

Virtuelle Mikroskopie

Erste Anwendungen

Die virtuelle Mikroskopie stellt eines der jüngsten Produkte der Telepathologie dar. Hohe Speicherkapazitäten und Bandbreiten sind Voraussetzung für Herstellung und Nutzung digitalisierter Präparate, die qualitativ dem Original ebenbürtig sind und über das World Wide Web (www) betrachtet werden können. Im Gegensatz zur traditionellen Telepathologie mit geschlossenen 1:1-Systemen [5, 7, 8, 56] ist der Zugriff auf virtuelle Präparate jederzeit und simultan für eine nahezu unbeschränkte Anzahl von Nutzern möglich. Die Option, an bestimmten Stellen im Präparat Hinweise anzubringen (Annotationen), erzielt einen didaktischen Mehrwert.

Die Entwicklung der virtuellen Mikroskopie schreitet sowohl bei den Geräteherstellern [28, 35, 48] als auch auf der Nutzerseite in verschiedenen Universitätsinstituten [1, 3, 6, 7, 11, 17, 25, 31, 32, 34, 45, 57] rasch voran. Allerdings sind nur wenige virtuelle Präparate im Internet frei zugänglich [23, 33, 36, 39, 42, 43, 54]. Besondere Anerkennung verdient die „virtual slidebox“ der Universität Iowa [10, 19, 52], eine der ersten und mit fast 900 virtuellen Präparaten im Internet auch die größte frei zugängliche Sammlung.

Wir haben ein virtuelles Mikroskopsystem namens vMic entwickelt, das ein realitätsnahes Mikroskopieren im Internet ermöglicht (Abb. 1) [53]. Die virtuellen Präparate werden sowohl im Studentenunterricht als auch in der Weiterbildung erfolgreich eingesetzt. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir erste Erfahrungen

mit virtuellen Präparaten sowie mögliche Anwendungsbereiche und Kriterien, die es bei der Einführung der virtuellen Mikroskopie zu beachten gilt.

Qualitätsanforderungen an ein virtuelles Präparat

Folgende Faktoren bestimmen die Qualität eines virtuellen Präparates:

- *Schnittqualität.*
- *Vollständigkeit:* Idealerweise sollte der gesamte Schnitt verfügbar sein.
- *Bildqualität:* Schärfe, Kontrast und Farben sollten einem realen Mikroskopbild ebenbürtig (oder besser) sein.
- *Einfachheit der Bedienung:* Das Präparat sollte flüssig und schnell bewegt werden können, was eine minimale Ladedauer voraussetzt.
- Die *Orientierung* sollte durch ein Übersichtsbild erleichtert werden, aus dem jederzeit die Position im Präparat ersichtlich wird.
- Das Präparat sollte idealerweise in verschiedenen *Vergrößerungen* und in verschiedenen *Schärfeebenen* betrachtet werden können.

Virtuelles Mikroskopsystem

Ein virtuelles Mikroskopsystem besteht aus 3 Komponenten:

- einem *Akquisitionssystem* (Bildgewinnung und Verarbeitung),

- einem *Server* (Speicherung und Bereitstellung der Bilddaten) und
- einem *Client* (Bildbetrachtung) [16].

Im Folgenden werden die Komponenten unseres virtuellen Mikroskopsystems beschrieben.

Bildakquisition

Ein virtuelles Präparat setzt sich aus einer Matrix von vielen tausend Einzelbildern zusammen, die durch das systematische Einscannen mit einem Robotermikroskop gewonnen werden. Dazu dient ein Mikroskop vom Typ Zeiss Axioskop 2 mot plus, welches mit einer Märzhäuser Stage SCAN 75*50 und einem Zeiss Plan Aplanachromat Objektiv 40x/0,95 ausgestattet ist. Eingesannt wird mit einer Zeiss Axio-Cam HRC-Kamera bei einer Auflösung von 1300×1030 Pixel. Als Steuer- und Akquisitionsoftware dient Zeiss KS400 mit speziellen Makros.

Die Rohdaten, pro Präparat bis zu 130 Gigabyte, werden mit Adobe Photoshop (mit Javascript Plugin zur Automatisierung) nachbearbeitet.

Server

Für die Verbreitung der virtuellen Präparate wurde ein möglichst einfacher und freizugänglicher Ansatz gewählt. Die Präparate liegen als Einzelbilder in verschiedenen Auflösungen auf einem Standard Webserver und können über *http* abgerufen werden.

