reaktion, führen. Auch die quantitative Detektion der mittels der sogenannten silver enhanced in-situ-Hybridisierung (SISH) dargestellten Amplifikationen des HER2-Gens kann genutzt werden, um eine objektivierend quantifizierende Methode als Basis der Therapie einzusetzen.

Bei der automatisierten Quantifizierung von histologischen Gewebeschnitten besteht eine besondere technische Herausforderung darin, die in einem Gewebe immer vorhandenen verschiedenen Zelltypen (wie etwa Fibroblasten, Lymphozyten, Nerven oder Tumorzellen) computerbasiert voneinander zu unterscheiden. Dies ist mit modernen intelligenten Algorithmen, die nicht mehr auf der pixelbasierten, sondern auf einer objektbezogenen Auswertung aufgebaut sind, möglich. So wurde in unserer Arbeitsgruppe das „object-based image analysis framework“ CognitionMaster (Wienert et al. 2013) entwickelt, das als Basis für die Entwicklung histologischer Bildanalysealgorithmen dient, die erheblich zur Objektivierung und verbesserten Reproduzierbarkeit der quantitativen Immunhistologie beitragen (Klauschen et al. 2015).

Die Zweitmeinung

In der Routinediagnostik ergeben sich fast täglich Probleme bei der präzisen Beurteilung einer Läsion. Dabei können sich sowohl Fragen bezüglich des TNM-Systems ergeben als auch bezüglich der Klassifizierung und genauen Dignitätsbestimmung der vorliegenden Tumorerkrankung. Der Einsatz der virtuellen Mikroskopie zur Einholung einer Zweitmeinung ist ein besonders augenfälliges Beispiel für die möglichen positiven Effekte einer Vereinfachung und Beschleunigung des diagnostischen Workflows

(Blanco et al. 2011). Möchte sich der Pathologe heute bei einem komplizierten Fall mit einem Experten in einem Spezialgebiet beraten oder ist auf Veranlassung des Patienten eine Zweitbegutachtung (Konsil) erwünscht, so erfolgt die Übersendung der Objektträger postalisch. Diese müssen hierfür besonders verpackt und zusammen mit einem Begleitschreiben versandt werden. Nach Erhalt der Präparate und mikroskopischer Beurteilung durch den Konsiliarius verfasst dieser seinen Bericht. Der Bericht wird dann zusammen mit den erneut für den Rückversand verpackten Objektträgern an den anfordernden Pathologen zurückgeschickt. Dieser Prozess kann zu einer Verzögerung der Behandlung um Tage führen und ist mit hohem zusätzlichem Personalaufwand außerhalb der normalen Routine verbunden. Ist der angeschriebene Kollege aus irgendeinem Grunde abwesend oder nicht in der Lage, eine Zweitmeinung abzugeben, so müssen die Präparate abermals versandt werden, und es geht wertvolle Zeit verloren.

Werden die Präparate indes eingescannt, so können sie unmittelbar nach dem Vorliegen der virtuellen Schnitte dem Kollegen zur Verfügung gestellt werden. Dies kann im einfachsten Fall durch eine Anfrage per E-Mail erfolgen, die einen Weblink auf die virtuellen Schnitte eines Falles enthält. Einige Programme bieten bereits die Möglichkeit einer integrierten Videokonferenz zur direkten Kommunikation der Kollegen. Hier besteht dann auch die Möglichkeit, sich gegenseitig bestimmte Befunde in den Präparaten zu zeigen und diese gemeinsam zu diskutieren. Eine Zweitmeinung kann so innerhalb von Minuten eingeholt werden. In einer Studie konnte die dadurch erzeugte Effizienzsteigerung klar gezeigt werden (Schrader et al. 2005). Ist ein Kollege nicht erreichbar, so kann der Link unproblematisch an einen anderen Kollegen gesandt werden. Auch die parallele Konsultation mehrerer Kollegen ist so relativ einfach möglich.

Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle

Regionale Qualitätszirkel spielen für den Informationsaustausch unter Pathologen und für das Qualitätsmanagement eine zunehmende Rolle. In der Regel treffen sich die Kollegen in festen Abständen und werten reihum zwischen 10 und 20 Fälle einer Einrichtung aus. Sowohl für die QM-geeignete Dokumentation der Sitzung und ihrer Ergebnisse als auch für die Vorbereitung der Sitzung beziehungsweise Einsparung weiter Wege bei einer gemeinsamen Beurteilung eignen sich virtuelle Schnitte, die

problemlos an zahlreiche Kollegen parallel versandt werden können. Auch die Diskussion anhand multipler Annotationen der Teilnehmer kann mittels telepathologischer Netzwerke erfolgen.

