

Aus dem Institut für Pathologie
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die diagnostische Sicherheit und Effizienz der WSI-Telepathologie anhand des
telepathologischen Konsultationsservices T.Konsult Pathologie im Rahmen
des Brustkrebsscreeningprogrammes

Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr.med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Ann-Kathrin Mager
aus Bad Saarow

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. Dietel
2. Prof. Dr. Dr. h.c. mult. K. Kayser
3. Priv.-Doz. Dr. med. G. Haroske

Datum der Promotion : 21.11.2008

DANKSAGUNG

Mein Dank richtet sich an erster Stelle an meine Eltern und Großeltern, die mich in all den Jahren meines Studiums mit all seinen Höhen und Tiefen unterstützt haben und ohne die vieles nicht möglich gewesen wäre.

Ein spezieller Dank geht an Herrn Professor Dietel, Herrn Dr. med. Dipl. Inf. Thomas Schrader und das Telepathologie-Team der Charité unter der Leitung von Herrn Dr. med. Peter Hugnagl für die Bereitstellung des Themas, die hervorragende Zusammenarbeit und Betreuung.

Insbesondere danke ich auch der VmScope GmbH unter Herrn Dipl. Ing. Kai Saeger, Dipl. Ing. Karsten Schlüns und Herrn Attila Stehr für die technische Unterstützung.

Frau Martina Liese möchte ich für die großartige Zusammenarbeit danken.

Danke auch an Nicole, Judith, Balazs und Martin; ohne Euch wäre alles nur halb so schön.

Den geduldigen Teilnehmern der Studie gilt an dieser Stelle ein besonderer Dank.

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG.....	6
1.1. Das Brustkrebsscreeningprogramm in Deutschland	6
1.1.1. Das Bayerische Mammographie-Screeningprogramm BMS.....	8
1.2. Die Telepathologie	9
1.2.1. Eckdaten zur Entwicklung	9
1.2.2. WSI in der Telepathologie	11
1.2.3. Einsatzgebiete der Telemedizin	12
1.2.3.1. Vor- und Nachteile der WSI-Telepathologie gegenüber der konventionellen Telepathologie.....	15
1.2.3.2. Synopsis: Methoden im Vergleich.....	17
1.2.4. Der Telepathologische Konsultationsservice T.Konsult an der Charité Berlin	19
1.2.5. Ablauf einer telepathologischen Diagnosestellung am Beispiel T.Konsult Pathologie.....	19
1.2.6. Stand der Forschung: Telepathologie in der Brustkrebsdiagnostik	20
1.2.7. Zukunftsausblick	21
2. AUFGABENSTELLUNG	22
2.1. Zielstellung der Studie.....	22
2.2. Forschungsfragestellungen der Studie.....	23
3. MATERIAL UND METHODEN	24
3.1. Das Material	25
3.2. Die Scanner	26
3.2.1. Mirax Zeiss	26
3.2.2. Hamamatsu.....	26
3.2.3. Der Olympus-Scanner.....	27
3.3. Die Fallkonstruktion.....	27
3.3.1. Die Benutzeroberfläche des T.Konsult Pathologie	27
3.3.1.1. Falleingabe	29
3.4. Der telepathologische Konsultationsservice T.Konsult Pathologie	35
3.4.1. Prinzip, Funktion und Aufbau.....	35
3.4.2. Der Fragebogen für die Studienteilnehmer	36
3.5. Statistische Methoden	37
4. ERGEBNISSE.....	38
4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs	38
4.2. Vergleich konventioneller Erstbefund- WSI-Telepathologie.....	40
4.3. Vergleich konventionelle Telepathologie mit WSI-Telepathologie.....	42
4.4. Auswertung des Fragebogens zur Arbeit mit der WSI-TP.....	43
4.4.1. Auswertung der Frage 1	46
4.4.2. Auswertung der Frage 2	46
4.4.3. Auswertung der Frage 3	47
4.4.4. Auswertung der Frage 4	49
4.5. Zusammenhänge des Fragebogens	50
4.5.1. Zusammenhang Bildqualität und Bearbeitungsdauer	50

4.5.2. Zusammenhang Slideanzahl und Zufriedenheit.....	51
4.5.3. Zusammenhang Bildqualität und Zufriedenheit	52
4.5.4. Kommentare und Anregungen der Pathologen.....	53
5. DISKUSSION.....	54
5.1. Relevanz der Aufgabenstellung.....	54
5.2. Studienbedingungen	55
5.2.1. Auswahl von Objektträgern	57
5.2.2. Auswahl der Fälle	57
5.2.3. Auswahl der Scanner	57
5.3. Integration der WSI-Telepathologie in das Brustkrebscreeningprogramm	57
5.3.1. Allgemeine Anforderungen.....	57
5.3.2. Spezielle Anforderungen an den T.Konsult Pathologie.....	58
5.4. Der Telepathologische Konsultationsservice T.Konsult - Beispiel eines Workflows	58
5.4.1. Diskussion differenter Diagnosen in der Studie	60
5.4.1.1. Konventionelle Erstbefundung und WSI-Telepathologie.....	60
5.4.1.2. Konventionelle Telepathologie und WSI-Telepathologie	62
5.4.1.3. Zusammenfassung- Antworten auf die Fragen der Aufgabenstellung.....	63
5.5. Verbesserungsvorschläge für den T.Konsult Pathologie	64
5.6. Zukunftsausblick	66
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	67
7. LITERATUR	70
8. ANHANG	75
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	75
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	76
TABELLENVERZEICHNIS	77

1. Einleitung

1.1. Das Brustkrebsscreeningprogramm in Deutschland

Der Brustkrebs stand im Jahre 2002 nach einer Information der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. mit 55.150 Neuerkrankungen an erster Stelle bösartiger Tumorneuerkrankungen der Frau ⁽¹⁾. Im gleichen Jahr verstarben 17.100 Frauen an Brustkrebs. Früherkennungsmaßnahmen wie Selbstuntersuchung der Frau mittels regelmäßiger Palpation, Ultraschall der Brustdrüse und die Mammographie sollen helfen, langfristig die Morbidität und Mortalität zu senken.

Dazu müssen durch ein Screeningprogramm verschiedene Aufträge erfüllt werden.

Zum einen sollen Vorstufen und Frühformen des Brustkrebses vor der Manifestation einer Tumorerkrankung erkannt werden, um die Heilungschancen zu verbessern (Senkung der Mortalität) und die Häufigkeit der Anwendung weniger belastenderer Therapieverfahren (Senkung der Morbidität) zu erhöhen. Therapieerfolge resultieren nicht ausschließlich aus der Sterblichkeitssenkung, wenn die Lebensqualität in psychischer, sozialer und familiärer Hinsicht beurteilt wird.

Zum anderen hat ein Screeningprogramm zum Ziel, Handlungsempfehlungen für betroffene Patientinnen zur Aussicht zu stellen.

Der Auftrag einer Einführung eines bundesweiten Brustkrebsscreeningprogrammes ⁽⁹⁾ erfolgte mit einem Bundestagsbeschluss vom 28.Juni 2002 und erging an die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Spitzenverbände der Krankenkassen. Das Programm richtet sich an Frauen zwischen 50 und 69 Jahren, welche alle 24 Monate einen Anspruch auf eine Mammographie haben. Die Frauen erhalten eine Einladung mit den Daten der Melderegister sowie eine ärztliche Aufklärung über das Früherkennungsprogramm sowie eine aus persönlichen Daten generierte Identifikationsnummer. Ausgeschlossen werden Frauen, die die Teilnahme am Früherkennungsprogramm verweigern, bereits an Brustkrebs erkrankt sind oder den Altersgrenzen nicht entsprechen.

Die Anlage 9.2. BMV-Ä/EKV vom 01.05.2006 regelt in allen Einzelheiten die Ausführung des Screening-Programms. Darin sind die technische Ausstattung und fachliche Qualifizierung sowie regelmäßige Fortbildungsveranstaltungen für die teilnehmenden diagnostischen Radiologen, Gynäkologen und Pathologen geregelt.

Das Screeningprogramm soll die Punkte der europäischen Leitlinien⁽³⁾ umsetzen. Eckpunkte sind neben einer hohen Qualität der Technik, Durchführung und Befundung der Mammographie auch eine hohe Teilnehmerate der Frauen sowie hohe Detektionsraten, möglichst in prognostisch günstigen Stadien.

Die bundesdeutsche Version musste an das hiesige Gesundheitssystem mit der vertragsärztlichen Versorgung angepasst werden⁽¹⁰⁾. Die Organisation, Koordination und Überwachung übernimmt dabei eine Kooperationsgemeinschaft, die von Vertretern der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Spitzenverbänden der Krankenkassen gebildet wird.

Zur Ausführung der Aufgaben der Kooperationsgemeinschaft auf regionaler Ebene werden sogenannte Referenzzentren gebildet. Den Referenzzentren gehören Screeningeinheiten an. Eine Screeningeinheit besteht nach §22 aus einer bestimmten Anzahl an Mammographieeinheiten sowie Einheiten zur Abklärungsdiagnostik. Das Referenzzentrum wird von einem der beiden für die Screeningeinheit programmverantwortlichen Ärzte geleitet und im Rahmen der Zertifizierung in 30monatigen Abständen überprüft. Der Leiter des Referenzzentrums ist unter anderem für die Übermittlung von Daten an die Kooperationsgemeinschaft und die öffentliche Stelle sowie für die Qualitätssicherung und Überprüfung der Programmausführung verantwortlich und muss seine ständige Verfügbarkeit für die Vertragsärzte organisatorisch absichern.

Die Mammographie-Aufnahmen werden durch eine Doppelbefundung ausgewertet. Zusätzlich erfolgt eine Supervision durch den programmverantwortlichen Arzt bei differenten Diagnosen. Der §10 schreibt eine räumlich und zeitlich getrennte Befundung vor. Die Diagnose des Erstbefunders wird dem zweiten Arzt nicht mitgeteilt. Sind die gestellten Diagnosen als unauffällig beschrieben, wird das Ergebnis der Patientin schriftlich durch den programmverantwortlichen Arzt mitgeteilt. Fordert mindestens eine Diagnose zur weiteren Abklärung auf, wird dieser Fall vom programmverantwortlichen Arzt in der etwa wöchentlich stattfindenden Konsensuskonferenz diskutiert. Weiterhin führt der programmverantwortliche Arzt einmal wöchentlich eine prä- und postoperative Fallkonferenz mit den am Screeningprogramm beteiligten Ärzten durch.

Wird bei einer Patientin mithilfe der Mammographie ein suspekter Befund erhoben und dadurch eine notwendige Stanzbiopsie eingeleitet, sendet der berechtigte und durchführende Arzt nach §19 der Anlage das Präparat an einen Pathologen und übermittelt ihm Angaben zur Biopsie. Teilnahmeberechtigt sind Pathologen, die die durch §28 vorgeschriebene Voraussetzungen erfüllen, welche sich auf spezielle Laborausstattungen, Fortbildungsveranstaltungen sowie eine Mindestanzahl an untersuchten Fällen der Histopathologie benigner und maligner Läsionen der Brust im Rahmen des Früherkennungsprogrammes beziehen.

Hat der Pathologe weniger als zwei Jahre Erfahrung auf diesem diagnostischen Gebiet, sendet er die Gewebprobe mitsamt seiner Beurteilung einem nach §16 berechtigten Kollegen zur Zweitbefundung. Beide Befunde werden vom erstbefundenden Pathologen dem programmverantwortlichen Arzt übermittelt.

In Bremen begann im Jahre 2001 das erste Screeningprogramm für Brustkrebs⁽²⁾. Die Verfahrensweise berücksichtigt die Europäischen Richtlinien⁽³⁾. Insgesamt 402 Fälle wurden auf dem konventionellen Postweg einer Doppelbefundung zugeführt. Die hochspezialisierte und qualifizierte Doppelbefundung ergab eine 90%ige Übereinstimmung gegenüber den Ergebnissen der Erstbefundung. Angesichts der heterogenen Histopathologie des Brustkrebses und der daraus resultierenden schwierigen diagnostischen, therapeutischen und prognostischen Entscheidungen wurde im Jahre 2003 eine nationale S3-Leitlinie⁽⁴²⁾ zur Brustkrebsfrüherkennung in Deutschland herausgegeben, welche auch die Umsetzung der europäischen Leitlinien in bundesdeutsches System zum Ziel hat.

Diese Leitlinie beinhaltet zum einen den Handlungsleitfaden für den untersuchenden Arzt. Dabei geht es in erster Linie um Aufklärung und Information, Anamnese, individuelle Risikoberatung, Anleitung zur Selbstuntersuchung und schlussendlich die Mammographie sowie ergänzende diagnostische Verfahren bis hin zur Biopsie für die histopathologische Befundung. Zum anderen sind Einzelheiten zur Dokumentation und Qualitätssicherung geregelt.

1.1.1. Das Bayerische Mammographie-Screeningprogramm BMS

Am 01.04.2003 begann das Bayerische Mammographie-Screeningprogramm BMS⁽⁴⁾, welches als Vorlage für die Ausrichtung der vorliegenden Studie diente. Das BMS verwirklicht bereits die Eckpunkte des bundesweiten Programms. Das Programm richtet sich an ca. 500'000 Frauen im Alter von 50 bis 70 Jahren, ausgehend von einer 70%igen Screeningrate und einem zweijährigen Untersuchungsintervall bei insgesamt etwa 1,4 Millionen Frauen dieser Altersgruppe. Die Vorgaben zur Qualitätssicherung der Europäischen Richtlinien kommen zur Anwendung⁽³⁾. Ein wichtiger Faktor in der Qualitätssicherung sind wöchentlich stattfindende Fallbesprechungen aller Screeningeinheit-Ärzte sowie interdisziplinäre Sitzungen mit Beteiligung der Pathologen und der Chirurgen.

Die logistische Umsetzung dieser Richtlinien erforderte den Aufbau sogenannter Screeningeinheiten, die räumlich definiert sind und sich an der jeweiligen Bevölkerungsdichte orientiert. Jede der Einheiten umfasst ein Einzugsgebiet von etwa 0,8-1,0 Millionen Einwohnern, welche von im Schnitt zehn für die Mammographie zertifizierten Ärzten betreut

wird. Die Screeningeinheit übernimmt die Betreuung von der Anamnese über die Screeningmammographie bis zur Erst- und Zweitbefundung durch einen entsprechend der europäischen Richtlinien qualifizierten Arzt. Durch einen Lenkungsausschuss wird ein programmverantwortlicher Arzt ernannt, der in diagnostisch schwierigen Fällen konsultiert wird.

Neben den Mammographien unterliegt auch das bioptisch gewonnene Material einer Doppelbefundung durch zwei Pathologen, die ebenfalls durch das Programm geregelte Qualifikationskriterien erfüllen müssen.

Das Bayrische Mammographiescreeningprogramm sieht die folgenden, umfassenden Beurteilungen durch den Pathologen vor:

- Art der Gewebprobe
- Angabe, ob die Läsion anhand der dazugehörigen Mammographie gesehen wurde
- Angaben zur Kalzifikation
- Frage nach Einteilung in benigne/maligne Läsion
- Karzinomspezifizierungen (Tumortyp, Grading, Resektionsränder, ggf. Immunhistochemische Ergebnisse, ggf. Angabe von Multifokalität oder Multilokalität, ggf. Tumorgröße)
- Beurteilung der Korrelation mit der Bildgebung und Klinik

Die vorliegende Studie berücksichtigt neben der Lokalisation des Befundes die Einteilung in benigne/maligne Läsionen sowie das Grading und die Zuordnung einer Tumorentität.

1.2. Die Telepathologie

1.2.1. Eckdaten zur Entwicklung

Der Begriff „Telepathologie“ wurde 1986 von Weinstein et.al erstmals genutzt⁽⁵⁾ und bezeichnet die Tätigkeit eines Pathologen über eine Distanz unter Zuhilfenahme elektronischer Medien. Die ersten praktischen Versuche in der Entwicklung der Telepathologie fanden bereits im Jahr 1970 statt, als erstmalig ein interaktives Telepathologiesystem zwischen dem Logan Boston Airport und dem Institut für Pathologie des General Hospitals in Massachusetts eingerichtet⁽⁵⁾ wurde.

Wenige Jahre später hielt die Telepathologie erstmalig Einzug in die intraoperative Schnellschnittdiagnostik. Nordrum et al. berichteten über den Einsatz eines kombinierten Video- und Audioübertragungssystems über ein Telenetzwerk, welches 1990 in Norwegen zwischen einem Universitätsklinikum und Krankenhäusern ohne ansässige Pathologie unter

anderem zur Beurteilung intraoperativer Schnellschnittpräparate von Brust- und Schilddrüsenoperationen eingerichtet wurde⁽⁶⁾.

Dieser Einsatz der neuen Technik sowie die Nutzung der Telepathologie für Lehre und Weiterbildung waren die ersten Anwendungsfelder.

Die ersten erfolgreichen Versuche, robotergesteuerte Mikroskope für die Telepathologie zu implementieren, stammen von der Forschungsgruppe um Dunn et al ⁽⁷⁾ und können als ein Meilenstein für heutige Standards gesehen werden.

Anfang der 90er Jahre war die technische Entwicklung der Übertragungswege weit genug fortgeschritten (ISDN, Internet, Breitband) und die notwendige Technik finanzierbar geworden, um die Telepathologie in der Routine einsetzen zu können. Länder wie Skandinavien, wo es große Entfernungen zwischen spezialisierten Zentren gibt, profitierten schnell von den neuen Möglichkeiten durch die Telepathologie.

Nordrum et al berichteten 1991 über telepathologische Befundübermittlungen von Gefrierschnitten zwischen zwei Krankenhäusern, die etwa 400 km entfernt voneinander liegen⁽⁴⁰⁾. Der Vorteil, Expertenhilfe aus spezialisierten Zentren wie Universitätsinstituten jederzeit zur Verfügung zu haben, konnte so von entlegenen Krankenhäusern genutzt werden. Der limitierende Faktor damals und heute ist die technische Umsetzung im Sinne einer standardisierten, schnellen und zuverlässigen Methode, die in die tägliche Arbeitsroutine integrierbar wäre.

TABELLE 1:ÜBERSICHT DER TECHNISCHEN ENTWICKLUNG VERSCHIEDENER TELEPATHOLOGIESYSTEME (WEINSTEIN ET AL. 2001)

Dates/ Generation	Class	Symbol	Category	Enabling Technologies
1968-1989/ First generation	1A 1B 2A 2B	DNR DR SFNR SFR	Dynamic nonrobotic Videomicroscopy Dynamic robotic Robotic microscopy Store-and-forward nonrobotic Image grabbing boards Store-and-forward robotic	Videomicroscopy Robotic microscopy Image grabbing boards
1989-2000/ Second generation	2C 3A 3B 4A 4B	SFSR HDSF-NR HDSF-R VSA VSI	Store-and-forward stitch robotic Electronic stitch software Hybrid dynamic store-and-forward nonrobotic Hybrid dynamic/store-and-forward robotic Virtual slide/automatic/nonrobotic processor Virtual slide/interactive (robotic) processor	Electronic stitch software
2000-2001/ Third generation	5A 5B	HVS RVS	Hybrid virtual slide processor Combined automatic and interactive Rapid virtual slide processor Continuous stage motion	Combined automatic and interactive Continuous stage motion Strobe illumination
2001/Fourth generation	5C	UVS	Ultrarapid virtual slide processor Miniaturized	microscope array Optical stack appliance

Es wurden verschiedene Telepathologietechniken erprobt. Tabelle 1 zeigt eine Zusammenstellung der verschiedenen Telepathologiesysteme⁽⁸⁾. Neben der Videomikroskopie und der konventionellen Telepathologie, die mit einer Digitalkamera aufgenommenen Einzelbildern arbeitet, haben sich in den letzten Jahren die sogenannten Virtual Slides durchgesetzt. Dieser Begriff wird zunehmend durch WSI „whole slide images“ abgelöst, vor allem durch den Einsatz der schwerpunktmäßig in der Pathologie tätigen Dicom Working Group 26 (DICOM WG 26)⁽⁷⁶⁾.

1.2.2. WSI in der Telepathologie

Whole slide images sind vollständig digitalisierte Objektträger, die mit Hilfe spezieller Scanner entstehen. Die WSI enthalten damit alle Bildinformationen eines Glasobjektträgers, der bisher unter einem konventionellen Lichtmikroskop untersucht wurde. Anhand spezieller Software ist es möglich, innerhalb verschiedener Vergrößerungsstufen durch das Bild zu

navigieren. WSI können auf Speichermedien archiviert werden und stehen damit jederzeit zur Verfügung.

Nach dem Scanvorgang erfolgt jeweils eine Datenkonvertierung, um den Rohdatensatz in ein für die Anwendersoftware nutzbares Format umzuwandeln.

Dafür wird eine erhebliche Größenreduktion durch Komprimierung der Ursprungsdatei vorgenommen, ohne dass es zu einem Qualitätsverlust der WSI kommt. Dieser Prozess erfordert in seiner Ausführung neben viel Zeit allerdings große Mengen freien Speichers, in der Regel im Gigabyte-Bereich. Dieser Speicherplatz muss bei der Planung eines Scandurchganges mit vielen Objektträgern berücksichtigt, also freigelassen werden, da die Konvertierung sonst nicht ausführbar ist. Nach der Konvertierung steht der Speicherplatz wieder zur Verfügung und die fertigen WSI können nun z.B. innerhalb von Datenbanken gespeichert und entsprechend mit dazugehörigen Patientendaten verlinkt werden.

1.2.3. Einsatzgebiete der Telemedizin

Die Telemedizin umfasst ein weites Spektrum. Viele Spezialisierungen innerhalb der Medizin nutzen bereits die Vorteile der schnellen Informationsvermittlung via Internet. Sowohl diagnostische Fachbereiche wie Pathologie und Radiologie als auch klinische Gebiete wie Psychiatrie, Dermatologie, Innere Medizin und Gynäkologie integrieren die Telemedizin. Dabei dienen die diagnostischen Gebiete als Verknüpfung zu den klinischen Disziplinen, wie es auch außerhalb von Telemedizin praktiziert wird. Das Prinzip ist dabei das gleiche: Sowohl in der konventionellen Pathologie als auch in der Telepathologie wird beispielsweise aus Abstrichen, Punktionen, Biopsien gewonnenes Patientenmaterial zur Pathologie geschickt, aufbereitet und untersucht. In der Radiologie wie auch in der Teleradiologie werden Aufnahmen angefertigt und dem Radiologen zur Befundstellung gegeben. Nach einer Bearbeitungszeit erreichen die Diagnosen wieder den Auftragssteller. Nach diesem Prinzip arbeiten auch die anderen Fachbereiche innerhalb der Telemedizin.

Innerhalb der Telepathologie können die verschiedensten Subspezialisierungen verwirklicht werden. Bisher wurden Studien zur Anwendung der Telepathologie unter anderem in der Dermatopathologie^(12, 21,23,32), der Hämatopathologie^(13,25), Telecytologie⁽¹⁴⁾, gastrointestinalen Pathologie⁽²⁴⁾, Neuropathologie⁽²⁷⁾ sowie der Mammopathologie⁽³¹⁾ veröffentlicht, welche die Nutzbarkeit und Effizienz der Telepathologie belegen. Diese Studien weisen auf unverzichtbare Teilaspekte sowie problematische Anwendungsfelder der Telepathologie hin. Salmhofet et al.⁽¹²⁾ beschäftigten sich mit der Teledermatologie der Ulcus cruris und benutzten klinische Bilder zur Telekonsultation. Sie unterstreichen die Notwendigkeit

klinischer Angaben zu den Bildern, da es sonst durchaus zu falschen Klassifikationen kommen kann und in der Folge zu ungeeigneten Therapieempfehlungen. Ein standardisiertes Beiblatt mit wichtigen Informationen wird daher empfohlen. Dieses gilt genauso für die Telepathologie mit Verwendung histologischer Bilder.

Auch Molnar et al.⁽²⁴⁾ konnten die Wichtigkeit klinischer Angaben für die Telepathologie, hier besonders für die gastrointestinale Pathologie zeigen. Dabei waren drei der insgesamt acht Fehldiagnosen (gesamt 103 Fälle) auf unzureichende Angaben zurückzuführen und letztlich die häufigste Fehlerquelle.

Burthem et al.⁽²⁵⁾ weisen auf Schwierigkeiten bei der Auswahl von Ausschnitten bei der telepathologischen Befundung von hämatologischen Präparaten hin. Die digitalen Ausschnitte entsprächen nicht den lichtmikroskopischen und zeigten auch nicht die erforderliche Detailgenauigkeit auf Zellebene.

Die Telepathologie ermöglicht via Internet die Konsultation internationaler Experten. Mireskandari, Kayser, Hufnagl et al. untersuchten dies anhand einer Korrespondenz zwischen Iran und Deutschland⁽³⁹⁾ und stellten erhebliche Differenzen in der Zeit zur Auswertung telepathologisch verwertbarer Objektträger fest. Dies lag allem voran an der längeren Zeit zur Erstellung telepathologisch verwendbarer Schnitte.

