

Beiträge und Analysen

Gesundheitswesen

aktuell 2020

herausgegeben von Uwe Repschläger,
Claudia Schulte und Nicole Osterkamp

Peter Hufnagl

Digitalisierung in der Medizin, E-Health, Künstliche Intelligenz – das Forschungsprojekt EMPAIA –
Ecosystem for Pathology Diagnostics with AI Assistance, Seite 144–158

doi: 10.30433/GWA2020-144

Peter Hufnagl

Digitalisierung in der Medizin, E-Health, Künstliche Intelligenz – das Forschungsprojekt EMPAIA – Ecosystem for Pathology Diagnostics with AI Assistance

In den nächsten zehn Jahren werden die Methoden der KI rasant alle Bereiche der Medizin und des Gesundheitswesens durchdringen. Für den Einsatz von Verfahren der bildbasierten medizinischen Diagnostik werden dabei revolutionäre Veränderungen erwartet. Unter dieser Perspektive etabliert das Forschungsprojekt EMPAIA ein Ökosystem für bildbasierte medizinische Diagnostik unter Nutzung von Methoden der Künstlichen Intelligenz (KI) auf dem Gebiet der Pathologie. Es wird gezeigt, welche aktuell bestehenden Hindernisse bei der Anwendung von KI (nicht nur in der Pathologie, sondern auch in vielen diagnostischen Disziplinen) bestehen und wie eine breite Anwendung von KI in vielen Bereichen moderner Medizin und Patientenversorgung entwickelt werden kann.

KI als konsequenter Schritt einer digitalen Zukunft in der Pathologie

KI-Bildanalyseverfahren werden sich zu grundlegenden Werkzeugen für Ärzte entwickeln – national wie international. Ohne KI werden die medizinischen Qualitätsstandards infolge von Fachkräftemangel und steigenden Patienten- und Fallzahlen nicht länger zu halten sein. KI kann Aufgaben erfüllen, die über die Entlastung der Ärzte von Routineaufgaben weit hinausgehen, und ganz neue diagnostische Ansätze ermöglichen. In Großbritannien bildet eine nationale KI-Strategie schon heute einen Schwerpunkt in der diagnostischen Medizin. EMPAIA etabliert ein Ökosystem für bildbasierte medizinische Diagnostik unter Nutzung von Methoden der KI auf dem Gebiet der Pathologie in Deutschland. Unter einem digitalen Ökosystem versteht man heutzutage in der Regel eine internetbasierte Plattform mit einem zentralen Betreiber auf Basis mindestens einer technischen Plattform und den Regeln der Plattform-Ökonomie. Diese ermöglicht eine Zusammenarbeit von gleichberechtigten, unabhängigen Partnern über Unternehmensgrenzen hinweg. Im Vergleich zu Netzwerken entsteht die Innovation beziehungsweise die Alleinstellung nicht bei den einzelnen Unternehmen, sondern in kooperierender Konkurrenz (englisch Coopetition) innerhalb des Ökosystems.

Das Projekt EMPAIA wird gefördert vom Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi). Es ist eines von 16 KI-Projekten, die den KI-Innovationswettbewerb des BMWi 2019 gewonnen haben und mit insgesamt 200 Millionen Euro gefördert werden. Unter diesen Großprojekten, deren Schwerpunkte viele volkswirtschaftliche Bereiche abdecken, ist EMPAIA eins von dreien, die dem Bereich „Medizin und Gesundheit“ zuzuordnen sind. Die Förderung des BMWi ist auf drei Jahre angelegt. Die im Rahmen des Projekts entwickelten Lösungen werden sukzessive ab 2021 zunächst in den Referenzzentren erprobt, zu denen niedergelassene Ärzte, Pathologielabore, Krankenhausgruppen, universitäre Pathologien sowie internationale Referenzzentren gehören. Danach ist mit einer flächendeckenden Umsetzung durch die beteiligten Industriepartner zu rechnen (siehe www.empaia.org).

Auch wenn sich das Forschungsprojekt EMPAIA auf die digitale Pathologie konzentriert, ist die Verfahrensweise auf die gesamte bildgebende Medizin anwendbar. Aus dieser Perspektive kann die Pathologie als eine Art Referenzfall für die Entwicklung der digitalen Medizin in Deutschland angesehen werden. Die Pathologie-Diagnostik gehört zu den wichtigsten diagnostischen Disziplinen der Präzisionsmedizin und ist als „Mutter der Medizin“ die Grundlage der zielgerichteten Krebstherapie. Nach der Einführung der Molekularpathologie in den Nullerjahren und der gerade laufenden Digitalisierung der mikroskopischen Diagnostik mithilfe der virtuellen Mikroskopie wird mit der Nutzung von Methoden der KI die dritte revolutionäre Umwälzung in der Pathologie erwartet. Die Anwendungen von KI in der Forschung haben sich in den letzten Jahren dramatisch schnell entwickelt.