Im Rahmen der Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie (QuIP®) haben sich die Deutsche Gesellschaft für Pathologie und der Bundesverband Deutscher Pathologen zusammengetan, um gemeinsam die Voraussetzungen für eine externe Qualitätssicherung in der diagnostischen Immunhistochemie und Molekularpathologie zu schaffen. Ziel dieser Initiative ist es, für die Pathologie dauerhaft eine Möglichkeit zu etablieren, die Qualität und Reproduzierbarkeit von Labor- und Auswerteleistungen anhand externer Standards zu überprüfen (QuIP® 2018). Ganz allgemein wird die virtuelle Mikroskopie für die Umsetzung von Qualitätssicherungs- und -managementprozessen sowie für Akkreditierungen und Zertifizierungen an Bedeutung gewinnen.

Einbindung in interdisziplinäre Tumorkonferenzen

In interdisziplinären Tumorkonferenzen werden sicher die aktuellsten Auswirkungen der Einführung der virtuellen Mikroskopie sichtbar werden (Tecotzky 2009). Die Vorbereitung und Durchführung von Tumorkonferenzen für Pathologen ist zeitaufwendig, insbesondere da das Heraussuchen und Zusammenstellen von Befunden und Objektträgern für die Konferenzfälle in der Regel mehrere Stunden pro Woche in Anspruch nimmt. Hinzu kommt die fotografische Dokumentation wichtiger histologischer Gewebestrukturen, die durch den Pathologen in den Tumorkonferenzen vorgestellt werden sollen.

Die digitale Pathologie kann diesen Prozess erheblich rationalisieren und die Effizienz der Vorbereitung und Durchführung von Tumorboards erhöhen. Ein digitales Pathologiesystem mit seinen gescannten und deshalb unmittelbar auffind- und verwendbaren Bildern und Daten senkt die Vorbereitungszeit drastisch und ist im hohen Maße flexibel.

Digitalisierte Objektträger verbesserten auch direkt die Präsentation, indem sie eine qualitativ hochwertige Visualisierung bieten. Verwendet man die in manchen Systemen integrierten Konferenzfunktionen, können auch externe Ärzte teilnehmen beziehungsweise interdisziplinäre Konferenzen effektiv vom jeweiligen Arbeitsplatz

der Teilnehmer aus durchgeführt werden, wobei alle Teilnehmer in der Lage sind, das gesamte Bildmaterial parallel zu sehen.

Ein Pathologe kann damit direkt von seinem Arbeitsplatz aus effektiv an mehreren Tumorkonferenzen nacheinander teilnehmen. Die Zeit zwischen zwei Konferenzen muss er nicht mit einem Ortswechsel verbringen, sondern kann ohne Unterbrechung weiterarbeiten.

An der Charité wird ein entsprechendes Tumorkonferenzsystem seit dem Jahr 2010 in der Routine genutzt. Ist ein Pathologe kurzfristig verhindert, an einer Tumorkonferenz teilzunehmen, so kann er seine Fälle per Mausclick an einen Kollegen weitergeben, da die Präparate im System zugänglich sind. Markierungen und Annotationen erfolgen digital auf den Schnitten. Verschiedene Färbungen und Marker sind vorher zueinander registriert worden, sodass der Pathologe während der Fallvorstellung in beliebiger Vergrößerung und an beliebiger Stelle die Färbung wechseln kann und so effizient Morphologie und Färbeprofil an korrespondierenden Stellen in den verschiedenen Schnittpräparaten visualisieren kann.

Künstliche Intelligenz zur Unterstützung der Diagnostik

Die Nutzung künstlicher neuronaler Netze für die Erkennung von Objekten und Strukturen in Bildern wurde innerhalb der letzten Jahre zu einem Innovationstreiber. Eine lange bekannte Technologie hat sich durch das Zusammentreffen mehrerer günstiger Faktoren (effektive Algorithmen für das Training der Netze, Passfähigkeit hoch performanter Hardware in Form von Grafikkarten und sogenannter Faltungsnetze [CNNs], Durchbrüche in der Theorie dieser Netze) fast explosionsartig entwickelt. Früher nicht für möglich gehaltene Erkennungsleistungen werden erreicht. Durch die breite Anwendbarkeit (Übersetzung von Texten, Steuerung von Autos, Klassifikation von Erkrankungen, Vorhersage von Börsenkursen, Erkennung von Gesichtern und anderes) haben viele weltweit tätige Großunternehmen Teams gebildet und stellen Algorithmen und Software als Open Source zur Verfügung.