Durch die Telepathologie kann international Wissen und technische Erfahrung an weniger erfahrene Institute weitergeleitet und so die Verbreitung der Nutzungsmöglichkeiten Telepathologie unterstützt werden.

Ein weiteres Anwendungsfeld ergibt sich aus der digitalen Datenspeicherung und -archivierung und der Nutzung in großen Datenbanken. Ein Beispiel dafür ist die Europäische Tumorbank TuBaFrost (European Human Frozen Tumor Tissue Bank)⁽³⁰⁾, die Wissenschaftlern zugänglich ist und eine WSI-Sammlung vor allem schwierig zu diagnostizierender Tumoren beinhaltet. Die Tumorbank wird vor allem für die Weiterbildung und die Forschung genutzt. Sie erleichtert Wissenschaftlern die Suche nach geeigneten Präparaten für Forschungsfragestellungen.

Eine finnische Forschungsinitiative um Lundin et al. initiierte einen digitalen Atlas der Mammahistopathologie^(26,75). Dort sind Beispiele für Tumorentitäten nach der WHO-Klassifikation⁽⁶²⁾ über das Internet in verschiedenen Vergrößerungsstufen abrufbar. Zusatzfunktionen wie das gleichzeitige Abrufen von wissenschaftliche Artikeln oder Lehrbuchtexten ergänzen die Weiterbildungsfunktion dieser Internetseite

Telemedizin beinhaltet auch andere Teilgebiete der Medizin. Neben der Psychiatrie⁽²²⁾ ist es vor allem die Radiologie, die sich telemedizinischer Techniken erfolgreich bedient. Die Teleradiologie hat sich als Methode durch Standardisierung im DICOM-Format (**D**igital **I**maging and **C**ommunications in **M**edicine) bereits etabliert und wird bereits als Leistung von radiologischen Praxen und Instituten angeboten^(72,73). Das DICOM-Format standardisiert sowohl die Speicherung der Bilddaten als auch ein Anhangsprotokoll zur digitalen Kommunikation^(71,76) und dient vorrangig der Interoperabilität. Medizinische Datensätze können anhand des DICOM-Formates unabhängig vom Hersteller von jedem Anwender benutzt werden. Das komplexe DICOM-Format beinhaltet neben Bilddatensätzen auch Informationen über die Patienten.

Es wurden international erfolgreich Versuche der Implementierung telepathologischer Konsultationsservices^(15,16,17,18,19,36,38,49) unternommen.

Brauchli et al. implementierten 2001 den Konsultationsservice iPath in Basel. Dieser deckt viele Bereiche der Telepathologie und Lehre ab, unter anderem die Expertenkonsultation in der Gefrierschnittdiagnostik, konsiliarische Zweitbefundung und Diskussionsgruppen mit einer Chatfunktion⁽⁴⁶⁾, welche auch für Distanzlernen und Feldstudien genutzt werden kann.

An der Charité Berlin entstand im Jahr 2000 im Zusammenwirken mit der International Union Against Cancer (UICC) das Telepathologische Konsultationscenter TPCC^(17,43). Dieses Center arbeitet mit einem Server, auf den Pathologen schwierige Fälle mit der Bitte um eine Zweitmeinung senden können. Das System stellt selbst keine Diagnosen. Es stehen etwa 60 internationale Experten für konsiliarische, kostenlose Leistungen zur Verfügung.

Neben dem klinischen Einsatz in den verschiedenen Teilspezialisierungen innerhalb der Medizin ergibt sich für die Telepathologie ein weiteres wichtiges Anwendungsfeld.

Die Telepathologie wird international in der Ausbildung und Weiterbildung von Studenten, Ausbildungsassistenten und pathologischen Fachärzten genutzt^(29,35,37,47).

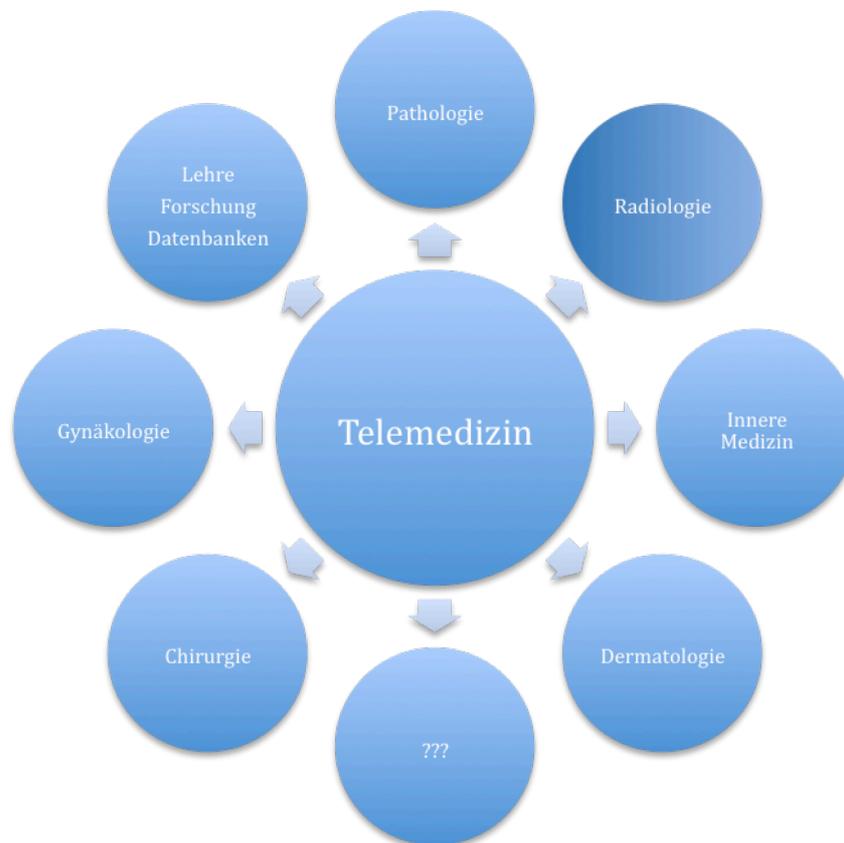
An der Charité befindet sich derzeit das „ELWIS-MED“-Lehrprogramm im Aufbau (**E**-learning-**W**issensvermittlung in der **M**edizin), deren Mitarbeiter in den Bereichen Histologie und Pathologie Schnittbilder digitalisieren und aufarbeiten, um sie den Teilnehmern der Lehrveranstaltungen zugänglich zu machen⁽⁵⁰⁾.

In den USA existieren bereits zahlreiche Universitätsprogramme, welche die Telepathologie aktiv in die Lehre einbinden. An der Universität von South Carolina werden die Histologiekurse mit guten Erfolgen seit 2002 mit Hilfe von WSI durchgeführt⁽³⁵⁾. Die Studenten erhalten dort zur Prüfungsvorbereitung eine CD-Rom mit allen im Unterricht

behandelten WSI und können sie sich jederzeit auf ihren Computern ansehen. Die Universität Iowa macht eine Sammlung von über 900 WSI öffentlich über eine Internetadresse zugänglich⁽⁴⁷⁾.

Neben der Universitätslehre findet die Telepathologie auch in der Weiterbildung von Ärzten unterschiedlicher Fachrichtung Verwendung⁽³⁷⁾, wie zum Beispiel auf interdisziplinären Kongressen oder institutsinternen Weiterbildungen wie klinisch-pathologischen Konferenzen. Die folgende Abbildung fasst die bisherigen Anwendungsbereiche zusammen.

ABBILDUNG. 1. ANWENDUNGSBEREICHE DER TELEMEDIZIN



1.2.3.1. Vor- und Nachteile der WSI-Telepathologie gegenüber der konventionellen Telepathologie

Sowohl die WSI-Telepathologie als die konventionelle Telepathologie haben drei gewichtige Probleme gemeinsam:

- ***Fehlende Standards***
- ***Zeitlicher Aufwand zur Erstellung der WSI und der Fälle***
- ***Geringe Verbreitung und Erfahrung.***

Die Telepathologie soll die Lichtmikroskopie nicht ersetzen, allerdings würde die Lösung dieser drei Punkte die Akzeptanz der Telepathologie vorantreiben können.

Es gibt verschiedene **Vorteile** der WSI-Pathologie (**whole slide images**) gegenüber der konventionellen Telepathologie mit Einzelbildern:

- ***Digitalisierung des gesamten Objektträgers***

Der große Vorteil der in dieser Studie untersuchten WSI-Telepathologie ist die Digitalisierung des gesamten Objektträgers.

Die konventionelle Telepathologie benutzt dagegen mehrere ausgewählte Bildausschnitte, um einen Fall darzustellen. Die Auswahl der Bildausschnitte ist in dieser Methode der wichtigste Schritt, setzt diagnostische Erfahrung voraus und ist als eine der wichtigsten potentiellen Fehlerquellen anzusehen.

- ***Frei wählbare Vergrößerungsstufen***

Die WSI-Pathologie ermöglicht zusätzlich zur Abbildung des gesamten Objektträgers als Übersichtsbild eine Navigation in verschiedenen Vergrößerungsstufen. Somit entsteht für den Pathologen ein lückenloses Bild, das ihm größtmögliche diagnostische Sicherheit bietet. Die konventionelle Telepathologie hat auch hier Schwachpunkte, denn sie gewährleistet nur die vergrößerte Darstellung einzelner Abschnitte, es kann nicht frei über die Begrenzungen des Bildes navigiert werden.

- ***Weniger Arbeit für den Pathologen***

Die Auswahl der diagnostisch relevanten Regionen erfordert in der konventionellen Telepathologie die Arbeitszeit des Pathologen, während das Einscannen der Objektträger in der WSI-Telepathologie auch medizinisches Hilfspersonal übernehmen kann. Es genügt, wenn unter Verwendung einer vorher optimierten Standardeinstellung das Scangerät mit den Objektträgern bestückt und eingeschaltet wird. Der Scanner kann prinzipiell über Nacht eine große Anzahl von WSI erstellen. Die digitalkamerabasierte konventionelle Telepathologie ist nicht automatisierbar.

- ***Verminderte Gefahr von Bildverwechslungen***

Die Scangeräte der WSI-Telepathologie erlauben vor dem Scanprozess die Zuweisung von Dateinamen zu den Bildern. Nach dem Scannen kann so eine Verwechslung mit anderen Schnittbildern vermieden werden. Die konventionelle Telepathologie arbeitet mit digitalen Bildern, die erst nach der Aufnahme mit Dateinamen versehen werden. Die Verwechslungsgefahr ist somit größer. Dieser Punkt erhält besondere Wichtigkeit in Instituten, die täglich mit vielen WSI arbeiten.

Nachteil

- **Höhere Kosten**

Die Anschaffungskosten für einen Slidescanner sind höher als die Einführung eines konventionellen, digitalkamerabasierten Systems. Durch größere Bilddateien entsteht auch ein Mehrbedarf an Speichermedien.

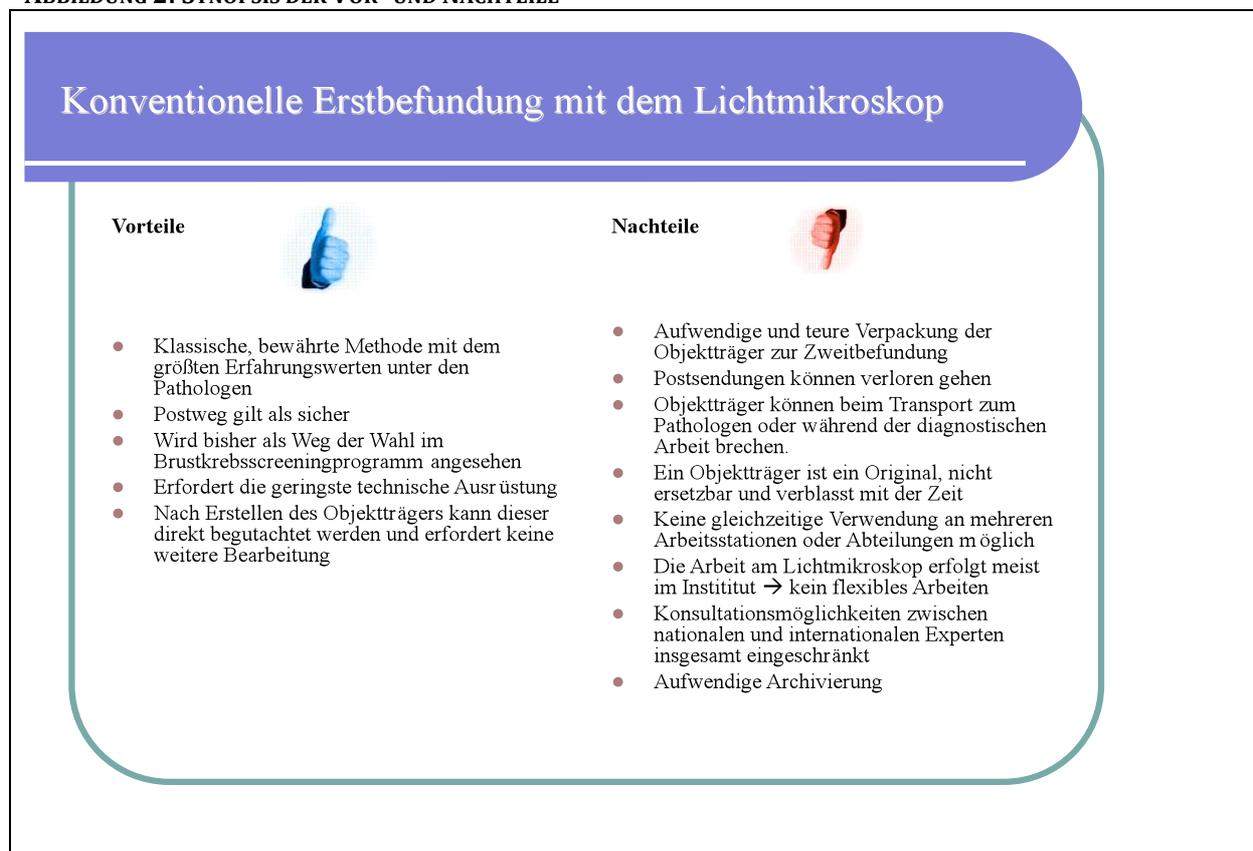
Die Anschaffung eines Slidescanners kostet ca. 100'000€. Die Einführung eines telepathologischen Systems, gleich welcher Art, erfordert zunächst Investitionen.

Investitionen werden in der Regel nur getätigt, wenn die Anschaffungskosten durch Gewinne ausgeglichen werden können.

1.2.3.2. Synopsis: Methoden im Vergleich

Die folgende Synopsis stellt die Vor- und Nachteile der konventionellen Befundung mit dem Lichtmikroskop, der konventionellen Telepathologie sowie der WSI-Telepathologie zusammen. Dabei geht es um allgemeine sowie um spezielle Aspekte in Hinblick auf das Brustkrebsscreeningprogramm.

ABBILDUNG 2: SYNOPSIS DER VOR- UND NACHTEILE



Konventionelle Telepathologie

Vorteile



- Erfahrungen mit der Bedienung von Digitalkameras sind aus dem Freizeitbereich meist schon vorhanden
- Methode insgesamt einfach zu handhaben
- Keine aufwendige Konvertierung der Bilddaten nötig
- Anschaffungskosten geringer als für die WSI-Telepathologie
- Die digitalisierten Bilder können mehreren Benutzern gleichzeitig zugänglich gemacht werden; nationale und internationale Netzwerke können entstehen

Nachteile



- Nur Teile des Objektträgers werden digitalisiert → Verlust an Information
- Würde im Falle der Umsetzung im Screeningprogramm durch die Aufnahme der Bilder zu viel wertvolle Zeit des Pathologen in Anspruch nehmen
- Diese Methode kann nicht automatisiert werden → größere Menge von Objektträgern, die in der Screeningeinheit entstehen bräuchten eine erhebliche Arbeitszeitbelastung

WSI-Telepathologie

Vorteile



- Telepathologische Methode der Zukunft
- Gesamter Objektträger wird digitalisiert → kein Informationsverlust
- geringe Einarbeitungszeit → Der Scanner kann von medizinischem Hilfspersonal bedient werden
- Die Scangeräte können über Nacht große Mengen Objektträger abarbeiten.
- Keine zusätzliche Arbeitsbelastung für den Pathologen
- Geeignete Methode für häufiges Arbeiten mit der Telepathologie sowie zur Bewältigung vieler Fälle, wie es sie in einem Screeningprogramm gibt.
- Zuweisung von Dateinamen vor dem Scanprozess vermeidet Verwechslungen.

Nachteile



- Große Speicherkapazitäten müssen verfügbar sein
- Relativ hohe Anschaffungskosten
- Restrisiko des Zerschens oder Verlorengehens der Objektträger, wenn Biopsie und telepathologische Digitalisierung örtlich getrennt bearbeitet werden.

1.2.4. Der Telepathologische Konsultationsservice T.Konsult an der Charité Berlin

Der T.Konsult Pathologie⁽⁴⁴⁾ ist ein durch den Berufsverband Deutscher Pathologen e.V. unterstützter Telepathologie-Konsultationsservice. Prinzip und Aufbau orientieren sich dabei am UICC-TPCC (Union internationale contre le cancer/Telepathology-Consultation-Center), einem seit dem Jahr 2000 weltweit verfügbaren kostenlosen Konsultationsservice⁽⁶⁵⁾ für autorisierte Nutzer.

Im Jahr 2005 wurde die erste Studie initiiert, welche den T.Konsult Pathologie nutzte und sich mit der diagnostischen Sicherheit und Effizienz der konventionellen Telepathologie mit digitalen Bildern befasste. Aktuell wird der T.Konsult Pathologie für weitere Studien im Rahmen des Brustkrebsscreeningprogrammes der Bundesrepublik Deutschland genutzt, unter anderem für die vorliegende Studie sowie für eine weitere, die den Schwerpunkt auf technische Problemstellungen innerhalb der WSI-Telepathologie setzt.

1.2.5. Ablauf einer telepathologischen Diagnosestellung am Beispiel T.Konsult Pathologie

Es gibt verschiedene Voraussetzungen, um mit der Telepathologie effizient arbeiten zu können. Brauchli et al.⁽⁴¹⁾ formulierten diese Bedingungen allgemein für die Telemedizin: Ein Internetanschluss am Arbeitsplatz, eine einfach zu bedienende Arbeitsplattform sowie die ständige Verfügbarkeit konsultierbarer Experten, die durch ein Benutzerkonto jederzeit Zugriff zu den Daten der Arbeitsplattform erhalten. Die Telepathologie setzt nach der Herstellung eines Objektträgers mit den üblichen Methoden an. Die Bildinformationen des Objektträgers mit der Gewebeprobe werden in einem Scanverfahren mit einem für Glasobjektträger geeigneten Gerät, z.B. der MIRAX Scan der Firma Mirax Zeiss⁽⁵⁵⁾ und der dazugehörigen Speichereinheit abgelegt. Um die Bildinformationen auf dem T.Konsult-Server für die Benutzer zugänglich zu machen, folgt ein Konvertierungsschritt der Rohdatei des Scanners in ein allgemein nutzbareres Format, in der Studie wurde das JPEG-2000-Format (Joint Photographic Expert Groups, von der International Telecommunication Union ITU entwickelt)⁽⁷⁴⁾ gewählt.

Dabei wird eine deutliche Datenkomprimierung vorgenommen. Das JPEG-2000-Format ist besonders für photoähnliche Bilddaten geeignet, die durch den Speicherprozess an Dateiumfang verlieren müssen. Patientendaten sind im Unterschied zum DICOM-Format nicht enthalten.

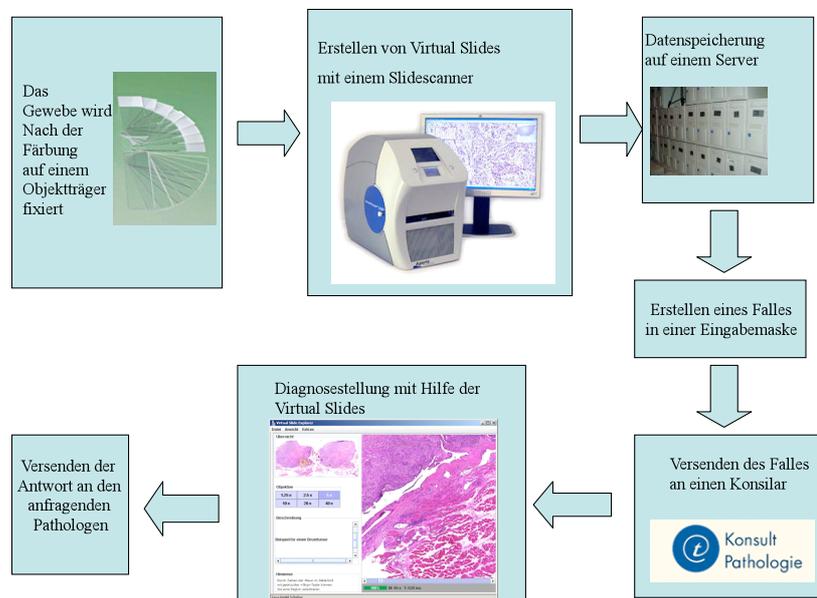
Nach der Eingabe der relevanten klinischen Angaben in eine Eingabemaske werden die Bilder mit dem erstellten Fall über eine Linkliste verknüpft. Die Linkliste ist dabei über eine

Internetadresse aufrufbar. Die Bilder sind nach diesem Bearbeitungsschritt über den Link aufzurufen.

Der erstellte Fall wird nun dem Konsiliarpathologen, beispielsweise einem ausgewiesenen Experten für Mammopathologie zugewiesen. Dieser erhält per Email eine Aufforderung zur Stellung einer Zweitmeinung und kann mit seinem persönlichen Account Zugang zu den Falldaten bekommen. Die digitalisierten Bilder können in verschiedenen Vergrößerungsstufen angesehen werden. Der Konsilar kann jederzeit Nachfragen über die Eingabemaske an den Erstbefunder stellen, der dann seinerseits eine Email erhält und auf die Nachfragen reagieren kann. Der Zweitbefunder hat jederzeit die Möglichkeit, den Fall abzulehnen. Dann kann der Erstbefunder einen anderen Experten anwählen. Der Befundstatus wird dem anfragenden Pathologen über seinen Account des Konsultationsservices mitgeteilt. Es erscheinen Meldungen, wenn der Fall in Bearbeitung ist, die Diagnose gestellt wurde, Rückfragen entstanden sind oder die Beantwortung des Falles abgelehnt wird.

Die folgende Abbildung soll den Ablauf eines typischen telepathologischen Befundungsweges schematisch darstellen

ABBILDUNG 3. ABLAUFDIAGRAMM TELEPATHOLOGIE



1.2.6. Stand der Forschung: Telepathologie in der Brustkrebsdiagnostik

Es wurden bereits Studien zur Verwendung der Telepathologie in der Brustkrebsdiagnostik durchgeführt^(33,34,38,69).

Im Rahmen des britischen Brustkrebsscreening nach dem NEQAS (=National Quality Assurance Scheme) wurde im Jahr 2000 eine Studie zur Evaluierung der diagnostischen Sicherheit der Telepathologie veröffentlicht und die Methode als Alternative zur konventionellen Lichtmikroskopie anerkannt⁽³³⁾. Es wurde eine dynamische, robotergesteuerte Videomikroskopie als telepathologische Methode verwendet. Die diagnostische Sicherheit gegenüber der konventionellen Lichtmikroskopie wird mit 98,8% angegeben, während die klinisch relevante Übereinstimmung 100% betrug.

Hitchcock et al. ⁽³⁴⁾ geben 2005 in einem 3-Jahresbericht Auskunft über die Anwendungserfahrungen der Telepathologie bei Exzisions- und Aspirationsbiopsien der Mamma. Dafür wurde ein dynamisches Telepathologiesystem aus Videokamera und Mikroskop benutzt. Es zeigten sich hervorragende Ergebnisse bezüglich der telepathologischen Diagnose maligner Zellen bei einer Sensitivität von 91,2% und einer Spezifität von 100%.

Weiterhin sind Studien zur Prozessoptimierung durchgeführt worden. Petushi et al. entwickelten eine automatische Bildanalyse für Brustkrebs auf der Grundlage hoch auflösender Whole Slide images⁽⁶⁹⁾, die das Grading z.B. anhand der Zellkernmorphologie und Quantität der Zellkerne vornimmt.

Im Jahr 2005 veröffentlichten Schrader et al. eine Studie zur Untersuchung der Effektivität konventioneller Telepathologie im Rahmen des Brustkrebsscreeningprogrammes in Deutschland⁽³⁸⁾. Dazu wurden von 314 Fällen der Routinediagnostik digitalisierte Bildausschnitte diagnostisch relevanter Strukturen in verschiedenen Vergrößerungsstufen untersucht. Die gewonnenen Ergebnisse dienen der vorliegenden Studie zum Vergleich und werden im Abschnitt „Diskussion“ vorgestellt.

