

Aus dem Forschungszentrum Borstel

Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften  
Klinische und Experimentelle Pathologie

Leiter: Prof. Dr. med. Sven Perner

**Entwurf und Einsatz eines virtuellen internationalen Instituts für Pathologie**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
(Dr. rer. hum. biol.)  
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von  
Stephan Borkenfeld  
aus  
Olfen

Lübeck 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. vet. Ekkehard Vollmer  
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Peter Hunold

**Tag der mündlichen Prüfung: 12.6.2018**  
**zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.6.2018**  
**-Promotionskommission der Sektion Medizin-**

## Inhaltsverzeichnis

---

Inhaltsverzeichnis .....	3
Glossar .....	5
1. Einleitung.....	8
1.1 Zielsetzung und Fragestellung .....	13
2. Material und Methoden .....	14
2.1 Material.....	14
2.2 Methoden .....	14
2.3 Forenstruktur .....	15
2.4 Elektronische Werkzeuge.....	19
2.5 Interne und externe Server.....	20
2.6 Automatische Bildauswertung (EAMUS™-Server) .....	21
2.7 Bildqualität.....	22
2.8 Implementierung des Messverfahrens.....	23
2.9 Konsultationsbericht .....	25
2.10 Institutsorganisation.....	25
3. Ergebnisse.....	27
3.1 Zeitliche Implementierung .....	27
3.2 Testphase.....	28
3.3 Betriebsphase und Fallzahlen .....	28
3.4 Experteneinteilung und Dienste.....	31
3.5 Bildqualität und automatische Auswertung.....	31
3.6 Akustische Information .....	34
3.7 Anfragende Pathologen.....	35
3.8 Bedienung .....	35
3.9 Literaturzugang (NIH-Bibliothek) .....	36
4. Diskussion .....	37
4.1 Aufbau und innere Akzeptanz des VIPI-Forums.....	37

4.2 Bedienung und formale Struktur .....	39
4.3 Bildqualität.....	40
4.4 Innere Kommunikation.....	42
4.5 Diagnosereport.....	44
4.6 Nutzung der externen Server .....	47
4.6.1 Literaturzugang (NIH-Bibliothek) .....	48
4.6.2 Sprachübersetzung .....	49
4.6.3 Bildkorrektur .....	51
4.6.4 EAMUS™-Server – quantitative immunhistologische Bildauswertung .....	51
4.6.5 Datenbank – Serverauslastung – Qualitätskontrolle.....	52
4.7 Ausblick .....	53
4.8 Stellungnahme zu den Fragestellungen .....	56
5. Zusammenfassung .....	58
6. Literatur .....	60
7. Anhang .....	73
8. Danksagung .....	74
9. Lebenslauf .....	75
10. Publikationsliste .....	76
11. Erklärung .....	79

## Glossar

---

AEC	3-Amino-9-Ethyl Carbazol wird als chromogenes Substrat für eine Immunfärbung mit einer Meerrettichperoxidase verwendet und liefert nach Oxidation mit Wasserstoffperoxid einen roten Farbstoff
AFIP	Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., USA
Apache	Open Source Webserver
BRCA1, BRCA2	Breast Carcinoma associated Gene (Tumorsuppressorgen)
Campus Medicus	Forum der Firma Klughammer, Deggendorf
Chat	Aus dem Englischen "chat" (plaudern, elektronische Kommunikation in Echtzeit)
CISH	Chromogen In-Situ-Hybridisierung
Cloud-Computing	Benutzung von Infrastrukturen als Service über das Internet
Cross-Domain	Anfrage einer Webseite, z. B. <a href="http://vipi.eu">http://vipi.eu</a> , an einen Server einer abweichenden Domain, z. B. <a href="http://eamus.com">eamus.com</a>
CSV	Textdatei - mit Kommazeichen getrennte Werte (Microsoft Excel Format, Comma-Separated Values)
CT	Computertomographie
DAB	3,3'-DiAminoBenzidin wird als chromogenes Substrat für eine Immunfärbung mit einer Meerrettichperoxidase verwendet und liefert nach Oxidation mit Wasserstoffperoxid einen braunen Farbstoff
DIAS	Digital Image Analysis Software
DICOM	Digital Image Communication in Medicine (Standard für Übertragung medizinischer Befunde [einschließlich Bilder])
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
E-Mail	Elektronischer Post (Brief) Versand
EAMUS™	Electronic Automated Measurement User System
FISH	Fluoreszenz In-Situ-Hybridisierung
Freenet	Freenet ist eine Software zum Aufbau eines Netzwerks
Frost	Auf Freenet basierender Dienst analog Usenet

Grid-Technologie	Verteilte Benutzung eines virtuellen Supercomputers
HE	Hämatoxilin-Eosin
HTML	Hypertext Markup Language, Auszeichnungssprache für Webbrowser
Hyperlink	Eine besonders markierte Stelle in einem Text oder ein Symbol auf dem Bildschirm welche beim Anklicken mit dem Mauszeiger weitere Informationen liefert
ICD	International Classification of Diseases
ICDO	International Classification of Diseases for Oncology
IHC	Immunhistochemie
iPad	Tablet Computer der Firma Apple Inc.
iPath-Forum	Image Pathologie Forum der Universität Basel
iPhone	Smart Phone Reihe der Firma Apple Inc.
Linux	Modular aufgebautes lizenzoffenes Betriebssystem für PC, Server etc.
MECES	Medical Electronic Communication Expert System, Vorläufer-Version des VIPI-Forums
MRT	Magnetresonanztomographie, bildgebendes Verfahren
MySQL	Relationales Datenbanksystem (Open Source)
NIH	National Institutes of Health
PDF	Portable Document Format ([trans]portables Dokumentenformat)
PHP	Personal Home Page Tools (Hypertext Preprocessor), serverseitige Programmiersprache
phpBB	Freie Software für ein Internetforum
Plug-in	Software-Erweiterung oder Zusatzmodul das eine bestehende Software erweitert bzw. verändert
PubMed	Öffentliche Bibliothek der National Institutes of Health (USA)
ROI	Region of Interest (Bildbereich von Interesse)
Shading	Lokal unterschiedlich ausgeleuchtetes Bild
SMS	Short Message Service, Telekommunikationsdienst
Skype	Internet-Telefonie-Software von Microsoft
SNOMED	Systematized Nomenclature of Human and Veterinary Medicine
Thumbnail	Verkleinertes Bild, das als Vorschau für eine größere Version dient

TNM	Tumorstadium (Klassifikation nach UICC [Tumor, Nodus, Metastase])
Torch	Programmentwicklungsbibliothek für maschinelles Lernen
UICC	Union International Contre le Cancre
UICC-TPCC	Telepathology Consultation Center der Union International Contre le Cancre (UICC)
Usenet	Dienst des Internets. Es stellt fachliche Diskussionsforen aller Art in reiner Textform zur Verfügung, die Newsgroups, an denen grundsätzlich jeder teilnehmen kann
VIPI-Forum	Forum des Virtual International Pathology Institute
VMware	Software zur Virtualisierung von Servern
VS	Virtual Slide (digitalisierter Objektträger)
Microsoft Windows	Betriebssystem der Firma Microsoft Inc.
WSI	Whole Slide Image (vollständig digitalisierter Objektträger)
W3C	Standardisierungsgremium (World Wide Web Konsortium)
X/L-AMPP	Open Source Software für Webserver

## 1. Einleitung

---

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Arbeitsweise eines konventionellen Instituts für Pathologie virtuell abzubilden und als modernes Hilfsmittel in der diagnostischen Pathologie einzusetzen. Hierzu wurde das VIPI-Forum (Virtual International Pathology Institute-Forum) entwickelt und in der Praxis erprobt.

Insbesondere soll das VIPI-Forum den Bedingungen eines modularen Aufbaus, einer Skalierbarkeit und weitgehenden Unabhängigkeit von Störungen in der Netzwerkkumgebung, wie mangelnder Serververfügbarkeit, Überlastung des lokalen Internets oder mangelnder Bandbreite genügen, da es vor allem für den Einsatz in Entwicklungsländern, wie Ägypten, Algerien, Armenien, Georgien, Kambodscha oder der Mongolei entwickelt wurde.

Das VIPI-Forum soll als innovatives Kommunikationsmittel zur Verbesserung des medizinischen Wissenstandes, insbesondere der Diagnostik, Ausbildung und Forschung eingesetzt werden.

Generell bestimmen Diagnose, therapeutische Möglichkeiten und Prognose die medizinische Vorgehensweise. Nach heutigem Kenntnisstand können sich Krankheiten durch Veränderungen der Morphologie (makroskopische, mikroskopische Struktur), oder abnormen Veränderungen des genetischen Materials, einschließlich unterschiedlichen Proteinexpressionsmustern, darstellen [1-8].

Hierzu bedarf es einer intensiven interdisziplinären Kommunikation mit den involvierten klinischen Partnern, insbesondere Chirurgen und Onkologen [9-11].

Diagnosen, die auf Untersuchungen von *ex-vivo*-entnommenen Geweben beruhen, sind häufig besonders aussagekräftig. Lichtmikroskopische Untersuchungen zeichnen sich hier durch relativ geringe Fehlerraten in Bezug auf therapeutische Konsequenzen aus [2].

Die histopathologische Diagnostik klassifiziert Krankheiten in hierarchisch geordnete „digitale“ Ja-Nein-Aussagen {z. B. Krebs: Ja ✓ v ✗ Nein; Therapie: Ja ✓ v ✗ Nein; Operation Ja ✓ v ✗ Nein; etc.} [12-20].

Je nach klinischem Vorgehen und Untersuchungsart können prätherapeutische, intraoperative und postoperative Diagnosen unterschieden werden:

Nach Aspekten der zu erwartenden Krankheitsentwicklung ergibt sich eine weitere Klassifizierung in:

1. konventionelle Diagnose,
2. prognose-assoziierte Diagnose,
3. prädiktive Diagnose und
4. risiko-assoziierte Diagnose [21].

Die 1. *konventionelle Diagnose* beruht auf der seit Virchow etablierten Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung [22, 23]. Die Beurteilung derart gefärbter Schnittpräparate erlaubt sogenannte „stationäre“ Diagnosen, wie z. B. Adenokarzinom der Lunge, duktales Mammakarzinom oder epitheloidzelliges Granulom [23]. Weitergehende Aussagen über die jeweilige Dynamik der Krankheiten können nur bedingt getroffen werden, da hierzu zusätzliche Gewebeaufarbeitungstechniken, z. B. Immunhistochemie, in-situ-Hybridisierung oder weitere klinische Daten notwendig sind [24].

Mit Hilfe klinischer Daten (Tumorausdehnung, Lokalisierung, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung (TNM Stadium [Tumor, Nodus, Metastase]) wird bei malignen Tumoren die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten geschätzt [24]. Für diese 2. *prognostische Diagnose* können zusätzlich z. B. immunhistochemische Untersuchungen, teilweise unter Benutzung bildanalytischer Techniken, herangezogen werden [25-31].

Für die 3. *prädiktive oder individualisierte Diagnose* werden zum Beispiel Treibermutationen bestimmter Rezeptoren (z.B. EGFR) untersucht. Außerdem kommt hier der Nachweis von Gentranslokationen zum Einsatz (z.B. EML4/ALK bei nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen).

Diese Analysen ermöglichen den zielgerichteten Einsatz auf die individuellen Gegebenheiten des jeweiligen Patienten zugeschnittener Therapeutika [32-45].

Als letzter Diagnosetyp ist die 4. „*risiko-assoziierte Diagnose*“ (risk associated diagnosis) zu nennen [24]. Da viele Krankheiten, insbesondere Krebs, genetische Abnormalitäten als Ursache haben und diese Veränderungen unter Umständen viele

Jahre vor dem Krankheitsausbruch nachweisbar sind, können Maßnahmen zur Verminderung des Krankheitsrisikos ergriffen werden, bevor das Ereignis „Krankheit“ überhaupt eintritt. So kann z. B. das Risiko der Entstehung eines Mammakarzinoms bei Patientinnen mit einer Mutation des Gens BRCA1, BRCA2 durch entsprechende Vorsorgeuntersuchungen ermittelt und bei Durchführung einer beidseitigen Brustamputation ausgeschaltet werden [46-50].

Der molekularbiologische und technologische Fortschritt in der Medizin hat somit eine erhebliche Spezialisierung und Zunahme der auszuwählenden Diagnosen sowie folgerichtig eine notwendige nachfolgende Qualitätskontrolle bewirkt [51-58].

Eine häufig angewendete Qualitätskontrolle der „eigenen Diagnose“ ist die Expertenkonsultation [59-63].

Um die Expertenkonsultation und hiermit verbundene Qualitätskontrollen möglichst zeitnah und kostengünstig zu gestalten, ist parallel mit der Entwicklung in der elektronischen Kommunikationstechnologie und des Internets ein neues Arbeitsfeld in der Pathologie, die Telepathologie und digitale Pathologie entstanden [64-66]. Es beinhaltet digitale Bildübertragung, Telediagnostik und Bildanalyse.

Die hierzu notwendigen mikroskopischen Bilder beruhen auf konventionell gewonnenen und gefärbten Gewebeschnitten welche vollständig unter Verwendung von Scannern digitalisiert werden. Die gescannten Bilder werden als virtuelle Schnitte (Virtual Slides, VS, Whole Slide Images, WSI) bezeichnet [6, 67-71].

Der virtuelle Schnitt kann am Bildschirm analog zur konventionellen Durchlichtmikroskopie vom Pathologen untersucht und beurteilt werden. Das Verfahren wird virtuelle Mikroskopie genannt [67, 72-74].

Unter Verwendung internationaler Kommunikationsstandards können virtuelle Schnitte und diagnostische Informationen weltweit entsprechenden Spezialisten zur Stellungnahme übermittelt werden [1, 2, 53, 74-77].

Um international Diagnosen zu vergleichen und für Konsultationen oder wissenschaftliche Fragestellungen zu nutzen, wurden verschiedene Standards entwickelt [78-81]. Hier sind die ICDO (International Classification of Diseases for Oncology), bzw. ICD (International Classification of Diseases) und die SNOMED (Systematized Nomenclature of Human and Veterinary Medicine) zu nennen [82, 83].

Die Telepathologie wird heute für zwei unterschiedliche Aufgaben benutzt:

- zur Online-Kommunikation, z. B. bei intraoperativen Diagnosen;
- zur Offline-Kommunikation, z. B. Konsultation mit ausgewiesenen Experten bei diagnostisch schwierigen Fällen.

Dabei sollte die Telekonsultation drei grundlegenden Bedingungen genügen:

- einfache und zielführende Bedienung für den diensthabenden und den anfragenden Pathologen;
- Gewährleistung des Datenschutzes: Dies wird durch Anonymisierung der persönlichen Daten sowie durch ein mit Passwort gesichertes, geschlossenes System gewährleistet;
- Abklärung juristischer Haftungsfragen. Die international gültigen Richtlinien sprechen dem anfragenden Pathologen die gesamte juristische Verantwortung zu, da ausschließlich er als Arzt eigenständig und vertragsgebunden handelt [21, 84].

Zur Realisierung eines Telepathologiesystems kann die Grundidee eines virtuellen pathologischen Institutes beruhend auf den Erfahrungen von Brauchli, Oberholzer, Haroske, Kayser und Kunze herangezogen werden [85-89].

Brauchli, Oberholzer und Mitarbeiter implementierten in den Jahren 2000 bis 2004 für die Salomon-Inseln einen histopathologischen Diagnoseservice, der auf vor Ort erstellten und digitalisierten histologischen Schnittpräparaten und der elektronischen Bildübertragung an die beteiligten Pathologen in Europa beruhte [90].

Dieses auf dem iPath-Forum (image Pathology-Forum) beruhende System versorgte die Salomon-Inseln über ungefähr 4 Jahre mit einer histopathologischen Diagnostik. Während dieses Zeitraums war ein Schweizer Chirurg, der das System initialisiert hatte, vor Ort tätig [85, 88, 91].

Die Auswertung der übersandten Daten und Diagnosen ergab, dass mit Hilfe eines derartigen Konsultationsforums eine Exaktheit und Reproduzierbarkeit histologischer Diagnosen von 90-95 % bei einer Diagnosezeitdauer von 1-2 Tagen nach Einstellung des Falles in das System erreicht werden konnte [88, 89].

Vor Einführung des Systems, wurde das Gewebe in fixiertem Zustand an das nächstgelegene pathologische Institut nach Melbourne in Australien geschickt. Allein

der Transport und die Rückmeldung der entsprechenden Ergebnisse betragen zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich zwei Monate, im Vergleich zu zwei Tagen unter Nutzung digitalisierter mikroskopischer Bilder und elektronischer Informationsübertragung (Telepathologie) [85, 88, 91].

Die Digitalisierung mikroskopischer Bilder erlaubt neben der konventionellen qualitativen diagnostischen Beurteilung auch das Vermessen von Zellen und Gewebestrukturen und wird unter dem Begriff „digitale Pathologie“ eingeordnet [8, 92-97].

Zur Erklärung: Erste Schnittvermessungen wurden mit Entwicklung der Stereologie ab dem Jahre 1961 vorgenommen [98-106]. Danach folgten grafische dreidimensionale Rekonstruktionen, insbesondere von Leber- und Lungengewebe. Ab Mitte der 70er Jahre wurde versucht, diese Strukturen unter Anwendung der sogenannten Strukturanalyse zu abstrahieren [16, 107-110].

Mit Beginn der Digitalisierung histomorphologischer Bilder (um 1980) wurde die statische DNA-Zytometrie entwickelt, welche einige Jahre später mit der elektronischen Telekommunikation verbunden wurde [111-122].

Seit dem Jahre 2000 wurden zunehmend Internet-Foren genutzt. Zur gleichen Zeit wurden hochauflösende Scanner zur Generierung sogenannter virtueller Schnitte entwickelt [123-127]. Nur wenige Jahre später (2007) etablierte sich das erste Messsystem im Internet, welches automatisch gesteuerte Quantifizierungen verschiedener Gewebecharakteristika ermöglicht. Dieses elektronische, automatische Bildanalyse- und Mess- System (EAMUS<sup>TM</sup>-Server, Electronic Automated Measurement User System) ist bis heute zugänglich [6, 128].

Zusätzlich wurden virtuelle Schnittpräparate in wissenschaftliche Publikationen eingefügt, die zukünftig von den Lesern selbstständig und interaktiv vermessen werden können [90, 129-134].

Die hierzu entwickelten Algorithmen wurden in extern zugängliche Server im VIPI-Forum implementiert und dienen unter anderem dessen Zukunftsorientierung.

## 1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen werden Zielsetzung und Fragestellung wie folgt formuliert:

1. Sind offene Programmiersprachen und frei verfügbare Programme (Open Source) geeignet, ein zukunftsorientiertes elektronisches Kommunikationssystem in der Pathologie zu entwickeln?
2. Lässt sich hiermit ein geschlossenes Forum (VIPI-Forum) im Sinne eines Virtuellen Internationalen Instituts für Pathologie mit Dienstplan, automatisierter Sprachübersetzung und Bildvermessung realisieren?
3. Wie können ein schneller und fachgerechter Zugriff sowie entsprechende diagnostische Hilfeleistung durch Konsultation entsprechender Fachärzte gewährleistet werden?
4. Wie ist eine kontinuierliche Qualitätskontrolle der übermittelten Bilder zu gestalten?
5. Können unterstützende Bildvermessungen ohne spezielle Anleitungen vorgenommen werden?
6. Wie ist ein automatisierter Zugang zu öffentlichen, kostenfrei elektronisch erreichbaren Fachbibliotheken und Zeitschriften (Bibliothek der National Institutes of Health [NIH], Washington, D.C., USA, PubMed, Open Access Journals) einzurichten?
7. Sind die verwendeten diversen Techniken und Systeme ausbaufähig gestaltet und implementiert?
8. Welche Bausteine können als besonders innovativ und zukunftssträftig betrachtet werden?
9. Kann das Forum als richtungsweisendes Modell für eine internationale, patientenorientierte medizinische Institution dienen?