Die Pathologie-Diagnostik erfolgt an Gewebeproben, die in der Regel in Form von Biopsien dem Patienten entnommen werden (etwa bei einer Darmspiegelung), oder an Operationsmaterial. Diese Proben werden vom Pathologen zunächst makroskopisch beurteilt, was mit dem bloßen Auge geschieht. Die entscheidende Diagnostik erfolgt an in Paraffinwachs eingebetteten Gewebeschnitten unter dem Mikroskop, um Veränderungen von Gewebe- und Zellstrukturen entsprechenden Krankheitsbildern zuordnen zu können. Durch die Digitalisierung der Schnitte mit einem Präparatescanner kann die Pathologie-Diagnostik an hochauflösenden Computerbildschirmen erfolgen und mit

einem Computer ausgewertet werden. Einmal eingescannte und digitalisierte Gewebeproben können im Fachkreis schnell und beliebig häufig geteilt werden. Innerhalb kürzester Zeit können Diagnosen und Analyseergebnisse ausgetauscht werden.

Tabelle 1: Gesamtzahl der Fälle mit Pathologie-Diagnostik pro Jahr

Region	Fälle
Deutschland	10 Millionen
USA	50 Millionen
weltweit	350 Millionen

Quelle: World Cancer Research Fund und WHO; eigene Darstellung

Die Arbeitsmenge pro Arzt steigt nicht nur in der Pathologie oder Radiologie, die Anforderungen nehmen auch in anderen medizinischen Disziplinen rasant zu. Dies gilt für die Diagnostik genauso wie für die Therapie. Die Folgen: Das Fachpersonal wird künftig nicht ausreichen, und bereits heute gibt es Ungleichgewichte in der Versorgung (Robboy et al. 2013).

In Deutschland etwa befinden sich gut 50 Prozent der Pathologen in der Altersgruppe 50 bis 65 Jahre. Die Alterung der Bevölkerung lässt den Befundungsmarkt stetig wachsen. Gleichzeitig wächst die Komplexität der Diagnostikleistung pro Fall infolge der Präzisionsmedizin und des medizinischen Fortschritts insbesondere in der Molekularpathologie. Der demografische Wandel und damit die Alterung der Bevölkerung in vielen Ländern der Erde stellt hohe Anforderungen an die Diagnostik und medizinische Befunderhebung. Immer mehr Diagnosen müssen in immer kürzerer Zeit immer gültiger und zuverlässiger vorliegen, um Krankheiten schneller und erfolgreicher therapieren zu können, damit aus wissenschaftlichem Fortschritt auch gesundheitlicher Nutzen für die Patienten werden kann.

Internationale Entwicklungen und Initiativen in anderen Ländern

Computerunterstützte Bildanalyseverfahren in Verbindung mit KI werden sich zu grundlegenden Werkzeugen für Ärzte entwickeln. In Großbritannien beispielsweise bildet eine nationale KI-Strategie schon heute einen Schwerpunkt in der diagnostischen Medizin. Die medizinische Fachdisziplin der Pathologie stößt eine derartige

Entwicklung an. Neben der klassischen Befundung mikroskopischer Bilder stützt sich die Diagnostik zunehmend auch auf komplexe molekulare Informationen, die etwa aus dem Tumorgenom (Präzisionsmedizin) oder dem Epigenom gewonnen werden und eine personalisierte Behandlung ermöglichen. Den Stand der Digitalisierung am Beispiel der Pathologie zeigen Hufnagl et al. in einer Bestandsaufnahme (Hufnagl, Dietel und Klauschen 2018).

Verschiedene europäische Länder haben innerhalb des letzten Jahres Förderinitiativen für die Nutzung von KI in der Pathologie gestartet: Die britischen Exzellenzcluster Northern Pathology Imaging Collaborative (NPIC), Pathology Image Data Lake for Analytics, Knowledge and Education (PathLake) und Industrial Centre for AI Research in Digital Diagnostics (iCAIRD) erhalten jeweils etwa zehn Millionen Pfund über drei Jahre aus dem UK Industrial Strategy Challenge Fund. In Schweden wird die Analytic Imaging Diagnostics Arena (AIDA) mit elf Millionen Kronen gefördert (AIDA Analytic imaging). Diese Cluster haben vor allem den Aufbau moderner digitaler Diagnostikinfrastruktur in Kliniken sowie die Erstellung von Datensätzen (siehe im Folgenden) zum Ziel. Universitäten koordinieren diese Cluster (siehe oben), Großunternehmen wie Philips und Leica dominieren jedoch die Durchführung und haben begünstigten Zugriff auf Projektergebnisse und Projektdurchführung.