1.2.7.Zukunftsausblick

Im Zuge des weltweiten Voranschreitens der Internetnutzung, die aus dem täglichen privaten und professionellen Gebrauch nicht mehr weg zudenken ist, wird auch die Telemedizin immer mehr an Bedeutung gewinnen. Eine ökonomische Arbeitsplanung ist bei steigender Arbeitsbelastung essentiell.

Die Telepathologie hat den Vorteil, schnell ausgewiesene Experten der verschiedensten Spezialisierungen innerhalb der Telepathologie kontaktieren zu können⁽⁴⁵⁾. Schwierige Fälle der Routinediagnostik sowie auf Subspezialisierung angewiesene Fälle sind via Internet vielen Konsilaren gleichzeitig zugänglich. Weiterhin kann die Kontaktaufnahme zwischen niedergelassenen Pathologen und Universitätskollegen einerseits sowie zwischen Experten

untereinander erleichtert werden⁽⁴⁵⁾, indem in einer Reihe von möglichen Konsilaren der am besten geeignete ausgewählt werden kann. Insgesamt stellt die Telemedizin auch eine vielseitige und interessante Methode dar, die das tägliche Arbeiten erweitern und bereichern kann.

Bezogen auf die Richtlinien des Mammographie-Screening-Programmes kann die Telepathologie die sonst aufwendige Zweitbefundung per Postweg erleichtern und schnellere sowie in diagnostischer Sicherheit gleichwertige Diagnosen ermöglichen.

Künftig ist die Integration weit mehr telepathologisch tätiger Pathologen anzustreben, um das Netzwerk stetig zu erweitern und somit die Nutzungsmöglichkeiten auszuweiten.

2. Aufgabenstellung

2.1. Zielstellung der Studie

Seit 2005 existiert in der Bundesrepublik Deutschland ein Brustkrebsscreeningprogramm⁽⁵¹⁾ für Frauen zwischen 50 und 69 Jahren, welches zweijährliche Mammographien und Abklärung suspekter Befunde vorsieht. Die Frauen werden durch die zuständige Screeningeinheit zu den Terminen eingeladen.

Im Rahmen des Brustkrebsscreeningprogrammes stellt der Berufsverband Deutscher Pathologen e.V.⁽⁵²⁾ einen Telepathologie-Konsultationsservice⁽⁴⁴⁾ zur Verfügung, der aktuell im Rahmen von Studien getestet wird.

Im Januar 2005 begann die Arbeit mit dem T.Konsult Server. Zunächst wurde in einer Studie⁽³⁸⁾ die diagnostische Sicherheit und Effizienz des Konsultationsservices der konventionellen Telepathologie mit Routinefällen der Mammopathologie geprüft. Auf Grund der sehr guten Ergebnisse wurde der T.Konsult Pathologie nach Abschluss der Studie weitergeführt.

Von November 2005 bis Januar 2007 wurde der Server für die vorliegende Studie zur WSI-Telepathologie weiterverwendet.

Folgende Eigenschaften der Studie sind hervorzuheben:

- Es wurden ausschließlich Whole Slide Images (WSI) verwendet. Im Vergleich zur Vorstudie sind die Ausschnitte über den ganzen Objektträger hinweg frei wählbar, gleiches gilt für die Vergrößerungsstufen.
- Es wurden alle verfügbaren Schnitte des jeweiligen Patientenfalls gescannt.
- Ausschließlich Fälle der Routinediagnostik wurden verwendet.
- Die zur Verfügung stehenden Fälle wurden auf drei Scanner aufgeteilt.

Zwei Gründe waren ausschlaggebend für die Planung der Studie mit drei verschiedenen Scannern (Mirax Zeiss, Olympus, Hamamatsu):

1. Eine weitere Studie mit dem Schwerpunkt der technischen Umsetzung des T.Konsult Pathologie und der Prüfung der Geräte auf ihre Praxistauglichkeit wurde gleichzeitig durchgeführt.
2. In der vorliegenden Studie soll umgekehrt die Unabhängigkeit der diagnostischen Sicherheit und Effizienz von den eingesetzten Geräten gezeigt werden.

Es geht um den Vergleich der diagnostischen Sicherheit und Effizienz der konventionellen Erstbefundung mit der WSI-Telepathologie sowie um die Gegenüberstellung der konventionellen mit der WSI-Telepathologie, um Vor- und Nachteile abzuwägen und den technischen Fortschritt der letzten Jahre zu verdeutlichen bzw. einen Zukunftsausblick zu geben.

2.2. Forschungsfragestellungen der Studie

Folgende Themen wurden anhand der Studie untersucht:

1. Wie ist die diagnostische Sicherheit der WSI-Telepathologie verglichen mit der konventionellen lichtmikroskopischen Befundung im Bereich der Mammopathologie? Hauptaugenmerk liegt dabei auf der möglichen Integration der WSI-TP in das bundesweite Brustkrebsscreeningprogramm.
2. Inwieweit unterscheiden bzw. gleichen sich die Ergebnisse der WSI-Telepathologie und der konventionellen, digitalkameraunterstützten Telepathologie?
3. Wie ist die Zufriedenheit der teilnehmenden Pathologen mit der WSI-TP, auch im Vergleich mit der konventionellen Telepathologie? Gibt es positive oder negative Einflussfaktoren, die in Zukunft besser berücksichtigt bzw. verbessert werden können?
4. Wie viel Zeit wird zur Stellung der Zweitdiagnose benötigt? Ist diese Zeit von bestimmten Einflussgrößen abhängig? Sind diese vermeidbar?

Zusammenfassend beschäftigt sich die Studie mit der Evaluierung des telepathologischen Konsultationsservices T.Konsult Pathologie und mit möglichen Ansätzen zur Implementierung eines WSI-TP-Systems in die Arbeitsroutine im Rahmen des Brustkrebsscreeningprogramms.

3. Material und Methoden

Die vorliegende Studie zur Evaluierung des telepathologischen Konsultationservices T.Konsult untersucht 149 Fälle der Routinemammopathologie.

Die Studie wurde im November 2005 begonnen und endete im Januar 2007. Es wurden retrospektive Daten einer Vorstudie, die die diagnostische Sicherheit des T-Konsult Pathologie mit digitalisierten Einzelausschnitten untersuchte, und prospektive Daten der seit November 2005 begonnenen Studie verwendet

Diese Fälle stammen aus der oben genannten Vorstudie⁽³⁸⁾ und wurden als neue Konsultationsfälle im T.Konsult mit folgenden Angaben angelegt: Alter, Geschlecht sowie die Erstdiagnose mit Quadrantenzuordnung der punktierten oder bioptierten Läsionen, die B-Klassifikation und gegebenenfalls der Tumorschlüssel. Statt der verwendeten Bildausschnitte wurden WSI-Bilder beurteilt. Bei der Einsendung der Fälle wurde aus Datenschutzgründen auf identifizierende Angaben verzichtet. Damit liegen insgesamt anonymisierte Daten vor. Es nahmen 38 deutsche Pathologen und Pathologinnen aus 32 verschiedenen Instituten teil. Davon sind 53% (n=17) niedergelassene Institute, 34% (n=11) Klinikinstitute und 15% (n=5) Universitätsinstitute.

Die dafür erforderlichen Glasobjektträger wurden per Postweg von insgesamt 17 verschiedenen Pathologen nach Aufforderung durch die Studienleitung eingesendet und nach Posteingang auf die drei Scanner verteilt. Anschließend wurden die Fälle über eine Eingabemaske des T.Konsult Pathologie erstellt und mit Hilfe einer Zufallsfunktion des Programms Open OfficeCalc an die teilnehmenden Pathologen verteilt, ohne eine Vorauswahl der Zuteilung zu treffen. So sollte eine realitätsnahe Situation entstehen.

Es wurden ein bis maximal sechs Fälle (Median 3,0) bestehend aus ein bis fünf Virtual Slides (Median 1,0; Mittelwert 1,66) zur Befundung an die Pathologen versendet.

Jeder Pathologe wurde dabei über eine zufällige Ziffer verschlüsselt. Die Auswahl des WSI-Befunders richtete sich also ausschließlich nach einer über die Zufallsfunktion errechnete Zahl. War der betreffende Pathologe gleichzeitig der konventionelle Erst-oder Zweitbefunder bzw. hat er den Fall bereits in der Studie zur konventionellen Telepathologie bearbeitet, so erfolgte eine erneute Zuordnung. Damit sollte der Wiedererkennungseffekt bereits bearbeiteter Fälle vermieden werden.

Fast zu jedem Fall lagen vier Diagnosen vor:

1. Die konventionelle Erstdiagnose des Pathologen, der auch das Einsenden der Glasobjektträger übernahm.

2. Die konventionelle Zweitdiagnose, die über den Postweg erfolgte. Dieser Pathologe erhielt vom Erstbefunder die originalen Objektträger sowie einen Konsultationsbogen zur Befundung.
3. Eine Diagnose aus der Vorstudie, welche die konventionelle telepathologische Methode mit digitalisierten Einzelbildern nutzte.
4. Die telepathologische Zweitdiagnose, die durch das Befunden komplett eingescannter Objektträger entstanden ist (=WSI-Pathologie). Diese Diagnose ist ausschlaggebend für die vorliegende Studie.

Die zum Vergleich verwendete Studie umfasste 314 Fälle der Mamma-Routinediagnostik, die vorliegende Studie nutzte aus dieser Menge insgesamt 149 Fälle. Folgende Gründe waren ausschlaggebend für die Reduzierung der Fallzahl:

1. Es sollte eine gleichmäßige Verteilung von Fällen auf die verwendeten Scanner vorgenommen werden. Jedem Scanner wurden zunächst 50 Fälle zugewiesen. Aufgrund eines nicht vermeidbar gewesenen Datenverlustes konnte für den Olympus-Scanner nur 49 Fälle ausgewertet werden.

2. Die technische Umsetzung im Sinne von Dateikonvertierungen der gescannten Objektträger in ein für den T.Konsult-Pathologie Server kompatibles Format gestaltete sich schwieriger als angenommen und führte zu mehrmonatigem Zeitverzug.

3. Der Mirax-Scanner war das einzige institutseigene Gerät. Beide anderen Scanner standen nur für begrenzte Zeit zur Verfügung.

Die Eingabemaske mit Angaben zum Alter der Patienten, Lokalisation, Erstdiagnose, B-Klassifikation und klinischem Befund wurde übernommen und nicht durch zusätzliche Angaben ergänzt. Es gab 141 Fälle, die sowohl eine Drittdiagnose durch die konventionelle als auch durch die WSI- Telepathologie vorwiesen.

3.1. Das Material

Die Brustgewebeproben stammen aus anonymisierten Biopsien und Exzisaten. Die teilnehmenden Pathologen wurden gebeten, Proben der täglichen Routine zu versenden.

Die Objektträger wurden anschließend per Post eingesendet und wurden zufällig nach dem Datum des Posteingangs auf die drei Scanner verteilt. Insgesamt wurden für die Studie 247 Objektträger (entspricht 149 Fällen) verwendet. Es wurden ausschließlich Punktionsbiopsien und Exzisionsbiopsien in Routine- und Spezialfärbungen auf Standardobjektträgern von 25mm x 75mm x 1mm verwendet.

3.2. Die Scanner

Für die Studie wurden Scanner von drei verschiedenen Firmen verwendet.

3.2.1. Mirax Zeiss

Dieses Gerät ⁽⁵⁵⁾ ist im vollautomatischen Modus in der Lage bis zu 300 Slides nacheinander zu scannen. Für einen problemlosen Ablauf wird empfohlen, am unteren Rand abgerundete Objektträger mit Barcodes zu verwenden, da die Kassette und das Gerät für diese speziellen Glasobjektträger optimiert ist.

Für eine gute Qualität aller Bilder im automatischen Modus ist es sinnvoll, Objektträger mit ähnlicher Struktur und Färbung zu wählen. Dabei wird der Scanbereich automatisch festgelegt. Optimierbare Scanparameter wie der Schwellenwert für die Übersichtskamera sowie die Fein- und Grobfocuskontrolle ermöglichen eine Anpassung an unterschiedliche Färbungen und Schnittdicken.

Während des Scanvorgangs ist in einem Übersichtsbild im MIRAX VIEWER der Progress sichtbar. Das Gerät benutzt ein 20er Objektiv für den Scanvorgang, während im Viewer eine maximale virtuelle Vergrößerung bis 40fach möglich ist. Für die Studie wurden die von den teilnehmenden Pathologen eingesendeten Objektträger (Standardobjektträger ohne abgerundete Ecke am unteren Rand) zunächst für das Magazin passend geschliffen. Die Daten wurden im Verhältnis 1:20 komprimiert.

3.2.2. Hamamatsu

Die Firma Hamamatsu stellte den Nano Zoomer Scanner ⁽⁵⁶⁾ für die Arbeit bereit. Dieses Gerät arbeitet vollautomatisch mit einem 20er Objektiv und hat eine Kapazität von maximal 210 Slides, die in einem Ablauf nacheinander bearbeitet werden können. Die Bilddaten der gescannten Objektträger werden in einem speziellen Konvertierungsprogramm in ein JPEG-Format komprimiert und. Die mittlere Scanzeit wird vom Hersteller mit drei Minuten angegeben für eine Scanarea von 20x20mm bei einer zwanzigfachen Vergrößerung. Der dazugehörige PC arbeitet mit Windows XP als Betriebssystem.

Es kann in einem automatischen und einem manuellen Modus gescannt werden. Der automatische Modus legt die Focuspunkte für den Scanvorgang selbst fest, im manuellen Modus konnten maximal 25 Focuspunkte eingestellt werden. Die Focussierung bezieht sich auf die Mitte einer durch die Punkte festgelegten Dreiecksform.

Mit Hilfe des NDP (NanoZoomerDigitalPathology)-Viewers wurden die gescannten Bilder einer Qualitätskontrolle unterzogen und gegebenenfalls ein zweites Mal gescannt.

Dieser Fall trat vor allem bei großflächig unscharf gescannten WSI ein, häufig bei fehlerhaft manuell festgelegten Focuspunkten.

3.2.3. Der Olympus-Scanner

Es wurde mit dem BX 51-Modell der Firma Olympus gearbeitet⁽⁵⁷⁾. Dieses Gerät verwendet zwei PLAPON-Objektive, ein 10faches, ein 20faches und ein 40faches ULSAPO-Objektiv, wird mit einer 100W Halogenleuchte betrieben und benutzt eine digitale Farbkamera (1376x1032 Pixel mit 12bit je Farbkanal) mit Peltier-Technik zur raschen Abkühlung während des Arbeitsbetriebes. Die dazugehörige Workstation ist mit DualXenon™-Technologie ausgestattet. Insgesamt können 250 Objektträger in das System eingelegt werden (je 50 auf 5 Einsätze). Auch hier wird die Verwendung von Barcodes empfohlen. Die maximale Scangeschwindigkeit wird mit 8 Megapixel/Sekunde und die maximale Transfargeschwindigkeit mit 24 MB/Sekunde angegeben. Die durchschnittliche Scanzeit beträgt laut Hersteller für einen Scanvorgang mit einem 20er Objektiv 6 Minuten und 30 Sekunden, bei einem 40er Objektiv sind es 30 Minuten. Die Focuspunkte werden automatisch gesetzt.

3.3. Die Fallkonstruktion

3.3.1. Die Benutzeroberfläche des T.Konsult Pathologie

Über die Web-Adresse <http://tks-bv.charite.de/UICC-TPCC/default.asp> gelangt man zur Startseite. Nach der Registrierung und Autorisierung verfügt jeder teilnehmende Pathologe über seinen eigenen Benutzernamen und ein Passwort und ist für unbefristete Zeit berechtigt, die Anwendung zu nutzen. Innerhalb des telepathologischen Konsultationsservices T-Konsult Pathologie existieren verschiedene Menüpunkte.

ABBILDUNG 4. STARTSEITE T.KONSULT PATHOLOGIE

T Konsult Pathologie

Herzlich Willkommen beim
telepathologischen Konsultationsservice
des Berufsverbandes Deutscher Pathologen



 Konsult
Pathologie

[Anmeldung](#) für Besitzer eines Accounts. Neue Pathologen bitte [hier Registrieren](#).

Diese Seite ist noch im Entwicklungsstadium und nur für die Studie des Berufsverbandes freigegeben. Bitte benutzen Sie den [Internet Explorer 5](#) oder [Netscape 6](#) (oder aktueller).
Die Benutzung des **Netscape 4.7** oder älter ist nicht möglich und führt bei der Fallbearbeitung zu Fehlern!

Bitte Profil wählen:

- [Arbeit als Administrator](#)
- [Arbeit als einsendender Pathologe](#)
- [Benutzereinstellungen](#)
- [Abmelden](#)

Ihre Nachrichten
Keine Nachrichten

Letzte Anmeldung: 16-Mar-08 16:00 185 Anmeldungen seit 23-Jan-06 10:07

Kontakt 30-Mar-08 13:00:38 CET

Zunächst besteht die Möglichkeit der Wahl, als einsendender Pathologe oder als Administrator zu arbeiten.

Bei der Arbeit als Administrator ist es möglich, Nutzerkonten und medizinische Systemeinstellungen zu verwalten, persönliche Einstellungen zu konfigurieren sowie zugewiesene Fälle zu bearbeiten oder zu suchen. Die Fälle können außerdem unter diesem Menüpunkt einem Konsiliar zugewiesen werden. Jederzeit und in der Arbeit unter jedem Menüpunkt als Administrator erscheinen Meldungen des Systems zum Bearbeitungsstand der eingegebenen Fälle. In Arbeit befindliche Fälle, bereits abgearbeitete Fälle werden genauso angezeigt wie von den Konsiliaren abgewiesene Fälle.

Zu den veränderbaren Systemeinstellungen gehören Konfigurationen der Materialfärbungen, beispielsweise Standardfärbungen wie Amyloid, Kongorot oder PAS-Färbungen, aber auch Immunhistochemiefärbungen wie Chromogranin-, HER2- oder Neurofilamentfärbungen. Die Liste voreingestellter Standardfärbungen kann jederzeit durch das manuelle Hinzufügen von Ergänzungsfärbungen erweitert werden. Dazu wird der Färbungsname sowie die Zuordnung in eine übergeordnete Kategorie (Standard-, IHC-, Molekularfärbungen) angegeben.

Es gibt weiterhin die Möglichkeit, Spezialgebiete innerhalb des Fachgebietes der Pathologie hinzuzufügen (z.B. Mammopathologie) bzw. Lokalisationen zu ergänzen (z.B. C50 Brust, C50.1. Zentraler Drüsenkörper der Mamma).

Wählt man im Eingangsmenü die „Arbeit als einsendender Pathologe“, können dort neue Fälle anhand einer Eingabemaske erstellt werden (siehe Kapitel 3.3.1.1), um sie zur konsiliarischen Beurteilung versenden zu können. Der jeweilige Bearbeitungsstatus kann jederzeit unter dem Punkt „Fälle bearbeiten“ angezeigt werden.

Persönliche Einstellungen (z.B. Email-Benachrichtigung für abgeschlossene Fälle, Erreichbarkeit, Adressen) können ebenfalls verändert werden.

3.3.1.1. Falleingabe

Die eigentliche Falleingabe erfolgt unter dem Menüpunkt „Arbeit als einsendender Pathologe“.

In der vorliegenden Studie wurden zu folgenden Unterpunkten Angaben gemacht: lokale Fallnummer, Geschlecht, Alter, Lokalisation, Arbeitsdiagnose, Tumorschlüssel.

Um eine Verknüpfung zu den WSI herstellen zu können, wird ein Link zur entsprechenden Bilderliste eingefügt. Dieser Link bezieht sich auf den T.Konsult-Server, auf dem die Bilder archiviert und abrufbar sind. Bei der Fallzusammenstellung stellt die Software die

Verbindung zu den WSI automatisch her, so dass im fertig angelegten Patientenfall die WSI statt des Links sichtbar werden. Die Linkliste ist über einen autorisierten Zugang erreichbar

(https://vm.charite.de/sll/slide_link_list/index.asp) und wird stetig mit neuen WSI erweitert.

Auf Patienten identifizierende Daten in der Fallerstellung wurde ausnahmslos verzichtet.

Wichtige Klassifizierungen sind die Lokalisation in Form einer Quadranteneingabe nach ICD-10^(53,58), die Tumorklassifikation durch Tumorschlüssel und die B-Klassifikation^(54,70).

TABELLE 2. DIE B-KLASSIFIKATION⁽⁵⁴⁾

KLASSIFIKATION	DEFINITION
B1 normal	Normales oder nicht interpretierbares Gewebe - Benignes Parenchym mit / ohne minimalen Veränderungen - Artefakte, ausgedehnte Blutungen
B2 Gutartig	Benigne Läsionen - fibrozystische Veränderungen - Fibroadenome - Sklerosierende Adenose -Gangektasie, Abszeß, Fettgewebsnekrose -Zylinderzellmeta- und -hyperplasien ohne Atypie -Kleine intraduktale Papillome
B3 Gutartig, aber mit erhöhtem Risiko für Malignom oder häufiger Assoziation mit Malignom	Läsionen unsicheren Malignitätspotentials - größere / multiple papilläre Läsionen mit / ohne Atypien - radiäre Narbe, komplexe sklerosierende Läsion - lobuläre intraepitheliale Neoplasie (LIN) - ADH - phylloider Tumor; ggf. unklarer fibroepithelialer Tumor - Zylinderzellmeta- und -hyperplasien mit Atypie
B4 Suspekt	Verdacht auf Malignität
B5 maligne	Maligne Läsionen a) ductales Ca in situ DCIS LIN (CLIS) vom pleomorphen Subtyp G3 LIN mit Komedonekrosen b) invasives Ca c) Invasionsstatus nicht beurteilbar d) anderer maligner Tumor z.B. Lymphom, Metastase, Sarkom

Bei der Fallerstellung müssen zunächst Angaben über Geschlecht und Alter der Patientin gemacht werden. Zusätzlich muss als ein Pflichtfeld die Quadrantenlokalisierung angegeben werden, welche wie folgt lautet und dem ICD-10 der WHO der Fassung von 2006 entspricht.

TABELLE 3. QUADRANTENANGABE NACH ICD-10 WHO 2006⁽⁵³⁾

Angabe	Definition	Alternativ
C50	Brust	
C50.0	Areola	Mamille
C50.1	Zentraler Drüsenkörper der Brust	Zentraler Drüsenkörper der Mamma
C50.2	Oberer innerer Quadrant der Brust	Oberer innerer Quadrant der Mamma
C50.3	Unterer innerer Quadrant der Brust	Unterer innerer Quadrant der Mamma
C50.4	Oberer äußerer Quadrant der Brust	Oberer äußerer Quadrant der Mamma
C50.5	Oberer äußerer Quadrant der Mamma	
C50.6	Axillärer Ausläufer der Brust o.n.A.	Recessus axillaris der Brust
C50.8	Brust, mehrere Teilbereiche überlappend	Kaudaler Anteil der Brust Kranialer Anteil der Brust Medialer Anteil der Brust Mittellinie der Brust
C50.9	Brust o.n.A.	Brustdrüse o.n.A Mamma o.n.A.

Folgende Angaben können zum Tumorschlüssel gemacht werden und sind durch die S3-Leitlinie⁽⁵⁹⁾ zur Brustkrebsfrüherkennung wie folgt definiert:

TABELLE 4. MORPHOLOGISCHE KLASSIFIKATION NACH AFIP (ROSEN U. OBERMANN 1992)/WHO ICD-10

Tumorschlüssel	Definition
8520/2	Lobuläres Carcinom in situ
8500/2	Duktales Carcinoma in situ
8530/3	Inflammatorisches Karzinom
8500/3	Invasives duktales Karzinom
8520/3	Invasives lobuläres Karzinom
8510/3	Medulläres Karzinom
8480/3	Muzinöses Karzinom
8211/3	Tubuläres Karzinom

Es gibt viele Unterformen des Brustkrebses, die sich hinsichtlich des therapeutischen Regimes und der Prognose unterscheiden. Der Tumorschlüssel setzt sich aus einer vierstelligen Zahlenkombination und dem histopathologischen Grading nach Elston/Ellis⁽⁶⁰⁾ zusammen. Für das duktales Carcinoma in situ existiert zusätzlich ein nukleäres Grading gemäß einer Konsensuskonferenz in Philadelphia⁽⁶¹⁾. In der Eingabemaske des T.Konsult können anschließend weitere Angaben zur Tumordignität angewählt werden („Keine Malignität, Mischtyp, nicht zu beurteilen, sonstiges primäres Mammakarzinom, sonstiger primärer Mammatumor“). Die Angabe „keine Malignität“ kommt besonders bei benignen Raumforderungen der Studienpatienten wie dem Fibroadenom, der fibrös-zytischen Mastopathie, der radiären Narbe sowie gesundem Mammagewebe bzw. nicht-repräsentativer Stanzzyylinder zur Anwendung.