## 2. Material und Methoden

---

### 2.1 Material

Für Aufbau und Implementierung des elektronischen Kommunikationssystems wurden folgende Hard- und Softwarekomponenten ausgewählt:

- handelsübliche Computer (PC) oder bei einem Provider gemietete virtualisierte Computer mit vorinstallierten Betriebssystemen;
- konventioneller Internetanschluss;
- verbreitete, frei wählbare Betriebssysteme (Windows, Linux, OS/X);
- Open Source Webserver (Apache);
- Open Source phpBB Forum Software ([www.phpbb.com](http://www.phpbb.com));
- frei benutzbare, im Internet zugängliche Dienstleistungssysteme (Open Access Journals, PubMed) sowie das Google Übersetzungssystem;
- selbstentwickelte Server zur Erfassung und Verbesserung der Bildqualität und Generierung objektiver benutzerunabhängiger Bildinformation (Image Content Information) mikroskopischer Bilder. Es können sowohl konventionelle Standbilder als auch vollständig digitalisierte Glasobjektträger (Virtual Slides) transformiert und vermessen werden;
- DIAS (Digital Image Analysis System), frei verfügbare Entwicklungsumgebung (Framework) zur Programmierung spezialisierter Bildanalyseprogramme.

### 2.2 Methoden

Mit den gewählten Hardware Komponenten kann ein Telekommunikationssystem in der Pathologie mit zwei unterschiedlichen Software-Ansätzen aufgebaut werden:

- konventionelle Erstellung des Netzwerkes durch ein spezialisiertes „eigenes“ Programm;

- auf einer offenen Programmstruktur erarbeitetes Forum, das in seinen Eckdaten an die speziellen Eigenschaften und Anforderungen der jeweiligen Anwendung angepasst wird.

In dieser Arbeit wurde der zweite Weg unter Verwendung offener, allgemein zugänglicher Programmiersprachen und Programme beschrieben.

Für die Qualitätssicherung und das Vermessen der Bildobjekte wurde der asynchron über „Cross-Domain-Services“ verbundene externe EAMUS<sup>TM</sup>- Server verwendet. Durch diese Technik wird ein verfügbarkeitsunabhängiger Betrieb gewährleistet. Auf ein Startkommando hin beginnt dieser externe Server ausstehende Aufträge abzuarbeiten. Die Ergebnisse werden, sobald verfügbar, im VIPI-Server sichtbar.

Server mit anderen spezifischen Aufgaben oder sogenannte Webservices wurden ebenfalls modular integriert. Hierzu gehören der Zugriff auf die NIH PubMed Datenbank oder auf das Google Übersetzungssystem.

## **2.3 Forenstruktur**

Die Struktur des VIPI-Forums basiert im Grundsatz auf den Erfahrungen und Versuchen des MECES-Forums (Medical Electronic Communication Expert System), welches als Vorläufer in einer Testphase analysiert und implementiert wurde [1-3].

Das VIPI-Forum ist in vier Unterforen (akute Fälle, geschlossene Fälle, Auftragsarbeiten für immunhistochemische Färbungen einschließlich digitaler Beurteilung, virtuelle Schnittpräparate) gegliedert. Der grundlegende Aufbau und die Grundfunktionen sind in Abbildung 1 dargestellt.

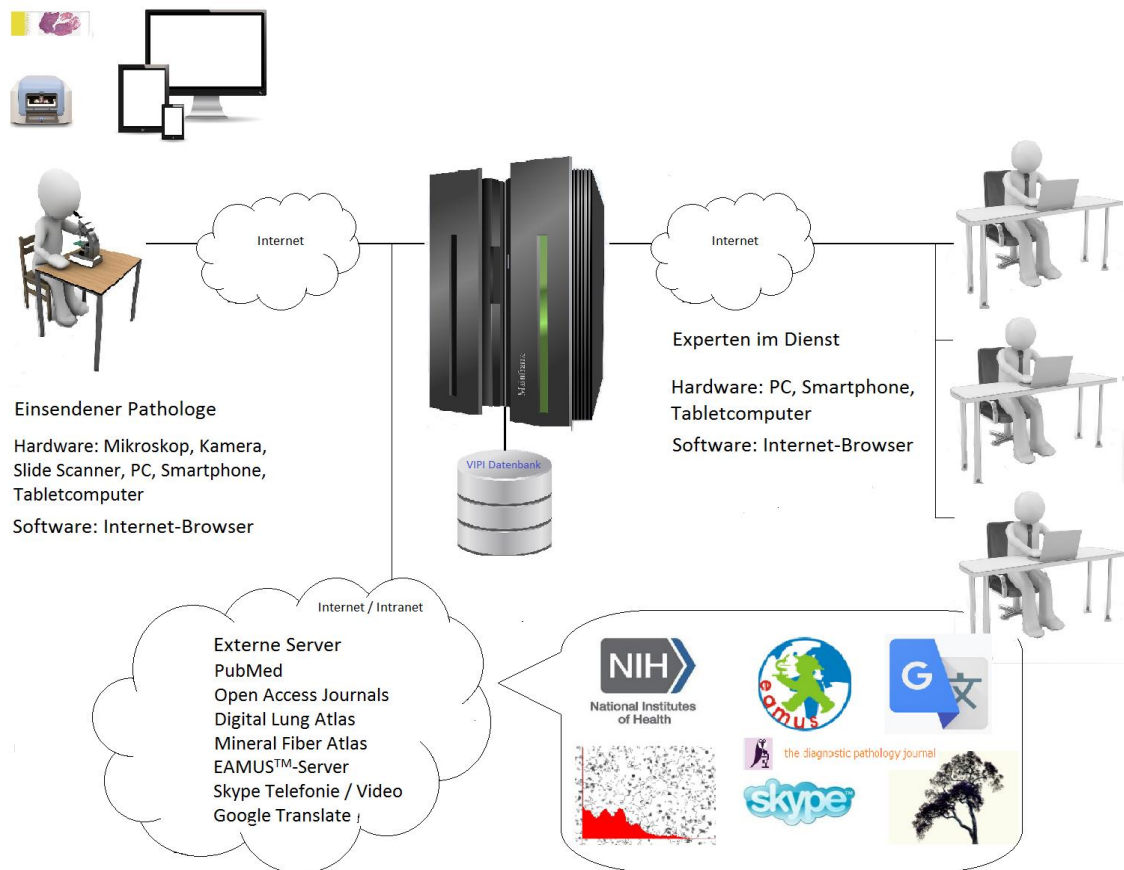


Abbildung 1:

Grundfunktionen des VIPI-Forums. Es handelt sich um ein PHP-Forum (Personal Home Page Tools bzw. Hypertext Preprocessor, Open Source Software) mit mehreren über Internetstandards angebundene externen Servern.

Im Zentrum steht ein Forenserver, welcher mit Hilfe eines Steuerprogramms die administrativen Aufgaben und Interaktionen mit externen Servern übernimmt.

Zu diesem Server haben die anfragenden Pathologen Zugang über ihre jeweiligen Endgeräte einschließlich mobiler Geräte (iPad, iPhone etc.).

Diese Dateneingabegeräte übertragen klinische Daten und digitalisierte Bilder an den Forenserver. Die Übertragung kann durch speziell eingerichtete Leitungen oder auch über das Internet unter Zuhilfenahme der Internetstandards erfolgen.

Der Server benachrichtigt nun die diensthabenden Pathologen mit Hilfe einer SMS oder separaten E-Mail, ohne Einzelheiten darzustellen. Parallel wird der Fall mit den Bildern in eine relationale Datenbank übertragen. Es werden nur solche Pathologen

benachrichtigt, die sich zum Zeitpunkt der Eingabe zur Dienstbereitschaft verpflichtet haben.

Der diensthabende Pathologe kann das VIPI-Forum öffnen, den Fall beurteilen, seine Meinung hierzu niederschreiben und in das VIPI-Forum einstellen. Dabei kann er – unter Zustimmung des anfragenden Pathologen - entweder eine unverbindliche Stellungnahme oder eine definitiv verbindliche Diagnose erstellen.

Ist der Bericht erstellt, wird der anfragende Pathologe per E-Mail über das Vorliegen einer Fallbeurteilung benachrichtigt, Diese kann ggf. an den klinischen Partner weitergeleitet werden.

Die neuartigen Strukturen des VIPI-Forums liegen in der Kommunikation mit extern angeschlossenen, autonom arbeitenden Servern, welche folgende Aufgaben übernehmen:

- Automatische Übersetzung der klinischen Daten und Berichte in insgesamt 17 verschiedene Sprachen. Hierbei kann die gewünschte Sprache separat vom anfragenden und vom diensthabenden Pathologen eingestellt werden. Als „Sprachenserver“ wurde der frei zugängliche Server des „Google Übersetzungssystems“ eingebunden.
- Überprüfung und Monitoring der Qualität der zur Diagnostik übersandten Bilder (EAMUS<sup>TM</sup>- Server).

Die Qualität der zu beurteilenden mikroskopischen Bilder stellt eine wesentliche Herausforderung dar, insbesondere in Zusammenarbeit mit Kollegen aus Entwicklungsländern [84, 88, 130]. Um diese zu kontrollieren und zu verbessern, wurde eine automatische Qualitätskontrolle über einen Server, der extern, über „Cross-Domain-Services“ und asynchron mit dem VIPI-Forum verbunden ist, implementiert.

Hierbei kommuniziert das VIPI-Forum mit dem EAMUS<sup>TM</sup>-Server über eine Nachrichtendatei, die bei Einstellung eines neuen Bildes an diesen übersandt wird. In regelmäßigen Abständen, die frei wählbar sind, sucht der EAMUS<sup>TM</sup>-Server nach Nachrichtendateien, übernimmt die entsprechenden Bilder und analysiert sie. Danach wird ein neues, korrigiertes und analysiertes Bild an das VIPI-Forum zurückgeschickt, das in dem Forum parallel zum ursprünglichen Bild dargestellt wird (anstelle oder zur

Ergänzung des EAMUS<sup>TM</sup>-Server wäre zukünftig auch eine „deep learning“-Verarbeitung einfach implementierbar [Torch, IBM Watson oder analoge Systeme]).

Ein weiteres externes Hilfsmittel ist für die Literatursuche anhand des eingestellten Falles eingerichtet worden. Hierzu wird der allgemein zugängliche Server der NIH (PubMed Datenbank: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) angewählt. Das VIPI-Forum stellt automatisch die eingegebene Diagnose als Suchbegriff zur Verfügung. Die gefundenen Publikationen können interaktiv sowohl vom anfragenden, als auch vom diensthabenden Pathologen gelesen und heruntergeladen werden.

Weiterhin sind Hyperlinks zu wissenschaftlichen Zeitschriften implementiert worden, die einen kostenfreien und offenen Zugriff erlauben. Zurzeit sind folgende Open Access Journals eingebunden:

- The diagnostic pathology journal ([www.diagnosticpathology.eu](http://www.diagnosticpathology.eu)),
- Journal of Pathology Informatics ([www.jpathinformatics.org](http://www.jpathinformatics.org)),
- CytoJournal ([www.cytojournal.com](http://www.cytojournal.com)).

Auch eine akustische Kommunikation ist eingerichtet. Hierzu wurde der Zugriff zum Skype Server implementiert, der gleichzeitig Verbindungen mit mobilen Endgeräten wie z. B. iPhone und iPad ermöglicht.

Chat-und Videokonferenz-Funktionen sind in das System integriert.

Als weitere Unterstützung können Bilder der eingestellten immunhistochemisch gefärbten Schnitte quantitativ mit Hilfe des EAMUS<sup>TM</sup>-Server analysiert werden [6, 128].

Hierzu ist lediglich eine Auswahl des zu messenden Bildes, der Messfunktion und der Darstellung im Visualisierungsfarbraum (z.B. {rot} AEC [3-Amino-9-Ethyl Carbazol], {braun} DAB [3,3'-DiAminoBenzidin] oder Fluoreszenzsignale) anzugeben. Die Ergebnisse werden entweder in einer ausführlichen Datei vom EAMUS<sup>TM</sup>-Server direkt oder in einer komprimierten Form, welche nur die klinisch bedeutsamen Informationen enthält, ausgegeben. Sie können ebenfalls als separates Messergebnis direkt in den klinischen oder histopathologischen Bericht eingefügt und in die Krankenakten integriert werden.

Ein weiteres Forum dient der fachlichen Ausbildung und Lehre. Es beinhaltet einen digitalen Lungenpathologieatlas, der bislang 60 spezielle Fälle von Lungenerkrankungen beschreibt. Zusätzlich ist eine Enzyklopädie arbeitsmedizinisch bedeutender natürlicher und synthetischer Mineralfasern (einschließlich Feinstaub) integriert.

## **2.4 Elektronische Werkzeuge**

Die dargestellte Forenstruktur bedarf naturgemäß spezieller elektronischer Werkzeuge, bzw. spezialisierter Programme. Die Grundstruktur beruht auf der PHP Programmiersprache, einer GPL (General Public License) Programmiersprache, die speziell für Webauftritte und als Foren-Software sowie für Content Management Systeme entwickelt wurde und bereits zahlreiche kleine Erweiterungen in Form von sogenannter PHP-Extensions enthält.

Mit Hilfe dieser weltweit ständig weiterentwickelten PHP-Extensions wurden die Darstellung und Ordnung der diensthabenden Pathologen, die automatische Benachrichtigung von anfragenden und diensthabenden Pathologen, die Kommunikation mit den externen Servern und die Erstellung verbindlicher Diagnosedokumente entwickelt.

Weiterhin wurden Teile des VIPI-Forums, wie Arbeitsabläufe und Informationsgewinnung in der Pathologie, sowie Informationsabfragen, als individuelle Programmteile implementiert.

Hierunter fällt auch die Übertragung der „abgeschlossenen“ aktuellen Fälle in den geschlossenen Forenbereich, welcher der Ausbildung von Pathologen und der Dokumentation vorbehalten ist und nicht mehr verändert werden kann.

Datensicherung und Schutz privater Informationen sind durch entsprechende PHP-Extensions sichergestellt. Diese Funktionalität wird auch für weitere Parameterübergaben innerhalb der Bildauswertung und Bildanalyse sowie für Anfragen auf relevante Publikationen verwendet.

## 2.5 Interne und externe Server

Zur Realisierung des VIPI-Forums wurde ein physikalischer (Hardware) Server benutzt auf welchem virtualisierte interne- und externe Server (Softwareserver) installiert wurden. Diese stellen die Basissoftware des VIPI-Forums dar.

Beim VIPI-Forum handelt es sich um eine phpBB-basierte Anwendung, die serverseitig auszuführende PHP-Programme und dynamische HTML Seiten generiert. Es wurde darauf geachtet, dass - soweit möglich - öffentlich zugängliche Programmmodule eingefügt wurden z. B. eine MySQL Datenbank und Kalenderfunktionen. Spezielle Anwendungen wurden mit VMware zur virtuellen Serverdarstellung und Plug-in-Techniken realisiert. Zusammen mit der browserfreundlichen W3C-konformen und betriebssystemunabhängigen Infrastruktur ist das VIPI-Forum sowohl für Microsoft Windows als auch für Linux-Distributionen kommunikationsfähig konstruiert.

Mit Hilfe dieser Konfiguration sind folgende Funktionen des VIPI-Forums realisiert

### Hauptfunktionen des VIPI-Forums

- E-Mail- oder SMS- Benachrichtigung,
- Online/Offline Kontrolle,
- direkte private Kommunikation,
- Internet Telefonie (Skype),
- Schutz vor Datenkompromittierung,
- Freitext und formal auswertbare Diagnose,
- einfacher Bildtransfer, spezieller Viewer (Navigation–Vergrößerung),
- spezialisierte Bildbearbeitung (Bildqualität, ROI, Bildinhalt (Content Image)),
- Mehrsprachensystem.

Die speziellen Funktionen des VIPI-Forums werden von externen Software-Servern übernommen.

## 2.6 Automatische Bildauswertung (EAMUS™-Server)

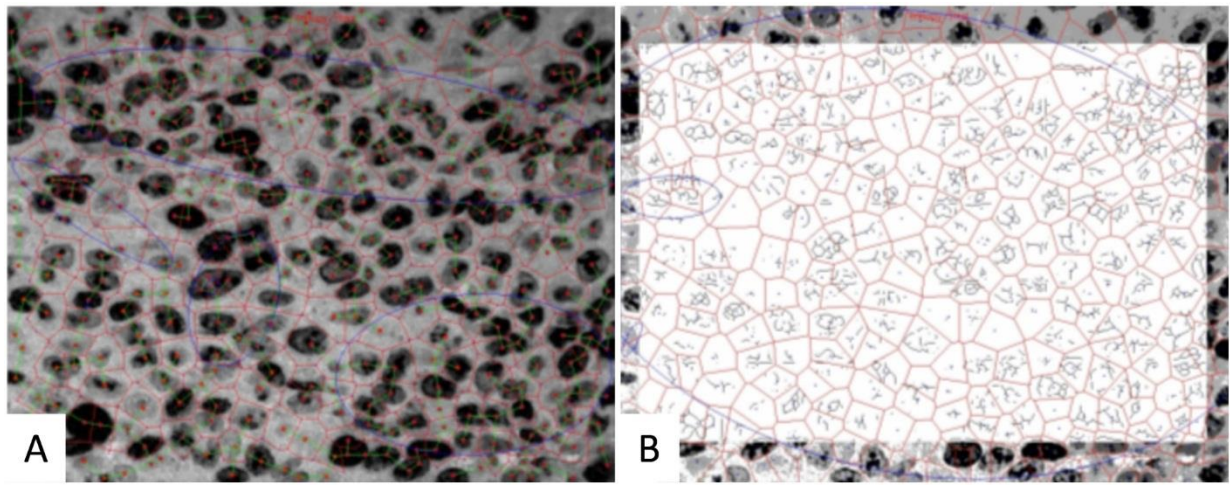
Das VIPI-Forum ist als zurzeit einziges Telepathologiesystem mit einer automatischen Bildanalyse ausgestattet. Diese umfasst nach Beurteilung und Standardisierung der Bildqualität das Ausmessen von Objekten, Strukturen und Texturen in den eingestellten Bildern.

Der EAMUS™-Server benutzt die DIAS-Software (siehe 2.1 Material), eine Entwicklungsumgebung welche umfangreiche, für die Bildverarbeitung notwendige, Werkzeuge als vorprogrammierte Befehle (Makros) enthält [135-140].

Zum quantitativen Bildanalyse virtueller Schnitte sind zwei automatisierte Messverfahren im VIPI-Forum vorbereitet, welche Bildregionen mit dem diagnostisch höchsten Informationsgehalt suchen. Die Spezifität beider Verfahren betrug bei Voruntersuchungen 95 % [1, 2, 6].

Die mit diesem Verfahren selektierten Gewebeareale werden in Hinblick auf ihre Gewebestruktur weiter vermessen und können so zur Diagnostik herangezogen werden.

Als Beispiel ist eine Strukturanalyse aufbauend auf der Graphentheorie (Abbildung 2A) und der Analyse mit Hilfe grafischer Primitive (Abbildung 2B) dargestellt.



*Abbildung 2:*

A: Ki-67-Färbung (MIB1) eines nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms, automatisierte Messung mit dem EAMUS<sup>TM</sup>-Server. Strukturanalyse der proliferierenden Zellen. Objektiv \*40, Immunhistochemie (IHC), DAB, Nachbarschafts-Tessellation nach Voronoi (rot) und Berechnung des minimal aufspannenden Baums (blau), nach [141]. B: Darstellung der Zellgrenzen (Voronoi) und der intrazellulären Strukturprimitive berechnet nach lokalen Grauwertmaxima (Fall ist identisch mit Abbildung 2A), nach [141].

## 2.7 Bildqualität

Die Bildqualität wird nach einer Standardisierung im Hinblick auf absolute und lokale Grauwertverteilung (Shading) beurteilt [21]. Das Standardisierungsverfahren wird unabhängig von einer evtl. nachfolgenden Bildvermessung für jedes Originalbild und Gradientenbild durchgeführt und für jeden Pathologen separat berechnet und gespeichert. Es stellt sicher, dass Schnittqualität und Farbbereich für die Vermessung der digitalisierten Bilder ausreichend sind. Ist das nicht der Fall, wird das Bild nicht vermessen.

Wenn man diese Bildqualitätsuntersuchung mit gängigen Verfahren vergleicht, welche bei Bild- und Filmkopien verwendet werden, dann entsprechen die standardisierten

Bilder den Referenz- oder Ursprungsbildern und die Originalbilder den Kopien [142, 143]. Die jeweils gemessenen Abweichungen werden zeitlich geordnet durch sogenannte Verlaufskurven dargestellt (siehe Abbildung 7).