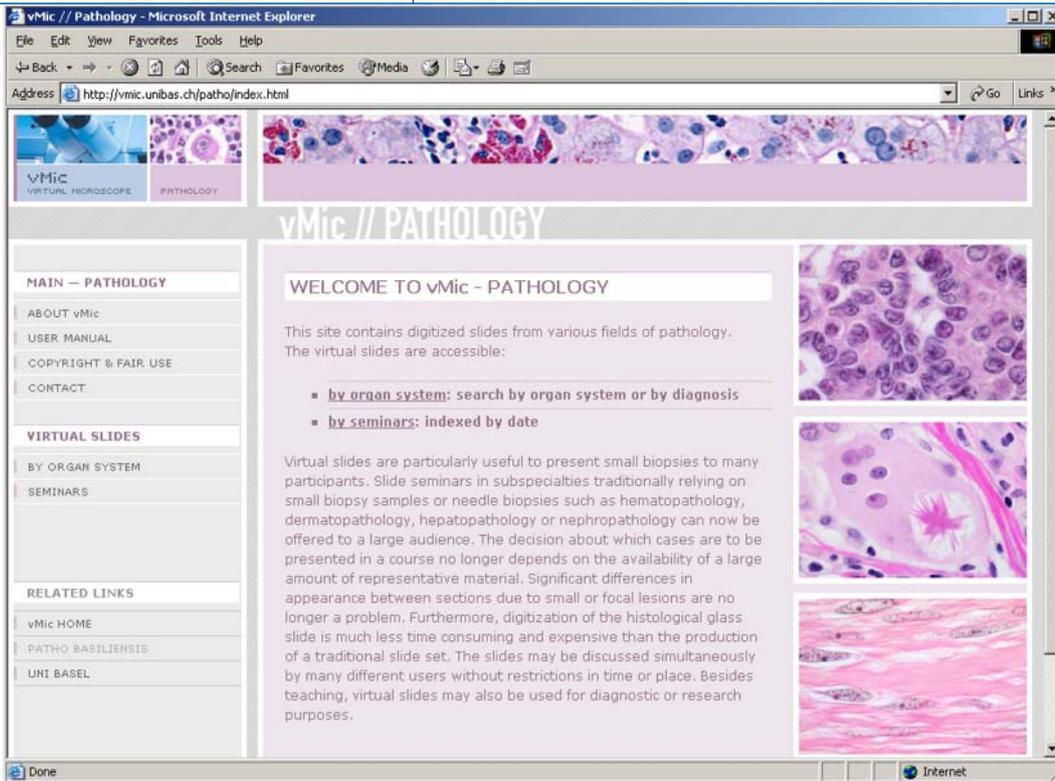


Abb. 1 ◀ Die virtuellen Präparate von vMic sind in einer Datenbank nach Organsystem geordnet abgelegt. Von dieser Seite ausgehend sind die verschiedenen Schnittseminare abrufbar

Client

Als Client/Viewer dient eine Applikation auf der Basis von Flash MX von Macromedia, einer Technologie, die auf den meisten Webbrowsern verfügbar ist (▣ Abb. 2, ▣ Abb. 3). Der Viewer fordert vom Server nur diejenige Bildinformation an, die der Betrachter zum jeweiligen Zeitpunkt im gewählten Gesichtsfeld betrachten möchte. Dieses Verfahren ermöglicht auch ohne Hochgeschwindigkeitsanbindung das Mikroskopieren von virtuellen Präparaten über das Internet.

Anwendungen von vMic in der Aus- und Weiterbildung

Die Herstellung von virtuellen Präparaten für Schnittseminare bietet gegenüber herkömmlichen Schnittpräparaten zahlreiche Vorteile (▣ Tabelle 1). vMic-Präparate kamen bei verschiedenen Aus- und Weiterbildungsveranstaltungen zum Einsatz.

Bisher wurden 3 Schnittseminare mit virtuellen Präparaten durchgeführt. Für 2 Seminare der französischen Sektion der IAP zur Diagnostik melanozytärer Läsionen wurden die traditionellen Kurspräparate in den Jahren 2003 und 2004 zusätzlich

in virtueller Form angeboten [41]. Im Juni 2004 wurde anlässlich der 88. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie in Rostock ein Schnittseminar zum Thema Transplantatpathologie durchgeführt [41]. Das Seminar umfasste 6 Nierenbiopsien von Transplantatnieren. Die Herstellung größerer Schnittserien von den vorhandenen Stanzbiopsien wäre nicht möglich gewesen. Dank virtuellen Mikroskops musste die Teilnehmerzahl für dieses Seminar nicht begrenzt werden.

Im Wintersemester 2003/2004 wurde der Histologiekurs für Studierende der Zahnmedizin von konventionellen Präparaten auf virtuelle Präparate umgestellt [22]. Anstelle eines Mikroskops steht nun jedem Studierenden ein eigener Computer zur Verfügung.

In unserem Online-Histopathologiekurs HiPaKu [15, 21] bieten wir den Studierenden neben Bildern der Kurspräparate zusätzlich virtuelle Präparate an. Die Studierenden lernen auf diese Weise, das im Kurs erworbene Wissen auf verschiedene Präparate mit derselben Diagnose anzuwenden. Ein Großteil dieser virtuellen Präparate stammt aus der öffentlich zugänglichen *Virtual slidebox* [52] der Universität Iowa.