Anhand des folgenden Schemas wird ein Fall angelegt.

ABBILDUNG 5. SCREENSHOT EINGABEMASKE

Eingabe eines neuen Falles

Die Eingabe eines neuen Falles erstreckt sich über mehrere Internetseiten. Geben Sie zunächst die Textdaten ein, dann wählen Sie optional einen Konsilar und laden Sie schließlich Bilddaten hoch. Sie können die Falleingabe jederzeit unterbrechen und zu einem späteren Zeitpunkt fortsetzen.

>> CITO (dringend / Bearbeitung innerhalb von 24 Stunden) <<

Achtung: die fettgedruckten Felder müssen ausgefüllt werden.

Falldaten	
Lokale Fallnummer	<input type="text"/>
bezieht sich auf den Fall	<input type="text"/> [Nachsehen]
Geschlecht	<input type="radio"/> männlich <input type="radio"/> weiblich
Alter	<input type="text"/>
Lokalisation	<input type="text"/> (sonstige: <input type="text"/>)
Arbeitsdiagnose	<input type="text"/>
Tumorschlüssel	<input type="text"/> (sonstige: <input type="text"/>)
Anfrage	<input type="text"/>
Verweis auf virtuelle Schnitte	<input type="checkbox"/>
frühere Erkrankung	<input type="text"/>
klinische Angaben	<input type="text"/>
Fixierung	<input type="text"/> (sonstige: <input type="text"/>)
Anmerkungen	<input type="text"/>

OK Eingabe löschen

3.3.2. Die Slide Link List

Die Slide Link List (SLL)⁽⁶⁴⁾ ist eine serverseitige Anwendung, die von der Firma VMScope⁽⁶³⁾ entwickelt wurde. Sie besteht aus einer Datenbank und einem web Server.

Die gescannten und in das JPEG2000-Format konvertierten Bilder wurden in einer SlideLinkList zusammengefügt und können in der Falleingabemaske des Konsultationsservices anhand einer Verlinkung zur SLL eingefügt werden. Die WSI können nach der Verlinkung in verschiedenen Vergrößerungsstufen angesehen werden.

Die folgenden Abbildungen zeigen beispielhaft die erreichten Auflösungen in 1,3-, 2,5-, 5-, 10-, 20- und 40facher Vergrößerung eines der verwendeten Objektträger.

ABBILDUNG 6. VERGRÖßERUNGSSTUFE 1,3FACH

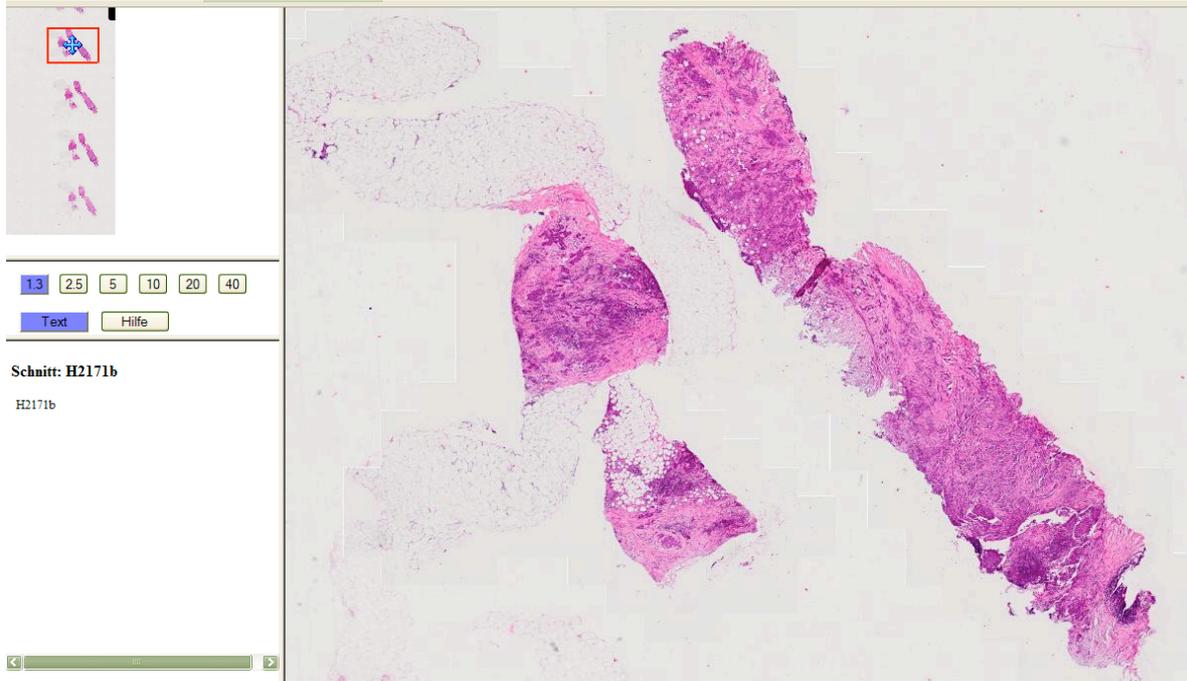


ABBILDUNG 7. VERGRÖßERUNGSSTUFE 2,5FACH

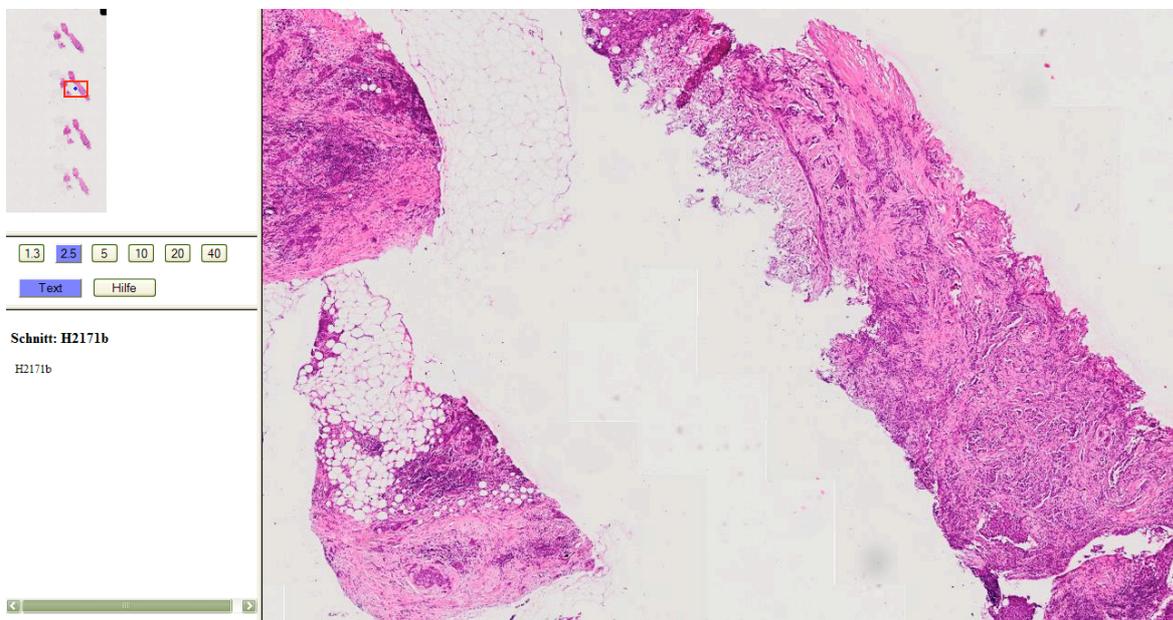


ABBILDUNG 8. VERGRÖßERUNGSSTUFE 5FACH

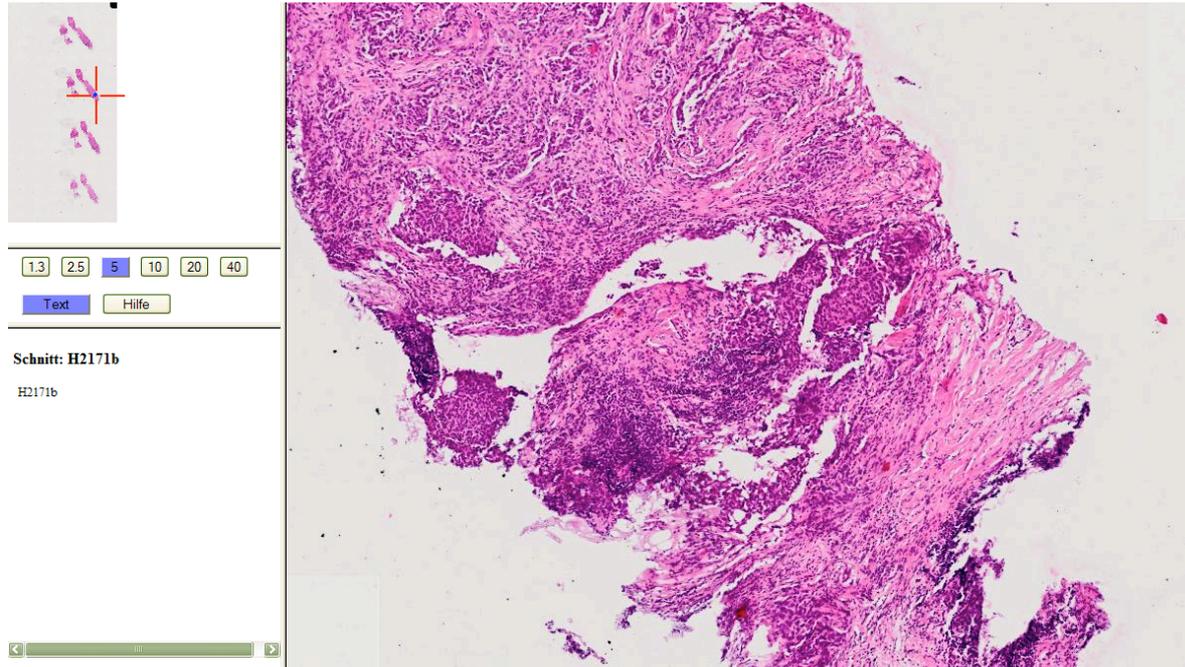


ABBILDUNG 9. VERGRÖßERUNGSSTUFE 10FACH

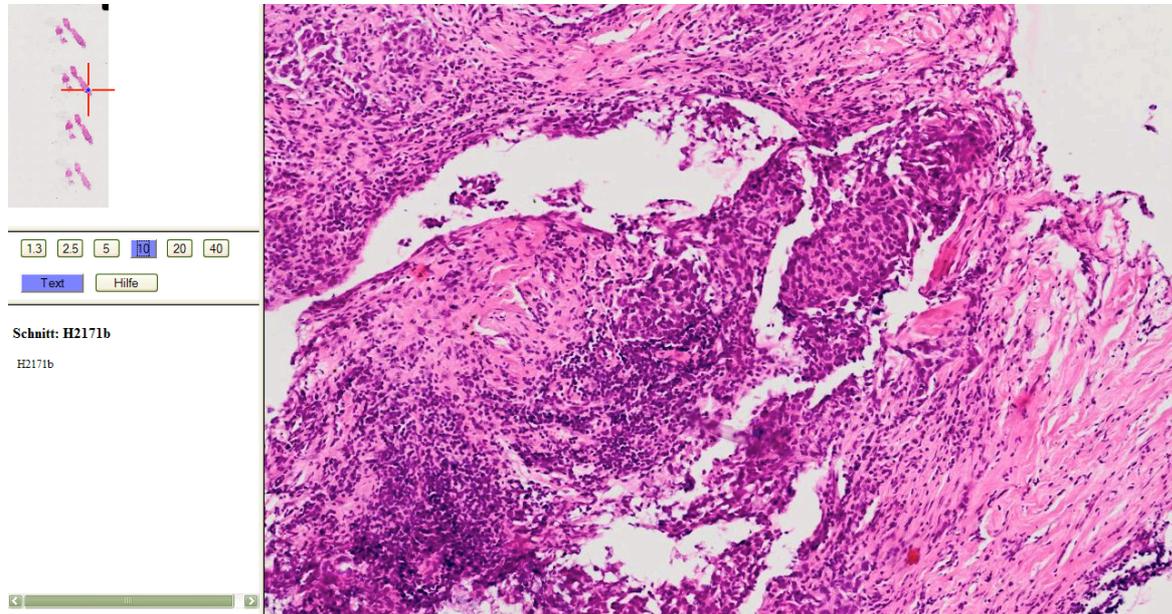


ABBILDUNG 10. VERGRÖßERUNGSSTUFE 20FACH

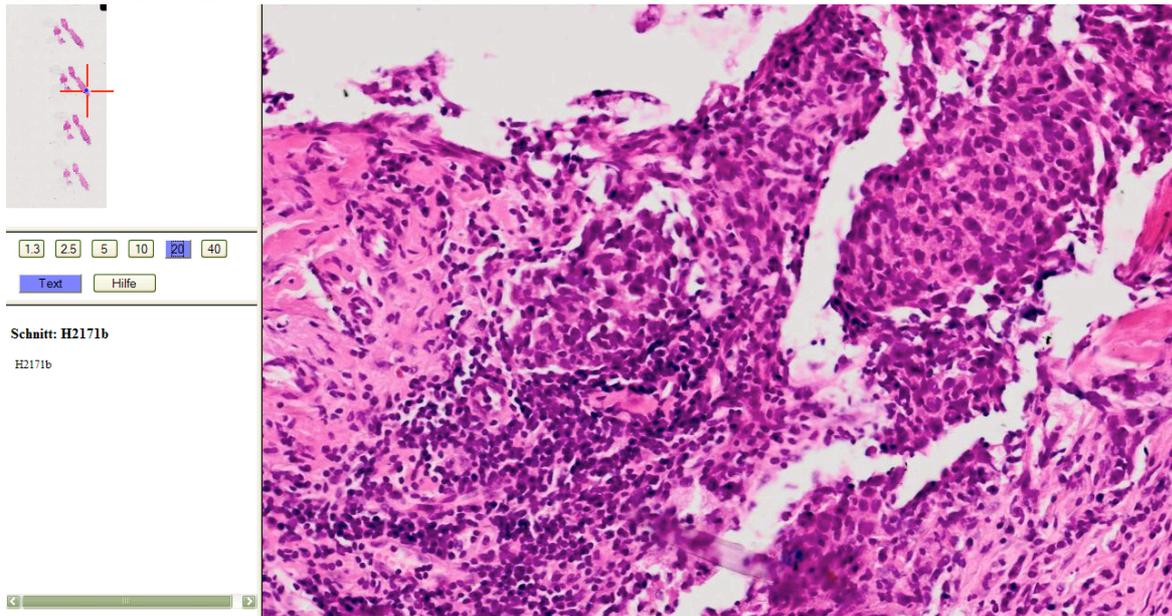
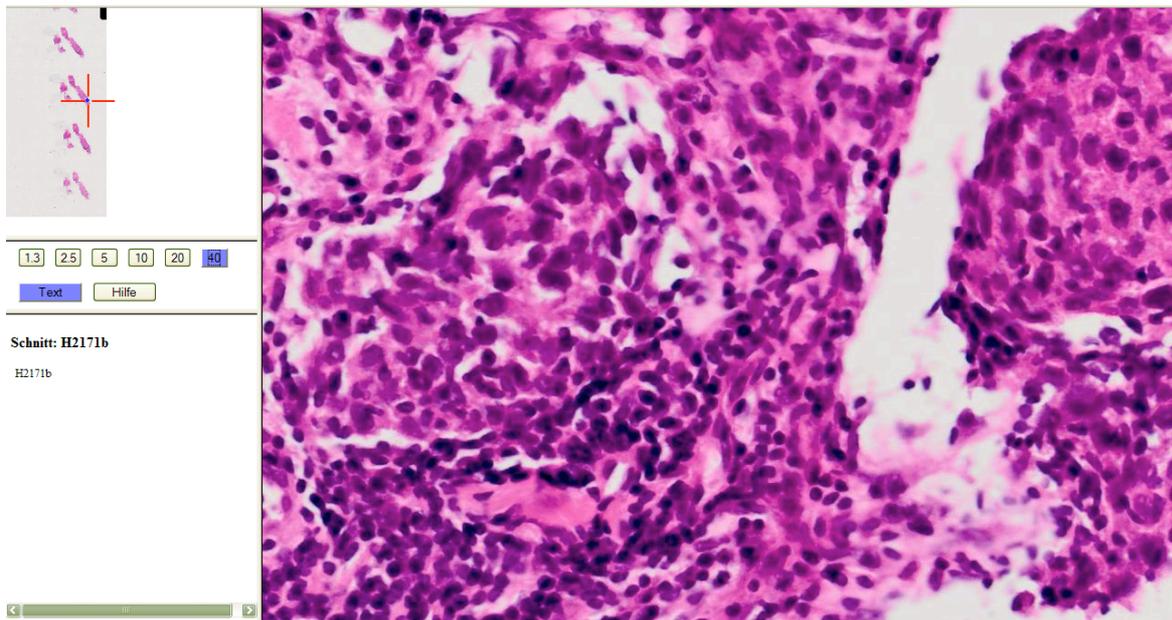


ABBILDUNG 11. VERGRÖßERUNGSSTUFE 40FACH



3.4 Die telepathologische Konsultationsservice T.Konsult Pathologie

3.4.1. Prinzip, Funktion und Aufbau

Der telepathologische Konsultationsservice TKS ist eine serverbasierte Anwendung. Der PC ist mit einem Intel Xeon 3.06 GHz-CPU, einem Arbeitsspeicher von 1024 MB ausgestattet.

Der Server arbeitet mit 3 Festplatten à 80GB, zusätzlich kann ein separater Speicher von etwa 2TB für die Speicherung der WSI genutzt werden.

Es wurde der Windows 2000 Server mit Service Pack 4 sowie dem MS SQL Server 8.0 als Datenbankmanagementsystem eingesetzt. Als Webserver fungiert der MS Internet Information Server 5.0

3.4.2. Der Fragebogen für die Studienteilnehmer

Um die Zufriedenheit der teilnehmenden Pathologen mit der WSI-Mikroskopie und der Bearbeitung der von uns zusammengestellten Fälle zu eruieren, erhielt jeder Konsiliar zusätzlich einen Fragebogen im Anhang an das Diagnoseeingabefenster. Für die Auswertung erschienen die Antworten gleichzeitig mit dem Tumorschlüssel bzw. der Diagnose des antwortenden Pathologen in der Antwortmaske.

Für den Fall eines nicht beantworteten Fragebogens erhielten die Pathologen eine Erinnerungsmeldung, um für die Auswertung einen möglichst vollständigen Eindruck der subjektiven Einschätzung des T-Konsult Pathologie zu gewinnen.

ABBILDUNG 12. FRAGEBOGEN AN DIE PATHOLOGE

Nr.	Frage	Antwortmöglichkeiten
1	Wie beurteilen Sie die Virtuelle Mikroskopie insgesamt?	A sehr gut B gut C befriedigend D ausreichend E ungenügend
2	Wie beurteilen Sie die WSI-Mikroskopie im Vergleich zur bisherigen Telepathologie (einzelne digitalisierte Mikroskopbilder)?	A viel besser B besser C genauso gut D schlechter E viel schlechter
3	Wie groß war der Zeitaufwand bei der Bearbeitung der Fälle?	A <5min B 5-10min C 10-15min D 15-20 min E >20min
4	Wie beurteilen Sie die Qualität der Bilder (bezüglich Farbe, Vollständigkeit, Schärfe) gegenüber einem vergleichbaren Originalobjektträger?	A keine Qualitätseinbußen B kleinere Mängel, ohne Einschränkung der Beurteilbarkeit C größere Teile unscharf oder fehlend, ausreichend zur Beurteilung D größere Teile unscharf oder fehlend, Beurteilbarkeit eingeschränkt E Beurteilung aufgrund zu großer Mängel nicht möglich

3.5. Statistische Methoden

Zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurden Verfahren der deskriptiven Statistik verwendet (Mittelwert, Median, Minimalwert, Maximalwert, Spannweite).

Die diagnostische Sicherheit wurde auf verschiedenen Wegen angegeben. Zunächst wurde die prozentuale Übereinstimmung der Diagnosen berechnet. Weiterhin wurde sowohl für die konventionelle als auch für die WSI-TP die Sensitivität und Spezifität ermittelt.

Zur Berechnung der statistischen Größen wurde das Programm Microsoft Excel zur Hilfe genommen.

4. Ergebnisse

Die Studie befasst sich mit der Bewertung der WSI-Telepathologie hinsichtlich diagnostischer Sicherheit und Effizienz mit Hilfe des telepathologischen Konsultationsservices T.Konsult im Rahmen des Brustkrebsscreeningprogrammes in Deutschland.

4.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

Die Tabelle 1 ist eine Zusammenstellung der Daten, die als Informationen in der Eingabemaske des T.Konsult Pathologie angegeben und an die teilnehmenden Pathologen gesendet wurden (Alter, Erstdiagnose, B-Klassifikation). Dabei sollen sich die weiteren Ergebnisse an der Spalte „Gesamtfälle“ orientieren, da die diagnostische Sicherheit und Anwendbarkeit scannerunabhängig betrachtet werden soll.

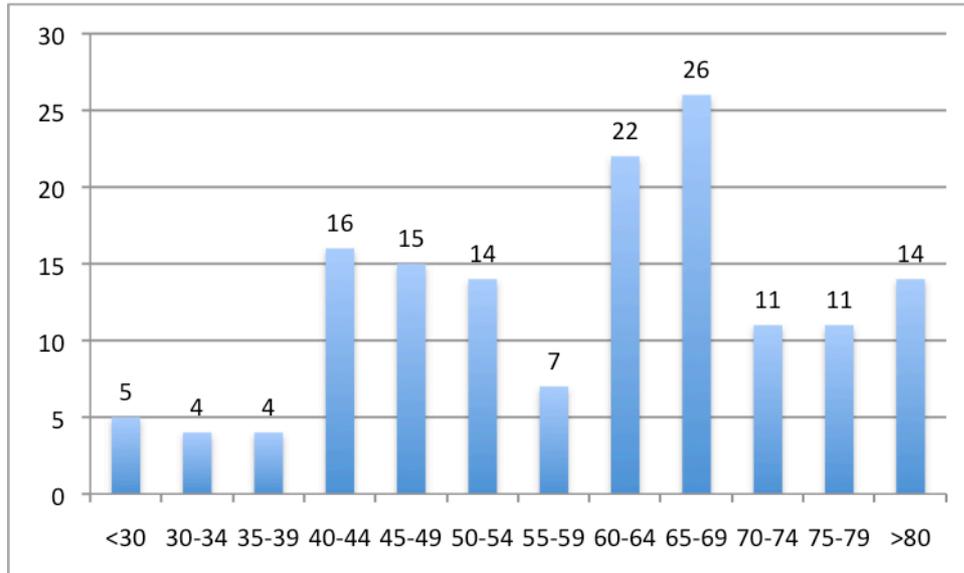
TABELLE 5. ZUSAMMENSETZUNG DER FÄLLE

Merkmal	Angegeben in	MIRAX	HAMAMATSU	OLYMPUS	Gesamtfälle
Fallanzahl gesamt	Anzahl n	50	50	49	149
WSI pro Fall	Minimal - Maximal	1 - 5	1 - 5	1 - 4	1 - 5
	Spannweite	4	4	3	4
	Mittelwert	2,00	1,34	1,63	1,66
	Median	2,00	1,00	2,00	1
Fälle pro Pathologen	Minimal - Maximal	1 - 5	1 - 6	1 - 4	1 bis 6
	Spannweite	4	5	3	5
	Mittelwert	1,72	2,50	2,58	3,92
	Median	2,00	2,00	3,00	3,00
Altersverteilung (in Jahren)	Minimal bis Maximal	19 - 91	35 - 82	23 bis 98	19-98
	Spannweite	72	47	75	79
	Mittelwert	60,14	58,54	58,55	59,08
	Standardabweichung	14,48	9,26	14,29	12,71
	Median	65,00	60,00	60,00	61,00
Erstdiagnose: Verteilung nach B-Klassifikation	B1	0	1	2	3
	B2	21	17	12	50
	B3	0	1	2	3
	B4	0	0	1	1
	B5	29	31	32	92

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 149 Frauen im Alter von 19 bis 98 Jahren zusammen (Medianes Alter 61,0 Jahre, Mittelwert 59,08 Jahre).