## 2.8 Implementierung des Messverfahrens

Die Messverfahren sind auf einem separaten Bildserver implementiert und über das VIPI-Forum zugänglich. Durch einfaches interaktives Selektieren des auszumessenden Bildes benötigt der Bildserver als „Gebrauchsanleitung“ lediglich drei Informationen:

- verwendetes Markierungsverfahren (Farbpalette, nach der segmentiert werden soll, z.B. DAB {braun}, HE {blau und rot}, oder Fluoreszenz mit Angabe des Farbkanals);
- gewünschtes Messverfahren (Stereologie, Vermessen der Kerne, Membranen, Gefäße, Fluoreszenz in-situ-Hybridisierung [FISH], oder Chromogen in-situ-Hybridisierung [CISH]);
- eingestellte Vergrößerung (entweder nach verwendetem Objektiv [\*20, \*40 etc.] oder nach Pixelgröße [ $\mu$ /Pixel]).

Am Beispiel einer Messung zeigt Abbildung 3 die Ausgabe eines eingestellten Bildes anhand einer Textur- und Objektanalyse

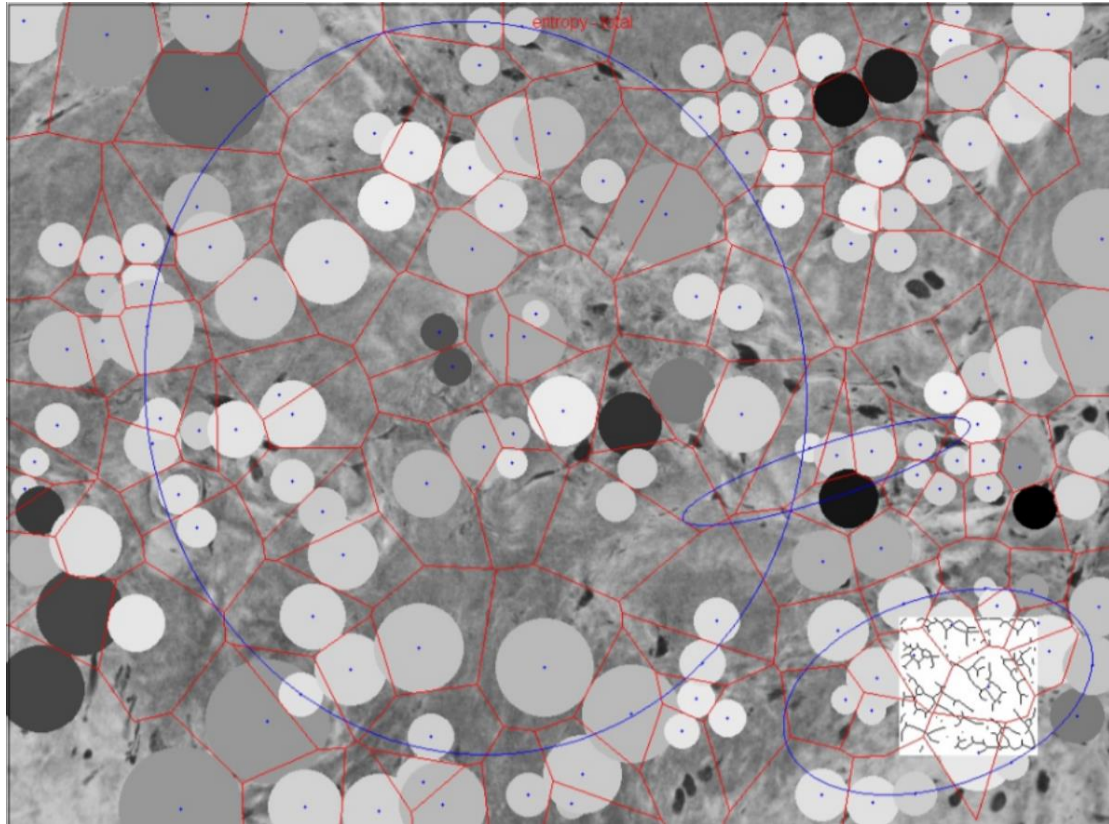


Abbildung 3:

Entropieberechnung eines im EAMUS<sup>TM</sup>-Server eingestellten Bildes anhand einer Textur- und Objektanalyse. Galektin-1 Bindung bei Arthritis. Intensität bzw. Grauwerte der Kreise entsprechen der Gesamtentropie (berechnet aus Färbeintensität und Kerngröße). Kreisgröße bzw. Entropie berechnet sich nach der Färbeintensität. Im rechten unteren Bildbereich ist die dortige Verteilung der Primitive eingeblendet. Aufnahme der Galektin-1 Bindung, Objektiv: \*20, Visualisierung mit DAB.

Die Messergebnisse werden je nach Wunsch des Pathologen entweder als „Comma-Separated Values“ CSV- oder als „Portable Document Format“ PDF-Datei via E-Mail an den Einsender geschickt und im VIPI-Forum als Anhang zu dem jeweiligen Fall, analog dem MECES-Forum, ausgewiesen (siehe auch Abbildung 6).

## 2.9 Konsultationsbericht

Im VIPI-Forum wurde die in anderen Foren nicht näher differenzierte Expertenmeinung (Expertenstellungnahme) aufgeteilt in:

- unverbindliche Stellungnahme (Konsultation),
- verbindliche Diagnose (im Sinne einer inhaltlich bindenden Konsultation).

Hierzu wurde das VIPI-Forum formal, soweit wie möglich, analog zu einem konventionellen Institut für Pathologie eingerichtet. Dies gilt insbesondere für den Dienstplan.

Es wurde ein Kommunikationsschlüssel in das Konsultationsverfahren eingefügt. Ausgehend von einer zunächst unverbindlichen Stellungnahme kann diese durch Zustimmung beider Partner (anfragender sowie diensthabender Pathologe) in eine verbindliche Diagnose umgewandelt werden. Der so erstellte Diagnosereport enthält einen VIPI-Institutskopf, den Namen des diensthabenden Pathologen und eine formal inhaltlich gestaltete Diagnose. Die anschließend generierte PDF-Datei ist nur schwer veränderbar und wird direkt an den anfragenden Arzt adressiert und an dessen E-Mail-Adresse zur weiteren Verwendung versandt.

Es entspricht somit formal und inhaltlich einer in einem konventionellen Institut für Pathologie erstellten Diagnose.

## 2.10 Institutsorganisation

Aufgrund der Erfahrungen mit den Salomon-Inseln wurde das VIPI-Forum, wie folgt organisiert:

Nach ausführlicher Diskussion mit interessierten Fachkollegen wurde eine Satzung (siehe Anhang) erstellt, in der Fragen zu Dienstplan, Zuständigkeit, Verpflichtung für entsprechende Diagnostik und Rechtssituation abgeklärt und dokumentiert sind. Unter Zugrundelegung dieser Satzung wurden erfahrene Pathologen (sog. „diensthabende Pathologen“) gewonnen, an diesem Projekt teilzunehmen. Diese verpflichten sich den selbsterstellten Dienstplan einzuhalten.

Weiterhin wurde ihnen auferlegt, einen individuellen Diagnosebegriff festzulegen und in ein entsprechendes Diagnosefeld einzutragen. Dieses kann in einer zukünftigen Version automatisch durch einen externen Server kodiert werden, z.B. durch den ICD Schlüssel (International Classification of Diseases) [82], oder durch den Diagnoseschlüsseltext „no Diagnosis“, wenn keine eindeutige Diagnose möglich ist.

Um eine dynamische und zukunftsorientierte Arbeitsweise des VIPI-Forums sicherzustellen, wurden Strukturen eingeführt, die sich in eine medizinische und in eine technische Organisation gliedern. Die technischen Fragen und Lösungen, welche einer zeitlichen Konstanz und detaillierter Kenntnisse bedürfen, wurden durch einen Kooperationsvertrag an die DiagnomX GmbH übertragen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Zeitliche Implementierung

Die Satzung des VIPI-Forums wurde innerhalb von 5 Monaten realisiert.

Die Inbetriebnahme des VIPI-Forums benötigte 8 Monate. Insgesamt vergingen 13 Monate bis zur vollständigen Implementierung des Forums.

Zeitlich parallel wurde das bereits existierende MECES-Forum in Hinblick auf die neuen Anforderungen des VIPI-Forums umgestaltet und erweitert.

Ab dem 01.01.2013 wurde das System in seine Konsultationsphase überführt. Die Darstellung der Dienstpläne ist in Abbildung 4 wiedergegeben.

Virtual International Pathology Institute VIPI

Calendar Logout [root] 0 new messages FAQ Search Members User Control Panel

Last visit was: Tue 6. Dec 2016, 15:24 It is currently Thu 8. Dec 2016, 12:34

View unanswered posts | View active topics View unread posts | View new posts | View your posts

Portal » Board index All times are UTC

Month of December 08, 2016						
Month view   December   8   2016   Submit						
Sunday	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday
				1 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin	2 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin	3 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin
4 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin	5 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin Zioga Christina	6 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin Zioga Christina	7 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin Zioga Christina	8 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin Zioga Christina	9 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin Zioga Christina	10 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin
11 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin	12 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin	13 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin	14 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin	15 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin	16 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin	17 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin
18 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin	19 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin	20 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin	21 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin	22 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin	23 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin Zioga Christina	24 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin Zioga Christina
25 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin Zioga Christina	26 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin Zioga Christina	27 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin Zioga Christina	28 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin Zioga Christina	29 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin Zioga Christina	30 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin Zioga Christina	31 Srivatsa P Aslam Hafiz Muhammad Bozo Kruslin Zioga Christina

Stop observe watching the calendar

Abbildung 4:

Darstellung eines Dienstplanes für den Dezember 2016, aufgerufen am 8. Dezember 2016 mit Angabe der jeweils zur Verfügung stehenden erfahrenen Pathologen.

Die Dienstpläne ändern sich wöchentlich nach Vorgabe der Pathologen.

## 3.2 Testphase

Bevor das System der „Öffentlichkeit“ zugeführt wurde, ist es vom 01.10.2012 bis 31.12.2012 intern in einer Testphase überprüft worden.

Hier wurden Integrationsszenarien zu externen Servern, Bilddarstellung und -transfer, Konsultationsverlauf mit Einstellung einer definitiven Diagnose und Datensicherheit getestet. Nach Beseitigung vereinzelt aufgetretenen Fehler folgte am 01.01.2013 die Betriebsphase.

## 3.3 Betriebsphase und Fallzahlen

Direkt nach Aktivierung des Dienstplanes waren Einsendungen und Falleinstellungen möglich. Bis zum 30.06.2016 wurden 434 Konsultationen und/oder Diagnosen bearbeitet, 24 wissenschaftliche Arbeiten diskutiert und begutachtet. Lediglich 20 eingestellte Fälle blieben unbeantwortet.

Eine Übersicht der wichtigsten Daten, die sich auf den Zeitraum vom 1.01.2013 bis zum 30.06.2016 beziehen, ist nachfolgend aufgeführt:

### VIPI-Forum Ergebnisse 01.01.2013 – 30.06.2016

Mitglieder insgesamt:	251
aktiv konsultierende Mitglieder:	60
durchschnittliche Anzahl der Fälle je Dienstwoche	2,5
eingestellte Fälle:	478
unbearbeitete Fälle:	20
Begutachtung wissenschaftlicher Arbeiten:	24
beurteilte diagnostische Fälle:	434
hiervon	
Histologie:	368
Zytologie:	66

verbindliche Diagnosen:	434
Durchschnittliche Anzahl der Konsultationen pro Fall:	2,38

Von den insgesamt 251 Mitgliedern haben sich 66 zur Konsultation verpflichtet. 60 erfahrene Pathologen sind ihrer Verpflichtung nachgekommen. Dies entspricht einem Prozentsatz von 91 %. Zum Vergleich: Die entsprechende Rate liegt bei anderen Foren (iPath, Campus Medicus) unter 10 % [89, 144].

Zusätzlich zu den konsultierten Fällen wurden 24 Kurzberichte seltener Fälle zur Beurteilung eingestellt, die für wissenschaftliche Arbeiten beurteilt oder veröffentlicht werden sollten.

Die zeitliche Dauer zwischen Einstellung eines Falles und der ersten Stellungnahme durch den diensthabenden Pathologen lag im Durchschnitt bei 3 Tagen, im Median bei 19 Stunden.

Diese Zeitdauer ist auch unter Berücksichtigung fehlender Gewebeaufarbeitung, vergleichbar mit der Diagnostik eines konventionellen Institutes für Pathologie, welche sich bei Biopsien im Bereich von 1-3 Tagen, bei Operationspräparaten bei 4-6 Tagen bewegt. Die Details der Antwortzeiten sind grafisch in Abbildung 5 wiedergegeben.

## VIPI-Forum Ergebnisse 01.01.2013 - 30.06.2016

- Durchschnittsdauer zwischen Anfrage und 1. Konsultation: < 3 Tage
- schnellste Konsultation: < 6 Minuten
- späteste Konsultation, Einzelfall < 64 Tage
- Median der 1. Konsultationen: < 19 Stunden

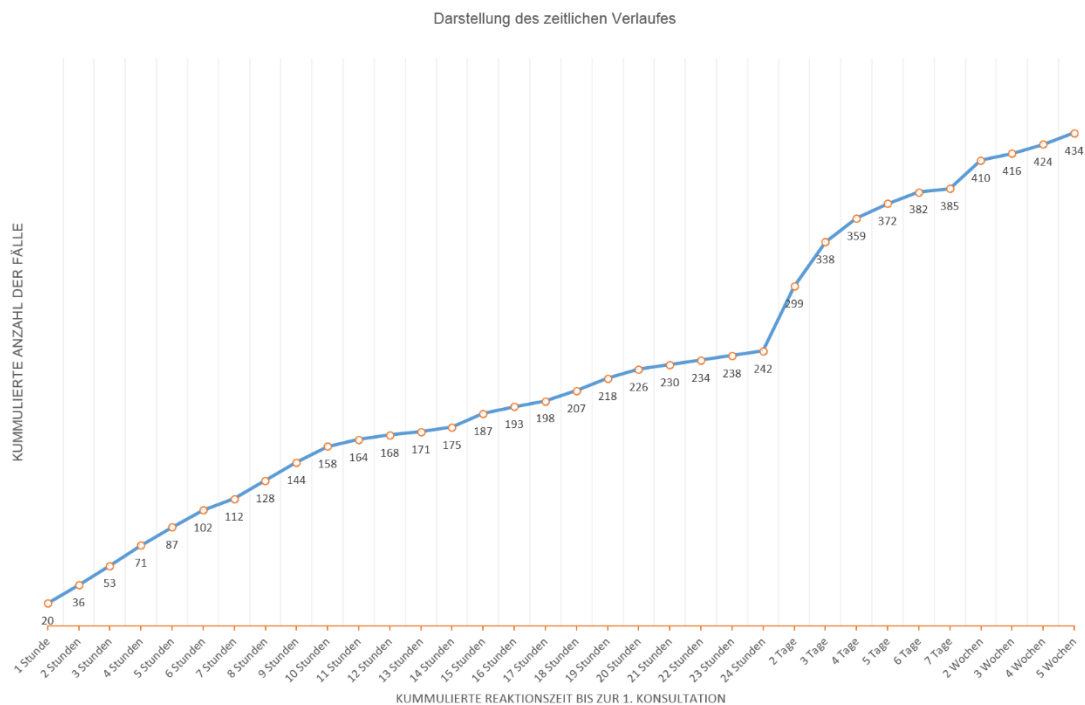


Abbildung 5:

Darstellung des zeitlichen Verlaufes zwischen Einstellung eines Konsultationsfalles und den Antworten der diensthabenden Pathologen (Zeitraum 01.01.2013–30.06.2016).

Das System läuft seit dem 01.01.2013 fehlerfrei. Die erstmalige Übertragung von Bildern zu dem externen EAMUS™-Server fand am 01.09.2013 statt. Das Google Übersetzungssystem wird von annähernd 20 % der anfragenden und diensthabenden Pathologen genutzt.

### **3.4 Experteneinteilung und Dienste**

Erwartungsgemäß sind nicht alle diensthabenden Pathologen „in time“. Die kumulierte Anzahl der bearbeiteten Fälle und die Zeitdauer, die für ihre Bearbeitung benötigt wurde, zeigt Abbildung 5.

Die eingestellten zytologischen Bilder eigneten sich gut für eine orientierende, externe Diagnostik. Die Begutachtungszeitdauer war unabhängig von der Anzahl der eingestellten Bilder, Art der Färbung und weiteren klinischen Details z. B. radiologischer Bilder (CT, Röntgen, MRT).

### **3.5 Bildqualität und automatische Auswertung**

Eine einheitliche Bildqualität seitens der Einsender lag nicht vor, da in den einsendenden Laboren die Gewebeaufarbeitung, Schnitterstellung, Zeitdauer und Lagerung des Gewebes nach Entnahme, Gewebefixierung und Einbettung, Entparaffinierung, Schnittdicke, Schneidetechnik sowie die Qualität der verwendeten Mikroskope und Kameras unterschiedlich waren.

Alle eingestellten Bilder konnten automatisch normiert und als Grundlage für reproduzierbare Evaluierung der mikroskopischen Bildinformation (image content information [6]) verwendet werden (siehe Abbildung 6).

**Virtual International Pathology Institute VIPI**

Calendar    Logout [ root ]    0 new messages    FAQ    Search    Members    User Control Panel

Last visit was: Tue 6. Dec 2016, 15:24    It is currently Mon 12. Dec 2016, 07:45

View unanswered posts | View active topics    View unread posts | View new posts | View your posts

Portal » Board index » Case submission, Consultation & Diagnosis » Acute Cases    All times are UTC

**H533.14 : ( part 2/3 )**    [ Moderator Control Panel ]

[new case](#)    [reply to case](#)    Page 1 of 1 [ 3 posts ]

Subscribe topic | Bookmark topic | Print view | E-mail friend    Previous topic | Next topic

Author	Message
Dr.Dj	<p>Search for Reference (NIH,USA): papillary carcinoma?    www.DiagnosticPathology.eu    www.CytoJournal.com    www.jPathInformatics.org</p> <p><b>create Expert Consultation Report</b></p> <p>Unique ID: 4_536  Name: *****  Sex: female  Date of Birth: *****  Preliminary Diagnosis: papillary carcinoma?</p> <p>Identification Nr.: H533.14 : ( part 2/3 )    Posted: Thu 25. Sep 2014, 08:01  Given Name: *****  Age: 46 years  Date of Examination: 18.09.2014</p> <p>папиллярный рак?  <b>Показать исходный текстПеревести</b></p> <p>thyroidectomy, received three fragments:  - Measuring 7cm long axis and weighing 43 grams: fleshy appearance brownish multinodular  - Measuring 3.5cm long axis and weighing 12 grams: with a nodule (picture CAM02021.jpg)  - Measuring 2cm long axis and weighing 1 gram: brownish fleshy appearance</p> <p>*papillary carcinoma?, which variant?  Russian</p> <p><b>Показать исходный текстПеревести</b></p> <p>тиреоидэктомия, получил три фрагмента:  - Измерение 7см длиной оси и весом 43 грамм: мясистые внешний вид коричневатого многоузловой  - Измерение 3,5 см длиной оси и весом 12 грамм: с узелка (фото CAM02021.jpg)  - Измерение 2см длиной оси и весом 1 грамм: коричневатого мясистые внешний вид</p> <p>* папиллярный рак ?, какой вариант?</p> <p><b>Attachments:</b></p> <p>DSCN5154.JPG [ 128.27 KiB   Viewed 14 times ]  DSCN5151.JPG [ 108.84 KiB   Viewed 14 times ]</p>

**Abbildung 6:**

Visualisierung der im VIPI-Forum eingestellten Bilder: linksseitig die ursprünglichen, rechtseitig die standardisierten Bilder (standardisiert nach Grauwertverteilung, mittlerem Grauwert und Gradientenbild). Unter den ursprünglichen Bildern sind die Auftragschalter für Bildausmessung und Abfrage der erhaltenen Ergebnisse sichtbar.

Die Analyse der Bildqualität ergab, dass ungefähr 30 % der Bilder objektiv messbare Mängel aufwiesen. Zu nennen sind unscharfer Fokus, ungleiche Ausleuchtung des Gesamtbildes sowie Mängel, die auf mindere Qualität im Labor zurückzuführen sind (schlechte Fixierung und Färbequalität).

Eine quantitative Analyse und Überprüfung der Bildqualität mit nachfolgender Bilddarstellung wurde ab dem 01.02.2013 bei 6.875 Bildern durchgeführt.

In Abbildung 7 sind die diesbezüglichen Daten, geordnet nach Zeitpunkt der Analyse, zusammengefasst.