Alle Schnittseminare und Kurspräparate von vMic sind im Internet frei zugänglich (▣ Abb. 1) [53].

Unter den Teilnehmern der Schnittseminare und des Histologiekurses wurde eine Umfrage zur virtuellen Mikroskopie durchgeführt. Zwei Drittel der Antworten befürworteten die Durchführung zusätzlicher virtueller Schnittseminare. Es zeigte sich aber, dass noch nicht alle Pathologen über ausreichend schnelle Internetanbindungen verfügen, um die Angebote der virtuellen Mikroskopie voll ausnutzen zu können. Die Ladezeiten empfanden daher 43% der Schnittseminarteilnehmer als langsam. Von den Studierenden, die im Kurs alle über eine LAN Verbindung verfügten, waren hingegen 12 von 13 mit der Geschwindigkeit zufrieden. Die Bildqualität wurde sowohl von den Studierenden als auch von den Schnittseminarteilnehmern als gut bis ausgezeichnet beurteilt. Mehr als die Hälfte der Studierenden gab an, die Bildqualität von vMic-Präparaten sei besser als diejenige der früher benutzten Kursmikroskope.

Eine Auswahl freier Wortmeldungen von Seminar- und Kursteilnehmern ist in ▣ Tabelle 2 zusammengestellt.

Diskussion

Die virtuelle Mikroskopie bietet zahlreiche potenzielle und bereits realisierte Einsatzmöglichkeiten (■ **Tabelle 3**), die im Folgenden diskutiert werden.

Einsatz in der Lehre

Die virtuelle Mikroskopie hat bereits kurz nach ihrer Einführung ihre Alltagstauglichkeit bewiesen. Übereinstimmend mit den Erfahrungen anderer Anbieter [3, 10, 17, 19, 25, 30, 57] geht aus unseren Umfragen hervor, dass das neue Medium sowohl bei Studierenden als auch bei Fachärzten Anklang findet und als taugliches Mittel für die Aus- und Weiterbildung betrachtet wird.

Diese rasche Akzeptanz beruht nicht nur auf der hohen Qualität der mit heutigen Mitteln herstellbaren virtuellen Präparate, sondern auch auf Vorteilen der neuen Technologie gegenüber herkömmlichen Angeboten. Dazu zählen örtliche und zeitliche Ungebundenheit der Nutzung. Besonders attraktiv ist außerdem die Möglichkeit, im Präparat Hinweise (Annotationen) anzubringen (■ **Abb. 3**), die den Nutzer an die entscheidenden Stellen im Präparat hinführen. Diese Annotationen können mit weitergehenden Links oder Informationen den Lerneffekt erhöhen. Es besteht zusätzlich die Möglichkeit, vom virtuellen Präparat mit wenig Aufwand ein Tutorial (vertontes Video mit Annotationen) zu produzieren (<http://www.kathrin.unibas.ch/video/>).

Ein Nachteil herkömmlicher Schnittseminare ist die Tatsache, dass kleine Biopsien (Stanzen, Hautbiopsien) und noch in höherem Maße Zytologiepräparate keinem größeren Publikum angeboten werden können. Nicht selten ist auf einer der zahlreichen für die Seminarteilnehmer angefertigten Stufen die für die Diagnose entscheidende Läsion gar nicht mehr enthalten. Die Teilnehmer des virtuellen Seminars erhalten hingegen alle dasselbe Präparat zur Beurteilung. Das Warten auf die Schnitte vor einem Seminar entfällt ebenso wie die aufwendige Herstellung der Schnittpräparate im Labor und der teure Leihversand per Post. Da die Herstellung digitalisierter Präparate für die Lehre zu keinem Gewebeerlust führt, wird die

Pathologie 2006 · 27:469–476
DOI 10.1007/s00292-005-0782-1
© Springer Medizin Verlag 2005

K. Glatz-Krieger · D. Glatz · M. J. Mihatsch

Virtuelle Mikroskopie. Erste Anwendungen

Zusammenfassung

Die rasante Entwicklung der Computertechnologie ermöglicht es seit kurzem, ganze histologische Präparate einzuscannen. Die digitalisierten Präparate können über den Webbrowser von beliebig vielen Pathologen oder Studierenden gleichzeitig und ortsunabhängig am Computerbildschirm mikroskopiert werden. Für die Benutzung des virtuellen Mikroskops wird lediglich ein Computerarbeitsplatz mit einer schnellen Internetanbindung benötigt. Damit steht die virtuelle Mikroskopie einem sehr breiten Nutzerkreis offen. Ein virtuelles Mikroskopsystem besteht aus 3 Komponenten: Akquisition, Server und Client. Die Entwicklung entsprechender Systeme durch Universitäten und kommerzielle Anbieter ist weltweit in vollem Gang. Vorgestellt wird ein neu entwickeltes virtuelles Mikroskopsystem mit dem Namen vMic, das vir-

tuelle Präparate von sehr hoher Bildqualität liefert. Erste erfolgreiche Anwendungen in Form von Online-Schnittseminaren und einem Histologiepraktikum für Zahnmediziner sind frei im Internet einsehbar (<http://www.vmic.unibas.ch>). Kommerziell erhältliche und einfach zu bedienende ultraschnelle Präparatsscanner und die rasch voranschreitende technische Entwicklung eröffnen der virtuellen Mikroskopie zahlreiche Einsatzmöglichkeiten in Lehre, Forschung und Dienstleistung. Dank zusätzlicher Funktionen ist es gut möglich, dass reale Mikroskope in einigen Jahren durch Computerarbeitsplätze ersetzt werden.