Die Entwicklung von KI-Systemen erfordert große Mengen an Beispiel- beziehungsweise Anwendungsdaten. Dies gilt insbesondere für den Einsatz in der Medizin, wo Gewebe- und Zellstrukturen je nach Patient und Krankheitsverlauf stark variieren können. Oftmals fehlen genau diese (großen) Datensätze, da sowohl Datenerzeuger als auch Ärzte und Institute für Pathologie keinen kommerziellen Anreiz für die Erstellung und die Weitergabe haben. Aktuell gibt es mehrere Initiativen, um große Fall-Datenbanken aufzubauen und so die medizinische Forschung zu unterstützen, darunter die US-amerikanischen Initiativen The Cancer Genome Atlas (TCGA), The Cancer Imaging Archive und das neue Imaging Data Commons sowie die europäischen Initiativen PIE (NL), iCaird (UK), NPIC (UK), PathLake (UK) und AIDA (SE). Diese Fall-Datenbanken dienen vor allem wissenschaftlichen Zwecken. Für die Entwicklung kommerzieller KI-Lösungen, bei denen Robustheit im Vordergrund steht, sind sie oft nicht ausreichend.

Was kann die KI zukünftig in der Pathologie erreichen?

KI-Methoden wie Deep Learning bilden den neuen State of the Art der Bilderkennung (Goodfellow et al. 2016; Krizhevsky et al. 2012). Industriell werden sie beim autonomen Fahren, bei der Gesichtserkennung bis hin zum E-Commerce eingesetzt. Statt fest kodierte Regeln eines menschlichen Experten vorzugeben, lernt ein Deep-Learning-System statistische Muster aus Beispieldaten. In der Medizin hat sich großes wissenschaftliches Interesse an Bilderkennung mit Deep Learning entwickelt (Litjens et al. 2017): Damit werden automatisierte visuelle Befundungsleistungen in breitem Maßstab möglich, die mit vorherigen klassischen Methoden nicht zu lösen waren. In der Pathologie liegt das Potenzial beispielsweise in der Erkennung und Klassifikation von Tumorgewebe und -zellen in histologischen Schnitten und zytologischen Abstrichen (Höfener et al. 2018; Sharma et al. 2017; Djuric et al. 2017; Janowczyk et al. 2016; Holzinger et al. 2020). In der Radiologie können etwa Lungenknoten in Computertomografie-Bildern mit KI erkannt werden (Causey et al. 2018).

Die wirtschaftlich breite Nutzung von KI in der alltäglichen Praxis erfordert aber die Erfüllung einer Reihe von Voraussetzungen. Dazu gehören neben der Klärung der rechtlichen Rahmenbedingungen auch Fragen zur Erklärbarkeit der als „Black Box“ wahrgenommenen KI-Systeme. Es kommt entscheidend darauf an, Nutzerinterfaces zu schaffen, die den Pathologen ermöglichen, die Ergebnisse der KI-Anwendungen nachvollziehen und hinterfragen zu können. Gleichzeitig fehlen Standards für die Einbindung von KI-Systemen in die Laborinformationssysteme, und auch die Modalitäten der Abrechnung gegenüber den Krankenkassen sind nicht geklärt. Mit dem EMPAIA-Projekt sollen die folgenden übergeordneten Ziele erreicht werden.

- Ziel 1: Der Aufbau einer Plattform für die Entwicklung, Zertifizierung und den Vertrieb von KI-Anwendungen.
- Ziel 2: Die Etablierung eines Ökosystems aller relevanten Beteiligten, um die Fragen von Standardisierung, Zertifizierung, rechtlichen Rahmenbedingungen, Abrechenbarkeit und KI-Erklärbarkeit gemeinsam in Arbeitsgruppen zu lösen.
- Ziel 3: Die Etablierung von 13 Referenzzentren, in denen die über die EMPAIA-Plattform bereitgestellten Anwendungen in der Praxis eingesetzt werden. Sie umfassen

Pathologien verschiedener Größe und technischer Ausstattung und dienen für Pathologen und Industriepartner gleichermaßen als Referenzlösungen.