Die Leistungsfähigkeit der Methode für die Pathologie wurde durch die CAMELYON 16 und 17 Challenges (van Smeden et al. 2018) eindrucksvoll unter Beweis gestellt. Hierbei ging es um die Erkennung von Brustkrebsmetastasen in Lymphknoten. Auf der Grundlage von 270 Trainingsfällen und 129 unabhängigen Testfällen wurde die Leistungsfähigkeit von Algorithmen getestet. Im Rahmen dieses Wettbewerbs erzielten einige Deep-Learning-Algorithmen eine bessere diagnostische Leistung als ein Panel von elf Pathologen, die an einer Simulationsübung zur Nachahmung des routinemäßigen Pathologie-Workflows teilnahmen. Inwiefern diese Ergebnisse klinisch nutzbar sind, muss in einem klinischen Umfeld geprüft werden.

So sehr diese Anwendungen das Potenzial der Künstlichen Intelligenz demonstrieren, bilden Sie nur einen Teil der diagnostischen Leistungen der Pathologie ab. Metastasen-suche in Lymphknoten ist eine für Pathologen prinzipiell sehr einfache, aber zeitintensive und wenig anspruchsvolle Aufgabe, sodass eine gleiche oder sogar bessere Leistung von automatischen Verfahren nicht verwunderlich ist. Die große Erfahrung erfordernde, deutlich komplexere Aufgabe ist es beispielsweise, im klinischen Kontext die Gut- oder Bösartigkeit von Tumoren abzuschätzen oder nicht tumoröse Veränderungen verschiedenster Organe und Pathogenese zu beurteilen. Hier sind Künstliche-Intelligenz-Verfahren bisher nicht ansatzweise in der Lage, die Aufgaben eines Pathologen zu übernehmen.

Neben der bisher beschriebenen vollständig digitalen Lösung besteht auch die Möglichkeit, die konventionellen Lichtmikroskope um Funktionalität zu erweitern. Eine Möglichkeit besteht im Einsatz einer schnellen Digitalkamera auf dem Mikroskop, deren Bilder im Hintergrund zu einem virtuellen Schnitt zusammengesetzt werden (Fraunhofer-Institut 2018). Ein Team bei Google ging noch einen Schritt weiter. Sie analysieren das Bild online mit einem Computer, detektieren Tumoranteile im Gewebe (mit einem Deep-Learning-Ansatz) und markieren diese Gebiete durch Einspiegelung von Konturen in das Mikroskopbild (Google 2018). Diese Beispiele zeigen, mit welcher Dynamik die gegenwärtige Entwicklung abläuft und dass auch das klassische Mikroskop noch nicht an seine Grenzen gestoßen ist.

Ist die Digitale Pathologie ihren Preis wert?

Hier lohnt sich wiederum ein Blick auf die Entwicklung der Digitalen Radiologie in der Vergangenheit (Hufnagl und Schlüns 2008). Die Computertomografen erzeugten zunächst solche Datenmengen, dass man auf eine Speicherung überwiegend verzichtete. Mit der Zeit etablierten sich spezielle Bildarchive (PACS – Picture Archiving and Communication Systems), in denen Universitätskliniken und größere radiologische Einrichtungen ihre Bilder ablegten. Diese ersetzten sukzessive die Röntgenbildarchive. Niedergelassene Radiologen übergaben die Bilder den Patienten: „Passen Sie gut auf diese Aufnahmen auf, und bringen Sie diese beim nächsten Besuch wieder mit.“ So ersparten sie sich ein eigenes Archiv. Aufwand, Nutzen und Finanzierung wurden immer wieder neu analysiert und die Entscheidungen von jedem Anwender vor diesem Hintergrund getroffen. Heute finden sich flächendeckend PACS-Archive im Einsatz, und kein Radiologe würde mehr auf all die digitalen Helfer verzichten wollen oder können.

In der Pathologie liegen die Dinge ein wenig anders, denn die histologischen Glasobjektträger müssen ohnehin im Labor angefertigt werden. Die digitale Pathologie scheint finanziell ein Add-on zu sein. Schaut man sich jedoch an, warum amerikanische Pathologien den digitalen Weg gehen, dann nicht, weil sie damit direkt sparen würden. Die Gründe sind:

- Einsparungen durch weniger Klagen infolge einer Reduktion von Fehlbehandlungen,
- weniger Vorkommnisse wie Verwechslungen oder Fehlzuordnungen durch automatische Prüfungen,
- ein zielgerichtetes Qualitätsmanagement kann automatisiert in den Workflow integriert werden,
- kürzere Bearbeitungszeiten von Befunden, da alle Unterlagen digital zur Verfügung stehen und der manuelle Aufwand bei der Sortierung von Präparaten entfällt,
- schnellere Fertigstellung von Befunden, an denen mehrere Pathologen beteiligt sind (interne und externe Zweitmeinung), am Ende kürzere Behandlungszeiten,
- die Schwelle, einem Kollegen einen Fall zu zeigen, sinkt. In der Folge werden mehr Fälle von mehr Kollegen gesehen,