Schlüsselwörter

Pathologie · Virtuelle Mikroskopie · Virtuelles Präparat · Web-based training · Internet

Virtual microscopy: first applications

Abstract

Only recently fast-paced developments in computer technology allowed for the digitization of complete histologic slides. The resulting virtual slides may be viewed via webbrowser by any number of pathologists or students independent of time and location. Usage of a virtual microscope simply requires a computer workstation with a fast internet connection, which opens this technology to a broad public. A virtual microscopy system consists of three components: acquisition, server and client. Such systems are under development by different commercial and academic bodies worldwide. We have developed a virtual microscope system called vMic (<http://www.vmic.unibas.ch>) which provides virtu-

al slides of very high image quality. Several successfully held online slide seminars and a histology course for students in dentistry are freely accessible in the internet. With the commercial availability of ultra rapid and easy-to-use slide scanners and the fast improvements of technology virtual microscopy will offer many applications in teaching, research and diagnostics. Thanks to additional functionalities, real microscopes will most likely be replaced by computer workstations in a couple of years.

Keywords

Pathology · Virtual microscopy · Virtual slide · Web-based training · Internet

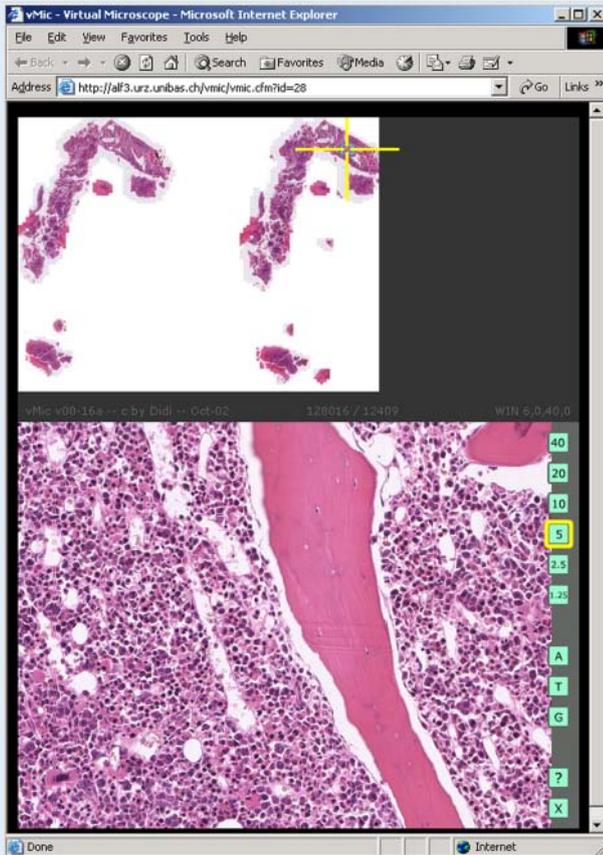


Abb.2 ▲ Der Viewer: Der unten gezeigte Bildausschnitt entspricht dem Inhalt des blauen Rechtecks im Übersichtsbild bei Betrachtung des virtuellen Präparates mit dem 5er-Objektiv (Knochenmarkstanze, megaloblastäre Anämie)