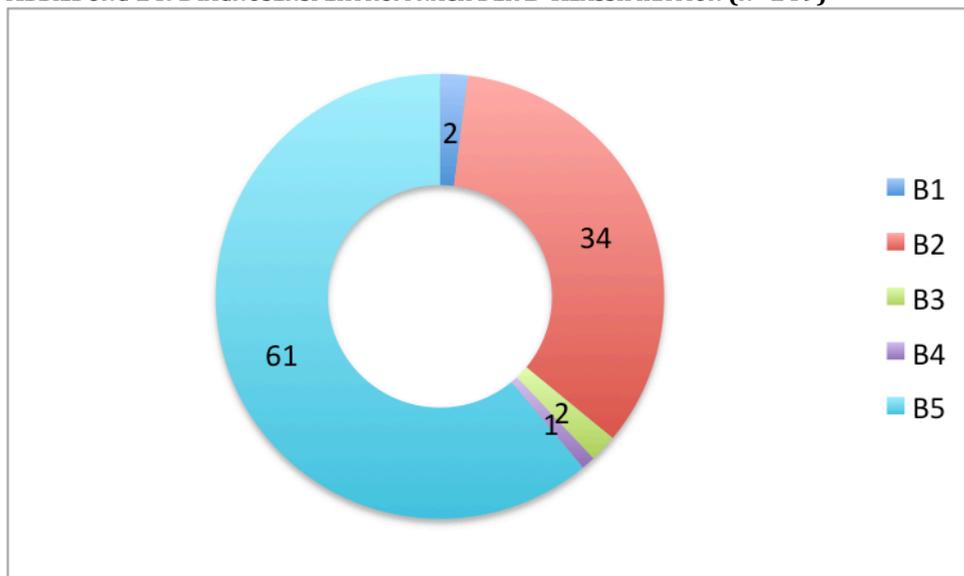
Es zeigt sich eine zweigipflige Altersverteilung. Der erste Gipfel findet sich in der Altersgruppe 40-54 Jahre (n=45), der zweite bei den 60-69jährigen (n=48).

ABBILDUNG 13. ALTERSVERTEILUNG DES GESAMTKOLLEKTIVS



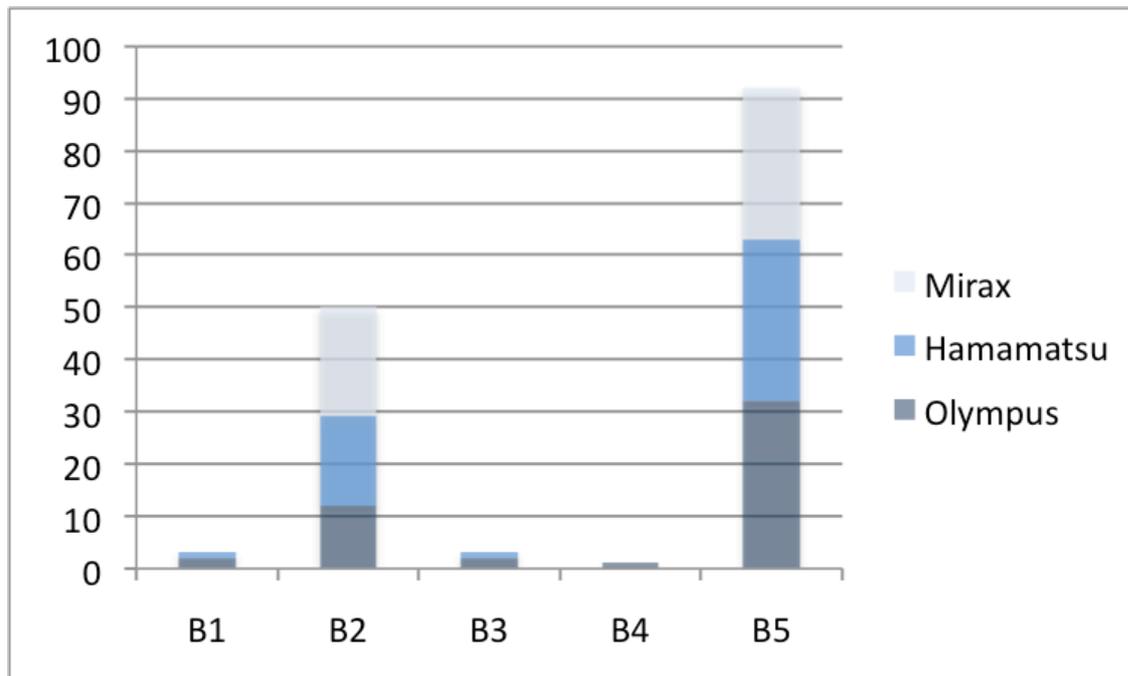
Das Diagnosenspektrum umfasst ausgehend von der B-Klassifikation 2,0% B1 (n=3), 33,6% B2 (n=50), 2% B3 (n=3), 0,7% B4 (n=1) und 61,7% B5 (n=92) –definierte Läsionen.

ABBILDUNG 14. DIAGNOSENSPEKTRUM NACH DER B-KLASSIFIKATION (N=149)



Die Diagnosen sind in den beiden am häufigsten vorkommenden B-Klassifikationen B2 und B5 gleichmäßig über die drei Scanner verteilt. Die Läsionen, die als B1, B3 oder B4 eingestuft wurden, sind insgesamt zu selten für eine gleichmäßige Verteilung in diesem Patientenkollektiv gewesen.

ABBILDUNG 15. VERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS AUF DIE SCANNER NACH DER B-KLASSIFIKATION IN PROZENT



In wenigen Fällen fehlten Diagnosen, wenn die Zweit- oder Drittmeinung aus der Vorstudie nicht vorlag und diese konnten dann folglich nicht in die Bewertung eingehen.

4.2. Vergleich konventioneller Erstbefund- WSI-Telepathologie

Das Hauptziel der Studie war der Vergleich der diagnostischen Sicherheit der konventionellen Erstdiagnose und der WSI-Telepathologie.

Bis zum Studienabschluss wurden von 149 eingeschlossenen Fällen 147 über den T.Konsult Pathologie befundet. Eine Übereinstimmung sowohl in B-Klassifikation als auch in Tumorentität wurde in 89,8% erreicht (n=132). Damit gab es in 10,2% Differenzen (n=15), die vorrangig die Spezifizierung des Tumors betraf. Unterschiede in der B-Klassifikation ergaben sich bei 5,4% (n=8).

Berücksichtigt man diesen Fakt und geht nur von der Übereinstimmung der B-Klassifikation aus, so ergibt sich eine Gesamtübereinstimmung von 94,56%.

TABELLE 6. AUSWERTUNG KONVENTIONELLE ERSTDIAGNOSE – WSI-PATHOLOGIE

	Übereinstimmung B-Klassifikation UND Subtypisierung	Kontroverse Diagnosen	Übereinstimmung B-Klassifikation	Kontroverse Diagnosen
Absolute Häufigkeit n	132	15	139	8
Relative Häufigkeit %	89,80	10,20	94,56	5,44

Bezüglich der Therapieoptionen wird nach der S3-Leitlinie⁽⁵⁹⁾ in Carcinoma in situ-Läsionen und invasive Karzinome verschiedener Subtypisierungen sowie unterschiedlichen Schweregrades unterschieden. Dabei spielt die histopathologische Spezifizierung für die Prognose eine entscheidende Rolle, weniger aber für die Wahl des Therapieregimes. Tabelle 7 listet die Häufigkeit der abweichenden Diagnosen auf. Die orange unterlegten Fälle würden einen Unterschied in der Therapie ausmachen und sind deshalb besonders hervorgehoben.

TABELLE 7. AUFLISTUNG KONTROVERSER DIAGNOSEN KONVENTIONELLE ERSTDIAGNOSE – WSI-PATHOLOGIE

Konventionelle Befundung	WSI-Befundung	B-Unterschied	Anzahl
Fibrös-zystische Mastopathie	Fettgewebnekrose/Eusoma	Ja (B2/B1)	3
Invasiv-duktales Karzinom	Invasiv-lobuläres Karzinom	Nein	2
Invasiv-duktales Karzinom	DCIS	Nein	1
Invasiv-lobuläres Karzinom	Mischtyp (duktal, lobulär)	Nein	1
Tubuläres Karzinom	Invasiv duktales Karzinom	Nein	1
B4	intraduktales Karzinom	Ja (B4/B5)	1
B3	Fibrose/Mastopathie	Ja (B3/B2)	1
Mischdifferenziertes Karzinom	Invasiv duktales Karzinom	Nein	1
Eusoma	Invasiv-duktales Ca	Ja (B1/B5)	1
Duktektasie	Invasiv tubuläres Ca	Ja (B2/B5)	1
Medulläres Karzinom	Invasiv-duktales Mamma-Ca	Nein	1

Zur Untersuchung der Sensitivität und Spezifität kann man sich der sogenannten Vierfeldertafel bedienen. Die nächste Abbildung zeigt dies für den Vergleich der konventionellen Erstbefundung mit der WSI-Telepathologie.

In der vorliegenden Studie ergeben sich für die Sensitivität der WSI-Telepathologie 97,92% und die Spezifität 94,14%.

Es wurde die Einteilung der Diagnosen in „maligne“ und „benigne“ getroffen, während der obige Vergleich auf die B-Klassifikation und Subtypisierungen der Läsionen zielt

ABBILDUNG 16. VIERFELDERTAFEL 1

n=147	maligne (2.Meinung)	benigne (2.Meinung)
maligne (1.Meinung)	94	2
benigne (1.Meinung)	3	48
	Sensitivität=Anzahl der Kranken mit positivem Test/Summe Kranker	Spezifität=Anzahl der Gesunden mit negativem Test/Summe Gesunder
	Sensitivität	97,92%
	Spezifität	94,12%

4.3. Vergleich konventionelle Telepathologie mit WSI-Telepathologie

Als Grundlage für den Vergleich dienten die Ergebnisse der vorliegenden Studie sowie die bereits zitierte Vorstudie zur Prüfung der Effektivität des Telepathologie-Konsultationsservices T.Konsult Pathologie, die sich mit der konventionellen Telepathologie auseinandersetzte⁽³⁸⁾.

Ein wichtiges Kriterium war die diagnostische Sicherheit beider Methoden im Vergleich. Die Vorstudie arbeitete mit 234 Fällen und zeigte eine differente B-Klassifizierung in 2,6% (entspricht 6 Fällen).

Es gab insgesamt 143 Fälle, die sowohl einen konventionellen Erstbefund als auch eine Diagnose durch die konventionelle Telepathologie aufwiesen.

Für die 143 Fälle als Auszug der Vorstudie, die in der aktuellen Studie eine Drittdiagnose durch WSI-TP aufwiesen, ergab sich eine Übereinstimmung in 97,20%.

Um den Unterschied besser herauszuarbeiten, wurden die Übereinstimmungen in den Diagnosen der konventionellen Telepathologie mit der WSI-Telepathologie verglichen.

Es zeigten sich folgende Ergebnisse:

Es lagen insgesamt 141 Fälle vor, die durch die konventionelle (in der Vorstudie) und die WSI-Telepathologie (in der vorliegenden Studie) befundet wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

TABELLE 8. VERGLEICH BEFUNDKONSTELLATION: KONVENTIONELLE TELEPATHOLOGIE (1.BEFUND)- WSI-TELEPATHOLOGIE (2.BEFUND)

	<u>Konventionelle TP (1.Befund)</u> Übereinstimmung B-Klassifikation UND Subtypisierung	Kontroverse Diagnosen	<u>WSI-TP (2.Befund)</u> Übereinstimmung B-Klassifikation	Kontroverse Diagnosen
Absolute Häufigkeit n	117	24	133	8
Relative Häufigkeit %	82,98	17,02	94,33	5,67

Es zeigt sich, dass 1. und 2. Befund mit 94,33% wesentlich häufiger in der B-Klassifikation übereinstimmen als mit 82,98% in der Subtypisierung.

Folgende Vierfeldertafel zeigt die Ergebnisse für die Sensitivität und Spezifität.

ABBILDUNG 17. VIERFELDERTAFEL 2

	maligne (2.Meinung)	benigne (2.Meinung)
n=140		
maligne (1.Meinung)	90	1
benigne (1.Meinung)	0	49
	Sensitivität	98,90%
	Spezifität	100,00%

4.4. Auswertung des Fragebogens zur Arbeit mit der WSI-TP

Die Studie befasst sich auch mit Kriterien wie subjektiver Zufriedenheit, Zeitaufwand und Qualitätsbeurteilung der WSI. Jeder Pathologe wurde aufgefordert, im Zuge der telepathologischen Befundung den Fragebogen im Anhang zu bearbeiten. Die Fragen sollten dem Fall zugehörig sein, daher mussten auch Teilnehmer, die mehrere Fälle zugewiesen bekamen, den Bogen stets auf Neue beantworten.

Die Bereitschaft zur Erfüllung dieser Aufgabe war sehr unterschiedlich. Wurden die Antworten nicht mit der Diagnose gesendet, erhielt jeder Pathologe mindestens eine Erinnerung. In den meisten Fällen war diese Erinnerung von einer baldigen Rückantwort gefolgt. Insgesamt konnten 124 von 147 Fällen bewertet werden, was einer Antworthäufigkeit von 84,35% entspricht.

Die restlichen Fragebögen lagen bis zum Studienabschluss nicht vor.

An dieser Stelle soll auch die geräteunabhängige Praxistauglichkeit der telepathologischen Befundung betrachtet und somit die Ergebnisse insgesamt vorgestellt werden, ohne eine Unterteilung in die verwendeten drei Geräte vorzunehmen. Zum Zweck der Vollständigkeit werden in Tabelle 6 in Klammern die Einzelergebnisse der Scanner angegeben (Reihenfolge: 1. Mirax, 2. Hamamatsu, 3. Olympus). Die Ergebnisse lassen in allen vier Fragen eine deutliche Häufung der Antworten A und B erkennen, was guten bis sehr guten Resultaten der vorliegenden Studie entspricht. Im Folgenden werden die Fragen einzeln ausgewertet und in speziellen Fragestellungen verknüpft, um etwaige Zusammenhänge herauszuarbeiten. Die Antworten 2E (WSI-TP viel schlechter als bisherige Telepathologie) und 4E (Beurteilung nicht möglich) kamen nicht ein einziges mal vor.

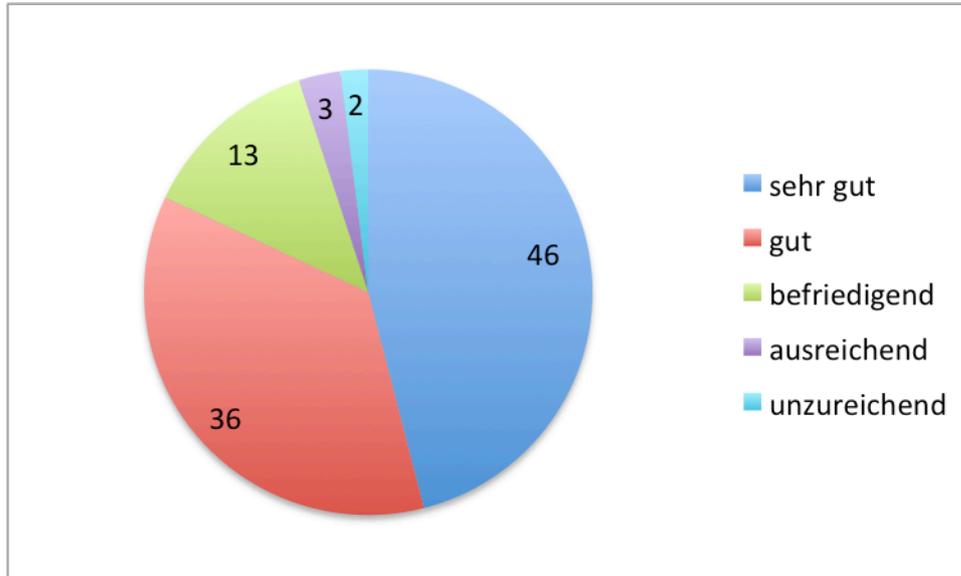
TABELLE 10. ERGEBNISSE DES FRAGEBOGENS AN DIE PATHOLOGEN

Insgesamt 147 Diagnosen	4.	Absolute Häufigkeit n	Relative Häufigkeit in %	Einzelwerte (1. Mirax, 2. Hamamatsu, 3. Olympus)
Anzahl beantworteter Fragebögen		124	84,35	44,43,37
Wie beurteilen Sie die Telepathologie insgesamt?				
Frage 1: A „sehr gut“		57	45,97	21,20,16
Frage 1: B „gut“		45	36,29	16,14,15
Frage 1: C „befriedigend“		16	12,90	5,5,6
Frage 1: D „ausreichend“		4	3,23	1,3,0
Frage 1: E „unzureichend“		2	1,61	1,1,0
Wie beurteilen Sie die WSI-Mikroskopie im Vergleich zur bisherigen Telepathologie (einzelne digitalisierte Mikroskopbilder)?				
Frage 2: A „viel besser“		55	44,35	19,20,16
Frage 2: B „besser“		37	29,84	12,13,12
Frage 2: C „genauso gut“		27	21,77	11,9,7
Frage 2: D „schlechter“		5	4,03	2,1,2
Frage 2: E „viel schlechter“		0	0	0,0,0
Wie groß war der Zeitaufwand bei der Bearbeitung der Fälle?				
Frage 3: A „<5 min“		29	23,39	12,9,8
Frage 3: B „5-10 min“		77	62,10	24,29,24
Frage 3: C „10-15 min“		13	10,48	3,5,5,
Frage 3: D „>20 min“		5	4,03	5,0,0
Wie beurteilen Sie die Qualität der Bilder (bezüglich Farbe, Vollständigkeit, Schärfe) gegenüber einem vergleichbaren Originalobjekttträger?				
Frage 4: A „keinerlei Mängel“		38	30,65	13,15,10
Frage 4: B „kleine Mängel“		75	60,48	29,22,24
Frage 4: C „ausreichend“		9	7,26	1,5,3
Frage 4: D „eingeschränkte Beurteilbarkeit“		2	1,61	1,1,0
Frage 4: E „Beurteilung nicht möglich“		0	0	0,0,0

4.4.1. Auswertung der Frage 1

Frage 1: Wie beurteilen Sie die Telepathologie insgesamt?

ABBILDUNG 18. ANTWORTEN AUF FRAGE 1



Die Mehrzahl der Pathologen ist mit der Telepathologie insgesamt sehr zufrieden. Diese Frage beinhaltet sowohl die bisherige Telepathologie mit digitalen Einzelbildern als auch die in dieser Studie verwendeten WSI. 82,26% beurteilen die Telepathologie mit „gut“ oder „sehr gut“.

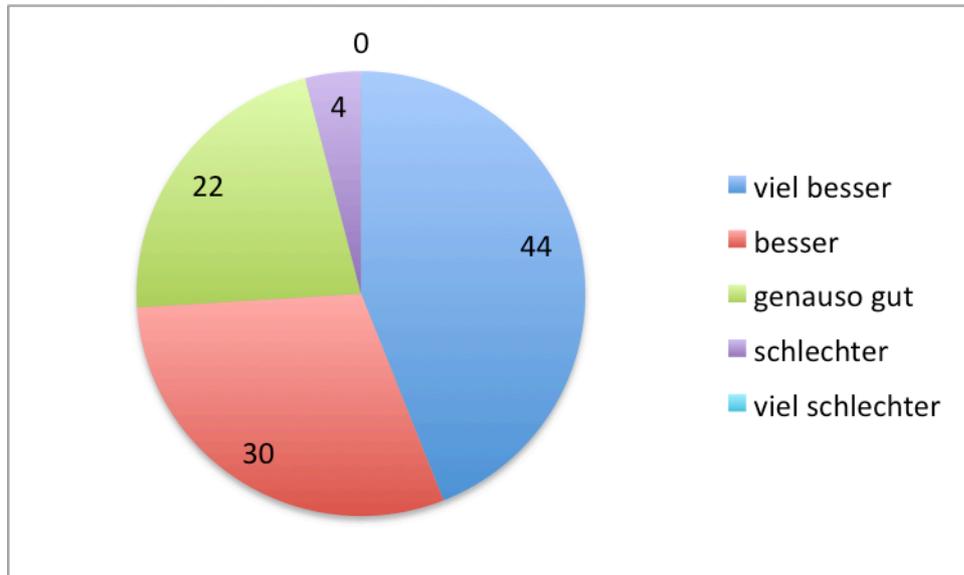
Den Bewertungen „ausreichend“ und „unzureichend“ (beide zusammen 4,8%) wurden genauer untersucht. Es handelt sich dabei nicht um die generelle Meinung einiger Pathologen, sondern die schlechte Bewertung ist im Zusammenhang mit technischen Problemen oder schlechter Bildqualität zu sehen. Diese Schwierigkeiten werden im Abschnitt „Diskussion“ angesprochen und diskutiert.

4.4.2. Auswertung der Frage 2

Frage 2: Wie beurteilen Sie die WSI-Mikroskopie im Vergleich zur bisherigen Telepathologie (einzelne digitalisierte Mikroskopbilder)?

Die Antworten auf Frage 2 sollen besonders hervorgehoben werden, da sie sich auf den Schwerpunkt dieser Studie beziehen.

ABBILDUNG 19. ANTWORTEN AUF FRAGE 2



Dabei wurde die WSI-Telepathologie von 74,4% als besser bewertet. Das Ergebnis ist eindeutig und kann als ein Bewertung der Vorteile der WSI-Telepathologie in Technik und Anwendung gesehen werden. Lediglich 4% sehen eher einen Rückschritt in der Entwicklung und fanden die digitale Pathologie überzeugender. Hier lässt sich eine Tendenz erkennen. Die Teilnehmer, die der Telepathologie insgesamt kritisch gegenüberstehen (Frage 1 wurde mit C oder D beantwortet), haben meist auch in der Frage 2 mit C oder D geantwortet.

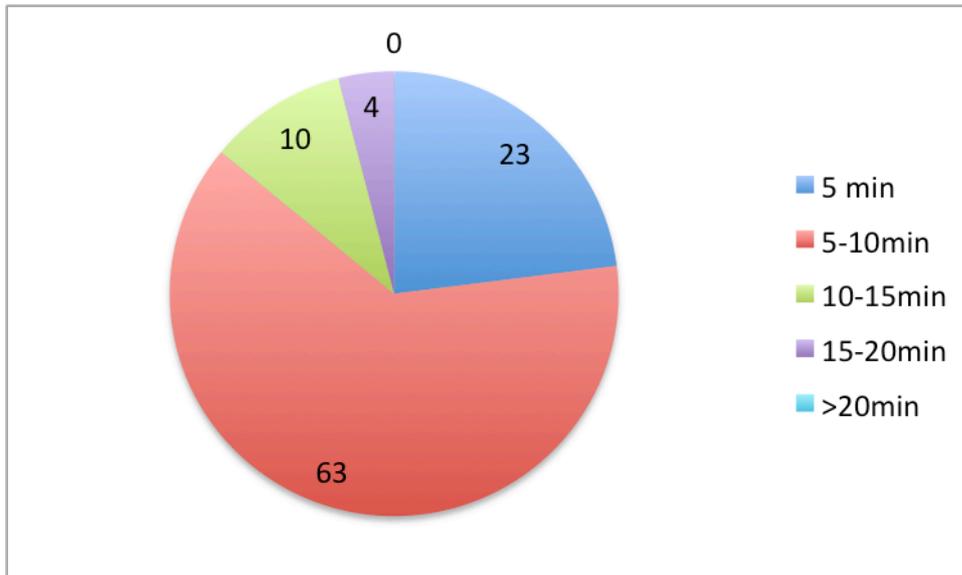
4.4.3. Auswertung der Frage 3

Frage 3: Wie groß war der Zeitaufwand bei der Bearbeitung der Fälle?

In dieser Studie wurde der Zeitfaktor zur Bearbeitung eines Falles nur mittels Frage 3 des Fragebogens beantwortet. Zusätzliche Faktoren wie die Zeit zur Erstellung eines Falles (abhängig vom verwendeten Gerät), die Zeit zur Konvertierung der Rohdaten der WSI-Slides in ein T.Konsult-kompatibles Format sowie Zeitverzögerungen durch technische Schwierigkeiten (kurzzeitige Unterbrechungen der Verfügbarkeit des T.Konsult-Servers) an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Durch letztere kam es in einigen Fällen zu erheblichen Verzögerungen. Um diesen Fehler so gering wie möglich zu halten, erhielten die Teilnehmer in regelmäßigen Abständen eine Email mit der Aufforderung, den Fall so schnell als möglich zu beantworten. Nach spätestens drei Erinnerungen wurde der Fall einem anderen Pathologen zugewiesen.

Die Abbildung 7 zeigt die Antworthäufigkeiten der Frage 3 in einem Kreisdiagramm zusammengefasst.

ABBILDUNG 20. ANTWORTEN AUF FRAGE 3



Dabei zeigen sich gute Ergebnisse. Immerhin fast ein Viertel der Teilnehmer konnte die Fälle innerhalb von fünf Minuten beantworten und überzeugende 85,48 % benötigten weniger als zehn Minuten für die vollständige Bearbeitung des zugewiesenen Falles.