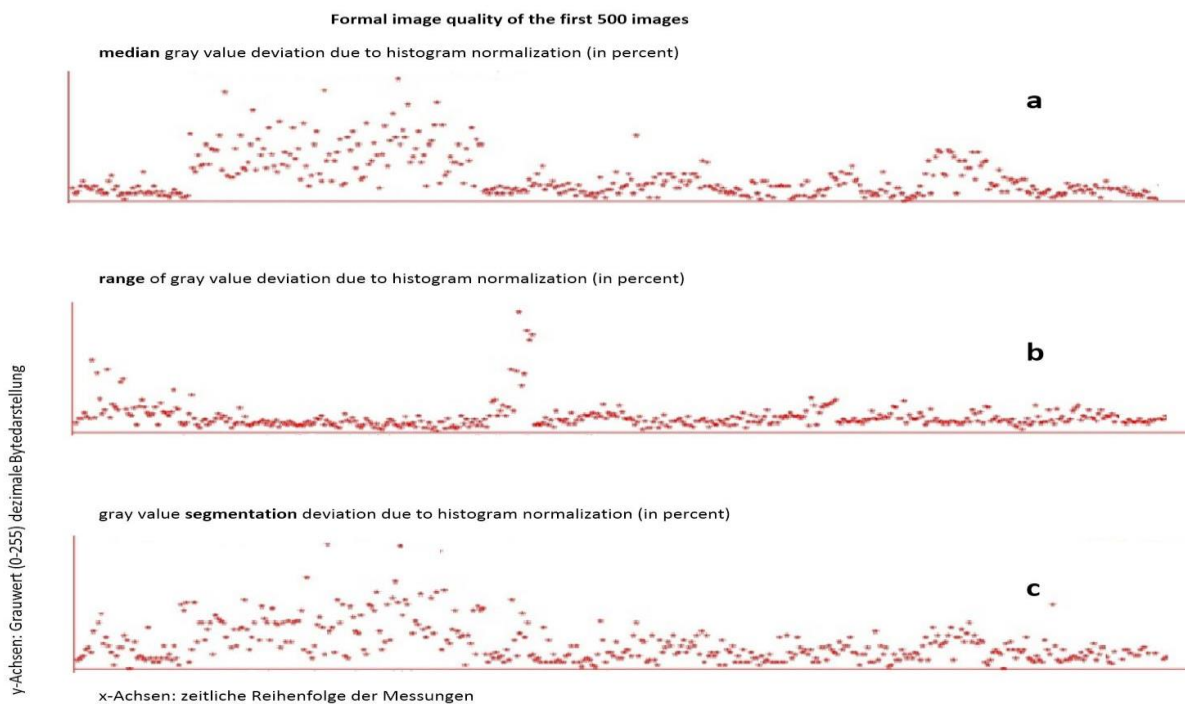


Abbildung 7:

Beispiel des Qualitätsverlaufes der eingestellten Bilder (01.01.2013 – 30.06.2016).

Messung der Bildqualität am Ursprungs- und Gradientenbild der im VIPI-Forum eingestellten Bilder:

- (a) lokale Bildausleuchtung,
- (b) Bereich der Grauwertabweichung,
- (c) Bereich der Segmentationsschwelle (Verfahren von Otsu, wie beschrieben bei K. Voss und H. Süsse [135]).

Die implementierten Bildvermessungsprogramme (Stereologie, Kern, Membran, Gefäße, FISH, Entropie, Zytologie) wurden insgesamt selten benutzt (in 10 % der eingestellten Fälle). Unter den sieben zur Verfügung stehenden Messprogrammen

wurden lediglich das Programm „Stereologie“ (32 Fälle) sowie die Programme „Kerne“ und „Membran“ in je 4 Fällen von den diensthabenden Pathologen benutzt. Die Messergebnisse wurden automatisch per E-Mail sowohl an den anfragenden und diensthabenden Pathologen übertragen.

Die implementierte automatische Bildvermessung lieferte folgende reproduzierbare Ergebnisse:

1. Die vor der eigentlichen Messung vorgenommene Bildstandardisierung mit Shading-Korrektur sowie Ausgleich und Standardisierung der Grauwertverteilung im jeweiligen Farbbild war von großer Bedeutung für die Vermessung. Nahezu jedes Bild stellte sich nach Bildstandardisierung optisch verändert dar (siehe Abbildung 6).
2. Für die quantitative Bildanalyse nötige Segmentierungsverfahren liefen nach Bildstandardisierung einwandfrei und terminierten nicht im Randbereich, da die Segmentierungsschwellen über den gesamten Bildbereich standardisiert waren.
3. Die zum Start notwendige Parametereingabe (Messprogramm, Farbbereich, Aufnahmevergrößerung) wurde immer selbstständig durchgeführt.
4. Von den verfügbaren Messprogrammen wurde das Programm „Stereologie“ (Abschätzung von Längen- und Volumenfraktionen im RGB Farbraum) am häufigsten benutzt.

### **3.6 Akustische Information**

Die akustische Informationsübertragung, bzw. ein akustischer Informationsaustausch wurde bisher trotz entsprechender Möglichkeiten über Skype nicht genutzt. Aus diesem Grund wurde eine weitere detaillierte Analyse möglicher Ursachen (z. B. asynchrone Verbindung zwischen anfragenden und diensthabenden Pathologen) nicht weiter untersucht.

### **3.7 Anfragende Pathologen**

Bei dem VIPI-Forum handelt es sich um das erste internationale virtuelle Institut für Pathologie zur Konsultation und Diagnostik, das in dieser Konstellation auch für den Einsatz in anderen medizinischen Disziplinen mit bildgebenden Verfahren wie Radiologie geeignet ist.

Trotz dieser breiten Zielsetzung hat sich seine Anwendung bisher auf nur wenige Einsender konzentriert. Diese stellten Fälle unterschiedlichster diagnostischer Schwierigkeit zur Mitbeurteilung ein. Es betraf in 90 % der Fälle Pathologen, die in Entwicklungsländern arbeiten.

Die funktionalen Erweiterungen (automatische Übersetzung, Literaturzugriff, quantitative Bildanalyse). standen in keinem direkt erkennbaren Zusammenhang mit der Benutzung des Forums.

### **3.8 Bedienung**

Die Konzeption des VIPI-Forums erlaubte eine einfache Bedienung. Die quantitative Auswertung und Nutzung externer Informationsquellen wurden selten (ungefähr in 5 % der Fälle), der Zugriff auf die eingebundenen Open Access Zeitschriften wurde in 20 % der Fälle genutzt.

Die asynchrone Konstruktion des VIPI-Netzwerkes ermöglicht Cloud-Computing analoge Datenübertragung, denn Verarbeitung, Konsultation und Diagnostik dieser Daten sind unabhängig von der Einbindung weiterer Server.

In zeitlicher Reihenfolge wurden zunächst der NIH Bibliotheks-Server, 2 Monate später der EAMUS<sup>TM</sup>-Server und 6 Monate später die automatische Übersetzung (Google Übersetzungssystem) implementiert. Zum Ende der Testphase wurde das VIPI-Netzwerk durch einen Server für die Atlanten (Lungenatlas, Verzeichnis der Gesundheitsrisiken durch Feinstaub und Mineralfaserexposition) und den Skype-Dienst ergänzt.

Da die genutzte PHP-Programmiersprache serverseitig den Browser-Code (HTML) erzeugt, war eine effiziente Strukturierung und stufenweise Entwicklung des Systems möglich.

Freitext und Englisch als Grundsprache waren bei der Bedienung von überragender Bedeutung. Die angebotenen Übersetzungen wurden zu ca. 35 % genutzt.

### 3.9 Literaturzugang (NIH-Bibliothek)

Der Zugriff zu dem Server der Bibliothek der National Institutes of Health, Washington, D.C., USA (NIH, [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) mit integrierter Suchanfrage gestaltete sich problemlos. Das Ergebnis einer solchen Suchanfrage, die ohne direkte Anwahl der internen Foren benutzt werden kann, zeigt Abbildung 8.

The screenshot shows the PubMed search interface. At the top, there is a navigation bar with 'NCBI Resources' and 'How To' dropdown menus. Below this is the 'PubMed.gov' logo and the search bar containing the query '"askin tumor"'. The search results are displayed in a list format, with the first two results visible. The first result is 'Askin (PNET) Tumor Unmasked by Trauma in a Young Male Patient' by Ray AC, Aditya S, Jana PK, Chatterjee A, Sarkar A, Mehta J, Mukhopadhyay J. The second result is 'Askin tumor: A rare neoplasm of thoracopulmonary region' by Singh A, Abhinay A, Kumar A, Prasad R, Ghosh A, Mishra OP. The page also shows navigation controls for the search results, including 'Page 1 of 5' and 'Next >' and 'Last >>' buttons.

*Abbildung 8:*

Beispiel einer über PubMed (NIH Bibliothek) gestarteten Literaturrecherche mit direkt übertragenem Suchbegriff (Askin Tumor).

## 4. Diskussion

---

In dieser Arbeit wird ein Telekommunikationssystem für die Pathologie vorgestellt, das sich durch folgendes auszeichnet:

- strikte interne Organisation analog zu einem real-existierenden Institut für Pathologie,
- formal nach außen offener und erweiterbarer Aufbau,
- Benutzung externer Server,
- orts- und zeitunabhängiger Zugriff und
- einfache Bedienung.

Um dieses Ziel zu erreichen, wurde auf die Entwicklung eigener Software verzichtet und auf kostenlose Forensoftware zurückgegriffen, die einen hohen Bedienungskomfort und Sicherheitsstandard bietet und als Open-Source-Projekt ständig weiterentwickelt wird [145].

Auch die Hardware wurde im Hinblick auf eine allgemeine Verfügbarkeit, geringe Kosten und einfache Handhabung ausgewählt. Handelsübliche PCs können ebenso verwendet werden wie Cloud-Computing Services oder mobile computerisierte Datenträger. Hierdurch ist eine von lokalen Bedingungen weitgehend unabhängige Anwendung des Forums gewährleistet.

### 4.1 Aufbau und innere Akzeptanz des VIPI-Forums

Der innere - auf die beschriebenen Aufgaben ausgerichtete - Aufbau des VIPI-Forums unterstützt benutzerfreundlich alle zentralen Funktionen wie einfache Bildaufladung und Darstellung, Versenden und Empfangen von Nachrichten oder auch die Kommunikation mit speziellen externen Servern wie Cloud-Datenspeicher.

Dies betrifft insbesondere die unterschiedlichen Informationsebenen, die entsprechend einer Frage-Antwort-Sequenz zeitlich folgend nacheinander geschaltet sind. Hierdurch kann eine prinzipiell endlos fortlaufende Diskussion durchgeführt werden.

Die jeweiligen nacheinander geschalteten Informationsebenen können in der Diskussionskette unabhängig voneinander eingefügt werden. Sie beinhalten:

- klinische Daten (Krankheitsgeschichte);
- eingestellte Bilder, auch unterschiedlicher Natur (CT, MRT, Ultraschall etc.);
- implementierte Konsultationsberichte.

Das im Rahmen dieser Dissertation entwickelte System basiert teilweise auf den Erfahrungen, die mit dem iPath System und dem MECES-Forum gewonnen wurden. Es unterscheidet sich jedoch von diesen in medizinischer und technologischer Hinsicht deutlich.

Auch im Vergleich zu neueren Systemen, die von der Industrie (3D-Histech, Aperio, Philipps, General Electric, Leica) angeboten werden, beinhaltet das VIPI-Forum deutliche, im Hinblick auf Konzeption und Aufbau wichtige interne Strukturunterschiede:

Das VIPI-Forum ist im Gegensatz zu den zuvor genannten Systemen in ein Netzwerk mit externen Servern eingebunden. Dagegen besitzen die industriellen Foren oder Konsultationssysteme einen intern geschlossenen Aufbau. Dementsprechend können viele der im VIPI-Forum implementierten Anwendungen und zukünftigen Erweiterungen dort nicht realisiert werden.

Bei dem heute nicht mehr verfügbaren, Konsultationssystem des Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., USA (AFIP), ist eine andere Konstruktion im Sinne eines „Hybrid-Forums“ verwirklicht worden, welches zusätzlich die Übersendung entsprechender Gewebeschnitte verlangt [130, 146].

Ein zentraler Unterschied hierzu besteht darin, dass im VIPI-Forum über „Cross-Domain-Services“ auf externe Server zugegriffen wird. Die hierzu notwendigen innovativen Module und Einstellungen sind dementsprechend auf anderen Foren nicht verfügbar.

## 4.2 Bedienung und formale Struktur

Die Bedienungsfreundlichkeit, auf welche beim VIPI-Forum großen Wert gelegt wurde, hängt von verschiedenen Parametern ab. Diese beinhalten unter anderem [147, 148]:

- Minimierung der Anzahl einzutragender oder durchzuführender Operationen zur Zielerreichung;
- Bedienung in logischer Folge;
- schnelle Erkennung und einfache Korrektur möglicher Fehleingaben;
- schnellstmögliche Störungsbeseitigung z. B. bei Systeminstabilitäten, Hardwarestörungen oder Stromausfall;
- möglichst selbstständige Fehlererkennung und ggf. Reparatur.

Die wichtigsten Bedürfnisse eines anfragenden Pathologen bestehen zunächst darin, möglichst schnell und einfach seine grundlegenden Daten in das System zu übertragen. Hierunter fallen ein Briefkopf mit den Patientendaten (Name, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht), Informationen zur Gewebeentnahme/-aufarbeitung und die Angabe der ursprünglichen Diagnose sowie der möglichen Differentialdiagnosen. Zusätzlich sollte der anfragende Pathologe dem diensthabenden Pathologen im Freitext die klinische Darstellung des Falles und sein Problem präsentieren können.

Dieses Schema wird in den hier untersuchten geschlossenen Diskussionsforen eingehalten:

- iPath, Basel, Schweiz;
- UICC-TPCC (Telepathology Consultation Center der Union International Contre le Cancre), Berlin, Deutschland;
- Telepathology Consultation Center des Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), Washington, D.C., USA;
- Campus Medicus, Deggendorf, Deutschland.

Im VIPI-Forum ist das Schema durch folgende Funktionalitäten erweitert:

- einfacher Zugang zu der aktuellen Literatur,
- weitgehende Selektion der Muttersprache durch die Benutzer,
- automatische Qualitätskontrolle der eingestellten histologischen/zytologischen Bilder.

Dieser grundsätzliche Aufbau überträgt die Weiterentwicklung und Durchführung von modifizierten oder neuen Aufgaben auf externe Rechensysteme, die ihrerseits ohne Einflussnahme auf das eigentliche Forum einer neuen Entwicklung angepasst, neu aufgesetzt und nach entsprechenden Erfahrungen modifiziert werden können. Dies betrifft insbesondere die Literatur und die Sprachübersetzung und wird als Grundstruktur der wissenschaftlichen Kommunikation in leicht abgewandelter Form in den rechenintensiven Sparten der theoretischen Physik, Astronomie, Geophysik, und Hochenergiephysik seit vielen Jahren erfolgreich praktiziert. Sie basiert teils auf der Grid-Technologie, teils auf dem Cloud-Computing [148, 149].

Im Gegensatz zu offenen sozialen Foren, wie das Usenet oder Frost bzw. Freenet, werden im VIPI-Forum Registrierung und Zulassung vom „Forum-Administrator“ überwacht um Datenschutz und eine vertrauenswürdige geschlossene Benutzergruppe sicherzustellen.

Das VIPI-Forum zeichnet sich im Vergleich zu anderen Foren (AFIP, Campus Medicus, iPath, UICC-TPCC) durch ein weites Spektrum implementierter spezieller Server aus, die durch ihre „selbständige“ flexible Arbeitsweise für Ergonomie und den Bedürfnissen angepasste Bedienung sorgen.

Die wichtigsten Funktionen des Forums sind für den Benutzer in einer „Gebrauchsanweisung“ zusammengefasst worden. Sie können bei Bedarf in einem übersichtlich gehaltenen Dokument nachgelesen werden [150].

### **4.3 Bildqualität**

Die Klassifizierung oder Einschätzung einer Bildqualität kann im medizinischen Bereich nach zwei sich teilweise ergänzenden Faktoren geschätzt oder gemessen werden:

- individuell empfundene Bildqualität,
- objektiv messbare Bildqualität [20, 71, 151-156].

Die *individuell wahrgenommene Qualität* eines mikroskopischen Bildes hängt von verschiedenen Faktoren des Betrachters und von dem eigentlichen Bild ab, welche unter anderem den Fokus, die Größenverteilung der Objekte im Gesamtbild, die Farbdarstellung (Zellkerne gegenüber Zytoplasma) und die Diagnose selbst umfassen [6, 70].

Zellkerne und zytologische Bilder benötigen für eine möglichst korrekte Beurteilung eine hohe Vergrößerung, die im Bereich \* 400 bis \* 800 bei relativ kleinem Bildausschnitt liegt [6, 70].

Strukturbeurteilungen bei chronisch entzündlichen Krankheiten wie Fibrose oder Emphysem erfolgen bei kleinen Vergrößerungen mit großem Bildausschnitt (\*60 bis \*200) [6, 70]. Andere Einstellungen werden von den diensthabenden Pathologen als nicht optimal empfunden.

Die bestmögliche oder als besonders effizient empfundene Farbdarstellung hängt ebenfalls vom einzelnen Pathologen ab [157–160]: Bei der konventionellen Mikroskopie benutzen viele einen Blaufilter, andere wiederum arbeiten mit einem neutralen Weißabgleich.

Entsprechendes gilt auch für den jeweiligen Fokus, der je nach Fragestellung individuell variiert wird.

Die *objektiv überprüfbare Aussage über Bildqualität* ist für die Reduplikation (das Kopieren) von Filmen und Bildern entwickelt worden [3, 161]. Das Originalbild wird als Referenzquelle angesehen. Die Bildqualität der Kopie wird als umso besser definiert, je näher die Kopie dem Referenzbild in Farbe, den räumlichen Ausmaßen und in der Auflösung entspricht.

Für die objektive Bestimmung der Qualität histomorphologischer Bilder wird somit ein Referenzbild erzeugt bzw. definiert werden, mit dem die jeweilig vorhandene Bildqualität verglichen wird. Bei digitalisierten mikroskopischen Bildern eignen sich hierfür folgende Parameter [3, 143, 162, 163]:

- Shading bzw. die Grundausleuchtung des Hintergrundes und Gesamtbildes;
- Grauwertverteilung im Bereich der Objekte;
- Verteilung der Grauwerte im Gradientenbild;

- Verhältnis der im Bild enthaltenen Objekte (Zellkerne) zur Grundgesamtheit der Pixel, die ein jeweiliges Objekt umfassen.

Die Verhältnisse des Shading und der Grauwertverteilung im Gesamtbild lassen sich leicht rechnerisch darstellen. Das Shading kann über die Konstruktion eines Gradientenbildes berechnet und als Mittelwert mit Standardabweichung in einer fortlaufenden Kurve dargestellt werden [135].

Entsprechendes gilt für das Verhältnis der in einem Objekt liegenden Pixel zur Gesamtbildgröße oder die Anzahl der Pixel eines Objektes [133, 142, 163].

Diese Faktoren sind von Einfluss auf die diagnostische Beurteilung virtueller Bilder mit dem zur Verfügung stehenden Bildbetrachter (Viewer). Der im VIPI-Forum enthaltene Bildbetrachter kann in Abhängigkeit von der Größe des eingestellten Bildes eine digitale Vergrößerung/Verkleinerung durchführen und somit die einstellbaren Vergrößerungen eines konventionellen Mikroskops nachvollziehen. Diese Möglichkeit ist in den anderen genannten Foren nicht vorhanden.

#### **4.4 Innere Kommunikation**

Das VIPI-Forum enthält neben den administrativen Befehlsdateien und den Dateien, die Zugriff und Benachrichtigungen verwalten, insgesamt vier Unterforen:

- aktuelle Fälle,
- abgeschlossene Fälle,
- Auftragsarbeiten für immunhistochemischen Färbungen mit Digitalisierung,
- virtuelle Schnitte.

Die Kommunikation zwischen den Forenteilnehmern geschieht ausschließlich innerhalb eines der vier Foren, ein Überwechseln von dem einen zu einem anderen Forum ist möglich, bedeutet aber zunächst das Ende der Kommunikation in dem Ursprungsforum. Organisation und Methodik entsprechen denen, welche in anderen Foren wie Facebook, iPath oder UICC-TPCC verwendet wird.

Das Forum aktueller Fälle (Hauptforum) zeigt die in zeitlich absteigender Folge eingesandten Fälle. Zur Orientierung enthält es: Einsender-Identifikationsnummer,

Einsender-Daten, Einstellungsdatum, Antwortanzahl und Datum der letztmals getätigten Antwort. Diese Darstellung hat sich auch in anderen Foren bewährt [85, 86, 88, 164].