- Ziel 4: Fortschritte bei der KI-Erklärbarkeit und deren Umsetzung in Anwendungen, um Pathologen und Klinikern die Black Box der KI zu öffnen.
- Ziel 5: Die Verbreitung von Wissen über KI und deren Nutzung unter Pathologen und Medizinern mit dem Ziel, KI-Anwendungen souverän einsetzen zu können.
- Ziel 6: Mit der Umsetzung der Ziele 1 bis 5 soll die Geschwindigkeit bei der Einführung neuer, KI-basierter Methoden in der Pathologie unter Berücksichtigung aller Aspekte der Qualitätssicherung (Zertifizierung als Medizinprodukt) erhöht werden. Im Ergebnis wird eine genauere und schnellere Diagnostik erwartet, die sich auf die Therapie auswirken wird.

Durch offene, wenn möglich internationale Standards soll zukünftig vielen Teilnehmern die Nutzung der Plattform ermöglicht werden, um einen zunehmend breiteren Einsatz von KI-Anwendungen zu forcieren. Die KI in der digitalen Pathologie kann so für die personalisierte Krebs- und Immuntherapie eine große Bedeutung erlangen. Voraussetzung dafür ist allerdings die Beseitigung aktuell noch bestehender Hindernisse bei der Anwendung von KI in der Pathologie.

Welche Hindernisse bestehen bei der Etablierung von KI in der Pathologie?

Die Hindernisse bestehen zum einen in technischer Hinsicht. Aktuell ist die Verbreitung von KI-Lösungen aufwändig; aufgrund fehlender technischer Standards liegt daher heute noch eine fragmentierte Infrastruktur vor. Von einer breiten Einführung und Anwendung der Techniken und Verfahren kann der Nutzen für die Gesundheitsversorgung jedoch nur profitieren. Die Kommerzialisierung von KI-Lösungen gestaltet sich schwierig infolge mangelnder Standards in Technik und Abrechnung. Daten für die Entwicklung von KI-Anwendungen sind oft nicht verfügbar, oder vor ihrer Nutzung stehen hohe Hürden (Datenschutz, Ethikvotum etc.). Best Practices für Validierung und Zertifizierung fehlen, und der Aufwand dafür ist immens. Mit Blick auf die Berufsgruppe der in der Pathologie tätigen Beschäftigten wurde vielfach befürchtet, dass eine zunehmende Technisierung zu dem Verlust von Arbeitsplätzen führen werde. Die Pathologie wird unter den veränderten Rahmenbedingungen der Digitalisierung jedoch keinesfalls überflüssig,

stattdessen werden neue Werkzeuge entwickelt, mit deren Hilfe Ärzte und das medizinisch-technische Fachpersonal im Rahmen der KI-Automatisierung bei zahlreichen repetitiven und mühsamen Analyseleistungen, die den Routinealltag der Pathologie prägen, wirksam entlastet werden. Gleichzeitig kann KI den Fortschritt treiben und hochkomplexe Muster entdecken, die dem menschlichen Auge entgehen, wie beispielsweise bei Mutationen in Lungenkarzinomen (Coudray et al. 2018) oder bei der Charakterisierung von Tumor infiltrierenden Lymphozyten (Klauschen et al. 2018).

Welche Vorteile entstehen durch das KI-Ökosystem in der Pathologie als konkreter Referenzfall für die Weiterentwicklung der digitalen Medizin?

Plattform-basierte Ökosysteme sind Netzwerke, in denen sich unterschiedliche Beteiligte zusammenschließen, um gemeinsam mehr erreichen zu können. Dafür können Expertise, Daten, Anwendungen, Services und vieles andere mehr in unterschiedlichster Form gemeinsam genutzt und vermarktet werden. Dazu unterhalten sie gemeinsame Schnittstellen. Anwender können auch zum eigenen Vorteil Daten erstellen, bereitstellen oder annotieren. Mit der Nutzung von KI kann mehr Volumen in kürzerer Zeit auf reproduzierbare Weise ausgewertet werden. KI-basierte Bildanalyseverfahren können die Fähigkeiten menschlicher Pathologen imitieren, um digitale Bilder von Gewebeschnitten automatisch auszuwerten. So können sie etwa Gewebeschnitte mit auffälligen Eigenschaften identifizieren oder sehr hohe Anzahlen von markierten Zellen schnell auszählen und daraus diagnostische Parameter berechnen. Darüber hinaus können neuere Algorithmen zunehmend auch hochkomplexe Muster erkennen, die selbst für Experten nicht mehr sichtbar sind. Die KI-unterstützte Auswertung ermöglicht die Bearbeitung von mehr Fällen pro Zeiteinheit. Durch diese Unterstützung der aktiven Pathologen kann dem Mangel an Fachkräften zumindest etwas entgegen gesetzt werden. Weiterhin verbessert die KI-unterstützte Auswertung die Reproduzier- und Quantifizierbarkeit diagnostischer Ergebnisse. Die Diagnose selbst bleibt dabei die vornehmste Aufgabe des Pathologen, der die nun um KI-Anwendungen erweiterten Ergebnisse vor dem klinischen Hintergrund des konkreten Falles bewerten muss. Die Vorteile von KI-Diagnostik kommen besonders zur Geltung, wenn ein KI-Ökosystem für die Entwicklung und Vermarktung medizinischer Lösungen entstehen kann. Ein