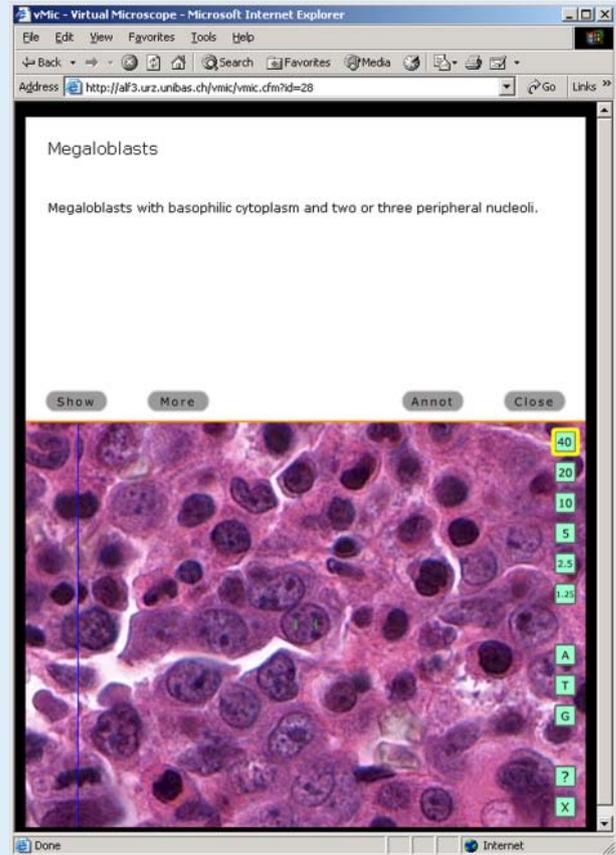


Abb.3 ▲ Der Hinweis („annotation“) führt den Benutzer direkt zur entsprechenden Stelle im Präparat und kann wahlweise mit einem zusätzlichen Link („more“) auf eine Quelle im Internet versehen werden. Die feine blaue Linie kennzeichnet die Grenze zwischen 2 Einzelbildern. Aufgrund der Limitierung der mechanischen Präzision von Mikroskoprobotern kommt es an diesen Stellen zu Überlappungen von wenigen Mikrometern (Knochenmarkstanze, megaloblastäre Anämie)

gleichzeitige Verwendung von wertvollem Biopsiematerial für Forschung und Ausbildung möglich.

Von verschiedenen Seiten wird eine weltweite oder zumindest regionale Harmonisierung und Verbesserung der Ausbildung im Fach Pathologie gefordert [38, 46, 50, 55]. Die virtuelle Mikroskopie bietet diesbezüglich neue Möglichkeiten. Vorbildlich in diesem Sinne ist die alle wichtigen Teilgebiete der Pathologie umfassende und öffentlich zugängliche *Virtual slidebox* [52] mit fast 900 Lehrpräparaten, die von der Universität Iowa für den Studentenunterricht aufgebaut wurde. Eine vergleichbare Sammlung virtueller Präparate für ausgebildete Pathologen ist hingegen noch nicht verfügbar. Denkbar wäre, dass Einrichtungen wie die Internationale Akademie für Pathologie, welche

die Weiter- und Fortbildung pflegen, eine Sammlung mit virtuellen Präparaten zu Aus- und Weiterbildungszwecken aufbauen. Alle Pathologen bekämen dadurch Zugang zu Referenzpräparaten. Diese Datenbank sollte alle Gebiete der Pathologie inklusive sehr seltener Diagnosen möglichst umfassend abdecken und böte damit eine ideale Ergänzung zu weit verbreiteten Standardwerken wie den *WHO Blue Books* [4]. Morphologisch definierte Klassifikationen könnten präziser angewendet und sehr seltene Diagnosen durch den Vergleich mit virtuellen Präparaten häufiger korrekt erkannt werden.

Einsatz in der Forschung

Verschiedene Anwendungsmöglichkeiten dieser neuen Technologie ergeben sich

auch in der Forschung: Digitalisierte Präparate von Gewebe-Arrays erlauben eine rasche automatische Auswertung von immunhistochemischen Färbungen [14, 26]. In Publikationen kann auf die virtuellen Präparate als Illustration der Resultate verwiesen werden. Für Kunden von Gewebedatenbanken wären virtuelle Präparate für die Auswahl des benötigten Materials hilfreich [36]. Konsensuskonferenzen internationaler Expertengruppen würden effizienter [57], da die virtuellen Präparate von allen Experten gleichzeitig eingesehen und diskutiert werden können.

Die Durchsicht der histopathologischen Diagnose von Patienten, die in eine klinische Studie eingeschlossen werden sollen, könnten an einem Referenzinstitut anhand virtueller Präparate vorgenommen werden. Auf diese Präpara-

te könnte außerdem bei Veränderungen von Studienkriterien oder Tumorklassifikationen jederzeit zurückgegriffen werden [57].

Ferner können durch die Analyse des im Präparat zurückgelegten Weges Erkenntnisse zu den kognitiven Prozessen erhoben werden, die bei der Diagnosefindung ablaufen [7].

Einsatz in der Diagnostik

Der Einsatz virtueller Präparate in der Telepathologie (Online-Konsultationen, Schnellschnitte) und der alltäglichen Diagnostik kann nach Markteinführung ultraschneller Bildakquisitionssysteme schon bald realisiert werden [57].