An dieser Stelle soll noch einmal erwähnt werden, dass die Fälle aus ein bis fünf WSI bestanden. Kein Teilnehmer benötigte länger als 20 Minuten für die Bearbeitung eines Falls. Insgesamt wurden 124 Fälle zusammen mit dem dazugehörigen Fragebogen beantwortet. Davon sind 67 Fälle aus einem WSI (54,03%), 40 Fälle aus zwei WSI (32,26%), 11 Fälle aus drei WSI (8,87%), 4 Fälle aus vier WSI (3,23%) und 2 Fälle aus 5 WSI aufgebaut.

Es wurde angenommen, dass ein aus mehreren WSI aufgebauter Fall längere Zeit zur Beurteilung in Anspruch nehmen würde als ein Fall aus wenigen WSI.

Folgende Tabelle soll zeigen, dass eine steigende WSI nicht zwingend eine längere Bearbeitungsdauer erfordert. Die Bearbeitungszeit liegt für Fälle aus einem WSI in der Mehrzahl bei 5-10 min (64,18%), genauso wie für Fälle aus zwei (63,50%) oder 3 WSI (54,55%). Fälle aus vier oder mehr WSI waren in dieser Studie in der Minderzahl.

TABELLE 11. ZUSAMMENHANG SLIDEANZAHL- IEARBEITUNGSDAUER

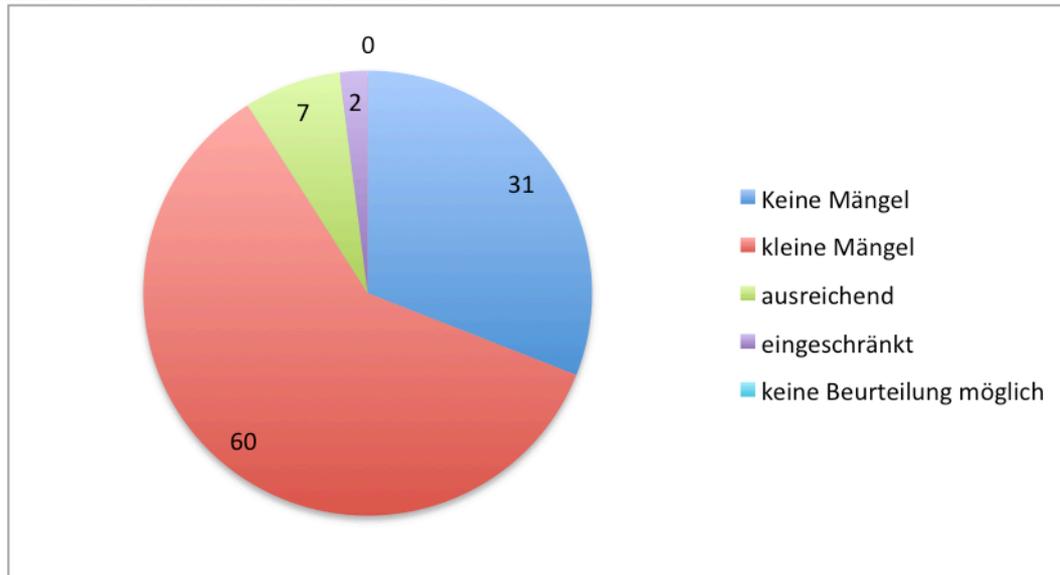
	1 Slide		2 Slides		3 Slides		4 Slides		5 Slides	
	Häufigkeit	Relative Häufigkeit in %								
Häufigkeit n=124	67	54,03	40	32,26	11	8,87	4	3,23	2	1,61
Bearbeitungszeit										
<5 min	13	19,40	12	30,00	3	27,27	1	25,00	0	0,00
5 -10 min	43	64,18	25	62,50	6	54,55	1	25,00	2	100,00
10-15 min	8	11,94	3	7,50	1	9,09	1	25,00	0	0,00
15-20 min	3	4,48	0	0,00	1	9,09	1	25,00	0	0,00
>20 min	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

4.4.4. Auswertung der Frage 4

Frage 4: Wie beurteilen Sie die Qualität der Bilder (bezüglich Farbe, Vollständigkeit, Schärfe) gegenüber einem vergleichbaren Originalobjektträger?

Die letzte Frage des Bogens fragte nach der Bildqualität. Während die Slides gescannt wurden, waren in einigen Fällen Artefakte erkennbar, beispielsweise durch Kleberüberreste auf dem Objektträger oder eingeschlossene Luftblasen unter dem Deckgläschen. Häufig wurden Bildinformationen in unmittelbarer Nähe zu diesen Artefakten ebenfalls unscharf dargestellt zu Lasten der Bildqualität. Trotz vieler technischer Probleme entstanden in 98,39% zur Beurteilung ausreichende WSI, 91,13% dieser Slides waren sogar guter oder sehr guter Qualität. In keinem Fall war die Bildinformation für eine Befundung unzureichend, lediglich 1,61% der Fälle boten diagnostische Schwierigkeiten durch qualitativ schlechtere Eigenschaften der eingescannten Objektträger. Es lagen keine Beurteilungen der Objektträger für die konventionelle Befundung mittels Glasobjektträger vor, so dass kein Vergleich möglich war.

ABBILDUNG 21. ANTWORTEN AUF FRAGE 4



Es wurde zudem untersucht, ob die Bildqualität einen Zusammenhang mit der Bearbeitungsdauer bietet. Es wurde angenommen, dass die Pathologen für eine sichere Diagnose mit qualitativ schlechteren Bildern längere Zeit bräuchten als für Fälle mit bestmöglicher Auflösung und ohne Artefakte. Dafür wurden die Antworten der Frage 4, die sich auf Mängel der WSI bezog mit den Antworten der Frage 3 (entspricht der Bearbeitungszeit) verglichen. Die Annahme konnte in der vorliegenden Stichprobe nicht bestätigt werden, wie der Tabelle 12 und der Abbildung 21 abzulesen ist. Allerdings gilt auch hier, dass die Fallzahl der Diagnosen >20min sowie die Anzahl der qualitativ schlechten Bilder in der Studie sehr gering war, wie die Kreisdiagramme der Fragen 3 und 4 ebenfalls zeigen.

4.5. Zusammenhänge des Fragebogens

4.5.1. Zusammenhang Bildqualität und Bearbeitungsdauer

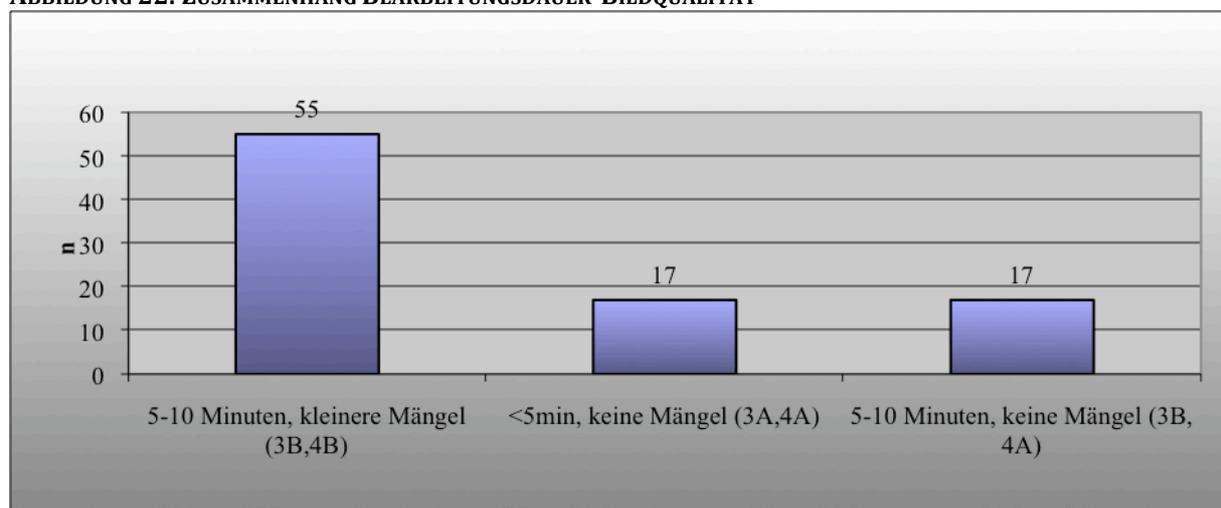
Es wurde angenommen, dass eine schlechtere Bildqualität konsekutiv eine verlängerte Bearbeitungsdauer nach sich zieht. Zur Untersuchung dieser Annahme wurden die Bildqualität (gemessen an der entsprechenden Antwort des Fragebogens) und die erfragte Bearbeitungsdauer in Beziehung gesetzt. Tabelle 12 und Abbildung 23 verdeutlichen die Ergebnisse. Bei allen WSI war eine Beurteilung möglich, die meisten WSI zeigten keine größeren Mängel. Die Bearbeitungsdauer verlängerte sich in dieser Studie nicht mit sinkender Bildqualität.

TABELLE 12. ZUSAMMENHANG BILDQUALITÄT - BEARBEITUNGSDAUER

n=124	keine Einschränkung der Beurteilbarkeit	kleinere Mängel, Beurteilung möglich	größere Mängel, Beurteilung möglich	größere Mängel, Beurteilung eingeschränkt	Beurteilung nicht möglich
Bearbeitungszeit					
<5 min	17	10	2	0	0
5 -10 min	17	55	4	1	0
10-15 min	2	7	3	1	0
15-20 min	2	3	0	0	0
>20 min	0	0	0	0	0

Die drei häufigsten Antworten seien im folgenden Diagramm veranschaulicht.

ABBILDUNG 22. ZUSAMMENHANG BEARBEITUNGSDAUER-BILDQUALITÄT



Somit zeigen 89 von 124 Fragebögen (71,77%) sehr positive Resonanz auf die Erzeugnisse der technischen Seite der Studie sowie im Rückschluss auch auf die WSI-Telepathologie.

4.5.2. Zusammenhang Slideanzahl und Zufriedenheit

Interessant erscheint auch die Betrachtung, ob die sich die Anzahl der zu bearbeitenden Slides pro Fall sich negativ auf die Gesamtzufriedenheit auswirkt. Dazu wurden die Antworten der Fragen 1 zur Gesamtzufriedenheit mit der Telepathologie insgesamt mit der Slideanzahl in Beziehung gesetzt.

TABELLE 13. ZUSAMMENHANG SLIDEANZAHL - ZUFRIEDENHEIT

Zufriedenheit	Gesamt	sehr gut		gut		befriedigend		ausreichend		unzureichend	
Slideanzahl			%		%		%		%		%
1	67	27	40,30	23	34,33	13	19,40	3	4,48	1	1,49
2	40	18	45,00	17	42,50	3	7,50	1	2,50	1	2,50
3	11	7	63,64	4	36,36	0	0,00	0	0,00	0	0,00
4	4	4	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
5	2	1	50,00	1	50,00	0	0	0	0	0	0

Die Zufriedenheit war nicht abhängig von der Anzahl der Slides.

Die Frage 1 wurde in allen Slidekategorien mehrheitlich mit „sehr gut“ oder „gut“ beantwortet. In den Fällen mit ein oder zwei Slides (jeweils größere Fallzahlen) gab es vereinzelt auch eine schlechte Einschätzung. Die Kategorien Slideanzahl ≥ 3 zeigen durchweg „gut“ bis „sehr gut“. Dafür können folgende Gründe angenommen werden. Zum einen sind die Fallzahlen in den Kategorien Slideanzahl ≥ 3 zu gering, zum anderen zielt die Frage auf eine allgemeine Meinung zur Telepathologie ab und weniger auf die fallbezogene Zufriedenheit. Dadurch kann es zu einer Verfälschung der Ergebnisse gekommen sein.

4.5.3. Zusammenhang Bildqualität und Zufriedenheit

Es sollte weiterhin ein möglicher Zusammenhang zwischen Bildqualität (Frage 4) und der allgemeinen Zufriedenheit (Frage 1) untersucht werden, da ein direkter Einfluss der Bildqualität auf die Meinungsbildung vermutet wurde. Tatsächlich zeigt sich eine positive Meinungsbeeinflussung durch gute Bildqualität. Andererseits ist es möglich, dass eine allgemein positive Einstellung zur Telepathologie zum Ausdruck kommt und weniger ein Zusammenhang. Die Fallzahlen zur Beurteilung der qualitativ schlechteren Bilder mit der dazugehörigen Meinung sind hier wieder zu gering.

TABELLE 14. ZUSAMMENHANG ZUFRIEDENHEIT - BILDQUALITÄT

Zufriedenheit	1	%	2	%	3	%	4	%	5	%
Bildqualität										
keine Einschränkung der Beurteilbarkeit	30	24,19	6	4,84	2	1,61	0	0,00	0	0,00
kleinere Mängel, Beurteilung möglich	25	20,16	36	29,03	10	8,06	3	2,42	1	0,81
größere Mängel, Beurteilung möglich	1	0,81	3	2,42	4	3,23	1	0,81	0	0,00
größere Mängel, Beurteilung eingeschränkt	1	0,81	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	0,81
Beurteilung nicht möglich	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

4.5.4. Kommentare und Anregungen der Pathologen

Die Befundungsmaske des T.Konsult Pathologie erlaubte zusätzlich das Weiterleiten von Kommentaren in Form von Kritik oder Anregungen.

Zu unserem Bedauern wurde diese Option nur in sehr wenigen Fällen genutzt.

Konstruktiv war der Vorschlag, mehr Informationen über die Patientin/den Patienten im Eingabefeld „klinische Angaben“ zu geben. In der Alltagsnutzung ist das sicher in einem größeren Rahmen möglich als unter den vorgegebenen Studienbedingungen. Das Feld „klinische Angaben“ blieb in dieser Studie bei jedem Fall unausgefüllt, um gleiche Voraussetzungen zu schaffen.

In einem Fall kam der Vorschlag, weitere Übersichtsvergrößerungen anzubieten (1,5 bzw. 2fach). Aus technischen Gründen wurden am Anfang der Studie nur ein kleines Übersichtsbild sowie 5-,10-,20- und 40fache Vergrößerungen zur Auswahl gestellt.

Dieser Aspekt wurde im Verlauf der Studie um eine 1,5- und 2,5fache Vergrößerung ergänzt. Weitere Kommentare bezogen sich auf das diagnostische Prozedere wie beispielsweise der Empfehlung verschiedener Spezialfärbungen, der Hinzuziehung der Immunhistochemie oder weiterer Exzisionsbiopsien bei alleiniger Stanzbiopsie. Diese Anregungen konnten selbstredend nicht als Verbesserungsvorschläge der Benutzeroberfläche des T.Konsult Pathologie oder der technischen Umsetzung gewertet werden, zeigen aber ein praxisnahes Verhalten der Teilnehmer.

5. Diskussion

5.1. Relevanz der Aufgabenstellung

Die Implementierung eines flächendeckenden Brustkrebsscreeningprogrammes in Deutschland zur Senkung der hohen Morbidität und Mortalität⁽¹⁾ erfordert effiziente und logistisch einfache Lösungen. Die Effizienz derartiger Screeningprogramme konnte international gezeigt werden. In Schweden wurde in einem 20jährigen Follow-Up eine 32%ige Reduktion der Brustkrebsmortalität bei Frauen gemessen, die zwischen 40 und 74 Jahren zur Screeningmammographie eingeladen wurden⁽⁶⁷⁾.

Feig et al.⁽⁶⁸⁾ diskutieren mehrere Gründe, die sogar auf eine Unterschätzung der Senkung der Brustkrebsmortalität durch Screeningprogramme schließen lassen. Zum einen würde die Einladung zum Screening nicht durch jede Frau wahrgenommen. Mögliche Frühdiagnosen werden nicht in der Statistik erfasst. Zum anderen bestünden viele Frauen auf eine eigens initiierte Vorsorgeuntersuchung. Die Befunde erscheinen dann ebenfalls nicht in der Statistik.

Der bisherige diagnostische Weg in der Bundesrepublik Deutschland zur Abklärung suspekter Brustbefunde, die in klinischer oder apparativer Untersuchung an Patientinnen aufgefallen waren, lässt sich folgendermaßen zusammenfassen. Von der verdächtigen Läsion wird mithilfe einer Stanz- oder Exzisionsbiopsie Probenmaterial gewonnen, aufbereitet und auf Glasobjektträger gebracht. Diese Objektträger werden von einem ausgewiesenen Spezialisten als dem „Erstbefunder“ beurteilt und anschließend zur Einholung einer Zweitmeinung zu einem Konsiliarpathologen versendet. Dieser Weg ist auch durch die Anlage 9.2. BMV-Ä/EKV vom 01.05.2006 des Brustkrebsscreeningprogrammes vorgesehen⁽⁹⁾.

Es lassen sich einige Nachteile dieses konventionellen Weges zeigen. Auf dem Postweg können die versendeten Objektträger brechen, verloren gehen oder an eine andere Person als den Konsiliarpathologen gelangen. Da die Glasobjektträger nicht zu vervielfältigen und damit als Originale zu betrachten sind, kann es zu Verzögerungen in der Diagnosestellung kommen. Die ursprünglichen Gewebeblöcke müssen dann erneut aufbereitet und geschnitten werden. Die Verzögerung hat im schlimmsten Fall therapeutische Konsequenzen. Betrachtet man diesen Fall aus Patientinnensicht, so bedeutet er eine zusätzliche seelische Belastung, die vermeidbar wäre.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit einer alternativen Lösung, der Whole-Slide-Images Telepathologie (WSI-TP). Die Daten der ursprünglichen Glasobjektträger werden nach dem Scanvorgang auf einem großen Server gespeichert und sind jederzeit verfügbar. Sie

erleiden keinen Qualitätsverlust durch Verblässen oder Schäden am Material. Trotz zunächst hoher Anschaffungskosten für die WSI-Scangeräte in der Größenordnung von etwa 100'000 Euro könnte sich die WPI-TP besonders für große Institute lohnen, welche die Scangeräte auch für andere Subspezialisierungen innerhalb der Pathologie nutzen, d.h. die Geräte in die tägliche Arbeitsroutine für die verschiedensten Anwendungsbereiche integrieren können. Der Berufsverband deutscher Pathologen konnte in den letzten Jahren erreichen, dass telepathologische Leistungen bei den zuständigen Krankenkassen entsprechend abrechenbar geworden sind, damit wird die Anschaffung dieser Spezialgeräte unter Umständen durchaus rentabel. Studien zur Kosteneffektivität sollten in Zukunft durchgeführt werden; zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie waren telepathologische Leistungen nicht vergütet. Die sehr guten Ergebnisse zur diagnostischen Sicherheit dieser Studie versuchen in ihrer Gesamtaussage die Rolle der konventionellen Lichtmikroskopie nicht zu ersetzen, sondern eine moderne und zukunftsweisende Alternative im Zusammenhang mit dem bundesweiten Mammographiescreeningprogramm bieten.

5.2. Studienbedingungen

Die folgenden Fehlerquellen müssen in der Diskussion berücksichtigt werden.

1. **Technische Voraussetzungen:** Es wurden keine Kriterien für die technische Ausstattung der Pathologen festgelegt, da ein Gesamtbild bundesweiter Pathologieinstitute verschiedener Größenordnung entstehen sollte. Unterschiedliche Ausgangsvoraussetzungen wie Geschwindigkeit der Internetverbindung, Größe des Arbeitsspeichers und Bildschirmgröße sind Faktoren, die in dieser Studie nicht untersucht wurden, aber gegebenenfalls einen Einfluss auf die Bearbeitungszeit und die Zufriedenheit der Pathologen mit der Telepathologie haben.

2. **Bearbeitungszeit in Tagen:** Nach der Zuweisung der Fälle an den Konsiliarpathologen verstrich eine unterschiedlich lange Zeit bis zur Diagnosestellung. Diese Zeit wurde in den Ergebnissen nicht berücksichtigt, da es durch technische Schwierigkeiten mit dem TKS-BV-Server zu zeitlichen Verzögerungen kam, die zu Verzerrungen in der Angabe der Bearbeitungszeit geführt hätte. Auf den Server konnte an einigen Tagen nicht zugegriffen werden, damit konnten die Konsiliarpathologen die WSI zu den ihnen zugewiesenen Fällen nicht öffnen. Dieser Fehler bezieht sich auf die Angabe in Tagen. Die Bearbeitungszeit in Minuten wurde vom jeweils mit versendeten Fragebogen erfasst.

3. **Neuzuweisung von Fällen:** Wurde ein Fall in angemessener Zeit nicht beantwortet, bestand von Seiten der Studienleitung die Möglichkeit der Neuzuweisung eines Falles an

einen anderen Konsiliarpathologen. Diese Option kam gelegentlich zur Anwendung, so dass sich insgesamt die Fallanzahl pro teilnehmenden Pathologen verschob und nicht die ursprünglich geplante Situation widerspiegelt. So wurde ein Mittelwert von 3,92 zugewiesenen Fällen pro Pathologen und ein Median von 3,00 ermittelt. Einzelne Pathologen beantworteten demzufolge deutlich mehr Fälle als andere. Dies spiegelt nicht eine ungleichmäßige Verteilung wieder (Fallzuweisung erfolgte über eine Zufallsfunktion), sondern eine unterschiedliche Bereitschaft der Pathologen zur Bearbeitung der zugewiesenen Fälle innerhalb der Studie.

4. Unterschiede in der Qualität der Glasobjektträger: Es gab eine nachweislich stark schwankende Qualität der an die Studienleitung gesendeten und anschließend gescannten Glasobjektträger. In einigen Fällen konnte durch Entfernung wasserdichter Markierungen auf der Oberfläche der Glasobjektträger die Qualität für den Scanprozess gebessert werden, in anderen Fällen zeigten sich Luft- oder Fremdmaterialeinschlüsse sowie Beschädigungen des Trägergläschens, die konsekutiv auch die Bildqualität der WSI negativ beeinflussten.

5. Internetbrowser: Während des Studienablaufs wurden auf Seiten der Pathologen gelegentlich Schwierigkeiten mit der Handhabung der Software angegeben. Die erforderliche Software beschränkte sich auf einen handelsüblichen Internetbrowser (Internet Explorer Version 5.0, Netscape Navigator Version 6.0). Die Verwendung des Netscape Navigators Version 4.7. erwies sich als ungeeignet.

6. Daten der konventionellen Telepathologie: Die Studie stützt sich retrospektiv in der Gegenüberstellung der konventionellen Telepathologie mit der WSI-Telepathologie auf erhobene Daten der Vorstudie⁽³⁸⁾, die andere Studienbedingungen aufwies. Diese Studie arbeitete mit digitalisierten Einzelbildern von Glasobjektträgern des gleichen Patientenkollektivs, d.h. für die vorliegende Studie wurden keine vollständig neuen Fälle verwendet. Zur Vermeidung der Wiedererkennung wurden Fälle, die ein teilnehmender Pathologe bereits aus der Vorstudie kannte, ein weiteres Mal mit Hilfe einer Zufallsfunktion an einen anderen Pathologen versendet.

7. Klinisches Follow-Up: Die in der Studie verwendeten und diskutierten Fälle wurden nicht in einem klinischen Follow-Up beobachtet. Daher können keine Aussagen zu falsch positiven/falsch negativen Befunden getroffen werden. Die in der Vorstudie und der aktuellen Studie erhobenen Befunde wurden jeweils

5.2.1. Auswahl von Objektträgern

Die Wahl der Objektträger oblag nicht der Studienleitung, da eine möglichst realitätsnahe Zusammenstellung von Fällen erreicht werden sollte. Die teilnehmenden Pathologen sendeten ausgewählte Fälle aus der Routinemammopathologie ein. Der Selektionsbias konnte damit vermieden werden.

5.2.2. Auswahl der Fälle

Es wurden insgesamt 149 Fälle an die Studienleitung gesendet und anschließend gescannt, die ausnahmslos unter Vermeidung des Selektionsbias in die Studie eingeschleust wurden.

5.2.3. Auswahl der Scanner

Die Zuordnung der Fälle auf die zur Verfügung gestandenen drei Scanner erfolgte nach Posteingang der Glasobjektträger. Im Vorfeld hätte eine Gleichverteilung der Fälle nach Schwierigkeitsgrad und Patientenkollektiv erfolgen können um ein ausgeglichenes Verhältnis zwischen den drei Scannern zu erreichen. Dies wäre allerdings nicht im Sinne der Fragestellung gewesen, die eine weitgehend gerätunabhängige Beurteilung des T.Konsult Pathologie/WSI-Telepathologie zum Ziel hatte.

5.3. Integration der WSI-Telepathologie in das Brustkrebsscreeningprogramm

5.3.1. Allgemeine Anforderungen

Eine ausreichend schnelle Internetverbindung (mindestens ISDN), ein handelsüblicher Monitor sowie Standardarbeitsspeicher werden für eine telepathologische Befundung vorausgesetzt. Der Konsultationsservice sollte jederzeit von einem PC-Arbeitsplatz erreichbar sein und dient in erster Linie dem Austausch von Informationen.