derartiges System bildet die Grundlage dafür, die notwendigen und großen Datenmengen auf rechtlich sicherer Grundlage bereitstellen zu können. Hierdurch kann die datengetriebene Forschung Hand in Hand gehen mit der Lösung medizinischer Probleme. Die im EMPAIA-Ökosystem entwickelten algorithmischen Lösungen (Apps) können weltweit eingesetzt werden, weil sie auf internationalen Standards für den Datenaustausch wie etwa DICOM (= Digital Imaging and Communications in Medicine) und HL7 (= Health Level 7) aufsetzen. Die Umsetzung erfolgt zunächst für die Pathologie und kann später auch für andere bildbasierte diagnostische Disziplinen erweitert werden. Dieser Fokus dient der Maximierung der Erfolgswahrscheinlichkeit bei der Entwicklung der Plattform, der Standards und dem klinischen Einsatz der über die Plattform bereitgestellten KI-Anwendungen.

Das System der KI-Anwendungen in der bildbasierten Diagnostik in der Pathologie ist auf die folgenden Schwerpunkte ausgerichtet:

- einen leichteren Zugang für klinische Anwender zu ermöglichen und validierte KI-Apps zu zertifizieren
- direkte Vergleichsmöglichkeiten für KI-Lösungen zu ermöglichen (beispielsweise Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse, Qualität der Ergebnisse, Bedienbarkeit, Integrationstiefe in bestehende Infrastruktur)
- eine effiziente Erstellung, Nutzung, Verwertung von Datensätzen zu erreichen
- offene Schnittstellen (Bilder, Laborinformationssysteme) einzurichten
- umfassende Märkte zu erschließen und proprietäre Insellösungen zu überwinden

Eine besonders große Herausforderung besteht in der KI-Erklärbarkeit. Hier kommt es sowohl darauf an, die berühmte Black Box zu öffnen, als auch darauf, Nutzerinterfaces zu schaffen, die es den Pathologen ermöglichen, die Ergebnisse der KI-Anwendungen nachvollziehen und hinterfragen zu können. Beides ist ausgesprochen anspruchsvoll (Holzinger et al. 2020).

Notwendig ist daher die Entwicklung einer Plattform, die einen KI-Marktplatz, eine Art Börse für Trainingsdaten sowie die Bereitstellung von diversen offenen Schnittstellen

integriert (Abbildung 1). Eine offene Plattform für KI-Lösungen reduziert die Abhängigkeit der Nutzer von proprietären Lösungen und erleichtert Herstellern von KI-basierter diagnostischer Software zeitgleich den Marktzugang und den Zugriff auf Trainingsdaten.

Relevante Trainingsdaten sind in der Regel Teil von Behandlungsdaten. Diese Daten sind unter anderem aus Datenschutzgründen nicht allgemein zugänglich, was es insbesondere kleineren Anbietern erheblich erschwert, ihre KI-Lösungen zu entwickeln, zu validieren, sich am Markt zu behaupten und ihrerseits Innovationen einzubringen. Ferner liegen auch solche Datensätze, die zugänglich sind, nicht immer in einheitlichen Formaten vor, oder es ist schwer, passende Daten für ein bestimmtes Klassifizierungs- oder Erkennungsproblem zu finden, da diese nicht immer maschinenlesbar vorliegen. Notwendig ist daher zum einen ein Repository für medizinische KI-Trainingsdaten und zum anderen ein Marktplatz zum Akquirieren geeigneter Daten, Experten und KI-Verfahren. Auf einer solchen Grundlage können etwa Anbieter von KI-Lösungen gezielt nach Trainingsdaten für ihr Problem suchen und gleichzeitig auch nach Experten, um bestehende Rohdaten korrekt annotieren oder die Ergebnisse ihrer Algorithmen validieren zu lassen.