- Vorbefunde werden immer berücksichtigt, da das Warten auf das Heraussuchen der Glaspräparate entfällt,
- der Einsatz quantifizierender Verfahren erfolgt flächendeckend und indikationsabhängig, weil der Aufwand viel geringer ist,
- die Analyse von Schwächen in der Diagnostik und eine auf deren Behebung ausgerichtete gezielte Weiterbildung ist möglich,
- effektivere Weiterbildungsmaßnahmen sind möglich, da man gezielt entsprechende Fallkollektive zusammenstellen kann,
- die Kommunikation mit klinischen Partnern, etwa bei Tumorkonferenzen, wird effektiver.

Dies alles sind gute Gründe, die Digitalisierung voranzutreiben. auch wenn sie sich unter den gegebenen Umständen schwer rechnet, da die oben genannten Effekte nicht einfach nachweisbar sind. Vielleicht wären hier finanzielle Anreize im Sinne der Qualitätssteigerung ein Weg.

Fazit und Ausblick

Aufgrund der gestiegenen Anforderungen an die histo-pathologische Onko-Diagnostik hat sich die moderne Pathologie in vielen Bereichen stark verändert und den Herausforderungen angepasst. Neben der prädiktiven Molekularpathologie lag und liegt ein Schwerpunkt in der zunehmenden Nutzung der virtuellen Mikroskopie mit automatisierter Bildanalyse und Quantifizierung geweblicher Immunreaktionen (Hufnagl et al. 2012). Damit verbunden sind auch die erheblichen Anstrengungen zu Qualitätssicherung und -management, die zweifelsfrei eine bundesweite Verbesserung und Standardisierung zahlreicher Prozesse eingeleitet haben. Ziel der zukünftigen Entwicklung ist es, die parallele Anwendung der verschiedenen Methoden, das bedeutet konventionelle Histologie, Immunhistologie, In-situ-Hybridisierung, Molekularpathologie einschließlich Next-Generation-Sequencing und virtueller Mikroskopie, weiter voranzubringen und eine Integration der Ergebnisse für eine optimale, therapeutisch relevante Charakterisierung der malignen Tumore zu erreichen. Prinzipiell gilt dieser Ansatz naturgemäß auch für Fragestellungen in der Infektions- und Transplantationspathologie.

Die neuen Möglichkeiten der virtuellen Mikroskopie, mit den proteinbezogenen und molekularen Entwicklungen zu einer umfassenden Betrachtung von Tumoren zu gelangen, stellt die Herausforderung der Zukunft in der gewebebasierten Diagnostik dar. Gleichzeitig rückt die Pathologie näher an die Klinik heran, und ihre Bedeutung für die Therapie wächst.

Nach der bekannten 80-zu-20-Regel verwendet ein Pathologe 80 Prozent seiner Zeit für die Bearbeitung von 20 Prozent der Fälle. Diese sind schwieriger, seltener oder benötigen Rückfragen an den behandelnden Arzt und oft eine aufwendigere Analyse und Dokumentation. Bei all dem kann ihn die Digitalisierung unterstützen und letztlich Zeit sparen. Diese Zeit ist dringend erforderlich, denn der Pathologe muss als Partner fast aller klinischen Disziplinen auf der Höhe der Zeit sein und sich nicht nur im eigenen Fach weiterbilden.

Viele Stellen in der Pathologie sind unbesetzt, und nicht wenige Pathologen arbeiten derzeit viele Jahre länger (Kölnische Rundschau 2016). Die Erwartung, dass KI-Systeme Pathologen in absehbarer Zeit ersetzen können, wird von Experten nicht geteilt. Die ausgesprochen schnellen Veränderungen in der Krebsmedizin erfordern hingegen eine beschleunigte Weiterbildung und die massive Unterstützung durch digitale Systeme. Der Pathologe der Zukunft wird sich mit sehr viel mehr konkreten Forderungen der Kliniker (Bestimmung von Mutationsmustern, Zählung von Ereignissen, Messung von Abständen etc.) und auch mehr visuell zu interpretierenden Informationen auseinandersetzen müssen. Viele dieser Informationen werden automatisch durch und am Computer bereitgestellt werden, und ihre Qualität wird durch AI und quantitative Verfahren deutlich steigen. Trotzdem bleibt die personalisierte Interpretation im Kontext der klinischen Befunde auf absehbare Zeit die vornehmste Aufgabe des Pathologen. Die Erweiterung des Instrumentenkastens der Pathologie und die engere Verzahnung mit der Klinik werden das Bild dieses Facharztes zukünftig prägen. Gleichzeitig macht die absehbare Möglichkeit, zumindest teilweise digital auch von zu Hause aus arbeiten zu können, wenn die Kinder im Bett liegen, diesen Beruf für Frauen noch attraktiver.