Ein logistisches Problem stellt der Transport der Biopsien zu den telepathologisch tätigen Instituten dar, die vom zertifizierten Mammographen oder chirurgisch entnommen wurden. Das Bayerische Mammographiescreeningprogramm⁽⁴⁾ beauftragt Logistikunternehmen mit dem Transport der Mammographieaufnahmen vom erstbefundenen Mammographen zum zweiten, um die Kosten effizient zu reduzieren. Diese Strategie wäre durchaus auf den Transport der Biopsien anwendbar.

Der Konsiliarpathologe sollte über genügend diagnostische Erfahrung auf dem Gebiet der Mammopathologie verfügen und die Erfordernisse nach den Europäischen Richtlinien erfüllen⁽³⁾.

5.3.2. Spezielle Anforderungen an den T.Konsult Pathologie

Bereits im Jahr 2000 wurde von der UICC ein telepathologischer Konsultationsservice mit Sitz an der Charité Berlin implementiert. Dieser Service (UICC-TPCC) arbeitet als kostenloser Vermittler zwischen ca. 60 internationalen Experten verschiedener Spezialisierungen innerhalb der Pathologie, übernimmt aber nicht die Rolle eines eigenen Konsiliars⁽⁶⁵⁾.

Die Struktur des T.Konsult Pathologie ist dem UICC-TPCC ähnlich und steht den Nutzern bisher kostenlos zu Verfügung. Bei einer Integration in das bundesweite Brustkrebsscreeningprogramm stellt sich die Frage nach der Finanzierbarkeit bzw. nach den Zugangsbedingungen für die Pathologen. Bisher war kein schriftlicher Nachweis zur beruflichen Tätigkeit als Pathologe notwendig, was zur Sicherstellung diagnostischer Sicherheit und Wahrung rechtlicher Rahmenbedingungen geändert werden müsste. Zur Finanzierung lässt sich sagen dass telepathologische Leistungen mittlerweile gegenüber den Krankenkassen abrechenbar sind, zu Studienbeginn war dies noch nicht möglich. Das Brustkrebsscreeningprogramm sieht die Befundung der bioptierten Läsion von mehr als einem Pathologen und bei diagnostischen Differenzen zusätzlich von dem programmverantwortlichen Arzt vor. Renshaw et al. (2006) konnten in einer Studie zeigen, dass die Prozentzahl differenter Diagnosen bei der Konsultation von mehr als einem Pathologen sinkt⁽⁶⁶⁾. Daher sollte auch ein Telepathologischer Konsultationsservice die Option der Hinzuziehung eines weiteren Pathologen ermöglichen. Diese Option ist bereits im T.Konsult Pathologie enthalten.

5.4. Der Telepathologische Konsultationsservice T.Konsult - Beispiel eines Workflows

Im Falle einer Integration in das Brustkrebsscreeningprogramm kommunizieren der anfordernde Pathologe, der Administrator des T.Konsult Pathologie sowie der Konsiliar. Das Prinzip der WSI-Telepathologie gründet sich auf das Einscannen kompletter Glasobjektträger. Zwei logistische Varianten sind grundsätzlich denkbar.

a) Das Einscannen der Objektträger, Konvertieren der Daten sowie Erstellen des Falles wird vom anfordernden Pathologen selbst übernommen. Voraussetzung ist die Einrichtung eines telepathologischen Arbeitsplatzes im anfordernden Institut zur Arbeitszeitoptimierung sollte der Scanner dabei von einer technischen Hilfskraft übernommen werden. Die handelsüblichen WSI-Scanner können beispielsweise am Ende eines Arbeitstages mit Glasobjektträgern

gefüllt werden, die dann bis zum nächsten Morgen gescannt und die Daten konvertiert werden.

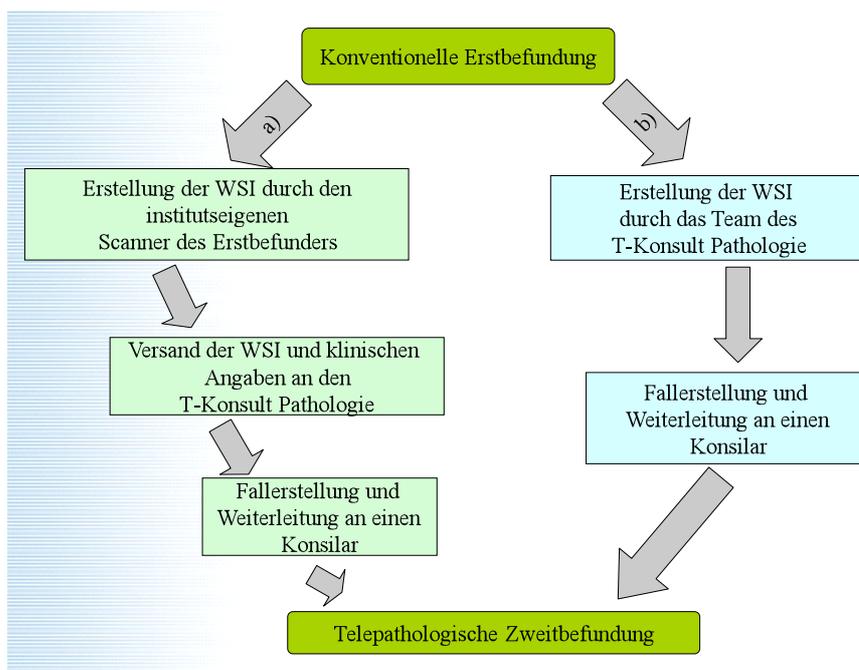
Der Fall wird dann an den T.Konsult Pathologie versendet, der dann einem Konsiliar der entsprechenden Screeningeinheit den Fall zuweist und die Antwort dem anfordernden Pathologen übermittelt.

Dieser Weg eignet sich besonders bei einer breiten Nutzung der WSI-Telepathologie durch das Institut, um die Anschaffungskosten decken zu können. Realistisch betrachtet wird in naher Zukunft nicht jedes Institut einen dem technischen Fortschritt angepassten WSI-Arbeitsplatz umsetzen können. Daher wird dieser Weg nicht für alle Institute realisierbar sein.

b) Die erforderlichen Arbeiten werden vom Team des T.Konsult Pathologie kostendeckend übernommen. Der anfordernde Pathologe sendet dafür die Objektträger mit dem diagnostischen Material sowie klinische Angaben per Post an die WSI-Arbeitsgruppe. Dieser Weg ist besonders für Institute geeignet, die nur wenige Fälle in das Screeningprogramm einspeisen und für die sich die Anschaffung eines WSI-Scanners nicht lohnen würde.

Die Erträge fließen zum einen der Arbeitsgruppe des Konsultationservice zu, zum anderen dienen sie der ständigen technischen Aufrüstung. Somit könnten alle bundesweiten Screeningeinheiten gleichzeitig profitieren.

ABBILDUNG 23. FLUSSDIAGRAMM ARBEITSABLAUF WSI-TELEPATHOLOGIE



5.4.1. Diskussion differenter Diagnosen in der Studie

In den folgenden Kapiteln soll diskutiert werden, aus welchen Gründen es zu Abweichungen bezüglich der Diagnosen gekommen sein könnte. In einem ersten Schritt werden die Diagnosen der konventionellen Erstbefundung mit der WSI-TP verglichen (Kapitel 5.4.1.1.), anschließend werden die Ergebnisse der Vorstudie zur konventionellen, mit digitalisierten Einzelbildern Telepathologie mit den korrespondierenden Fällen der WSI-TP in Beziehung gesetzt (Kapitel 5.4.1.2.).

5.4.1.1. Konventionelle Erstbefundung und WSI-Telepathologie

In dieser Gruppe zeigten sich insgesamt 8 differente Diagnosen bezüglich der B-Klassifikation des Mammakarzinoms.

Teilt man die Fälle nach der B-Klassifikation der konventionellen Erstbefundung ein, so wurden von der B1-Gruppe ein Fall als B2 und ein Fall als B5 eingestuft (je 12,5%), von der B2-Gruppe zwei Fälle als B1 (25%) und zwei Fälle als B5 (25%), von der B3-Gruppe ein Fall als B2 (12,5%) sowie aus der B4-Gruppe ein Fall als B5 (12,5%).

In folgendem sollen die Fälle genauer untersucht werden, die in der Realität eine Therapierelevanz für die Therapie des Brustkrebses hätten. Dies betrifft die Fälle, die in der konventionellen Erstdiagnose als benigne und in der WSI-Telepathologie als maligne eingestuft wurden.

Auffällig war ein Fall der B2-Gruppe, der von der WSI-Telepathologie als B5 eingestuft wurde. Sowohl die konventionelle Erstbefundung und Zweitbefundung als auch die konventionelle Telepathologie wies die Läsion sicher als B2 aus. Es zeigte sich, dass ein vermeidbarer Fehler in der Zuordnung der WSI zum entsprechenden Fall unterlaufen war. Im zweiten Fall der Höherstufung von B2 in B5 wurden vom Konsiliar weiterführende immunhistochemische Untersuchungen empfohlen. Dies trifft auch für die Einstufung einer B1-Läsion in eine B5-Läsion zu. Hier sind klassische Fehldiagnosen aufgrund z.B. eines unterschiedlichen Erfahrungshintergrundes zu diskutieren.

In einem Fall erfolgte eine Rückstufung einer als B3 klassifizierten Läsion, definitionsgemäß mit einem erhöhten Malignomrisiko behaftet und weiterer Diagnostik sowie multidisziplinärer präoperativer Konsile bedürftig, in eine B2 definierte Läsion. In praxi gilt die Diagnostik einer B2-Läsion als abgeschlossen, wenn das Ergebnis im Einklang mit der Radiologie steht.

Das Ergebnis der WSI-Telepathologie hätte in diesem Fall eine Therapierelevanz.

Bei Durchsicht der weiteren Diagnosen der Vorstudie fiel auf, dass dieser Fall bereits diagnostische Schwierigkeiten verursacht hatte.

TABELLE 15. DIAGNOSTISCHE SCHWIERIGKEITEN EINES FALLES: B3 VERSUS B2

Konventioneller Erstbefund	Konventioneller Zweitbefund	Konventionelle Telepathologie	WSI-Telepathologie
B3, nicht genauer klassifiziert	B4, Verdacht auf lobuläres Karzinom	Unzureichendes Material	B2, mastopathische Fibrose.

Diese Falldarstellung zeigt, dass die WSI-Telepathologie zur Herausarbeitung besonders kontrovers diskutierter Diagnosen geeignet ist und wo es die WSI-TP ermöglicht, diese schwierigen Fälle an eine prinzipiell unbegrenzte Zahl weiterer Experten zu verweisen. Weiterhin ist der Schluss möglich, dass es trotz mehrfacher Expertenkonsultation Fälle gibt, die einer Konsensdiskussion im Sinne der Anforderungen des Brustkrebscreeningprogrammes bedürfen.

Ein Fall aus der B4-Gruppe, der als B5-Läsion gedeutet wurde, bereitete bereits in der Vorstudie erhebliche diagnostische Schwierigkeiten und führte in der konventionellen Telepathologie zu der Aussage, dass eine telepathologische Diagnose nicht möglich sei. Die WSI-Telepathologie klassifizierte diesen Fall mit B5 und wies die Läsion als invasiv-duktales Karzinom aus. Einschränkend wurde zur Sicherung der Diagnose noch weiterführende Immunhistochemiefärbungen empfohlen.

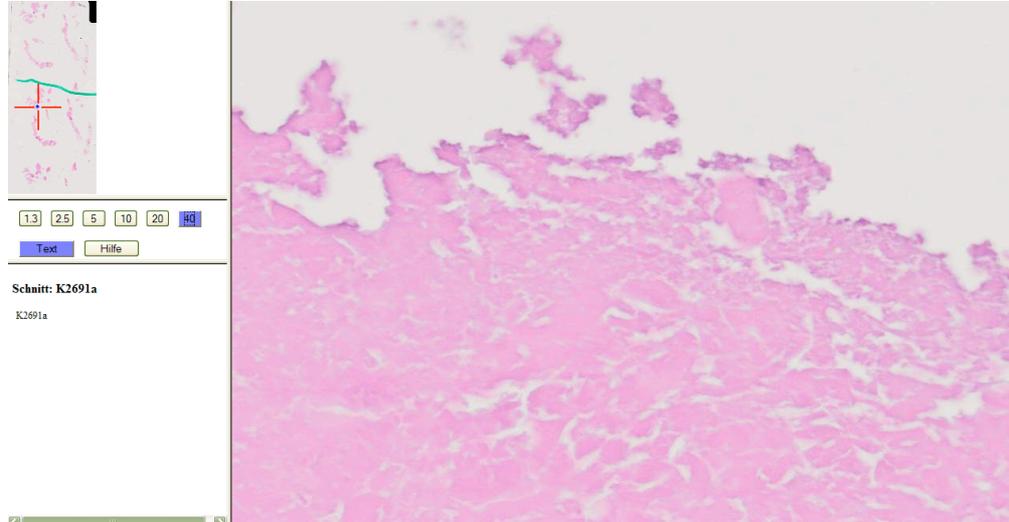
TABELLE 16. DIAGNOSTISCHE SCHWIERIGKEITEN EINES FALLES: B4 VERSUS B5

Konventioneller Erstbefund	Konventioneller Zweitbefund	Konventionelle Telepathologie	WSI-Telepathologie
B 4 Intraduktale Neoplasie	B5 Intracystisches Karzinom	Keine Telepathologische Diagnose möglich	B5 Invasiv duktales Karzinom. Zur Sicherung Immunhistochemie empfohlen.

Bei erneuter Betrachtung im T.Konsult Pathologie zeigte sich eine schwache Färbung des feingeweblichen Materials sowie unscharfe, streifige Bereiche, die eine mögliche Erklärung für die diagnostischen Schwierigkeiten dieses Falles liefern.

Der folgende Screenshot soll die Qualitätsmängel verdeutlichen. Dabei ist zu beachten, dass die Originalqualität des Objektträgers minderwertig anzusehen ist. Die Qualitätsmängel entstanden also nicht durch den Scanvorgang bzw. die Bildprozessierung.

ABBILDUNG 24. SCREENSHOT EINES QUALITATIV MINDERWERTIGEN WSI



Die B4-Einteilung würde eine Therapie untersagen und eine weitere diagnostische Abklärung erfordern, während die B5-Einteilung einen Therapiebeginn vorschreibt.

Hier zeigen sich die Grenzen der Telepathologie, wenn die technischen Methoden keine qualitativ hochwertigen Bilder hervorbringen können. Dabei reicht es aus, wenn der Gewebekblock nicht dünn genug geschnitten wurde und das Präparat folglich zu dick für die Scanebenen der Geräte ist und Unschärfe resultiert. Digital ist es bisher nicht möglich, nach dem Scanvorgang andere Focusebenen zu wählen, wie es am konventionellen Lichtmikroskop bis zu einem gewissen Grad mit der Mikrometerschraube möglich ist.

5.4.1.2. Konventionelle Telepathologie und WSI-Telepathologie

Bei einer Übereinstimmungsrate bezüglich der B-Klassifikation von 94,33% ergaben sich acht differente Diagnosen. Dabei wurde in der konventionell telepathologischen Befundung ein Fall als B1, in der WSI als B2 eingestuft (12,5%). Dieser Befund hätte keine therapeutische Konsequenz und soll daher nicht methodisch diskutiert werden.

Drei Fälle (37,5%), die in der konventionellen Telepathologie als B2 gesehen wurden, erhielten in der WSI-Telepathologie die sicher maligne B5-Klassifikation.

Darin ist der bereits erwähnt Fall enthalten, bei dem es zu einer Fehlzuordnung eines WSI zu einem Fall kam. Weiterhin erhielt ein Fall in der WSI-Telepathologie eine B5-Klassifikation,

der in den vorliegenden konventionellen Erst- und Zweitbefunden sowie der konventionellen Telepathologie als B2 eingestuft wurde. Dieser Fall wäre auf einer interdisziplinären Fallbesprechung in Zusammenschau mit der Radiologie sicher zu diskutieren.

In drei Fällen (37,5%) war eine konventionelle telepathologische Befunderhebung aufgrund unzureichenden Materials nicht möglich, die WSI-Telepathologie stuft diese Fälle zweimal als B5 und einmal als B2 ein. Hier zeigt sich die Überlegenheit der WSI-Methode im Visualisieren des gesamten Objektträgers ohne versehentliches Weglassen diagnostisch relevanter Regionen.

Ein weiterer Fall (12,5%) wurde von der konventionellen Telepathologie als B3 eingestuft, während die WSI-Pathologie keine sichere Zuordnung vornehmen konnte. Eine mögliche Ursache ist die diagnostische Unerfahrenheit des Konsiliariums. Diese diagnostische Unsicherheit könnte in praxi Zusatzuntersuchungen nach sich ziehen, dies war im Rahmen der Studie nicht möglich.

5.4.1.3. Zusammenfassung- Antworten auf die Fragen der Aufgabenstellung

An dieser Stelle soll auf die in der Aufgabenstellung gestellten Fragen kurze zusammenfassende Antworten gegeben werden.

1. Wie ist die diagnostische Sicherheit der WSI-Telepathologie verglichen mit der konventionellen lichtmikroskopischen Befundung im Bereich der Mammopathologie?

Bei den 147 eingeschlossenen Fällen zeigte sich eine Sensitivität von 97,92% und eine Spezifität von 94,12% der WSI-Telepathologie bezüglich der Unterscheidung benigne oder maligne Läsion. Eine Übereinstimmung in der B-Klassifikation konnte in 94,56% der Fälle erreicht werden, während eine zusätzliche Übereinstimmung der Subtypisierung der Läsion bei 89,8% getroffen wurde.

2. Inwieweit unterscheiden bzw. gleichen sich die Ergebnisse der WSI-Telepathologie und der konventionellen, digitalkameraunterstützten Telepathologie?

Die eingeschlossenen Fälle der Vorstudie⁽³⁸⁾ zeigten eine Sensitivität von 98,9% und eine Spezifität von 100% und so zunächst etwas bessere Ergebnisse als die der vorliegenden Studie. Trotzdem beurteilen 74,4% der Pathologen die WSI-TP als besser. Mit den WSI ist eine Navigation durch den gesamten gescannten Objektträger möglich, auf mühsame Auswahl der Einzelbilder und deren digitale Aufnahme kann verzichtet werden.

3. Wie ist die Zufriedenheit der teilnehmenden Pathologen mit der WSI-TP, auch im Vergleich mit der konventionellen Telepathologie? Gibt es positive oder negative Einflussfaktoren, die in Zukunft besser berücksichtigt bzw. verbessert werden können?

Insgesamt zeigten sich die Teilnehmer sehr zufrieden, 82,26% beurteilen die Telepathologie mit „gut“ oder „sehr gut“. Eine Verbesserung zur konventionellen TP sehen 74,4% der Befragten. Die Bildqualität kann punktuell in Zukunft noch verbessert werden, obwohl die Auflösung der WSI in der Bewertung schon sehr gute Ergebnisse zeigte. 98,39% waren zur Beurteilung 91,13% dieser Slides waren sogar guter oder sehr guter Qualität. Die Zurückweisung eines WSI wegen zu schlechter Bildqualität kam nicht vor. Kapitel 5.6. beinhaltet Verbesserungsvorschläge allgemein für die Telepathologie und für die Befundungsplattform T.Konsult Pathologie, die in ihrer Gesamtheit durchaus zur Erhöhung der Akzeptanz der Telepathologie beitragen können.

4. Wie viel Zeit wird zur Stellung der Zweitdiagnose benötigt? Ist diese Zeit von bestimmten Einflussgrößen abhängig?

In der Studie benötigten 85,48 % der Teilnehmer weniger als zehn Minuten für die vollständige Bearbeitung des zugewiesenen Falles. Allen war die Erstdiagnose bekannt. Die Slideanzahl pro Fall (1-5) zeigte keinen messbaren negativen Einfluss auf die Befundungsdauer, genauso wenig wie die Bildqualität der fertigen WSI.

5.5. Verbesserungsvorschläge für den T.Konsult Pathologie

Der T.Konsult Pathologie ist ein telepathologischer Konsultationsservice, dessen hohe diagnostische Sicherheit und Effizienz bisher an zwei Studien gezeigt werden konnte. Die flächendeckende Etablierung der Telepathologie scheiterte bisher an verschiedenen Punkten, die in Zukunft problemorientiert angegangen werden müssen.

Die Akzeptanz der Telepathologie mit den sich ständig verbessernden Methoden kann außerdem durch flächendeckende Informationen sowie Fortbildungsveranstaltungen und Work-Shops, z.B. im Rahmen von Fachkongressen gesteigert werden.

Morgan et al. ⁽²¹⁾ weisen dabei auf einen sehr wichtigen Punkt hin. Die Akzeptanz der Telepathologie kann signifikant gesteigert werden, wenn die Navigation innerhalb des digitalisierten Bildes lückenlos erfolgen kann, d.h. wenn der konsultierende Pathologe alle Punkte des Objektträgers zur Sicherung seiner Diagnose einsehen kann. Zur Umsetzung dieses Kritikpunktes bedarf es weiterer technischer Verbesserungen zur Vermeidung unscharf abgebildeter Teile des Objektträgers.

Eine Umsetzung der WSI-TP im Brustkrebscreeningprogramm ist nur durch eine bundesweite Einigung auf ein Standardformat und Prozedere möglich. Dazu sollte die Software für eine schnellere Navigation verbessert werden, ein standardisierter Zusatzbogen mit klinischen Angaben verpflichtend an die Bildinformation angegliedert werden. Die Teilnehmer sollten über eine schnelle Internetverbindung verfügen können sowie gerätetechnische Mindestanforderungen erfüllen.

Viele bundesweit arbeitenden Experten in den verschiedenen Subspezialisierungen innerhalb der Telepathologie sind ursprünglich aus dem Ausland gekommen. Es empfiehlt sich daher, den Konsultationsservice auch in einer kompletten englischen Version anzubieten, um der weltweiten Wissenschaftssprache gerecht zu werden.

Eines der wichtigsten anzugehenden Probleme stellt die Standardisierung dar. Jeder Pathologe muss in der Lage sein, digitale WSI von jedem beliebigen Institut auf seinem PC durch ein standardisiertes Dateiformat öffnen zu können.

Eine ungarische Arbeitsgruppe um Vari S et al. ⁽⁴⁹⁾ stellte ein erfolgreiches Telepathologienetzwerk vor, das mit dem bereits in der Teleradiologie etablierten DICOM-Format arbeitet ⁽⁷⁶⁾ und in der konsiliarischen Befundung von Paraffinschnitten, Gefrierschnitten und Ausstrichpräparaten arbeitet. Eine Umsetzung dieser Art könnte durchaus auch bundesweit in Betracht gezogen werden, besonders innerhalb des Screeningprogramms, in dem eine weitläufige Vernetzung unterschiedlich ausgestatteter Institute und Praxen umzusetzen wäre.

Im zeitlichen Verlauf der Studie traten einige organisatorisch bedingte Verzögerungen auf. Die Gründe waren zum einen technisch bedingt (der T.Konsult Server war zwischenzeitlich ausgefallen und die Fälle waren nicht aufrufbar), zum anderen durch die Pathologen selbst (Urlaub, Krankheit, Eintritt ins Rentenalter, Motivationsverlust). Daher wäre eine automatisierte Erinnerungsmeldung vom T.Konsult Pathologie in regelmäßigen zum Beispiel zweitägigen Abständen durchaus sinnvoll.

Sollte aus den oben genannten Gründen eine Weiterleitung der Fälle für eine zeitlich effiziente Diagnosestellung erforderlich sein, erfolgt dies durch Auswahl eines neuen Pathologen. Bisher erschien die Meldung „Full work load“, wenn der betreffende Pathologe fünf Fälle in der Warteschleife hatte. An dieser Stelle wäre die Einführung einer Kommunikationsmöglichkeit für den verhinderten Pathologen denkbar, der mit Hilfe einer Auswahlfunktion den Grund seines Nichtbeantwortens angeben könnte. Innerhalb dieser

Auswahlfunktion sollte ein Zeitraum angegeben werden, in dem der Pathologe seine voraussichtliche Nichtverfügbarkeit angeben kann. Dies wäre für die Auswahl des Konsiliarpathologen sowie die zeitliche Effizienz des Diagnoseprozesses enorm hilfreich. Während der Studie erhielt die Studienleitung den Hinweis eines Pathologen, dass weitere Übersichtsvergrößerungen hilfreich wären.

5.6. Zukunftsausblick

Die Studienergebnisse beziehen sich nur auf einen Teilbereich der Telepathologie bzw. der Telemedizin insgesamt. Wie Studien der letzten Zeit zeigten, ist die Telepathologie auch in anderen Fachspezialisierungen der Pathologie mittlerweile hoch angesehen und lieferte ähnlich hohe Übereinstimmungsraten in der telepathologischen Zweitbefundung^(13,23,24,33,34). Es wurden telepathologische Konsultationsservices international getestet und für geeignet und effizient befunden^(15,16,17,18,19).