Beim Öffnen eines Falles ist ebenfalls in zeitlicher Reihenfolge der vollständige Diskussionsaustausch dargestellt. Diese Art der inneren Kommunikation ist naheliegend und analog zu anderen Foren gestaltet [85, 86, 88, 164]. Auch dort werden die Fälle mit den Grunddaten der Einstellung (Identifikationsnummer, Einsender, Bilder, klinische Daten, sowie Anzahl der Antworten) in zeitlich absteigender Reihenfolge dargestellt.

Die Gesamtdarstellung kann als Kompromiss zwischen der Übersicht zu möglichst vielen eingestellten Fällen und den Detailangaben zu einem individuellen Fall angesehen werden. Je detaillierter die Übersicht, desto weniger Fälle können gleichzeitig aufgezeigt werden.

Im VIPI-Forum ist es nicht möglich anhand der Übersicht die einzelnen Antworten der diensthabenden Pathologen zu ermitteln, da diese nur durch gesondertes Öffnen des betreffenden Falles eingesehen werden können. In anderen Foren, z. B. im Forum Campus Medicus kann die direkte Antwort der Fälle in einer separaten Spalte auch in der Übersicht dargestellt werden, allerdings erst beim Bearbeiten des speziellen Falles.

Im VIPI-Forum wurde bewusst - und im Gegensatz zu dem Forum Campus Medicus - auf eine Gliederung innerhalb eines dieser Foren verzichtet. Im Campus Medicus können mehrere Foren gleichzeitig parallel betrachtet werden. Das ist technisch jedoch nur auf Kosten der Lesbarkeit und Übersicht möglich.

Die für das VIPI-Forum interne Gliederung zeichnet sich durch praxisnahe Anwendung aus, da der anfragende Pathologe an der Diagnose für seinen Fall und weniger an der Diagnose zuvor eingestellter Fälle interessiert ist. Das Forum der abgeschlossenen Fälle ist nur dann interessant, wenn Ausbildung oder eine Vergleichbarkeit mit einem direkt vorliegenden Fall angestrebt werden.

In Übereinstimmung hiermit wurde in der überwiegenden Anzahl der Fälle jeweils nur eines der verfügbaren Foren benutzt. Die getrennte Handhabung und Darstellung der einzelnen Foren ist somit benutzerfreundlich gestaltet.

## 4.5 Diagnosereport

Jeder konventionell erstellte Diagnosereport beinhaltet einen „Institutskopf“ und einen „Patientenkopf“.

Das VIPI-Forum enthält zwei unterschiedliche Ebenen des Diagnosereports. Diese umfassen die übliche, unverbindliche Stellungnahme und die einer verbindlichen Diagnose.

Die Auswahl zwischen einer unverbindlichen Stellungnahme und einer verbindlichen Diagnose ist nach unserer Kenntnis nur in dem VIPI-Forum vorhanden. Im Gegensatz zu dem „Hybrid“-System des AFIP, das für eine diagnostische Verbindlichkeit Einsicht in die zugrundeliegenden Objektträger verlangte, ist in dem VIPI-Forum eine rein virtuelle Lösung implementiert.

Sowohl der anfragende als auch der diensthabende Pathologe können ihren Bericht nur dann abschließen, wenn in einem separaten Feld „Diagnose“ diese entsprechend eingegeben wird. Wenn eine definierte Diagnose nicht gestellt werden kann, so erfüllt auch die Eingabe („no Diagnosis“, Diagnosestellung nicht möglich) den Abfragealgorithmus. Eine separate Diagnosebezeichnung ist Voraussetzung für eine spätere statistische Auswertung, wie von Brauchli et al. bei der Erstellung ihres iPath Servers beschrieben [85, 86, 88, 164].

Umfang und Anzahl einzusendenden Bilder und klinischer Datenreports sind dem anfragenden Pathologen überlassen, analog können diensthabende Pathologen über die Freitexteingabe ihre Diagnose ausführlicher oder weniger ausführlich begründen. Dieses Verfahren entspricht dem klinischen Alltag in einem diagnostisch tätigen Institut für Pathologie.

Ähnliche Verhältnisse spiegeln sich auch in den anderen Foren wieder [85, 86, 88, 164]. Im Forum des AFIP wurde zusätzlich verlangt die Präparate zur Absicherung der Diagnose an das AFIP in Washington, D.C., USA zu übersenden [165-167]. Somit wurde stets die an den eingesandten Bildern gestellte Diagnose als vorläufig deklariert.

Im Gegensatz zum UICC-TPCC-Forum besitzen die anfragenden Pathologen des VIPI-Forums, iPath-Forums und dem Forum Campus Medicus keine Möglichkeit sich diensthabende Pathologen auszuwählen. Im UICC-TPCC-Forum wurde dem

anfragenden Pathologen die Auswahl eines speziellen Experten aus einer Liste von zuvor definierten Pathologen ermöglicht [141].

Da die Möglichkeit Experten einem Fall unmittelbar zuordnen zu können im UICC-TPCC selten benutzt wurde [141], ist diese Option im VIPI-Forum wie auch in den iPath und Campus Medicus Foren nicht implementiert worden.

Stattdessen wurde im VIPI-Forum ein Dienstplan eingerichtet. Nur diejenigen Mitglieder, welche zum Zeitpunkt der Einstellung eines Konsultationsfalles ihre Anwesenheit bekundet haben, können zur Diagnose beitragen und als diensthabender Pathologe tätig werden.

Der Dienstplan wird wochenweise und unabhängig von dem jeweiligen Spezialgebiet eingestellt. Für die Zukunft kann je nach Gebrauch und Wünschen der diensthabenden Pathologen eine nach Spezialgebieten oder Tagen gruppierte Diensterteilung erfolgen. Bisher wurden diesbezüglich keine Änderungen gewünscht. Die letzte Umfrage hierzu erfolgte auf dem 28. Jahreskongress der European Society of Pathology im September 2016 in Köln.

Dementsprechend sind die Erfahrungen, die mit dem iPath-Forum im Einsatz für die Salomon-Inseln gemacht wurden. Auch hier wurden die diagnostischen Anfragen nicht nach besonderen Spezialkenntnissen der Pathologen gestellt. Die teilnehmenden Pathologen verpflichteten sich lediglich generell für die Diagnostik zur Verfügung zu stehen. Aufgrund der beschränkten therapeutischen Möglichkeiten vor Ort galten die diagnostischen Anforderungen überwiegend einem korrekten Nachweis von Infektionskrankheiten wie z.B. der Tuberkulose.

Im Mittelwert haben sich 8-12 Pathologen pro Woche zum Dienst verpflichtet. Im Durchschnitt beantworteten 3-4 Pathologen einen eingestellten Fall. Obwohl somit ein Fall von mehreren Pathologen beurteilt wurde, sind weniger als 50 % ihrer eingegangenen Dienstverpflichtung schriftlich nachgekommen (mögliche Gründe werden unten beschrieben).

Geöffnet und angesehen haben sich jedoch einen Fall 6-10 (mehr als 75 %) der diensthabenden Pathologen. Somit wurde es als überflüssig angesehen, zu den bereits abgegebenen Stellungnahmen zusätzlich noch eine eigene hinzuzufügen. Nach allgemeiner Erfahrung kann hierbei von einer weitgehenden bis vollständigen

Übereinstimmung mit den bereits von den anderen Kollegen mitgeteilten Diagnosen ausgegangen werden. Hier könnte für die Zukunft unter Umständen eine „einfache“ Bestätigung der ursprünglichen Diagnose, z. B. durch Knopfdruck, hilfreich sein.

Die Gründe für die Nichtbeteiligung sind unterschiedlich. Obwohl in der Woche zuvor vom VIPI-Forum auf den kommenden Dienst hingewiesen wurde und eine Benachrichtigung via E-Mail bei Einstellen eines neuen Falles an alle diensthabenden Pathologen versandt wurde, könnten die entsprechenden E-Mails ihren Adressaten nicht erreicht haben (z. B. Spamfilter, Arbeitsplatzwechsel, E-Mail Adressenwechsel etc.).

Diese Möglichkeit kann vom VIPI-Forum naturgemäß nicht kontrolliert werden.

Wichtig scheint es zu sein, dass für den diensthabenden Pathologen ein finanzieller Anreiz fehlt, tätig zu werden. Die Lösung dieses Problems bleibt der zukünftigen Entwicklung des VIPI-Forums vorbehalten.

Zurzeit verfügt das Forum über keine finanziellen Mittel, da es unabhängig von diesbezüglichen Einflüssen oder Förderungen entwickelt wurde.

Dass die beteiligten anfragenden Pathologen eine Vergütung der diensthabenden Pathologen ermöglichen können, ist unwahrscheinlich, da sie selbst unter schwierigen finanziellen Verhältnissen in Entwicklungsländern tätig sind.

Die bisherigen Erfahrungen entsprechen somit denen des iPath-Forums und des Campus Medicus, das sich aus öffentlichen Forschungsgeldern (der Schweiz) finanziert.

Heutzutage ist die berufliche Belastung vieler Pathologen derart angestiegen, dass nur eine geringe Anzahl von ihnen die Zeit aufbringen kann, ihre Kenntnisse einzubringen. Dies ist ein generelles Problem der Telemedizin insgesamt, sowohl für Entwicklungsländer als auch für Industriestaaten. Ohne entsprechende Förderung von öffentlicher oder privater Seite ist eine breite Anwendung der Telemedizin trotz ihrer unbestreitbaren Vorteile häufig nur schwer zu realisieren.

Für das VIPI-Forum ist zu erwarten, dass sich die Situation in dem Moment ändert, in dem über öffentliche oder private Forschungsgelder entsprechende Mittel zur Verfügung gestellt werden. Je nach Zielgruppe könnte ein entsprechendes Forum durchaus attraktiv sein.

Ein weiteres Problem der Diagnostik, besteht in der schlechten Bildqualität. In annähernd 25 % der Fälle war die Qualität der eingestellten Bilder so schlecht, dass eine detaillierte Diagnose nicht möglich war.

Die Gründe liegen in den unzureichend ausgestatteten Labors eine ausreichende Qualität der Präparate zu erstellen und der fehlenden Möglichkeit, vor Ort notwendige Zusatzuntersuchungen durchzuführen. In diesen Fällen unterblieb naturgemäß eine detaillierte Beurteilung der übersandten Bilder.

Um diesem Missstand abzuhelpfen, ist eine Zusammenarbeit mit einem zentralen histopathologischen Labor (in Heerlen, Holland) vertraglich geregelt worden. In naher Zukunft werden die notwendigen immunhistologischen und molekularbiologischen Aufarbeitungen des Gewebes hier ausgeführt und die entsprechenden Daten in das VIPI-Forum eingestellt. Hierbei werden die Vorteile einer Konzentrierung seltener immunhistologischer und molekularbiologischer Untersuchungen auf hierfür spezialisierte Pathologien benutzt. Gleichzeitig bleibt der anfragende Pathologe durch die Beurteilung der digitalisierten Bilder verantwortlich, während das spezialisierte Labor für eine hohe Qualität der durchzuführenden Untersuchungen sorgt. Die Vorarbeiten hierfür sind bereits erfolgreich abgeschlossen. Im Vordergrund steht hierbei die integrierte Qualitätskontrolle in der Laborarbeit und Diagnostik, analog der Arbeitsweise eines Web-Shops.

#### **4.6 Nutzung der externen Server**

Im VIPI-Forum sind die Algorithmen im Sinne eines Cloud-Computing oder – je nach Betrachtungsweise – entsprechend der Grid-Technologie aufgebaut [4, 54, 148]. Die grundsätzliche Idee dieses Verfahrens liegt darin, dass bei erheblicher Rechnerbelastung oder Spezialisierung bestimmter Rechengänge dabei entsprechend spezialisierte Server den Auftrag übernehmen. Ein Zentralserver misst und steuert die Rechenbelastung und Datenauslastung der jeweiligen externen Server und greift in die Priorität bei der Ausführung bestimmter Rechenoperationen ein [168–171].

Bei der Cloud-Computing Technologie wird je nach Auslastung an bestimmten aber unterschiedlichen Servern eine gleichartige Rechen- und Datenoperation durchgeführt [172-174]. Im Bereich des VIPI-Forums sind die Verhältnisse insofern unterschiedlich, als jedem externen Server nur eine für ihn spezielle Funktion zugeordnet wird. Dabei ist es zulässig, dass bestimmte Server (z.B. das Google Übersetzungssystem) in einem sekundären Netz arbeiten und verwaltet werden.

Die Vorteile dieses Algorithmus eröffnen sich in seiner Veränderungsfähigkeit. Es kann erstmals eine zentrale Organisation und Steuerung eines Forums mit speziellen Computeraufgaben verbunden werden, ohne dass bei Weiterentwicklung oder Implementierung zusätzlicher Funktionen das Forum in seiner Gesamtfunktion beeinträchtigt wird.

Im Gegensatz zu anderen Foren besitzt das VIPI-Forum somit zwei unterschiedliche Funktionen für:

- interne Kommunikation und Organisation sowie
- Steuerung und Übermittlung spezieller externer Ergebnisse.

Es eignet sich somit besonders als Werkzeug für Ausübung und Qualitätsbeurteilung in der medizinischen histopathologischen Diagnostik und als elektronisches Kommunikationssystem in der Pathologie sowie anderen medizinischen Fachbereichen, wie sie von Brauchli, Oberholzer, Weinstein und weiteren Autoren beschrieben wurden [67, 74, 85, 123, 144, 161, 175].

#### **4.6.1 Literaturzugang (NIH-Bibliothek)**

Diagnostik schwieriger Fälle bedarf analog zum Erstellen eines wissenschaftlichen Artikels einer detaillierten Sichtung der Literatur bis zum aktuellen Zeitpunkt.

Literaturzitate in konventionellen Fachbüchern und wissenschaftlichen Zeitschriften entsprechen einem Nachschlagewerk, das nur bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung reicht.

Diese Situation verändert sich durch eine Onlinesuche in entsprechenden kontinuierlich geführten Datenbanken und ermöglicht eine Recherche zum Zeitpunkt

der Diagnostik oder „des Lesens“. Eine derartige Online-Literaturrecherche erlaubt es, jederzeit unabhängig vom ursprünglichen Erscheinungszeitpunkt des vorliegenden Nachschlagewerkes den aktuellen Wissenstand zu erfragen.

Um die Literatursuche zu vereinfachen, kann im VIPI-Forum automatisch die im Fokus stehende Diagnose als Suchbegriff verwendet werden. Formal gesehen ist hierdurch die Literatursuche vom Autor auf den Leser übertragen.

Der wissenschaftliche Fortschritt in der Medizin und speziell in der Pathologie ist geprägt von der sehr schnellen Entwicklung im Bereich der Molekularbiologie und Genetik unter Benutzung der Computertechnologie.

Eine zeitnahe und umfangreiche Übermittlung dieser Kenntnisse beeinflusst die Diagnostik in der Pathologie, da hierdurch eine patientenbezogene Klassifizierung von Krankheiten nach neuestem anerkannten wissenschaftlichen Stand ermöglicht wird.

Nur das VIPI-Forum, im Vergleich zu anderen Foren, erlaubt einen direkten Zugang zu dem NIH-Server, ohne diesen über eine Suchmaschine oder einen Provider separat auszuwählen.

#### **4.6.2 Sprachübersetzung**

In der medizinischen Diagnostik ist grundsätzlich die englische Sprache etabliert. Für zahlreiche Kollegen - auch in Deutschland - werden die Befunde und Diagnosen in der ursprünglichen Muttersprache verfasst, um die Kommunikation mit den klinischen Kollegen und für den betroffenen Patienten zu erleichtern.

Deshalb kann im VIPI-Forum für die Bedürfnisse des anfragenden oder diensthabenden Pathologen aus einer Liste von 17 verschiedenen Sprachen eine passende Sprache ausgewählt werden. Sie umfassen in alphabetischer Reihenfolge Arabisch, Chinesisch, Deutsch, Englisch, Französisch, Griechisch, Italienisch, Japanisch, Koreanisch, Malaiisch, Farsi, Polnisch, Russisch, Spanisch, Thai, Türkisch und Vietnamesisch. Als Standard- oder Referenzsprache für die Diagnosen wurde Englisch gewählt. Damit ist eine „Grundsprache“ vorgegeben, die von den meisten Benutzern verstanden wird und für juristische Zwecke eine brauchbare Grundlage bildet. Die Übersetzung steht entweder zeitlich begrenzt (für den entsprechenden Fall),

oder zeitlich unbegrenzt (abgestimmt mit den anfragenden- und diensthabenden Pathologen) zur Verfügung.

Die im VIPI-Forum implementierte Sprachübersetzung beruht auf dem Google Sprachsystem und nutzt den öffentlichen Internetzugang zu dem Google Übersetzungssystem (*translate.google.com*). Bei dieser Technologie handelt es sich um in der Entwicklung stehende, zu Beginn auf statistischen Methoden und nachfolgend auf kognitiven Algorithmen basierenden automatisierten Übersetzungen von literarischen, kommerziellen, juristischen und/oder medizinischen Dokumenten

Der Google-Server wurde exemplarisch ausgewählt und kann durch ein professionelles kostenpflichtiges System z. B. IBM Watson ausgetauscht werden. Personenbezogene, datenschutzrelevante Informationen werden - soweit möglich - nicht übersetzt.

Die Qualität der Übersetzungen hängt von der Qualität ab, die der Google Server zur Verfügung stellt. Bei einfachen Sätzen war sie gut bis zufriedenstellend. Bei komplizierten Sätzen, wie Relativsätzen oder Konjunktionalsätzen, wurde sie als verbesserungswürdig empfunden. Die Güte der Übersetzung zeigt Abbildung 9.

<b>Klaus.Kayser</b>	Unique ID: 4_669 Name: ***** Sex: male Date of Birth: ***** Preliminary Diagnosis: Askin Tumor Translation -> Preliminary Diagnosis: <b>Übersetzen</b> Askin Tumor	Identification Nr.: Re: Max-1 Given Name: ***** Age: 13 Date of Examination: Okt. 2016 Expert diagnosis: Askin tumor Translation -> Expert diagnosis: <b>Übersetzen</b> Askin tumor
<b>offline</b> Joined: Tue 10. Jan 2012, 08:59 Posts: 159	According to the HE images and IHC, the tumor is in agreement with an "askin tumor" (probably developed in the pericardium). The IHC images should be provided with the antibody used. German <b>Original anzeigen</b> Nach den HE Bildern und IHC ist der Tumor in Übereinstimmung mit einem "Askin Tumor" (vermutlich im Perikard entwickelt). Die IHC Bilder sollten mit dem verwendeten Antikörper bereitgestellt werden.  Professor Dr. Dr. Dr. h.c. mult. Klaus Kayser, MD, PhD Pathologist D-69121 Heidelberg Germany	

Abbildung 9:

Übersetzung aus dem Englischen ins Deutsche. Der medizinische Sachverhalt ist eindeutig wiedergegeben und wird durch die mangelnde grammatikalische Qualität nicht beeinträchtigt.

Die automatische Übersetzung war für eine nicht zu vernachlässigende Anzahl der Benutzer hilfreich. Sie wurde in 20 % der Anfragen benutzt.

### **4.6.3 Bildkorrektur**

Eine automatische Bildkorrektur, die eine Verbesserung der Bildausleuchtung (Shading-Korrektur), Farbdarstellung (Weißabgleich) und des Kontrastes ermöglicht, wurde für eingestellte histologische Bilder, die über einen bis zu 3.000 x 3.000 Pixel umfassenden Bildumfang verfügen, durch Anbinden des externen EAMUS™-Server ([www.diagnomx.eu/meces](http://www.diagnomx.eu/meces)) entwickelt.

Die beschriebene Transformation wird automatisch durchgeführt und als Vorschaubild (Thumbnail) dargestellt. Sie kann wie auch die zeitliche Sequenz der Bildqualität auf Wunsch abgerufen und grafisch ausgegeben werden.

Die parallel dargestellten Original- und transformierten Bilder können separat voneinander betrachtet und entsprechend der Bildgröße mit dem speziell dafür implementierten Bildbetrachtungsprogramm beurteilt werden.

Transformierte Bilder wurden von 40 % bis 60 % der diensthabenden Pathologen zur Erstellung eines Konsultationsberichtes in Abhängigkeit von der Qualität des Originalbildes und der diagnostischen Fragestellung benutzt.

Zytologische Präparate beurteilten die Pathologen zumeist mit Hilfe der korrigierten Bilder, da diese einen besseren Kontrast und eine genauere Darstellung der Zellkerne und des Zytoplasmas bei relativ hoher Vergrößerung ermöglichen.