Anbieter suchen den Markteintritt mit KI-basierten Softwarelösungen für die Pathologie. Darunter sind etablierte Hersteller wie Philips (NL) und Visiopharm (DK), die sich bisher auf Lösungen mit klassischer Bildverarbeitung konzentrierten und ihr Angebot Richtung KI erweitern möchten; Softwareanbieter für Cloud-Bildverwaltung und -analyse wie Indica Labs (US), TRIBVN Healthcare (FR) und Aiforia (FI); kleine Unternehmen und Start-ups wie MindPeak (DE), Algnostics (DE) und HS-Analysis (DE) mit Spezialisierung auf KI-Bildverarbeitung. Kein Anbieter kann dabei bisher alle Anwendungsfälle abdecken. Erste webbasierte Verzeichnisse von KI-Lösungen für die bildbasierte Medizin wie Modelhub.ai und Apeer von Zeiss sind auf Forschung ausgerichtet, weder qualitätsgesichert noch ohne Expertenwissen nutzbar und bieten keine Kommerzialisierungsmöglichkeit für unabhängige KI-Anbieter.

Online-Marktplätze für kommerzielle KI-Lösungen existieren nicht. Dadurch haben Nutzer keine Möglichkeit, auf einfache Weise verschiedene Lösungen zu suchen und zu vergleichen. Für eine Nutzung in der klinischen Routine müssen KI-Anbieter ihre Lösung mit proprietären Interfaces in Pathologieinformationssysteme einbinden, die den gesamten Workflow abbilden. Dies kann mittels Cloud Services umgesetzt werden wie etwa bei den Softwaresystemen von Sectra (SE), Proscia (US) oder Smart in Media (DE). Alternativ können KI-Lösungen als On-Premise-Services integriert werden wie bei Cytomine (BE). Dies erfordert größeren Aufwand, bietet dafür Vorteile hinsichtlich der Effizienz und Sicherheit beim Datenaustausch. KI-Anbieter bieten individuelle Nutzungsmodelle mit individuellen Vertragsbedingungen an.

Für Anwender (beispielsweise Pathologen und Fachärzte in Universitäten, Instituten, Kliniken, Laboren oder Diagnostikunternehmen) sind Vergleich und Nutzung von Lösungen verschiedener Hersteller aufwändig. Umgekehrt müssen KI-Anbieter eine Vielzahl proprietärer Schnittstellen für ihre Lösungen implementieren, um eine ausreichend große Kundengruppe zu erreichen. Dies macht die Entwicklung neuer Produkte teuer und langwierig und schränkt die Auswahl an klinisch nutzbaren KI-Lösungen ein.

KI-Bildererkennung mit Deep Learning erfordert eine große Menge an Beispieldaten (Abbildung 1). Dies gilt insbesondere für den Einsatz in der Medizin, wo Gewebe- und Zellstrukturen je nach Patient und Krankheitsverlauf stark variieren. KI-Entwickler erhalten nur schwer Zugang zu den notwendigen großen Datensätzen (siehe oben). Potenzielle Datenerzeuger wie Pathologen, Institute und Labore haben derzeit aber auch keinen kommerziellen Anreiz für die Erstellung und Weitergabe von Daten. Die existierenden öffentlichen Datensätze sind in der Regel nur für wissenschaftliche Zwecke, nicht aber für robuste Produktentwicklungen ausreichend. Das wird aktuell am Beispiel der Corona-Pandemie deutlich: Mögliche Impfstoffe liegen vor, Tests und wissenschaftliche Studien werden durchgeführt. Eine Zulassung stellt jedoch gänzlich andere Anforderungen.

Abbildung 1: Gesamtübersicht über das EMPAIA-Ökosystem



KI-Verbreitung: EMPAIA entwickelt eine neutrale Plattform, die sich nicht an einzelne Unternehmen bindet, sondern sich allen Marktteilnehmern öffnet und von öffentlichen Einrichtungen unterstützt wird.

Zertifizierung: Der hohe Validierungsaufwand für die Zertifizierung ist ein Haupthindernis in der klinischen Etablierung von KI-Lösungen. Fehlende Validierungsdatensätze erfordern kosten- und zeitaufwändige klinische Studien und sind für viele Firmen nicht erreichbar.

Datenbereitstellung: KI-Bilderkennung mit Deep Learning erfordert ausreichend große Trainingsdatensätze. Große Referenzdatensätze sind die Voraussetzung für die Entwicklung und Validierung von KI-Lösungen.