In vielen europäischen Ländern, insbesondere in Deutschland, wird es in den nächsten Jahren zu einer kritischen Unterversorgung an ausgebildeten Pathologen kommen [38]. Vermutlich werden viele Universitätsinstitute nicht mehr alle Subspezialitäten der Pathologie anbieten können. Subspezialisten könnten aber ihr Wissen dank virtueller Mikroskopie auch anderen Institutionen zur Verfügung stellen, die über einen eigenen Präparatscanner verfügen. Pathologen mit breiter Ausbildung würden als Grundversorger die Basis jedes pathologischen Institutes bilden. Auf verschiedene Zentren verteilte Subspezialisten würden von den Grundversorger die schwierigen Fälle ihres Fachgebietes zur Beurteilung erhalten. Eine solche Zusammenarbeit ist auf nationaler Ebene oder in einem Verbund einzelner Institute denkbar. Da momentan kein Überangebot an ausgebildeten Pathologen herrscht [24, 38, 44], muss nicht befürchtet werden [29], dass durch die Anwendung der virtuellen Mikroskopie in der Routinediagnostik eine weltweite Konkurrenzsituation für diagnostisch tätige Pathologen entsteht.

Die Entwicklung internationaler Standards für die Ausbildung, die Vereinheitlichung der Diagnostik und die weltweite Akkreditierung werden an Bedeutung gewinnen [13, 31, 46, 47, 55]. Die Möglichkeit, Fälle mit mehreren Spezialisten über ein „virtuelles Hirschmikroskop“ über das Internet zu diskutieren oder ohne Zeitverlust einem beliebigen Experten vorzule-

Tabelle 1

Vorteile des Einsatzes von virtuellen Präparaten im Vergleich zu konventionellen Präparaten in Schnittseminare oder Kursen für Studierende

- Geeignet für seltene Diagnosen (kein Materialverlust)
- Geeignet für Nadelbiopsien und Zytologiepräparate
- Alle Teilnehmer sehen denselben (besten) Schnitt/Ausstrich
- Relativ geringer Aufwand für die Herstellung des Präparates
- Schnittversand entfällt
- Verfügbarkeit jederzeit, überall und für jedermann
- Beliebig viele Kursteilnehmer
- Diskussionsmöglichkeit synchron oder asynchron
- Jederzeit optimale Bildausleuchtung und Bildschärfe auch im Studentenunterricht
- Keine verlorenen oder zerbrochenen Schnitte
- Keine lagerungsbedingten Qualitätsverluste
- Verbesserung des Lerneffektes durch Annotationen und Links
- Dokumentationsmöglichkeit (Präparatvideo mit gesprochenem Kommentar)
- Größere Vielfalt des Aus- und Weiterbildungsangebotes
- Weltweite Harmonisierung der Pathologieausbildung
- Weltweite Standardisierung der Diagnostik

Tabelle 2

Auswahl freier Wortmeldungen der Nutzerumfragen

Studierende

1. Ein sehr großer Vorteil ist, dass man von zu Hause Zugriff hat, da ja nicht jedermann ein eigenes Mikroskop besitzt!
2. Schnell, einfach zugänglich, gute Bildqualität.
3. Sehr guter Einsatz elektronischer Medien!
4. Man kann sich nicht eine Zelle genau anschauen und mit der Millimeterschraube spielen.
5. Ich finde es viel übersichtlicher als ein richtiges Mikroskopbild. Außerdem sind die Bilder bei jeder Vergrößerung scharf und man spart viel Zeit.

Schnittseminarteilnehmer

1. All participants get the best slide!
2. The ability to scan on low power would need to be quicker otherwise viewing the cases will take much longer than with slides. However, for urgent referrals (e.g. frozen sections) for second opinion it could be used.
3. This was my first contact with the virtual microscope and I am not used to it.
4. Probably useful for slide seminars but not yet good enough for consultation.
5. It is the future. (2x)

gen, wird letztendlich den Patienten zu Gute kommen.

Noch kein Thema ist aus technischen Gründen das digitale Archiv. Die Abspeicherung vollständiger Präparate auf elektronischen Datenträgern benötigt aktuell mehr Platz (eine DVD pro Präparat) als das Originalpräparat. Dank der rasanten technologischen Entwicklung auf diesem Gebiet werden digitale Speichermedien in wenigen Jahrzehnten überfüllte Schnittarchive ersetzen können.

Widerstände

Verschiedene Faktoren behindern die breite Einführung der virtuellen Mikroskopie [2, 29]. Unsere Umfragen haben gezeigt, dass (noch) nicht alle Nutzer über eine genügend schnelle Internetanbindung verfügen, die ein flüssiges Bewegen innerhalb des Bildes gestattet. Dieses Problem dürfte sich aber in näherer Zukunft von selbst lösen. Das Mikroskopieren am Computer ist anfänglich ungewohnt und bedarf ei-

Tabelle 3

Anwendungsmöglichkeiten für die virtuelle Mikroskopie

Lehre

- **Studentenunterricht** [3, 17, 19, 25, 30, 58]
- **Weiterbildung: Histologie** [10, 37] und **Zytologie** [31, 45, 47]
- **International anerkannte Präparatesammlung**

Forschung

- **Konsensuskonferenzen** [7, 51, 57]
- **Gewebedatenbank (virtuelle Präparate der verfügbaren Gewebe)** [36]
- **Zentralisierung der Review für Studienpatienten** [57]
- **Automatisierte Auswertung** [11, 14, 26]
- **Illustration von wissenschaftlichen Arbeiten**
- **Lernforschung** [7]