Literatur

- Blanco, P. L., Mengel, M., Solez, K., Halloran, P. F., Sis, B. (2011): Superiority of virtual microscopy versus light microscopy in transplantation pathology. *Clin Transplant Sep* (29).
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (o. J.): Was ist Pathologie? Online unter www.pathologie-dgp.de/pathologie/was-ist-pathologie/ (Download am 24. Mai 2018).
- Dietel, M. (2014): Prädiktive Molekularpathologie – Der Schlüssel zur modernen Tumorthherapie. *kliniker* 2014 (43). S. 18–23.
- Fraunhofer-Institut (2018): iStix. Online unter <https://www.iis.fraunhofer.de/en/ffsse/mbv/prod/iStix.html> (Download am 24. Mai 2018).
- Google (2018): An Augmented Reality Microscope for Cancer Detection. Online unter <https://ai.googleblog.com/2018/04/an-augmented-reality-microscope.html> (Download am 24. Mai 2018).
- Haroske, G., Zwönitzer, R., Hufnagl, P. (2018): Pathologe. Leitfaden „Digitale Pathologie in der Diagnostik“. 39 (3). S. 216–221.
- Hufnagl, P., Schlüns, K. (2008): Virtuelle Mikroskopie und Routinediagnostik. Ein Diskussionspapier. *Pathologe* 29, Suppl 2. S. 250–254.
- Hufnagl, P., Zerbe, N., Schlüns, K. (2012): Virtuelle Mikroskopie in der onkologischen Diagnostik der Onkologie (18). S. 409–418.
- Klauschen, F., Wienert, S., Schmitt, W. D., Loibl, S., Gerber, B., Blohmer, J. U., Huober, J., Rüdiger, T., Erbstößer, E., Mehta, K., Lederer, B., Dietel, M., Denkert, C., von Minckwitz, G. (2015): Standardized Ki67 Diagnostics Using Automated Scoring – Clinical Validation in the GeparTrio Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res* (21). S. 3651–3657.
- Kölnische Rundschau (2016): Pathologen-Tagung, Die bestmögliche Therapie vorher-sagen – Interview. 24. September 2016. Online unter www.rundschau-online.de/region/koeln/pathologen-tagung--die-bestmoegliche-therapie-vorhersagen----interview-24796156 (Download am 20. Juni 2018).
- Pantanowitz, L., Valenstein, P. N., Evans, A. J., Kaplan, K. J., Pfeifer, J. D., Wilbur, D. C., Collins, L. C., Colgan, T. J. (2011): Review of the current state of whole slide imaging in pathology. *J Pathol Inform.* 2011 (2). S. 36.

- QUIP (2018): Qualitätssicherungsinitiative Pathologie. Online unter <http://pathologie.de/quip> (Download am 24. Mai 2018).
- Schrader, T., Hufnagl, P., Schlake, W., Dietel, M. (2005): Study of efficiency of teleconsultation: the Telepathology Consultation Service of the Professional Association of German Pathologists for the screening program of breast carcinoma. *Verh Dtsch Ges Pathol* (89). S. 211–218.
- Tecotzky, R. (2009): Digital pathology enhances hospital's tumor board meetings. *Medical Laboratory Observer*. S. 60.
- van Smeden, M., van Calster, B., Groenwold, R. H. H. (2018): Machine Learning Compared With Pathologist Assessment. *JAMA* Apr 24 (319) 16. S. 1725–1726.
- Weinstein, R. S., Graham, A. R., Richter, L. C., Barker, G. P., Krupinski, E. A., Lopez, A. M., Erps, K. A., Bhattacharyya, A. K., Yagi, Y., Gilbertson, J. R. (2009): Overview of telepathology, virtual microscopy, and whole slide imaging: prospects for the future. *Hum Pathol* (40). S. 1057–1069.
- Wienert, S., Heim, D., Kotani, M., Lindequist, B., Stenzinger, A., Ishii, M., Hufnagl, P., Beil, M., Dietel, M., Denkert, C., Klauschen, F. (2013): Cognition Master: an object-based image analysis framework. *Diagn Pathol* (8). S. 3.