Quelle: Darstellung aus dem Förderantrag des EMPAIA-Konsortiums

In der EU fallen KI-Lösungen für die Pathologie als Medizinprodukte in die Kategorie In-vitro-Diagnostik (IVD). Für den Einsatz in der Routinediagnostik ist entweder eine In-House-Validierung im Labor notwendig, die mit hohem Aufwand verbunden und entsprechend unattraktiv ist, oder die Zertifizierung nach der IVD-Device-Regulation der EU (IVDR). Für die IVDR-Zertifizierung sind umfangreiche Referenzdatensätze erforderlich, um den klinischen Nutzen zu validieren. Die wenigen BildanalySELösungen, die IVD-zertifiziert sind, wie etwa NuclearQuant (3DHitech 2019) und VDS-Ki67 (Visiopharm 2014), basieren auf klassischer Bildverarbeitung. Ein besonderer Aspekt von KI-Systemen ist die Option des kontinuierlichen Weiterlernens, was etwa anhand von Korrekturen von Ärzten möglich ist. Hier müssen allerdings noch die Grundlagen für die IVDR gelegt werden.

Fehlende Validierungsdatensätze erfordern kosten- und zeitaufwändige klinische Studien und sind für viele Firmen wirtschaftlich nicht realisierbar. Bislang kommt es zu Informationsverlusten, weil beispielsweise existierende Datensätze inkompatibel sind. Nach einer Umfrage vom Bitkom-Verband und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sind insbesondere für Start-ups die regulatorischen Herausforderungen eine große Hürde (Hagen und Lauer 2018).

KI und die zukünftige Bedeutung für die Patientenversorgung

Das Forschungsprojekt EMPAIA wird die Pathologie-Diagnostik schneller, digitaler und „intelligenter“ machen. Mit dem Einsatz von KI in der Pathologie werden künftig mehr Analysen möglich sein als mit den bisherigen Datensystemen. Befunde können so in Zukunft schneller und auf höherem Qualitätsniveau zur Verfügung gestellt werden. Durch den Einsatz von KI-Anwendungen werden zudem Ergebnisse möglich, die mit dem „unbewaffneten“ Auge des Pathologen nicht möglich sind.

Neben der klassischen Arbeit am Mikroskop stützt sich die Diagnostik auch immer mehr auf molekulare Informationen. KI-basierte Anwendungen können diese Informationen auch bei der Analyse von histologischen Schnitten nutzen. Diese methodischen Verbindungen sind ein Schlüssel zur Bewältigung der aktuellen Herausforderungen in der Pathologie. Damit liegt der Nutzen eines derartigen umfassend digitalen und ganzheitlichen Lösungsansatzes für die Patientenversorgung auf der Hand.

Wenn damit zukünftig die Stichworte KI, Deep Learning und Pathologie fallen, bedeutet das nicht etwa, dass in der Medizin zukünftig ein Computer direkt über das Schicksal der Patienten entscheiden wird. Auch wenn bislang den Anwendern noch das Vertrauen in KI-Analysen fehlt, wenn diese nicht nachvollziehbar sind: Die Sicherung hoher Qualitätsstandards und die Zertifizierung als Medizinprodukt können dabei helfen, die Akzeptanz zu fördern.

Grundsätzlich kann KI in der Pathologie bei allen Fragestellungen zum Einsatz kommen, bei denen Gewebeproben untersucht werden und die Diagnose über Bildauswertungen erfolgt. Besonders wichtig ist das für alle Krebserkrankungen, nicht nur im Rahmen der

Therapie, sondern bereits im Vorfeld bei der Früherkennung (Krebs-Screening in Deutschland zu Brustkrebs, Darmkrebs, Gebärmutterhalskrebs, Hautkrebs und Prostatakrebs).

Mit KI-Anwendungen stehen Instrumente zur Verfügung, die die klassischen Auswertungsverfahren schneller, genauer und vor allen Dingen reproduzierbarer machen können. Für die Versorgung der Patienten bedeutet das kurz gesagt eine schnellere und präzisere Diagnose. Genau hier liegen das Ziel und der Gewinn. Mit dem modernen Hilfsmittel der KI wird die Zuordnung der richtigen Therapie zu einer Diagnose schlicht besser. Damit erhalten die Pathologen neue und besonders wirksame Werkzeuge für ihre tägliche diagnostische Arbeit.

Diese Entwicklung wird einige Jahre benötigen. Mit zunehmendem Erfolg in der alltäglichen Praxis wird die Nachfrage nach KI-Anwendungen steigen. Mit dem EMPAIA-Projekt wird eine Grundlage dafür geschaffen, die Nachfrage auch befriedigen zu können. In den EMPAIA-Referenzzentren sollen am Ende der drei Jahre zwischen fünf und zehn KI-Anwendungen im Einsatz sein.