Diagnostik

- **Online Konsultation** [7, 32, 34]
- **Verteilte Spezialisten** [34, 57]
- **Schnellschnittuntersuchung**
- **Teleworking**
- **Qualitätskontrolle** [12, 27]
- **Weltweite Akkreditierung** [9, 31, 46, 47]
- **Archivierung** [57]

ner gewissen Einübungszeit. Positive Erfahrungen mit heutigen Studierenden haben aber gezeigt, dass die Zurückhaltung bei der Computerbenutzung zu Aus- und Weiterbildungszwecken bald der Vergangenheit angehören wird [15].

Momentan können unter den potenziellen Nutzern von Online-Angeboten 3 größere Gruppen unterschieden werden:

- **Pioniere**, die alle neuen Angebote ausprobieren und – falls das Angebot gefällt – dieses auch regelmäßig und oft nutzen.
- **Skeptiker**, die die neuen Entwicklungen wahrnehmen, aber noch abwarten, ob sich die neue Technologie durchsetzt und sich der Aufwand des Erlernens einer neuartigen Anwendung lohnt. Die meisten Pathologen dürften dieser zweiten Kategorie angehören.
- **Verweigerer** schließlich benutzen aus verschiedenen Gründen ausschließ-

lich herkömmliche Mittel zur Aus- und Weiterbildung.

Da die Verweigerer kaum an Umfragen zu neuen Technologien teilnehmen, sind ihre Anzahl und Beweggründe schwer abzuschätzen. Wegen des fehlenden Feedbacks können Bedürfnisse dieser Gruppe zu deren eigenem Schaden bei Weiterentwicklungen nicht berücksichtigt werden. Technologien, die sich in der breiten Masse durchsetzen, werden in der Regel mit einer Zeitverzögerung auch von den Verweigerern angewendet werden müssen. Letztere sind dann aufgrund fehlender Erfahrung mit dem neuen Medium gegenüber den anderen 2 Gruppen im Nachteil.

Aufgrund der zunehmenden Bedeutung der medizinischen Informatik für die Pathologie sollte überlegt werden, ob die Vermittlung von Grundkenntnissen in diesem Bereich in das Ausbildungscurriculum integriert werden sollte [18, 20].

Einführung der virtuellen Mikroskopie

Aufgrund hoher Kosten, dem benötigten technischen „know how“ und dem beträchtlichen Zeitaufwand wird die Entwicklung eines eigenen virtuellen Mikroskopsystems spezialisierten Zentren vorbehalten bleiben. Mehr oder weniger einfach zu bedienende komplette Systeme sind aber bereits kommerziell erhältlich [48]. Bei der Evaluation kommerziell erhältlicher Systeme gilt es, primär folgenden Faktoren zu beachten:

- Geschwindigkeit und Einfachheit der Präparatherstellung,
- Bildqualität,
- Benutzerfreundlichkeit des Viewers,
- Unterstützung offener Standards,
- Preis,
- Testmöglichkeit.

Die Priorität der genannten Faktoren wird entscheidend beeinflusst durch den geplanten Verwendungszweck der virtuellen Präparate. Bei einem Einsatz in der Lehre sind möglicherweise die Kosten und optimale Bildqualität entscheidend. Bei einem Einsatz in der Diagnostik sind hingegen eine schnelle Präparatherstellung und diagnostisch ausreichende, aber nicht zwin-

gend maximal mögliche Bildqualität anzustreben.

Mit der von uns für vMic angewendeten Methodik wird bei relativ geringem Kostenaufwand mit frei wählbaren Einzelkomponenten eine Bildqualität erreicht, die aufgrund physikalischer Grenzen der Optik kaum noch übertroffen werden kann. Die Preise der Akquisitionssysteme variieren um einen Faktor 5 und mehr. Diese liegen zwischen 20.000 und über 100.000 Euro. Es gilt zu beachten, dass die Qualität und Bedienbarkeit der kommerziell erhältlichen Produkte sehr unterschiedlich ist. Es empfiehlt sich, das System für den geplanten Einsatz zu testen, bevor in ein Gerät investiert wird, das sein Geld nicht wert ist.

Ausblick

Die Vielseitigkeit der möglichen Anwendungen der virtuellen Mikroskopie wird dieser Technologie nach Überwindung letzter technischer Hürden zum Durchbruch verhelfen.

Bereits heute existieren verschiedene kommerzielle Bildakquisitionssysteme für die Herstellung virtueller Präparate bzw. stehen kurz vor der Markteinführung [48]. Einige Systeme versprechen eine erhebliche Verkürzung der Bildakquisitionszeit [35, 57].