Die Probleme ähneln sich dabei meist: der Kostenfaktor, technische Schwierigkeiten und fehlende Standardisierung verhindern im Moment die Implementierung der Telepathologie, obwohl sie vor allem international Vorzüge bei der Expertenkonsultation⁽³⁹⁾ bietet.

Zur Beurteilung der Häufigkeit falsch positiver und falsch negativer Diagnosen sollten Studien durchgeführt werden, die das klinische Follow-Up nach telepathologischer Befundung innerhalb des Screeningprogramms untersuchen. So könnte nach Einflussfaktoren, personell oder technisch gefahndet werden, die dann in Zukunft Berücksichtigung finden würden.

Es sollten Studien zur Ermittlung der Kosteneffizienz der Benutzung der WSI-Telepathologie für Institute verschiedener Größenordnung erfolgen, um den tatsächlichen Nutzen gegenüber der konventionellen Zweitbefundung langfristig zu zeigen.

Auch wenn der Berufsverband eine Finanzierung telepathologischer Leistungen durch die Krankenkassen bereits erreicht hat, wird die Umsetzung telepathologischer Systeme in der Routine erst durch Studien zur Kosteneffizienz diskutiert werden können und so außerhalb Universitätskliniken und großer Zentren möglich werden.

Durch die Anwendung in vielen Teilbereichen der Pathologie, in Lehre und Forschung sowie durch Fort- und Weiterbildungen bzw. weitreichenden Informationen kann und sollte die Akzeptanz und das Interesse gesteigert werden.

Zusammenfassend ist die Telepathologie, hier besonders die WSI-Telepathologie, als eine moderne, schnelle und sichere Alternative zur konventionellen Befundung mit dem Lichtmikroskop zu sehen.

6. Zusammenfassung

ZIELSTELLUNG:

Der Brustkrebs stand im Jahre 2002 an erster Stelle der bösartigen Neubildungen bei der Frau. Für eine Senkung der hohen Morbidität und Mortalität wurde ein bundesdeutsches Screeningprogramm initiiert, welches sich an Frauen zwischen 50 und 69 Jahren richtet und einen Anspruch auf eine Mammographie im 24-monatigen Abstand beinhaltet. Wird eine suspektae Läsion diagnostiziert und erfolgt eine Biopsie, so wird diese zur histopathologischen Abklärung an zwei Pathologen weitergeleitet. Bisher erfolgte der Versand des Biopsiematerials auf konventionellen Glasobjektträgern per Postweg. Die vorliegende Studie untersucht einen alternativen Weg.

Der Begriff „Telepathologie“ beschreibt die Möglichkeit, via Internet digitalisierte Objektträger autorisierten Nutzern zugänglich zu machen. Der Berufsverband Deutscher Pathologen e.V. stellte 2005 den T.Konsult Pathologie als eine an den UICC-TPCC (Union internationale contre le cancer/Telepathology-Consultation-Center) angelehnte, kostenlose Kommunikationsplattform zur Verfügung. Die diagnostische Sicherheit und Effizienz des T.Konsult Pathologie wurde in dieser Studie anhand von 149 Fällen der Routinediagnostik der Mammopathologie aus 35 deutschen Pathologieinstituten getestet.

METHODEN

Die Studie wurde im November 2005 begonnen und endete im Januar 2007. Es wurden retrospektive Daten einer Vorstudie, die die diagnostische Sicherheit des T-Konsult Pathologie mit digitalisierten Einzelausschnitten untersuchte, und prospektive Daten der seit November 2005 begonnenen Studie verwendet.

Der T-Konsult Pathologie ist eine internetbasierte Kommunikationsplattform (Internet Information Center als Webserver, SQL-Server als Datenbank) und für autorisierte Nutzer zugreifbar. Zur Bewertung der diagnostischen Sicherheit und Effizienz wurde mit drei verschiedenen Scannern (MIRAX Zeiss, Hamamatsu, Olympus Slide) gearbeitet.

Der Studienleitung von den teilnehmenden Pathologen zugesandten 247 Objektträger wurden vollständig gescannt, zu WSI (whole slide images) konvertiert und im T-Konsult Pathologie zu 149 Fällen zusammengefügt. Die Fälle wurden nach Posteingang auf die Scanner verteilt (50 Fälle Mirax Zeiss, 50 Fälle Hamamatsu, 49 Fälle Olympus Slide).

Es wurden je Fall Angaben des erstbefundenden Pathologen zum Alter der Patientin, Lokalisation und Tumorschlüssel und B-Klassifikation der Läsion gemacht.

Die Fälle wurden über eine Zufallsfunktion jeweils einem Konsiliarpathologen zugeteilt. Jeder Teilnehmer erhielt pro Fall zusätzlich einen Fragebogen zur Bewertung der Telepathologie und der Bildqualität sowie zur benötigten Zeit für einen Befund. Der Fragebogen sowie die Übereinstimmung der Diagnosen wurden ausgewertet und die Sensitivität und Spezifität der Methode berechnet.

ERGEBNISSE

Von 149 Fällen waren zum Zeitpunkt des Studienabschlusses 147 beurteilt und 124 beantwortete Fragebögen lagen vor.

Es zeigte sich eine diagnostische Übereinstimmung von konventionellem Erstbefund zu telepathologischen Zweitbefund (Nutzung von WSI) von 94,56% bezüglich der B-Klassifikation. Berücksichtigt man eine Subtypisierung der Tumorentität, so ergab sich eine Übereinstimmung von 89,8%. Nimmt man die konventionelle Erstdiagnose als richtig an, errechnet sich eine Sensitivität der WSI-Telepathologie von 97,92% und eine Spezifität von 94,12%.

Die Auswertung des Fragebogens zeigte, dass 82,26% der Teilnehmer die WSI-Telepathologie als „gut“ bis „sehr gut“ einschätzen. Im Vergleich zur konventionellen Telepathologie, die mit digitalisierten Ausschnitten von Glasobjektträgern arbeitet, empfinden 74,4% die WSI-Telepathologie als vorteilhafter.

Die Mehrzahl der Teilnehmer (85,45%) gab eine Bearbeitungszeit unter zehn Minuten pro Fall an. Insgesamt 91,13% der WSI-Slides wurden bezüglich der Bildqualität mit „keine Mängel“ oder „geringe Mängel“ beurteilt.

DISKUSSION

Mit dem T-Konsult Pathologie liegt eine diagnostisch sichere Alternative zur Erstellung von Diagnosen innerhalb pathologischer Routinediagnostik neben der konventionellen Befunderstellung mit dem Lichtmikroskop vor. Die diagnostische Sicherheit wird vor allem durch die Möglichkeit gewährleistet, die vollständige Bildinformation von Glasobjektträgern zu digitalisieren und abrufbar zu machen. Bisher war es in der konventionellen Telepathologie mit Hilfe von Digitalkameras nur möglich, einzelne Bildausschnitte zu einem Fall zusammenzufügen.

Die Weiterentwicklung innerhalb künftiger Studien sollte sich auf die Erstellung standardisierter Bildformate konzentrieren, um die telepathologische Befundung in weiten

Teilbereichen der Pathologie zu implementierbar zu machen und um die Nutzerfreundlichkeit zu erhöhen.

7. Literatur

1. www.krebsgesellschaft.de Zugriff 20.04.2008
2. *Bonk U, Gohla G, Sauer U, et al.* Große Übereinstimmung. Ergebnisse des ersten Mammographie-Screening-Projekts in Bremen aus histopathologischer Sicht. Deutsches Ärzteblatt online 2005; 2:1-7
3. Quality assurance guidelines for pathology in mammography screening, Epidemiological guidelines for quality assurance in breast cancer screening in European quality assurance in mammography screening 3rd edition, Office for official publications of the European Communities.2001:15–66.
4. www.kvb.de/servlet/PB/show/1003464/Mammographiescreening_Studienprotokoll_20040309.pdf Zugriff 12.03.2006
5. *Weinstein RS.* Prospects for telepathology. HUM PATHOL 1986;17:433-434
6. *Nordrum I, Engum B, Rinde E, et al.* Remote frozen section service: A telepathology project in northern Norway. HUM PATHOL 1991;22:514-518,
7. *Dunn BE, Almagro UA, Choi H, et al.* Dynamic-robotic telepathology: Department of Veterans Affairs feasibility study. HUM PATHOL 1997;28:8-12
8. *Weinstein RS, Descour MR, Liang C, et al.* Telepathology Overview: From concept to implementation. Hum Pathol 2001;32:1283-1299
9. <http://www.kbv.de/qs/Mammographie-Screening.html> Zugriff 21.05.2007
10. <http://www.kbv.de/themen/print/9293.html> Zugriff 21.05.2007
11. *Saeger K, Schlüns K, Hamann K, et al.* Digitale Virtuelle Mikroskopie als modernes Kommunikationsmedium in der Pathologie. In: Jäckel A (Hrsg) Telemedizinführer Deutschland 2006 7. Ausgabe. Minerva, Darmstadt, S 104-108
12. *Salmhofer W, Hofmann- Wellenhof R, Rieger-Engenbogen K, et al.* Wound teleconsultation in Patients with Chronic leg ulcer. Dermatology 2005;210:211–217
13. *Fisher SI, Nandeskar MA, Williams BH, et al.* Telehaematopathology in a Clinical Consultive Practise. Hum Pathol 2001;32:1327-1333
14. *Yamashiro K, Kawamura N, Matsubayashi S, et al.* Telecytology in Hokkaido Island, Japan. Results of primary telecytodiagnosis of routine cases. Cytopathology 2004; 15: 221–227
15. *Halliday BE, Bhattacharyya AK, Graham AR, et al.* Diagnostic accuracy of an international static imaging telepathology consultation service. HUM PATHOL 1997;28:17-21

16. *Williams BH, Mullick FG, Butler HT, et al.* Clinical evaluation of an international static image-based telepathology service. *HUM PATHOL* 2001;32:1309-1317
17. *Dietel M, Nguyen-Dobinsky T, Hufnagl P.* The UICC Telepathology Consultation Center: A global approach to improving consultation for pathologists in cancer diagnosis. *Cancer* 2000; 89:187-191
18. *Beltrami CA, Della Mea V.* Second opinion consultation through the Internet. A three years experience. *Adv Clin Pathol* 1998;2:146-148
19. *Kayser K, Fritz P, Drlicek M, et al.* Expert consultation by use of telepathology—The Heidelberg experiences. *Anal Cell Pathol* 1995;9:53-60
20. *Winokur TS, McClellan S, Siegal GP, et al.* A Prospective Trial of Telepathology for Intraoperative Consultation (Frozen Sections). *HUM PATHOL* 2000;31:781-785.
21. *Morgan MB, Tannenbaum M, Smoller BC.* Telepathology in the Diagnosis of Routine Dermatopathologic Entities. *Arch Dermatol* 2003;139:637-640.
22. *Modai I, Jabarin M, Kurs R, et al.* Cost Effectiveness, Safety, and Satisfaction with Video Telepsychiatry versus Face-to-Face Care in Ambulatory Settings. *Telemedicine and e-health* 2006,12:515-520
23. *Leinweber B, Massone C, Kodama K, et al.* Teledermatopathology: A Controlled Study About Diagnostic Validity and Technical Requirements for Digital Transmission. *Am J Dermatopathol* 2006;28:413–416
24. *Molnar B, Berczi L, Diczhazy C, et al.* Digital slide and virtual microscopy based routine and telepathology evaluation of routine gastrointestinal biopsy specimens. *J. Clin. Pathol.* 2003;56:433-438
25. *Burthem J, Brereton M, Ardern J, et al.* The use of digital ‘virtual slides’ in the quality assessment of haematological morphology: results of a pilot exercise involving UK NEQAS(H) participants. *British Journal of Haematology* 2005;130:293-296
26. *Lundin M, Lundin J, Helin H.* A digital atlas of breast histopathology: an application of web based virtual microscopy. *J Clin Pathol* 2004;57:1288-1291
27. *Szymas SJ, Wolf G, Papierz W.* Online Internet-Based Robotic Telepathology in the Diagnosis of Neuro-oncology Cases: A Teleneuropathology Feasibility Study. *HUM PATHOL* 2000;32:1304-1308.
28. *Niemeyer P, Delling G, Werner M, et al.* Telekommunikation und Telepathologie in der orthopädischen Onkologie *Orthopäde* 2003;32:949–954.

29. *Kumar RK, Freeman B, Velan GM, et al.* Integrating Histology and Histopathology Teaching in Practical Classes Using Virtual Slides. *Anat Rec (Part B:New Anat)* 2006;289B:128–133
30. *Teodorovic I, et al.* *TuBaFrost 6*. Virtual microscopy in virtual tumour banking, *Eur J Cancer* 2006 doi:10.1016/j.ejca.2006.04.033
31. *Nordrum I, Isaksen V, Arvola L, et al.* Breast carcinoma diagnosed by Telepathology. *Journal of Telemedicine and Telecare* 1997; 3:172–173
32. *Massone C, Soyer HP, Lozzi GP.* Feasibility and diagnostic agreement in teledermatopathology using a virtual slide system. *Human Pathology* 2007; 38:546-554
33. *Joel F, Leong WM, Graham AK et al.* Clinical Trial of Telepathology As an Alternative Modality in Breast Histopathology Quality Assurance. *Telemedicine Journal and e-Health* 2000;6:373-377
34. *Hitchcock CL, Hitchcock LE.* Three Years of Experience with Routine Use of Telepathology in Assessment of Excisional and Aspirate Biopsies of Breast Lesions. *Croat Med J* 2005;46(3):449-457
35. *Blake CA, Lavoie HA, Millette CF.* Teaching Medical Histology at the University of South Carolina School of Medicine: Transition to Virtual Slides and Virtual Microscopes. *The Anatomical Record (Part B: New Anat.)* 275B:196–206, 2003
36. *Tucker JH, Busch C, Spatz A, et al.* An experimental inter-expert telepathology network using static imaging. *J Clin Pathol* 2001;54:752-757
37. *Dee RF, Lehman JM, Consoerd BA.* Implementation of Virtual Microscope Slides in the Annual Pathobiology of Cancer Workshop Laboratory. *HUM PATHOL* 2003;34:430-436.
38. *Schrader T, Hufnagl P, Schlake W, et al.* Studie zur Effektivität der Telekonsultation: Der Telekonsultationsservice des Berufsverbandes der Deutschen Pathologen im Rahmen des Mamma-Screening-Programms. *Verh Dtsch Ges Path* 2005;89:211-218.
39. *Mireskandari M, Kayser G, Hufnagl P et al.* Teleconsultation in diagnostic pathology: experience from Iran and Germany with the use of two European telepathology servers. *Journal of Telemedicine and Telecare* 2004;10:99-103.
40. *Nordrum I, Eide TJ.* Remote frozen section service in Norway. *Arch Anat Cytol Pathol* 1995;43:253-256
41. *Brauchli K, Banach L, Dalquen P, et al.* Telemedizin weltweit mit einem offenen

- und verteilten Telemedizinssystem Schweizerische Ärztezeitung / Bulletin des
médecins suisses / Bollettino dei medici svizzeri 2003;84:1688-1694
42. Schulz KD, et al (Hsg.) (2003) Stufe-3-Leitlinie Brustkrebsfrüherkennung in
Deutschland, München, Wien, New York: Zuckschwerdt Verlag.
 43. <http://pathoweb.charite.de/UICC-TPCC/default.asp> Zugriff 21.05.2007
 44. <http://tkb-bv.charite.de> Zugriff 21.05.2007
 45. Aas IH. Changes in the job situation due to telemedicine. Journal of Telemedicine and
Telecare 2002;8:41-47
 46. Brauchli K, Oberli H, Hurwitz N, et al. Diagnostic telepathology: long-term experience
of a single institution. Virchows Arch 2004;444:403–409
 47. [http://www.path.uiowa.edu/virtual slidebox](http://www.path.uiowa.edu/virtual_slidebox) Zugriff 19.04.2008
 48. Riley RS, Ben-Ezra JM, Massey D, et al. Digital Photography: A Primer for
Pathologists. Journal of Clinical Laboratory Analysis 2004;18:91-128
 49. Vari S, Cserneky M, Kadar A, et al. Development of Present and Future of
Telepathology in Hungary Pathology Oncology Research 2005; 11(3):174–177
 50. <http://www.charite.de/elearning/projekte/elwis.htm> Zugriff 19.04.2008
 51. Kreienberg R et al. Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms der
Frau. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2004
 52. <http://www.bv-pathologie.de> Zugriff 19.04.2008
 53. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlamtl2006/fr-icd.htm>
Zugriff 19.04.2008
 54. <http://www.pathology.at/b-klassifikation.htm> Zugriff 19. 04.2008
 55. <http://www.zeiss.de/miraxscan> Zugriff 19. 04.2008
 56. <http://www.hamamatsu.com> Zugriff 19. 04.2008
 57. http://www.olympus.de/microscopy/22__slide.htm Zugriff 19. 04.2008
 58. <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online> Zugriff 19. 04.2008
 59. www.senologie.org/leitlinien.html S3-Leitlinie Zugriff 19. 04.2008
 60. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of
histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-
up. Histopathology 1991;19:403-410;
 61. Decker T, Ruhnke M, Schneider W.: Standardized pathologic examination of breast
excision specimen. Relevance within an interdisciplinary practise protocol for quality
management of breast saving therapy. Pathologie 1997;18:53-59,

62. World Health Organisation classification of tumours. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Fattaneh PD, Tavassoli A, eds. Lyon: IARC Press, 2003
63. <http://www.vmscope.de/> Zugriff 19.04.2008
64. https://vm.charite.de/sll/slide_link_list/index.asp Zugriff 21.05.2007
65. *Gardziella S, Hufnagl P, Bodo M, et al.* Das UICC-Telepathologie-Konsultationszentrum. *Pathologie* 2001; 22:228-290
66. *Renshaw AA, Gould EW.* Measuring the Value of Review of Pathology Material by a Second Pathologist. *Am J Clin Pathol* 2006; 125:737-739
67. *Tabar L, Vitak B, Chen H-H, et al.* The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up. *Radiol Clin North (Platzhalter1)Am.* 2000;38:625-651
68. *Feig SA.* Effect of Service Screening Mammography on Population Mortality from Breast Carcinoma. *Cancer* 2002;95(3):451-457
69. *Petushi S, Garcia FU, Haber MH, et al.* Large-scale computations on histology images reveal grade-differentiating parameters for breast cancer. *BMC Medical Imaging* 2006, 6:14
70. <http://www.cancerscreening.nhs.uk/breastscreen/publications/qa-08.html> Zugriff 19.04.2008
71. <http://medical.nema.org/> Zugriff 19.04.2008
72. http://www.roentgenpraxis.de/new_htm/service_teleradiologie.html Zugriff 21.05.2007
73. <http://www.radiologie-lmu.de/patienteninformationen/das-kompetenznetzwerk-teleradiologie-am-kli.html> Zugriff 19.04.2008
74. <http://www.jpeg.org/index.html?langsel=de> Zugriff 19.04.2008
75. <http://www.webmicroscope/breastatlas> Zugriff 21.05.2007
76. <http://dicom.nema.org> Zugriff 19.04.2008
77. <http://www.pathology.at/b-klassifikation.htm> Zugriff 19.04.2008

8. Anhang

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNG	DEFINITION	KAPITEL
BMS	Bayrisches Mammographie-Screening-Programm	1.1.1.
CPU	Central processing unit	3.4.1.
GB	Gigabyte	3.4.1.
GHz	Gigahertz	3.4.1.
ICD	International Classification of Diseases	3.3.1.1.
JPEG	Joint Photographic Expert Groups.	1.2.5.
MB	Megabyte	3.4.1.
NEQAS	National Quality Assurance Schem	1.2.6.
PC	Personal Computer	3.4.1.
SLL	Slide Link List	3.3.2.
SQL	Structured query language	3.4.1.
T.Konsult Pathologie	Telepathologischer Konsultationsservice	1.2.4. ff.
TB	Terrabyte	3.4.1.
TPCC	Telepathology Consultation Center	1.2.3.
TuBaFrost	European Human Frozen Tumor Tissue Bank	1.2.3.
UICC	Union internationale contre le cancer	1.2.3.
VMScope	Virtual Microscope	3.3.1.1.
WSI	Whole slide images.	1.1.1. ff.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1. ANWENDUNGSBEREICHE DER TELEMEDIZIN	15
ABBILDUNG 2: SYNOPSIS DER VOR- UND NACHTEILE	17
ABBILDUNG 3. ABLAUFDIAGRAMM TELEPATHOLOGIE.....	20
ABBILDUNG 4. STARTSEITE T.KONSULT PATHOLOGIE.....	28
ABBILDUNG 5. SCREENSHOT EINGABEMASKE.....	32
ABBILDUNG 6. VERGRÖßERUNGSSTUFE 1,3FACH	33
ABBILDUNG 7. VERGRÖßERUNGSSTUFE 2,5FACH	33
ABBILDUNG 8. VERGRÖßERUNGSSTUFE 5FACH.....	34
ABBILDUNG 9. VERGRÖßERUNGSSTUFE 10FACH	34
ABBILDUNG 10. VERGRÖßERUNGSSTUFE 20FACH.....	35
ABBILDUNG 11.VERGRÖßERUNGSSTUFE 40FACH.....	35
ABBILDUNG 12. FRAGEBOGEN AN DIE PATHOLOGEN	36
ABBILDUNG 13. ALTERSVERTEILUNG DES GESAMTKOLLEKTIVS	39
ABBILDUNG 14. DIAGNOSENSPEKTRUM NACH DER B-KLASSIFIKATION (N=149)	39
ABBILDUNG 15. VERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS AUF DIE SCANNER NACH DER B- KLASSIFIKATION IN PROZENT	40
ABBILDUNG 16. VIERFELDERTAFEL 1	42
ABBILDUNG 17. VIERFELDERTAFEL 2	43
ABBILDUNG 18. ANTWORTEN AUF FRAGE 1	46
ABBILDUNG 19. ANTWORTEN AUF FRAGE 2	47
ABBILDUNG 20. ANTWORTEN AUF FRAGE 3	48
ABBILDUNG 21. ANTWORTEN AUF FRAGE 4	50
ABBILDUNG 22. ZUSAMMENHANG BEARBEITUNGSDAUER-BILDQUALITÄT	51
ABBILDUNG 23. FLUSSDIAGRAMM ARBEITSABLAUF WSI-TELEPATHOLOGIE.....	59
ABBILDUNG 24. SCREENSHOT EINES QUALITATIV MINDERWERTIGEN WSI	62

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1:ÜBERSICHT DER TECHNISCHEN ENTWICKLUNG VERSCHIEDENER TELEPATHOLOGIESYSTEME (WEINSTEIN ET AL. 2001).....	11
TABELLE 2. DIE B-KLASSIFIKATION ⁽⁵⁴⁾	30
TABELLE 3. QUADRANTENANGABE NACH ICD-10 WHO 2006 ⁽⁵³⁾	30
TABELLE 4. MORPHOLOGISCHE KLASSIFIKATION NACH AFIP (ROSEN U. OBERMANN 1992)/WHO ICD-10	31
TABELLE 5. ZUSAMMENSETZUNG DER FÄLLE	38
TABELLE 6. AUSWERTUNG KONVENTIONELLE ERSTDIAGNOSE – STDIAATHOLOGIE.....	41
TABELLE 7. AUFLISTUNG KONTROVERSER DIAGNOSEN KONVENTIONELLE ERSTDIAGNOSE – WSI-PATHOLOGIE.....	41
TABELLE 8. VERGLEICH BEFUNDKONSTELLATION: KONVENTIONELLE TELEPATHOLOGIE (1.BEFUND)– WSI-TELEPATHOLOGIE (2.BEFUND).....	43
TABELLE 10. ERGEBNISSE DES FRAGEBOGENS AN DIE PATHOLOGEN.....	45
TABELLE 11. ZUSAMMENHANG SLIDEANZAHL- IEARBEITUNGSDAUER	49
TABELLE 12. ZUSAMMENHANG BILDQUALITÄT - BEARBEITUNGSDAUER.....	51
TABELLE13. ZUSAMMENHANG SLIDEANZAHL - ZUFRIEDENHEIT	52
TABELLE 14. ZUSAMMENHANG ZUFRIEDENHEIT - BILDQUALITÄT	52
TABELLE 15. DIAGNOSTISCHE SCHWIERIGKEITEN EINES FALLES: B3 VERSUS B2	61
TABELLE 16. DIAGNOSTISCHE SCHWIERIGKEITEN EINES FALLES: B4 VERSUS B5	61

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass die eingereichte Dissertationsschrift mit dem Thema

Die diagnostische Sicherheit und Effizienz der WSI-Telepathologie anhand des
Telepathologischen Konsultationsservices T.Konsult Pathologie im Rahmen
des Brustkrebsscreeningprogrammes

von mir selbst und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Auf die Veröffentlichung eines Lebenslaufes wird aus Datenschutzgründen verzichtet.

Berlin, den 19.08.2008

Ann-Kathrin Mager