Eine entsprechende Implementierung von Bildstandardisierung und Bildverbesserung ist zurzeit weder in den erwähnten und diskutierten Foren, noch in industriell angebotenen und käuflich erwerbbaaren Programmmodulen vorhanden.

### **4.6.4 EAMUS™-Server – quantitative immunhistologische Bildauswertung**

Zur quantitativen immunhistologischen Bildauswertung der in das VIPI-Forum eingestellten Bilder wurde der EAMUS™-Server, welcher eine einfache morphometrische Messung erlaubt, in das VIPI-Netzwerk eingebunden.

Der benutzerfreundliche Algorithmus des EAMUS™-Server hat sich bewährt, da er auf einer systematischen Trennung von Bildinformation und Bildbeurteilung beruht.

Wie zu erwarten, waren überwiegend Bilder HE-gefärbter Schnittpräparate eingestellt, für die das Programm Stereologie konzipiert worden ist. Da dieses nicht direkt zu einer Diagnostik beiträgt und nur für die Abschätzung stereologischer Relationen entwickelt wurde, ist es nur in Ausnahmefällen benutzt worden.

Unter den Programmen für immunhistochemische Auswertungen wurden nur Kernmessungen und Membranmessungen durchgeführt. Die Anzahl dieser Fälle ist begrenzt, weil immunhistochemische Untersuchungen in den meisten der einsendenden Labors (Entwicklungsländer) nicht durchgeführt werden konnten. Wegen fehlender Einsendungen wurden keine Fluoreszenzbilder vermessen. Die Kerne wurden in Hinsicht auf Tumorproliferationsrate (MIB1), die Membranen auf HER2/neu analysiert. Aufgrund der sehr geringen Fallzahl (8 Fälle) ist eine weitergehende Diskussion im Rahmen dieser Dissertation nicht angezeigt.

Insgesamt wurden die einfach durchzuführenden Messungen in ungefähr 10 % der Fälle vorgenommen. Inwieweit sie für die Pathologen bei der diagnostischen Beurteilung hilfreich waren kann zurzeit nicht beantwortet werden, da dies weitgehend von Ausbildung und lokalen Anforderungen abhängt.

Die Messungen stehen für zukünftige Qualitätskontrollen und als Grundlage für Diagnoseunterstützungen zur Verfügung. Die für diese Anwendung notwendigen Datenbanken und Serverinfrastruktur sind, wie im Folgenden beschrieben, bereits heute berücksichtigt und implementiert.

#### **4.6.5 Datenbank – Serverauslastung – Qualitätskontrolle**

Das VIPI-Forum ist mit einem modernen Datenbanksystem und einer Serverkonfiguration ausgestattet, die einen modifizierten Server mit X/L-AMPP Infrastruktur umfasst. Es kann unter anderem unter Linux oder Microsoft Windows arbeiten.

Aufgrund der zahlreichen notwendigen Modifikationen der PHP-Grundsoftware ist es nicht immer angezeigt, die letzten Updates der Grundsoftware zu implementieren, da dann nicht sichergestellt ist, dass zuvor störungsfrei funktionierende Programmteile weiterhin ihre Tätigkeit problemlos ausführen.

Für die Qualitätskontrolle wird in Zukunft ein zusätzliches Forum eingerichtet, das als Werkzeug für ein speziell hierfür tätiges Expertengremium die Diagnosen in zeitlich diskreten Abständen (vorgesehen ist ein Abstand von einem Jahr) überprüft und eventuelle Korrekturen zulässt.

Dies würde die Implementierung eines dritten Forums erforderlich machen, was technisch gesehen kein Problem darstellt. Diese Maßnahme entspricht einer internen Qualitätskontrolle und soll die fachliche Expertise der VIPI-Forum Mitglieder sichern.

Inwieweit dieser Schritt eine Notwendigkeit darstellt, ist mit den Mitgliedern des VIPI-Forums zu diskutieren. In der Literatur sind hierzu keine Überlegungen, Versuche oder gar Ergebnisse gefunden worden.

Die Serverauslastung ist unter den bisherigen Arbeitsbedingungen insgesamt gesehen relativ gering. Lediglich die Verbindungen zu den Messungen sind stärker ausgelastet, da die hier notwendigen Rechenoperationen intensiv und für elektronische Verhältnisse langwierig sind (im Minutenbereich). Es ist jedoch, wie von dem EAMUS<sup>TM</sup>-Server berichtet, auch bei einer intensiveren Auslastung mit einer Dauer der Rechenoperationen bis zur Bereitstellung der Ergebnisse von weniger als zehn Minuten zu rechnen [162].

#### **4.7 Ausblick**

Das neu entwickelte und implementierte VIPI-Forum, welches erstmals im Sinne eines Cloud-Computing die Strukturen und Vorteile eines in sich geschlossenen, aber erweiterbaren Netzwerkes beinhaltet, hat am 01.01.2013 seinen Dienst aufgenommen. Entsprechend der in den ersten 42 Monaten gemachten Erfahrungen lässt sich feststellen, dass die Grundidee eines internationalen, auf moderner Kommunikation beruhenden Institutes für Pathologie sich erfolgversprechend und ausbaufähig darstellt. Neben den wissenschaftlichen Vorteilen und dem internationalen Zugriff kann es auch für eine lokale Patientenversorgung eingesetzt werden [176-179]. Eine entsprechende Ausrichtung würde logistisch folgende Einrichtungen benötigen:

1. Zusammenarbeit mit einem histologischen Labor. Dieses Labor kann in einer bereits etablierten Einrichtung, die mit einem großen Krankenhaus oder einer Universität verbunden ist, eingebettet sein.
2. Zusammenarbeit mit einem industriellen Unternehmen. Eine entsprechende Vereinbarung wurde bereits mit einem histologischen Labor getroffen. Dabei sind zwei unterschiedliche Szenarien, bei denen sich aber die zeitlichen Vorteile der Telepathologie relativieren, vorstellbar:
  - Die mit dem VIPI-Forum verbundenen Pathologen schicken ihr Gewebe direkt an das „VIPI-Labor“ und lassen es dort aufarbeiten. Die Digitalisierung der Gewebeschnitte und der Zugriff auf das VIPI-Forum werden zentral vom VIPI-Labor organisiert und verwaltet. Danach diagnostiziert der anfragende Pathologe in enger Zusammenarbeit mit den diensthabenden Pathologen. Die Vorteile einer derartigen Konstruktion umfassen einfache Qualitätskontrolle, Standardisierung der Diagnosen, schnelle und effektive Arbeitsweise und Trennung der diagnostischen Tätigkeit vom Labor. Es sei angemerkt, dass in den USA entsprechende Arbeitsweisen in Vorbereitung und bereits in der Radiologie etabliert sind. Vorbote hierfür sind eine Trennung der Zuständigkeiten für das Labor durch einen Laborleiter und für die „Diagnostik“ durch einen Pathologen.
  - Besonders kleinere pathologische Institute werden bei der sich stetig vergrößernden Palette benötigter Antikörper/Marker, aufgrund finanzieller und auch qualitativer Überlegungen in Zukunft vermehrt immunhistochemische Nachweise mit selten benutzten Antikörpern auslagern und sich der Dienstleistung hierfür spezialisierter Institute bedienen, die über das VIPI-Forum zur Verfügung stehen. Erste diesbezügliche Versuche sind bereits unternommen worden [143, 163, 178].
3. Das VIPI-Forum kann mit den eingerichteten Messsystemen für experimentelle Fragestellungen sowohl im biologischen Bereich (Auswertung von Tierexperimenten) als auch zur Überprüfung kommerziell verwendbarer Digitalisierungsgeräte genutzt werden. Als Vorteile sind die einfache Handhabung, seine Flexibilität, kurzfristig verfügbare Algorithmen und seine Ausbaumöglichkeit durch Hinzufügen externer Server zu nennen. Hierunter werden nach heutigem

Kenntnisstand insbesondere Aufgaben fallen, die mit einer örtlich flexiblen und nicht vorhersagbaren Bildeinstellung verbunden sind. Denkbar sind Server für tragbare Laboreinrichtungen und mikroskopische Digitalisierungsgeräte, die bei Naturkatastrophen, Wasseraufarbeitung oder im Kriegsfall zum Einsatz kommen.

4. Eine bislang im VIPI-Forum wenig genutzte Einrichtung ist die akustische Informationsübertragung und Diskussionsmöglichkeit. In konventionellen Instituten für Pathologie ist es üblich das Diktat des Befundes von Sekretärinnen -unter möglicher Verwendung von Sprachübersetzungssystemen- in das Labor-Informationssystem zu übertragen. Dies lässt sich leicht als externer Server in das VIPI-Forum integrieren. Hierdurch kann unter zusätzlicher Implementierung einer Diagnoseverschlüsselung und Einrichtung eines für externe Kommunikation geeigneten Standards (DICOM, Digital Image Communication in Medicine [180]) ein neuartiges System geschaffen werden, das auch im Hinblick auf Wartungskosten und Handhabung Erfolg verspricht.
5. Weitere Ausbaumöglichkeiten beinhalten die Einrichtung und Benutzung von sogenannten Diagnoseassistenten [1-3]. Hierbei handelt es sich um auf externen Servern implementierte spezielle Mess- und Klassifizierungsprogramme, die Vorschläge und Überprüfungen von Diagnosen durchführen. Für jeden Benutzer erstellt das System automatisch eine fortlaufend geführte „Falldatei“ mit umfangreichen Messdaten, die jeden neuen Fall statistisch überprüft, die Diagnosewahrscheinlichkeit berechnet und somit eine konkrete Diagnose erstellen kann. Entsprechende Vorversuche sind in verschiedenen Versuchsreihen und für unterschiedliche Organe bisher vielversprechend verlaufen [172].

Zusammenfassend können dem VIPI-Forum, das mit dieser Dissertation erstellt wurde gute bis sehr gute Zukunftsaussichten konstatiert werden. Die Gründe hierfür liegen in der implementierten Kommunikationsstruktur, einer fachgerechten Zuweisung spezieller Aufgaben an hierfür spezialisierte Server und weitgehend dynamisch gehaltener Interaktionsstandards.

## 4.8 Stellungnahme zu den Fragestellungen

Die eingangs in neun Einzelfragestellungen formulierte Zielsetzung der vorliegenden Arbeit kann daher folgendermaßen subsummiert werden:

1. Offene Programmiersprachen und Programme sind gut geeignet ein elektronisches Kommunikationssystem in der Pathologie zu entwickeln. Diese sind im Detail den speziellen Bedingungen der jeweiligen Aufgabenstellung anzupassen. Eine direkte, nicht modifizierte Anwendung offener Programme (Open Source) ist hier im Regelfall wenig zielführend.
2. Mit der entworfenen Programmstruktur ist ein geschlossenes Forum analog zu einem ortsgebundenen Institut für Pathologie erfolgreich in ein Virtuelles Internationales Institut für Pathologie (VIPI) mit Dienstplan, automatisierter Qualitätskontrolle, Sprachübersetzung und Bildausmessung in die Praxis umgesetzt worden.
3. Ein schneller fachgerechter Zugriff sowie eine weiterführende diagnostische Hilfeleistung durch Konsultation entsprechender Fachärzte wird unter Nutzung allgemeiner Standards mit Breitbandanbindung an das Internet dauerhaft, effizient und fehlerfrei gewährleistet.
4. Die kontinuierliche, zeitlich sequentielle Qualitätskontrolle der übermittelten Bilder ist im VIPI-Forum gewährleistet. Hierzu erfolgt ein Abgleich individueller Bildeigenschaften im Original und Gradientenbild unter Benutzung lokaler linearer Bildtransformationsverfahren. Die Bildstandardisierung leistet einen wesentlichen Anteil bei der Evaluierung aussagekräftiger Bildinhalte.
5. Die im VIPI-Forum implementierten mikroskopischen Bildmessverfahren sind ohne spezielle Kenntnisse durch Selektion von drei vorgegebenen Parametern (Vergrößerung, Visualisierungsfarbstoff, gewünschte Auswertung) anzuwenden. Die Messergebnisse können hierbei als CSV-Dateien via E-Mails exportiert und weiteren Diskriminierungsverfahren (neurale Netzen, multivariate Diskriminanzanalyse, deep learning etc.) zur Diagnoseunterstützung zur Verfügung gestellt werden.
6. Die für eine Literaturrecherche notwendigen Suchbegriffe werden im VIPI-Forum dem intern angelegten Diagnosefeld entnommen und automatisch als Suchbegriff

der öffentlichen, kostenfrei elektronisch erreichbaren Fachbibliothek (NIH Library, PubMed) oder Zeitschrift (*www.diagnosticpathology.eu* etc.) übermittelt. Eine separate interaktive Eingabe des Suchbegriffes ist überflüssig, kann aber zusätzlich individuell vorgenommen werden.

7. Grundlage des in der praktischen Anwendung erprobten Forums sind Erfahrungen und Beobachtungen in der medizinischen Telekommunikation und detaillierte Kenntnisse der pathomorphologischen Diagnostik. Zahlreiche Bausteine wurden zuvor in separaten Einzelstudien erprobt und erst danach implementiert.
8. Als besonders zukunftssträftig gilt die interne Organisation des VIPI-Forums als virtuelles internationales Pathologieinstitut, seine Einbettung in ein flexibles ausbaufähiges Netzwerk mit integriertem Zugriff auf externe Server und Datenbanken sowie die hier implementierte Qualitätskontrolle und die automatisierten Bildmessungen, welche erstmals als integriertes Gesamtsystem realisiert sind.
9. Die erfolgreiche Einbindung unterschiedlicher internationaler Institute (bislang: Ägypten, Algerien, Armenien, Deutschland, Georgien, Holland, Japan, Kambodscha, Polen, Portugal, Spanien) in das Forum kann richtungsweisend sein.

## 5. Zusammenfassung

---

Ziel dieser Dissertation ist es, erstmalig ein auf die Bereiche der diagnostischen Pathologie zugeschnittenes virtuelles Pathologie Institut (VIPI-Forum) zu entwerfen, zu implementieren und in der Routine zu testen.

Die hierzu notwendigen Vorgaben waren die Benutzung handelsüblicher Rechner und Kommunikationsstandards und einer offenen, allgemein zugänglichen Software. Eine dem „Cloud-Computing“ oder der „Grid-Technologie“ entsprechende Struktur sollte erarbeitet werden. Möglichst zahlreiche, benutzerfreundliche Bausteine und Elemente der Bildanalyse, wie Evaluierung der Bildqualität, Messungen von Bildobjekt und Bildstrukturparametern, waren einzufügen.

Zu diesem Zweck wurde auf der Basis der Programmiersprache PHP mit ihren öffentlich zugänglichen PHP-Extensions, einem auf dem Internet Standard etablierten Server (Apache Webserver), sowie auf Microsoft Windows basierendes, mit zusätzlichen Spezifikationen ausgestattetes geschlossenes Forum entworfen und implementiert. In dem Forum Virtuelles Internationales Institut für Pathologie (VIPI-Forum) haben sich sechzig Pathologen mit Dienstplan zu einem Diagnoseservice verpflichtet. Technologisch ist ein Forum entstanden, welches mit einer automatischen Übersetzung, interaktiver akustischer und visueller Kommunikation wie Skype und Chat, einem automatisierten Dienstplan, unterschiedlichen, fest etablierten und mobilen Zugangsformen wie iPad, iPhone und speziellen externen Servern für die Evaluierung der Bildqualität und Messungen basierend auf dem EAMUS™-Server (Electronic Automated Measurement User System) ausgestattet ist.

Das VIPI-Forum wurde zum 01.01.2013 im Internet etabliert ([www.diagnomx.eu/vipi](http://www.diagnomx.eu/vipi)). Es arbeitet seit diesem Datum problemlos und erhielt bis zum 30.06.2016 (Stichpunkt der statistischen Auswertung) 434 diagnostische Anfragen, die entweder mit einer unverbindlichen Stellungnahme oder mit einer verbindlichen Diagnose beantwortet wurden. Hierunter befanden sich auch 24 Anfragen zur Vorbeurteilung von wissenschaftlichen Publikationen.

Für zukünftige Entwicklungen des VIPI-Forums ist unter anderem eine Zusammenarbeit mit spezialisierten Labors vorgesehen, welche kostengünstig

notwendige, jedoch relativ selten verlangte Spezialfärbungen durchführen und diese dem anfragenden Pathologen über virtuelle Schnitte zeitnah zur Beurteilung elektronisch zusenden. Weiterhin ist eine automatisierte Unterstützung der histopathologischen Diagnostik durch sogenannte Diagnoseassistenten geplant. Diese beinhalten spezialisierte, auf externen Servern implementierte Programme, welche auf statistischer Basis die Wahrscheinlichkeit einer Diagnose berechnen und sowohl den anfragenden wie auch den diensthabenden Pathologen entsprechend informieren.

## 6. Literatur

---

1. Kayser, K. and G. Kayser, *Virtual Microscopy and Automated Diagnosis in Virtual Microscopy and Virtual Slides in Teaching, Diagnosis and Research*, J. Gu and R. Ogilvie, Editors. 2005, Taylor Francis: Boca Raton
2. Kayser, K., et al., *Digitized pathology: theory and experiences in automated tissue-based virtual diagnosis*. Rom J Morphol Embryol, 2006. **47**(1): p. 21-8.
3. Kayser, K., et al., *Towards an automated virtual slide screening: theoretical considerations and practical experiences of automated tissue-based virtual diagnosis to be implemented in the Internet*. Diagn Pathol, 2006. **1**: p. 10.
4. Benkner, S., et al., *GEMSS: grid-infrastructure for medical service provision*. Methods Inf Med, 2005. **44**(2): p. 177-81.
5. Glatard, T., J. Montagnat and X. Pennec, *Medical image registration algorithms assesment: Bronze Standard application enactment on grids using the MOTEUR workflow engine*. Stud Health Technol Inform, 2006. **120**: p. 93-103.
6. Kayser, K., et al., *AI (artificial intelligence) in histopathology--from image analysis to automated diagnosis*. Folia Histochem Cytobiol, 2009. **47**(3): p. 355-61.
7. Kayser, K., et al., *From telepathology to virtual pathology institution: the new world of digital pathology*. Rom J Morphol Embryol, 1999. **45**: p. 3-9.
8. Vollmer, E., et al., *The HOPE technique opens up a multitude of new possibilities in pathology*. Rom J Morphol Embryol, 2006. **47**(1): p. 15-9.
9. Kayser, K., *Interdisciplinary telecommunication and expert teleconsultation in diagnostic pathology: present status and future prospects*. J Telemed Telecare, 2002. **8**(6): p. 325-30.
10. Schrader, K., et al., *Mobile education in autopsy conferences of pathology: presentation of complex cases*. Diagn Pathol, 2006. **1**: p. 42.
11. Skarzynski, J., *The continuum of care protocol: a strategic response to Joint Commission change*. Health Care Superv, 1996. **14**(3): p. 64-77.
12. Kayser, K., et al., *Telecommunication--a new tool for quality assurance and control in diagnostic pathology*. Folia Neuropathol, 2000. **38**(2): p. 79-83.
13. Bartels, P. H., *Computer-generated diagnosis and image analysis. An overview*. Cancer, 1992. **69**(6 Suppl): p. 1636-8.
14. Bartels, P. H., *Future directions in quantitative pathology: digital knowledge in diagnostic pathology*. J Clin Pathol, 2000. **53**(1): p. 31-7.