Literatur

- Causey, J. L., Zhang, J., Ma, S. et al. (2018): Highly accurate model for prediction of lung nodule malignancy with CT scans. In: *Sci Rep* 8, 9286, online unter: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27569-w>, (Download am 30. Juni 2020).
- Coudray, N., Ocampo, P. S., Sakellaropoulos, T., Narula, N., Snuderl, M., Fenyö, D., Moreira, A. L., Razavian, N. und Tsirigos, A. (2018): Classification and Mutation Prediction From Non-Small Cell Lung Cancer Histopathology Images Using Deep Learning. In: *Nat Med* Oct 24 (10). S. 1559–1567. doi: 10.1038/s41591-018-0177-5, (Download am 30. Juni 2020).
- Djuric, U., Zadeh, G., Aldape, K. und Diamandis, P. (2017): Precision histology: how deep learning is poised to revitalize histomorphology for personalized cancer care. In: *PJ Precision Oncology*, 1 (1). S. 22.
- Goodfellow, I., Bengio, Y. und Courville, A. (2016): Deep learning. MIT.
- Hagen, J. und Lauer, W. (2018): Reiseführer gesucht – Ergebnisse einer Umfrage bei E-Health-Start-ups [In search of a travel guide-results from a survey of E-health startup companies]. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 61 (3). S. 291–297, online unter: <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2692-4>, (Download am 30. Juni 2020).
- Höfener, H., Homeyer, A., Weiss, N., Molin, J., Lundström, C. F. und Hahn, H. K. (2018): Deep learning nuclei detection: A simple approach can deliver state-of-the-art results. In: *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 70. S. 43–52.
- Holzinger, A., Goebel, R., Mengel, M. und Müller, H. (Hrsg.) (2020): Artificial Intelligence and Machine Learning for Digital Pathology. State-of-the-Art and Future Challenges. *Lecture Notes in Artificial Intelligence*, online unter: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-50402-1>, (Download am 11. August 2020).
- Hufnagl, P., Dietel, M. und Klauschen, F. (2018): Digitalisierung im deutschen Gesundheitswesen – Beispiel Digitale Pathologie. In: *Repschläger, U., Schulte, C. und Osterkamp, N. (Hrsg.): BARMER Gesundheitswesen aktuell 2018*, Wuppertal. S. 180–199.
- Janowczyk, A., Zuo, R., Gilmore, H., Feldman, M. und Madabhushi, A. (2019): Histoqc: An Open-Source Quality Control Tool for Digital Pathology Slides. In: *JCO Clinical Cancer Informatics*, 3. S. 1–7, online unter: <https://doi.org/10.1200/CCI.18.00157>, (Download am 30. Juni 2020).

- Klauschen, F., Müller, K.R., Binder, A., Bockmayr, M., Hägele, M., Seegerer, P., Wienert, S., Pruneri, G., de Maria, S., Badve, S., Michiels, S., Nielsen, T.O., Adams, S., Savas, P., Symmans, F., Willis, S., Gruosso, T., Park, M., Haibe-Kains, B., Gallas, B., Thompson, A.M., Cree, I., Sotiriou, C., Solinas, C., Preusser, M., Hewitt, S.M., Rimm, D., Viale, G., Loi, S., Loibl, S., Salgado, R., Denkert, C. und International Immuno-Oncology Biomarker Working Group. Scoring of tumor-infiltrating lymphocytes: From visual estimation to machine learning. *Semin Cancer Biol.* 2018, Oct 52 (Pt 2). S. 151–157.
- Krizhevsky, A., Sutskever, I. und Hinton, G. (2012): Imagenet classification with deep convolutional neural networks. In: *Advances in Neural Information Processing Systems*. S. 1097–1105.
- Litjens, G., Kooi, T., Bejnordi, B. E., Setio, A. A. A., Ciompi, F., Ghafoorian, M. und Sánchez, C. I. (2017): A survey on deep learning in medical image analysis. In: *Medical Image Analysis*, 42. S. 60–88.
- Robboy, S. J., Weintraub, S., Horvath, A. E. et al. (2013): Pathologist Workforce in the United States: I. Development of a Predictive Model to Examine Factors Influencing Supply. In: *Arch Pathol Lab Med Dec*, 137 (12). S. 1723-1732. doi: 10.5858/arpa.2013-0200-OA. Epub 2013 Jun 5, (Download am 30. Juni 2020).
- Sharma, H., Zerbe, N., Klempert, I., Hellwich, O. und Hufnagl, P. (2017): Deep convolutional neural networks for automatic classification of gastric carcinoma using whole slide images in digital histopathology. In: *Comput Med Imaging Graph.* 2017, Nov 61. S. 2–13.