15. Kayser, K. and P. Schwarzmann, *Aspects of standardization in telepathology*. Zentralbl Pathol, 1992. **138**(6): p. 389-92.
16. Kayser, K., et al., *Combined morphometrical and syntactic structure analysis as tools for histomorphological insight into human lung carcinoma growth*. Anal Cell Pathol, 1990. **2**(3): p. 167-78.
17. Kayser, K., H. Stute and M. Noetel, *[The simulation of histopathological diagnosis with the help of an automated image analysis system (VISIAC)]*. Gegenbaurs Morphol Jahrb, 1989. **135**(1): p. 19-24.
18. Bartels, P. H., *Automated primary screening devices. Expectations for the next generation*. Acta Cytol, 2000. **44**(5): p. 703-8.
19. Alverson, D. C., et al., *Distributed interactive virtual environments for collaborative experiential learning and training independent of distance over Internet2*. Stud Health Technol Inform, 2004. **98**: p. 7-12.
20. Kayser, K., et al., *Recent developments and present status of telepathology*. Anal Cell Pathol, 2000. **21**(3-4): p. 101-6.
21. Kayser, K., B. Molnar and R. S. Weinstein, *Virtual Microscopy: Fundamentals, Applications, Perspectives of Electronic Tissue-based Diagnosis*. 2006, Berlin: VSV Interdisciplinary Medical Publishing.
22. Virchow, R., *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. 1858, Berlin: August Hirschwald.
23. David, H., *Rudolf Virchow und die Medizin des 20. Jahrhunderts. Reihe: Hamburger Beiträge zur Geschichte der Medizin*. Hamburger Beiträge zur Geschichte der Medizin. 1993, München: Quintessenz Verlag.
24. Sinowatz, F., et al., *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 2009, Berlin: VSV Interdisciplinary Medical Publishing.
25. Andre, S., et al., *Galectins-1 and -3 and their ligands in tumor biology. Non-uniform properties in cell-surface presentation and modulation of adhesion to matrix glycoproteins for various tumor cell lines, in biodistribution of free and liposome-bound galectins and in their expression by breast and colorectal carcinomas with/without metastatic propensity*. J Cancer Res Clin Oncol, 1999. **125**(8-9): p. 461-74.
26. Aubele, M., G. Auer and H. Hofler, *Analysis of DNA and morphometry in breast carcinoma*. Histochem Cell Biol, 1996. **106**(2): p. 241-5.
27. Aubele, M., et al., *Different risk groups in node-negative breast cancer: prognostic value of cytophotometrically assessed DNA, morphometry and texture*. Int J Cancer, 1995. **63**(1): p. 7-12.

28. Carter, N., et al., *Effects of hormone replacement therapy on fine needle aspiration cytology of the breast*. Acta Cytol, 1995. **39**(4): p. 689-92.
29. Charpin, C. and S. Garcia, [*Morphometry by analysis of microcalcifications and histopathological diagnosis: a new approach to the diagnosis of impalpable lesions of the breast detected by mammography*]. Bull Acad Natl Med, 1995. **179**(7): p. 1517-31; discussion 1532-7.
30. Frank, D. H., et al., *Nuclear chromatin characteristics of breast solid pattern ductal carcinoma in situ*. Anal Quant Cytol Histol, 2001. **23**(6): p. 418-26.
31. Goldmann, T., et al., *The HOPE-technique permits Northern blot and microarray analyses in paraffin-embedded tissues*. Pathol Res Pract, 2004. **200**(7-8): p. 511-5.
32. Conde, E., et al., *The ALK translocation in advanced non-small-cell lung carcinomas: preapproval testing experience at a single cancer centre*. Histopathology, 2013. **62**(4): p. 609-16.
33. Radtke, J., et al., *Expression analysis of EML4 in normal lung tissue and non-small cell lung cancer (NSCLC) in the absence and presence of chemotherapeutics*. Rom J Morphol Embryol, 2015. **51**(4): p. 647-53.
34. Stoffers, M., et al., [*Transcriptional activity of surfactant-apoproteins A1 and A2 in non small cell lung carcinomas and tumor-free lung tissues*]. Pneumologie, 2004. **58**(6): p. 395-9.
35. Wiedorn, K. H., et al., *EnVision+, a new dextran polymer-based signal enhancement technique for in situ hybridization (ISH)*. J Histochem Cytochem, 2001. **49**(9): p. 1067-71.
36. Boross, P., et al., *IgA EGFR antibodies mediate tumour killing in vivo*. EMBO Mol Med, 2013. **5**(8): p. 1213-26.
37. Gahr, S., et al., *EGFR mutational status in a large series of Caucasian European NSCLC patients: data from daily practice*. Br J Cancer, 2013. **109**(7): p. 1821-1828.
38. Kerner, G. S., et al., *Common and rare EGFR and KRAS mutations in a Dutch non-small-cell lung cancer population and their clinical outcome*. PLoS One, 2013. **8**(7): p. e70346.
39. Kohler, J. and M. Schuler, *Afatinib, Erlotinib and Gefitinib in the First-Line Therapy of EGFR Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma: A Review*. Onkologie, 2013. **36**(9): p. 510-8.
40. Littlefield, P. and N. Jura, *EGFR lung cancer mutants get specialized*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(38): p. 15169-70.

41. Weiss, J. M. and T. E. Stinchcombe, *Second-Line Therapy for Advanced NSCLC*. *Oncologist*, 2013. **18**(8): p. 947-53.
42. Wheler, J. J., et al., *Combining Erlotinib and Cetuximab Is Associated with Activity in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (Including Squamous Cell Carcinomas) and Wild-Type EGFR or Resistant Mutations*. *Mol Cancer Ther*. 2013. **12**(10): p. 2167-75.
43. Xia, N., et al., *Analysis of EGFR, EML4-ALK, KRAS, and c-MET mutations in Chinese lung adenocarcinoma patients*. *Exp Lung Res*, 2013. **39**(8): p. 328-35.
44. Xu, J., et al., *Targeting SHP2 for EGFR inhibitor resistant non-small cell lung carcinoma*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013. **439**(4): p.586-90.
45. Yu, H. A. and W. Pao, *Targeted therapies: Afatinib-new therapy option for EGFR-mutant lung cancer*. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013. **10**(10): p. 551-2.
46. Tiseo, M., et al., *ERCC1/BRCA1 expression and gene polymorphisms as prognostic and predictive factors in advanced NSCLC treated with or without cisplatin*. *Br J Cancer*, 2013. **108**(8): p. 1695-703.
47. Papadaki, C., et al., *ERCC1 and BRAC1 mRNA expression levels in the primary tumor could predict the effectiveness of the second-line cisplatin-based chemotherapy in pretreated patients with metastatic non-small cell lung cancer*. *J Thorac Oncol*, 2013. **7**(4): p. 663-71.
48. Ohadi, M., et al., *Mutation analysis of the DBC2 gene in sporadic and familial breast cancer*. *Acta Oncol*, 2007. **46**(6): p. 770-2.
49. Apicella, C., et al., *Validation study of the lambda model for predicting the BRCA1 or BRCA2 mutation carrier status of North American Ashkenazi Jewish women*. *Clin Genet*, 2007. **72**(2): p. 87-97.
50. Gralow, J. R., *Breast cancer 2004: Progress and promise on the clinical front*. *Phys Med*, 2006. **21 Suppl 1**: p. 2.
51. Baak, J. P., *Quantitative pathology today--a technical view*. *Pathol Res Pract*, 1987. **182**(3): p. 396-400.
52. Binns, J., et al., *Developing a distributed collaborative radiological visualization application*. *Stud Health Technol Inform*, 2005. **112**: p. 70-9.
53. Boutonnat, J., et al., *A pilot study in two French medical schools for teaching histology using virtual microscopy*. *Morphologie*, 2006. **90**(288): p. 21-5.
54. Fenner, J. W., et al., *Radiosurgery planning supported by the GEMSS grid*. *Stud Health Technol Inform*, 2005. **112**: p. 190-7.
55. Galinsky, V. L., *Automatic registration of microarray images. II. Hexagonal grid*. *Bioinformatics*, 2003. **19**(14): p. 1832-6.

56. Gao, Q., et al., [*caCORE: core architecture of bioinformation on cancer research in America*]. Beijing Da Xue Xue Bao, 2006. **38**(2): p. 218-21.
57. Massone, C., et al., *Feasibility and diagnostic agreement in teledermatopathology using a virtual slide system*. Hum Pathol, 2007. **38**(4): p. 546-54.
58. Olert, J., et al., *HOPE fixation: a novel fixing method and paraffin-embedding technique for human soft tissues*. Pathol Res Pract, 2001. **197**(12): p. 823-6.
59. Baker, S. G., *Causal inference, probability theory, and graphical insights*. Stat Med, 2013. **32**(25): p. 4319-30.
60. Ou, Y .C., et al., *Integration of biostatistics and pharmacometrics computing platforms for efficient and reproducible PK/PD analysis: A case study*. J Clin Pharmacol, 2013. **53**(11): p. 1112-20.
61. Rothstein, M. A. and A. B. Shoben, *Does consent bias research?* Am J Bioeth, 2013. **13**(4): p. 27-37.
62. Minelli, N. and D. Marchetti, *Discrepancies in death certificates, public health registries, and judicial determinations in Italy*. J Forensic Sci, 2013. **58**(3): p. 705-10.
63. Welty, L. J., et al., *Strategies for developing biostatistics resources in an academic health center*. Acad Med, 2013. **88**(4): p. 454-60.
64. Kayser, K., P. Fritz and M. Drlicek, *Aspects of telepathology in routinary diagnostic work with specific emphasis on ISDN*. Arch Anat Cytol Pathol, 1995. **43**(4): p. 216-8.
65. Kayser, K., et al., *Expert consultation by use of telepathology--the Heidelberg experiences*. Anal Cell Pathol, 1995. **9**(1): p. 53-60.
66. Weinstein, R. S., K.J. Bloom, and L.S. Rozek, *Telepathology. Long-distance diagnosis*. Am J Clin Pathol, 1989. **91**(4 Suppl 1): p. S39-42.
67. Weinstein, R. S., et al., *Telepathology overview: from concept to implementation*. Hum Pathol, 2001. **32**(12): p. 1283-99.
68. Dee, F. R., et al., *Implementation of virtual microscope slides in the annual pathobiology of cancer workshop laboratory*. Hum Pathol, 2003. **34**(5): p. 430-6.
69. Fujita, K. and R. S. Crowley, *The Virtual Slide Set - a curriculum development system for digital microscopy*. AMIA Annu Symp Proc, 2003: p. 846.
70. Helin, H. O., et al., *Virtual microscopy in prostate histopathology: simultaneous viewing of biopsies stained sequentially with hematoxylin and eosin, and alpha-*

- methylacyl-coenzyme A racemase/p63 immunohistochemistry*. J Urol, 2006. **175**(2): p. 495-9.
71. Kayser, K., et al., *How to measure image quality in tissue-based diagnosis (diagnostic surgical pathology)*. Diagn Pathol, 2008. **3 Suppl 1**: p. S11.
  72. Lee, S. H., *Virtual microscopy: applications to hematology*. Lab Hematol, 2005. **11**(1): p. 38-45.
  73. Romer, D. J. and S. Suster, *Use of virtual microscopy for didactic live-audience presentation in anatomic pathology*. Ann Diagn Pathol, 2003. **7**(1): p. 67-72.
  74. Weinstein, R. S., et al., *An array microscope for ultrarapid virtual slide processing and telepathology. Design, fabrication, and validation study*. Hum Pathol, 2004. **35**(11): p. 1303-14.
  75. Schrader, T., et al., *The diagnostic path, a useful visualisation tool in virtual microscopy*. Diagn Pathol, 2006. **1**: p. 40.
  76. Conway, C. M., et al., *The development and validation of the Virtual Tissue Matrix, a software application that facilitates the review of tissue microarrays on line*. BMC Bioinformatics, 2006. **7**: p. 256.
  77. Furness, P., *A randomized controlled trial of the diagnostic accuracy of internet-based telepathology compared with conventional microscopy*. Histopathology, 2007. **50**(2): p. 266-73.
  78. Dehkordi, L. M., *Factors associated with medical orders' compliance among hyperlipidemic patients*. Iran J Nurs Midwifery Res, 2013. **18**(3): p. 198-201.
  79. McBride, D., et al., *The mortality and cancer experience of New Zealand Vietnam war veterans: a cohort study*. BMJ Open, 2013. **3**(9): p. e003379.
  80. Murray, N. E., M. B. Quam, and A. Wilder-Smith, *Epidemiology of dengue: past, present and future prospects*. Clin Epidemiol, 2013. **5**: p. 299-309.
  81. Soh, S. E., et al., *Health-related quality of life of australians with Parkinson disease: a comparison with international studies*. Physiother Can, 2012. **64**(4): p. 338-46.
  82. [http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2\\_en\\_2010.pdf](http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf) (Tag des Zugriffs: 12.03.2017).
  83. <https://www.nlm.nih.gov/healthit/snomedct/international.html> (Tag des Zugriffs: 12.03.2017).
  84. Schiffer, M., *Legal aspects of telepathology*. Zentralbl Pathol, 1992 **138**(6):393-4.

85. Brauchli, K., et al., *Telepathology: design of a modular system*. Anal Cell Pathol, 2000. **21**(3-4): p. 193-9.
86. Oberholzer, M., et al., *Modern telepathology: a distributed system with open standards*. Curr Probl Dermatol, 2003. **32**: p. 102-14.
87. Brauchli, K. and M. Oberholzer, *The iPath telemedicine platform*. J Telemed Telecare, 2005. **11 Suppl 2**: p. S3-7.
88. Kayser, K., et al., *New developments in digital pathology: from telepathology to virtual pathology laboratory*. Stud Health Technol Inform, 2004. **105**: p. 61-9.
89. Brauchli, K. and M. Oberholzer, *Comparison of telepathology services*. J Telemed Telecare, 2004. **10**(5): p. 307-8: author reply 308.
90. Kayser, K., *The journey of Diagnostic Pathology in 2009, perspectives for 2010*. Diagn Pathol, 2009. **4**: p. 47.
91. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/> (Tag des Zugriffs: 12.03.2017).
92. Vollmer, E., et al., *HOPE--a novel tool for the pathologist*. Rom J Morphol Embryol, 1999. **45**: p. 35-40.
93. Vollmer, E. and T. Goldmann, *Pathology on the edge of interdisciplinarity. A historical epitome*. Rom J Morphol Embryol, 2011. **52**(1 Suppl): p. 223-30.
94. Vollmer, E. and A. Roessner, *In situ localization and distribution pattern of apolipoproteins in arterial walls: a comparative study in atherosclerosis and renal transplant arteriopathy*. Curr Top Pathol, 1993. **87**: p. 125-62.
95. Vollmer, E., et al., *Immunohistochemical double labeling of macrophages, smooth muscle cells, and apolipoprotein E in the atherosclerotic plaque*. Pathol Res Pract, 1991. **187**(2-3): p. 184-8.
96. Haug, H., *History of neuromorphometry*. J Neurosci Methods, 1986. **18**(1-2): p. 1-17.
97. Bolender, R. P., *Biological stereology: history, present state, future directions*. Microsc Res Tech, 1992. **21**(4): p. 255-61.
98. Collan, Y., *Stereology in diagnostic pathology*. Pathologica, 1997. **89**(4): p. 462-6.
99. Gundersen, H. J., *Stereology of arbitrary particles. A review of unbiased number and size estimators and the presentation of some new ones, in memory of William R. Thompson*. J Microsc, 1986. **143**(Pt 1): p. 3-45.
100. Weibel, E. R., *Stereological methods in cell biology: where are we--where are we going?* J Histochem Cytochem, 1981. **29**(9): p. 1043-52.

101. Weibel, E. R., *Measuring through the microscope: development and evolution of stereological methods*. J Microsc, 1989. **155 ( Pt 3)**: p. 393-403.
102. Weibel, E.R., *Quantitation in morphology: possibilities and limits*. Beitr Pathol, 1975. **155(1)**: p. 1-17.
103. Bartsch, G., J. Frick, and H.P. Rohr, *Stereology, a new morphological method of study prostatic function and disease*. Prog Clin Biol Res, 1976. **6**: p. 123-41.
104. Elias, H., D. Bokelmann, and R. Vogtle, *[Principles of stereology and morphometry presented with large intestinal carcinogenesis as example]*. Verh Anat Ges, 1976(70 Pt 2): p. 911-6.
105. Reith, A., T. Barnard, and H. P. Rohr, *Stereology of cellular reaction patterns*. CRC Crit Rev Toxicol, 1976. **4(3)**: p. 219-69.
106. Carpenter, A.M., *Stereology. Definition and historic background*. J Histochem Cytochem, 1979. **27(11)**: p. 1535.
107. Brinkhuis, M., et al., *Minimum spanning tree analysis in advanced ovarian carcinoma. An investigation of sampling methods, reproducibility and correlation with histologic grade*. Anal Quant Cytol Histol, 1997. **19(3)**: p. 194-201.
108. Coleman, K., et al., *Syntactic structure analysis in uveal melanomas*. Br J Ophthalmol, 1994. **78(11)**: p. 871-4.
109. Kayser, K., et al., *Analysis of adenomatous structures in histopathology*. Anal Quant Cytol Histol, 1987. **9(3)**: p. 273-8.
110. Meijer, G. A., et al., *Syntactic structure analysis of the arrangement of nuclei in dysplastic epithelium of colorectal adenomatous polyps*. Anal Quant Cytol Histol, 1992. **14(6)**: p. 491-8.
111. Appel, T., et al., *Predictive variables for the biological behaviour of basal cell carcinoma of the face: relevance of morphometry of the nuclei*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2003. **41(3)**: p. 147-50.
112. Bartels, P. H., et al., *Chromatin texture signatures in nuclei from prostate lesions*. Anal Quant Cytol Histol, 1998. **20(5)**: p. 407-16.
113. Bartels, P. H., et al., *Nuclear chromatin texture in prostatic lesions. II. PIN and malignancy associated changes*. Anal Quant Cytol Histol, 1998. **20(5)**: p. 397-406.
114. Bartels, P. H., et al., *Nuclear chromatin texture in prostatic lesions. I. PIN and adenocarcinoma*. Anal Quant Cytol Histol, 1998. **20(5)**: p. 389-96.

115. Becker, R. L., Jr., et al., *Cytometry and morphometry of malignant fibrous histiocytoma of the extremities. Prediction of metastasis and mortality.* Am J Surg Pathol, 1991. **15**(10): p. 957-64.
116. Cai, T., et al., *Prognostic value of static cytometry in transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence rate and survival in a group of patients at 10 years follow-up.* Oncol Rep, 2006. **15**(1): p. 213-9.
117. Haba, R., et al., *Combined analysis of flow cytometry and morphometry of ovarian granulosa cell tumor.* Cancer, 1993. **72**(11): p. 3258-62.
118. Haroske, G., et al., *Fourth updated ESACP consensus report on diagnostic DNA image cytometry.* Anal Cell Pathol, 2001. **23**(2): p. 89-95.
119. Haroske, G., et al., *Competence on demand in DNA image cytometry.* Pathol Res Pract, 2000. **196**(5): p. 285-91.
120. Kayser, K., K. Baumgartner and H.J. Gabius, *Cytometry with DAPI-stained tumor imprints. A reliable tool for improved intraoperative analysis of lung neoplasms.* Anal Quant Cytol Histol, 1996. **18**(2): p. 115-20.
121. Kayser, K., et al., *Routine DNA cytometry of benign and malignant pleural effusions by means of the remote quantitation server Euroquant: a prospective study.* J Clin Pathol, 2000. **53**(10): p. 760-4.
122. Mariuzzi, G. M. and Y. U. Collan, *Some reflections on the history, and presence of quantitative pathology.* Pathologica, 1995. **87**(3): p. 215-20.
123. Della Mea, V., *25 years of telepathology research: a bibliometric analysis.* Diagn Pathol, 2012. **6 Suppl 1**: p. S26.
124. Massone, C., et al., *Teledermatology: an update.* Semin Cutan Med Surg, 2008. **27**(1): p. 101-5.
125. Montalto, M. C., *Pathology RE-imagined: the history of digital radiology and the future of anatomic pathology.* Arch Pathol Lab Med, 2008. **132**(5): p. 764-5.
126. Nakayama, I., et al., *Development of a teledermatopathology consultation system using virtual slides.* Diagn Pathol, 2012. **7**: p. 177.
127. Park, S., et al., *The history of pathology informatics: A global perspective.* J Pathol Inform, 2013. **4**: p. 7.
128. Kayser, K., et al., *Theory of sampling and its application in tissue based diagnosis.* Diagn Pathol, 2009. **4**: p. 6.
129. Thammasitboon, S. and W. B. Cutrer, *Diagnostic decision-making and strategies to improve diagnosis.* Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2013. **43**(9): p. 232-41.

130. Kayser, K., et al., *History and structures of telecommunication in pathology, focusing on open access platforms*. *Diagn Pathol*, 2012. **6**: p. 110.
131. Kayser, K., et al., *Virtual slides in peer reviewed, open access medical publication*. *Diagn Pathol*, 2012. **6**: p. 124.
132. McGee, K. P., I. J. Das and C. Sims, *Evaluation of digitally reconstructed radiographs (DRRs) used for clinical radiotherapy: a phantom study*. *Med Phys*, 1995. **22**(11 Pt 1): p. 1815-27.
133. Kayser, K., et al., *How to measure diagnosis-associated information in virtual slides*. *Diagn Pathol*, 2011. **6 Suppl 1**: p. S9.
134. Eide, T. J. and I. Nordrum, *Current status of telepathology*. *Apmis*, 1994. **102**(12): p. 881-90.
135. Voss, K. and H. Süsse, *Praktische Bildverarbeitung*. 1991: München, Wien, Carl Hanser Verlag.
136. Kayser, K. and H. Stute, *Minimum spanning tree, Voronoi's tessellation and Johnson-Mehl diagrams in human lung carcinoma*. *Pathol Res Pract*, 1989. **185**(5): p. 729-34.
137. Kayser, K., et al., *Glycohistochemical properties of malignancies of lung and pleura*. *Int J Oncol*, 1998. **12**(5): p. 1189-94.
138. Kayser, K., et al., *Primary colorectal carcinomas and their intrapulmonary metastases: clinical, glyco-, immuno- and lectin histochemical, nuclear and syntactic structure analysis with emphasis on correlation with period of occurrence of metastases and survival*. *Apmis*, 2002. **110**(6): p. 435-46.
139. Kayser, K., F. Modlinger and K. Postl, *Quantitative low-resolution analysis of colon mucosa*. *Anal Quant Cytol Histol*, 1985. **7**(3): p. 205-12.
140. Kayser, K., J. Szymas, R S. Weinstein, *Telepathology and Telemedicine Communication, Electronic Education and Publication in e-Health*. 2005:Berlin VSV Interdisciplinary Medical Publishing.
141. Kayser, K., et al., *Texture- and object-related automated information analysis in histological still images of various organs*. *Anal Quant Cytol Histol*, 2008. **30**(6): p. 323-35.
142. Kayser, K., et al., *Image standards in tissue-based diagnosis (diagnostic surgical pathology)*. *Diagn Pathol*, 2008. **3**: p. 17.
143. Kayser, K., et al., *Interactive and automated application of virtual microscopy*. *Diagn Pathol*, 2011. **6 Suppl 1**: p. S10.
144. <https://campusmedicus.com/> (Tag des Zugriffs: 12.03.2017).

145. <http://www.suleitec.de/blog/aktuelle-forensoftware-im-vergleich/45> (Tag des Zugriffs: 12.03.2017).
146. Weinstein, M. C., *Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation*. Pharmacoeconomics, 2006. **24**(11): p. 1043-53.
147. Weinstein, R. S., et al., *Human performance studies of the video microscopy component of a dynamic telepathology system*. Zentralbl Pathol, 1992. **138**(6): p. 399-403.
148. Gortler, J., et al., *Grid technology in tissue-based diagnosis: fundamentals and potential developments*. Diagn Pathol, 2006. **1**: p. 23.
149. Brandan, M. E., et al., *Evaluation of equipment performance, patient dose, imaging quality, and diagnostic coincidence in five Mexico City mammography services*. Arch Med Res, 2004. **35**(1): p. 24-30.
150. [http://www.diagnomx.eu/vipi\\_php/VIPI](http://www.diagnomx.eu/vipi_php/VIPI) Quick Reference Manual.pdf (Tag des Zugriffs: 12.03.2017).
151. Costello, S. S., et al., *Development and evaluation of the virtual pathology slide: a new tool in telepathology*. J Med Internet Res, 2003. **5**(2): p. e11.
152. Glatz-Krieger, K., et al., *Factors to keep in mind when introducing virtual microscopy*. Virchows Arch, 2006. **448**(3): p. 248-55.
153. Persliden, J., et al., *Comparison of image quality and mean absorbed dose to the breast for two mammographic films*. Acta Radiol, 1993. **34**(4): p. 351-5.
154. Stauch, G., K. W. Schweppe and K. Kayser, *Diagnostic errors in interactive telepathology*. Anal Cell Pathol, 2000. **21**(3-4): p. 201-6.
155. Yin, X., S. A. Morris and W. D. O'Brien, Jr., *Experimental spatial sampling study of the real-time ultrasonic pulse-echo BAI-mode imaging technique*. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2003. **50**(4): p. 428-40.
156. Aoyagi, M. and K. Ka, *[Computational chemistry and bioinformatics: grid computing for protein simulation]*. Tanpakushitsu Kakusan Koso, 2004. **49**(4): p. 573-8.
157. Gilbertson, J. R., et al., *Primary histologic diagnosis using automated whole slide imaging: a validation study*. BMC Clin Pathol, 2006. **6**: p. 4.
158. Onozato, M. L., et al., *Evaluation of a completely automated tissue-sectioning machine for paraffin blocks*. Stud Health Technol Inform, 1012. **179**: p. 233-8.
159. Landman, A., et al., *Prototype Web-based continuing medical education using FlashPix images*. Proc AMIA Symp, **2000**: p. 462-6.

160. Brauchli, K., et al., *Diagnostic telepathology: long-term experience of a single institution*. Virchows Arch, 2004. **444**(5): p. 403-9.
161. Shannon, C., *Mathematische Grundlagen der Informationstheorie*. 1976, München: Oldenbourg.
162. Kayser, G., et al., *Theory and implementation of an electronic, automated measurement system for images obtained from immunohistochemically stained slides*. Anal Quant Cytol Histol, 2006. **28**(1): p. 27-38.
163. Kayser, K., et al., *Texture- and object-related automated information analysis in histological still images of various organs*. Anal Quant Cytol Histol, 2008. **30**(6): p. 323-35.
164. Akiyama, T., et al., *Scientific Grid activities and PKI deployment in the Cybermedia Center, Osaka University*. J Clin Monit Comput, 2005. **19**(4-5): p. 279-94.
165. Williams, B. H., et al., *A national treasure goes online: the Armed Forces Institute of Pathology*. MD Comput, 1998. **15**(4): p. 260-5.
166. Williams, B. H., *The AFIP center for telemedicine application--pathology for the twenty-first century*. Telemed Virtual Real, 1998. **3**(6): p. 64-5.
167. Williams, B. H., et al., *Clinical evaluation of an international static image-based telepathology service*. Hum Pathol, 2001. **32**(12): p. 1309-17.
168. Amendolia, S. R., et al., *MammoGrid: large-scale distributed mammogram analysis*. Stud Health Technol Inform, 2003. **95**: p. 194-9.
169. Andrade, J., et al., *Using Grid technology for computationally intensive applied bioinformatics analyses*. In Silico Biol, 2006. **6**(6): p. 495-504.
170. Amendolia, S.R., et al., *Deployment of a grid-based medical imaging application*. Stud Health Technol Inform, 2005. **112**: p. 59-69.
171. Avery, P., *Data Grids: a new computational infrastructure for data-intensive science*. Philos Transact A Math Phys Eng Sci, 2002. **360**(1795): p. 1191-209.
172. Balanovskaia, E. V. and S. D. Nurbaev, *[Computer technology of genogeographic study of the gene pool. IV. Population in the space of principal components]*. Genetika, 1997. **33**(12): p. 1703-18.
173. Leuchner, M., P. Fabian and H. Werner, *Spectral multichannel monitoring of radiation within a mature mixed forest*. Plant Biol (Stuttg), 2005. **7**(6): p. 619-27.
174. Song, Y., et al., *An atmospheric visual analysis and exploration system*. IEEE Trans Vis Comput Graph, 2006. **12**(5): p. 1157-64.

175. Martin, E. D., et al., *[Contribution of computers and telepathology in cancerologic pathology]*. Bull Cancer, 1995. **82 Suppl 5**: p. 565s-568s.
176. Mariuzzi, G. M., et al., *Quantitative study of ductal breast cancer progression. Morphometric evaluation of phenotypical changes occurring in benign and preinvasive epithelial lesions*. Pathol Res Pract, 1994. **190**(11): p. 1056-65.
177. Kayser, K., C. Kremer and M. Tacke, *Integrated optical density and entropiefluss (current of entropy) in bronchial carcinoma*. In Vivo, 1993. **7**(4): p. 387-91.
178. Kayser, K., et al., *Alteration of integrated optical density and intercellular structure after induction chemotherapy and survival in lung carcinoma patients treated surgically*. Anal Quant Cytol Histol, 1994. **16**(1): p. 18-24.
179. Demichelis, F., et al., *The virtual case: a new method to completely digitize cytological and histological slides*. Virchows Arch, 2002. **441**(2): p. 159-64.
180. <http://dicom.nema.org/> (Tag des Zugriffs: 12.03.2017).

## 7. Anhang

---

### VIPI Satzung

#### **The Virtual International Pathology Institute (VIPI)**

#### **Structure and Bylaws:**

#### **Aims:**

The Virtual International Pathology Institute (VIPI) is an initiative of surgical pathologists to facilitate communication between pathologists, promote and assist in tissue – based diagnosis, train young pathologists, improve laboratory standards, and to assist industry in all aspects of still images and Virtual Microscopy.

#### **Structure:**

VIPI consists of active and passive members, and a technical director. Active members are surgical pathologists who organize themselves to work together and to improve electronically medical / pathology communication in providing

- Consultations
- Advises
- Joint justifiable diagnoses
- Assistance in laboratory issues
- Evaluation of Virtual image quality and related issues
- Quality assurance of tissue – based diagnosis.

A weekly organized duty plan forms the basic structure of VIPI in combination with the individual expertise. The technical director serves for implementation of the medical tasks.

#### **Members**

VIPI will accept active members, i.e., pathologists with medical board examination for expert consultation and diagnosis assistance as well as trainees in pathology for specialization and working in virtual microscopy. VIPI will also accept passive members, i.e., industry and sponsors who want to support Virtual Microscopy and improve the laboratory standards, especially in developing countries. Active members form the body of VIPI and select

1. a medical director,
2. a medical secretary,
3. a treasurer,
4. an executive committee.

#### **Basic obligations of active members**

Active members will respond to requests that are related to the services of the VIPI within the time limits indicated with the request or inform the medical secretary about possible delay or inability to respond within the time limits.

#### **Executive committee**

The executive committee consists of 10 active members who will represent different specialities including brain / neuro, cardio-vascular, digestive, kidney, lung, lymphoma / blood, molecular / genetics, skin, quantitative /digital. Additional specialities can be added on demand of the body. Active members are elected by the Executive Committee upon submission of an application form to secretary or medical director.

#### **Termination of membership:**

Active membership can be terminated by letter, fax, e-mail or any other way of communication to the Executive MCommittee. embership is cancelled automatically if a member does not fulfil her / his obligations for at least 6 months. The member in question has the right to be heard by the Executive Committee. Passive members can leave VIPI any time. The Executive Committee can exclude passive members if reasonable circumstances (for example not fulfilled obligations) exist.

#### **Elections:**

The medical director, secretary, and treasurer will be selected by the body for three years. They can be re-elected twice with the exception of the treasurer and the executive committee, who might be re-elected several times. The body will be informed about the nominations three months prior to the elections electronically together with a report of the officers and the technical director, as well as a statement of future proposals and all financial issues. Each active member can propose specific developments and activities of VIPI at any time. The Executive Committee has to agree and can modify the suggestions. The technical director and the treasurer have a Veto right.

#### **Technical issues:**

The body of VIPI includes a technical director, who is responsible for all technical problems and solutions. He will be nominated by DiagnomX. DiagnomX is responsible and assures the technical functioning and services of VIPI.

#### **Financial issues:**

VIPI intends to provide active members with reimbursement for their duty dependent upon the given financial issues. The reimbursement will be adjusted to the frequency of fulfilled duties. Details will be provided by the treasurer after one year of implementation (foreseen for 2014). The obtained profit will be equally divided between active members (according to their duty contribution) and DiagnomX, which provides the financial environment. The financial year begins January 1st and ends December 31st.

#### **Seat:**

The seat of VIPI will be that of DiagnomX, Büscher Str. 50e, D-45731 Waltrop, Germany. It might be changed by the Executive Committee and the technical director.

## 8. Danksagung

---

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. Dr. h. c. Ekkehard Vollmer (vormals Leiter der: Klinische und Experimentelle Pathologie, Forschungszentrum Borstel, Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften, seit 01.01.2016 im Ruhestand) für die Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung in allen Phasen der Dissertation.

Ich danke weiterhin den Mitarbeitern der: Klinische und Experimentelle Pathologie, insbesondere Herrn Professor Dr. Torsten Goldmann für die technische Hilfestellung sowie zahlreiche konstruktiv-kritische Diskussionen und all denen, welche mich als konsultierende, einsendende und diskutierende Pathologen im VIPI-Forum unterstützt haben. Hierbei möchte ich besonders Herrn Professor Dr. Dr. Dr. h. c. mult. Klaus Kayser (Heidelberg/Berlin) erwähnen, welcher mich bei dem Ideenaustausch, der Beratung und bei der Mitarbeit vieler Publikationen unterstützt hat.

## 9. Lebenslauf

---

Name	Stephan Borkenfeld	
Geburtsdatum	23.06.1962 in Olfen	
wohnhaft	Baurothstr. 26, 58099 Hagen	
Familienstand	verheiratet	
Staatsangehörigkeit	deutsch	
Ausbildung	1968 – 1972 Grundschule Olfen 1972 – 1977 Hauptschule Olfen Juni 1977 – Juni 1980 Möbelwerkstätten Vedder Lüdinghausen - Berufsausbildung zum Tischler August 1980 – Juli 1981 Städt. Kolleg Recklinghausen - Abschluss: Fachoberschulreife August 1981 – Juli 1982 Städt. Kolleg Recklinghausen - Abschluss: Fachhochschulreife September 1982 – Oktober 1986 FH-Dortmund - Abschluss: Dipl.-Informatiker	
berufl. Tätigkeiten	September 1986 – Dezember 1987 Richard Müller Computer und Bürosysteme Dortmund - Softwareentwicklung für Krankenhäuser Januar 1988-1989 Douglas Informatik & Service GmbH - Systemprogrammierer IBM Mainframe 1989-1993 Douglas Informatik & Service GmbH - Abteilungsleiter Systementwicklung und individuelle Datenverarbeitung 1993-2009 Prokurist und Mitglied der Geschäftsführung der Douglas-Informatik & Service GmbH	
seit	Dezember 2009 selbstständig mit IVS Informationsverarbeitung Soest GmbH und DiagnomX GmbH Waltrop.	

## 10. Publikationsliste

---

- Rita Carvalho, Stephan Borkenfeld, Klaus Kayser: **Open Access Publication in Pathology – Advantages, Constraints and new Tools.** Oktober 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.17629/www.diagnosticpathology.eu-2016-2:211>
- Klaus Kayser, Stephan Borkenfeld, Rita Carvalho, Amina Djenouni, Gian Kayser: **How to analyze Structure and Function in Tissue – based Diagnosis?** April 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.17629/www.diagnosticpathology.eu-2016-2:106>
- Klaus Kayser, Stephan Borkenfeld, Rita Carvalho, Gian Kayser: **Contribution of Measurement to morphologic Diagnostics.** März 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.17629/www.diagnosticpathology.eu-2016-2:105>
- Klaus Kayser, Stephan Borkenfeld, Rita Carvalho, Gian Kayser: **The concept of entropy in histopathological diagnosis and targeted therapy.** Dezember 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.17629/www.diagnosticpathology.eu-2015-1:97>
- Klaus Kayser, MD PhD, Stephan Borkenfeld, Rita Carvalho, Gian Kayser: **How to implement digital pathology in tissue-based diagnosis (surgical pathology)?** November 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.17629/www.diagnosticpathology.eu-2015-1:89>
- Klaus Kayser, Stephan Borkenfeld, Krasi Serguieva, Gian Kayser: **How do I diagnose Rectum carcinoma Metastases into the Lung.** August 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.17629/www.diagnosticpathology.eu-2015-1:64>
- Klaus Kayser, Stephan Borkenfeld, Krasi Serguieva, Gian Kayser: **How do I diagnose metastatic giant cell tumor into lung.** August 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.17629/www.diagnosticpathology.eu-2015-1:65>
- Klaus Kayser, Stephan Borkenfeld, Krasi Serguieva, Gian Kayser: **Bronchocentric Granulomatosis.** Juli 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.17629/www.diagnosticpathology.eu-2015-1:56>
- Klaus Kayser, Stephan Borkenfeld, Gian Kayser: **Extralobular Sequestration.** Juli 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.17629/www.diagnosticpathology.eu-2015-1:55>
- Klaus Kayser, Stephan Borkenfeld, Amina Djenouni, Gian Kayser: **Texture and object related image analysis in microscopic images.** Mai 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.17629/www.diagnosticpathology.eu-2015-1:14>
- Stephan Borkenfeld, Klaus Kayser: **Specificities of Electronic Publication in Medicine.** März 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.17629/www.diagnosticpathology.eu-2015-1:3>

Klaus Kayser, Stephan Borkenfeld, Amina Djenouni, Joachim Christian Manning, Herbert Kaltner, Gian Kayser, Hans-Joachim Gabius: **Digital Pathology: How Far Are We from Automated Tissue-Based Diagnosis?** Analytical Cellular Pathology (Amsterdam 2014(4):1 1-2 December 2014

Klaus Kayser, Stephan Borkenfeld, Gian Kayser: **Recent development and perspectives of virtual slides (VS) and telepathology in Europe.** Diagnostic Pathology 09/2013; 8(Suppl 1): S2-S2. DOI:10.1186/1746-1596-8-S1-S2

Klaus Kayser, Stephan Borkenfeld, Gian Kayser: **Recent development and perspectives of virtual slides (VS) and telepathology in Europe.** Diagnostic Pathology 09/2013; 8(Suppl 1): S2-S2. DOI:10.1186/1746-1596-8-S1-S2

Seung Park, Anil V Parwani, Raymond D Aller, Lech Banach, Michael J Becich, Stephan Borkenfeld, Alexis B Carter, Bruce A Friedman, Marcial Garcia Rojo, Andrew Georgiou, Gian Kayser, Klaus Kayser, Michael Legg, Christopher Naugler, Takashi Sawai, Hal Weiner, Dennis Winsten, Liron Pantanowitz: **The history of pathology informatics: A global perspective** 05/2013; 4(1):7. DOI:10.4103/2153-3539.112689

Kayser K, Görtler J, Borkenfeld S, Kayser G: **Grid computing in image analysis.** Diagnostic Pathology 2011, 6(Suppl 1): S12

Kayser K, Borkenfeld S, Kayser G: **Virtual Slides in Tissue-based Diagnosis.** Medical Data 2011; 3(2): 153-159

Kayser K, Borkenfeld S, Kayser G: **Meces – an open source platform with access to automated measurements & diagnosis assistants.** Virchow's archive, 2011 in press

Klaus Kayser, Stephan Borkenfeld, Torsten Goldmann, Gian Kayser: **Virtual slides in peer reviewed, open access medical publication.** Diagnostic Pathology 12/2011; 6(1):124. DOI:10.1186/1746-1596-6-124

Klaus Kayser, Stephan Borkenfeld, Gian Kayser: **How to introduce virtual microscopy (VM) in routine diagnostic pathology: Constraints, ideas, and solutions.** Analytical cellular pathology (Amsterdam) 11/2011; 35(1):3-10. DOI:10.3233/ACP-2011-0044

Kayser K, Borkenfeld S, Djenouni A, Kayser G: **History and structures of telecommunication in pathology, focusing on open access platforms.** Diagn Pathol 6: 110. Diagnostic Pathology 11/2011; 6(1):110. DOI:10.1186/1746-1596-6-110

Klaus Kayser, Jürgen Görtler, Stephan Borkenfeld, Gian Kayser: **Interactive and automated application of virtual microscopy.** Diagnostic Pathology 03/2011; 6 Suppl 1(Suppl 1): S10. DOI:10.1186/1746-1596-6-S1-S10

Klaus Kayser, Jürgen Görtler, Stephan Borkenfeld, Gian Kayser: **How to measure diagnosis-associated information in virtual slides.** Diagnostic Pathology 03/2011; 6 Suppl 1(Suppl 1): S9. DOI:10.1186/1746-1596-6-S1-S9

Klaus Kayser, Robert Ogilvie, Stephan Borkenfeld, Gian Kayser: **E-education in pathology including certification of e-institutions.** Diagnostic Pathology 03/2011; 6 Suppl 1(Suppl 1):S11. DOI:10.1186/1746-1596-6-S1-S11

Klaus Kayser, Stephan Borkenfeld, Gian Kayser and Torsten Goldmann: **To be at the right place at the right time. A hypothesis about events.** Diagnostic Pathology 2011, MS ID: 1693705085652135

Kayser K, Borkenfeld S, Kayser G: **Image standardization in tissue - based diagnosis.** Diagnostic Pathology 2010, 5(Suppl 1):S13

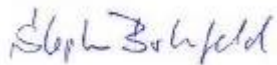
## 11. Erklärung

---

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe und keine weiteren als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet wurden.

Diese Arbeit wurde in der jetzigen oder ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat darüber hinaus noch keinen Prüfungszwecken gedient.

Hagen, März 2017



Stephan Borkenfeld