Im Hinblick auf die Möglichkeit, einem beliebigen Nutzerkreis Weiterbildungen anbieten zu können, sollten für die Vergabe von Kreditpunkten internationale Standards ausgearbeitet werden. Aus- und Weiterbildungscurricula sollten sich zunehmend auf das Bestehen in einem internationalen Markt ausrichten, ohne dabei die regionalen Besonderheiten und Wünsche der lokalen Einsender zu vernachlässigen. Das Erfüllen (obligatorischer) Weiterbildungsanforderungen kann möglicherweise bald aus einem breiten Spektrum von Angeboten bequem von zu Hause aus erfolgen. Die zunehmende Vielfalt der Angebote und die Vorteile der neuen Technologien gegenüber herkömmlichen Kursen werden zu einer Bereicherung und Qualitätssteigerung der Weiterbildung beitragen.

Für einen möglichst breiten Zugang ist es erforderlich, dass Sammlungen virtueller Präparate nicht nur frei über das Internet zugänglich sind, sondern auch ge-

wissen Standards genügen. Ein erster Ansatz in diese Richtung stellt das *Semantic Web of Pathology* [40, 49] dar. In einem Semantic web werden standardisierte Metadaten bereitgestellt. Dies erlaubt die Entwicklung so genannter Metasuchmaschinen, also webbasierter Programme, die bei einer Suchanfrage – z. B. einer seltenen Diagnose – Resultate aus beliebig vielen Sammlungen liefern. Auf diese Weise könnte eine weltweite, verteilte Referenzsammlung histopathologischer Diagnosen aufgebaut werden. Mittels „peer-review“ ließen sich auch Qualitätskriterien und Rankings erstellen.

Die automatisierte Bildanalyse steckt zwar bezüglich Diagnosestellung noch in den Anfängen, dürfte aber langfristig an Bedeutung gewinnen. Es ist denkbar, dass zukünftig Bildanalyseroboter die Bildbestände automatisch nach vorgegebenen Merkmalen absuchen können. Voraussetzung dafür ist, dass neben den Metadaten auch die Bilddaten standardisiert abrufbar sind. Im Bereich der TMA-Analyse sind solche Methoden prinzipiell schon jetzt realisierbar.

Es ist damit zu rechnen, dass sich die virtuelle Mikroskopie aufgrund der geschilderten Vorteile zuerst in Lehre und Forschung durchsetzen wird. Die Einführung der virtuellen Mikroskopie in der Diagnostik wird etwas später folgen, da die diagnostische Anwendung höhere Anforderungen an die Technik stellt: Die Herstellung virtueller Präparate für die Diagnostik muss sehr schnell und ohne Qualitätsverlust erfolgen. Das Betrachten auf dem Bildschirm sollte auch über das Internet verzögerungsfrei möglich sein. Der Speicherbedarf für die Archivierung der zahlreichen in der täglichen Diagnostik anfallenden Präparate ist gigantisch. Die notwendigen technischen Voraussetzungen werden aber bis in wenigen Jahren erfüllt sein und der virtuellen Mikroskopie in allen Bereichen zum endgültigen Durchbruch verhelfen.

Fazit für die Praxis

Die virtuelle Mikroskopie ist eine neue Anwendung der Telepathologie, die potenziell in sehr vielen Bereichen der Pathologie eingesetzt werden kann. Für die Nutzung dieser neuen Technologie ist

lediglich ein Computer mit einer schnellen Internetanbindung notwendig. Im Gegensatz zu bisherigen Telemikroskopieanwendungen kann mit virtuellen Mikroskopen im Internet eine sehr große Zielgruppe angesprochen werden. Ultraschnelle Präparatscanner, die bereits marktreif sind, werden die Pathologie revolutionieren und den Einzug der virtuellen Mikroskopie in die Diagnostik ermöglichen.

Bei der Beschaffung eines kommerziell erhältlichen Systems gilt es, verschiedene Faktoren zu berücksichtigen, die je nach geplantem Einsatzbereich gewichtet werden müssen. Eine sorgfältige Evaluationsarbeit ist ratsam, insbesondere auch im Hinblick auf zukünftige Entwicklungen.

Korrespondierender Autor

Dr. K. Glatz-Krieger

Institut für Pathologie, Universitätsspital, Schönbeinstrasse 40, 4031 Basel, Schweiz
Katharina.Glatz@unibas.ch

Interessenkonflikt: Keine Angaben

Literatur

1. Afewerq A, Beynon MD, Bustamante F et al. (1998) Digital dynamic telepathology – the Virtual Microscope. Proc AMIA Symp, pp 912–916
2. Bamford WM, Rogers N, Kassam M et al. (2003) The development and evaluation of the UK national telepathology network. *Histopathology* 42:110–119
3. Blake CA, Lavoie HA, Millette CF (2003) Teaching medical histology at the University of South Carolina School of Medicine: transition to virtual slides and virtual microscopes. *Anat Rec B New Anat* 275:196–206
4. WHO Blue Books, <http://www.iarc.fr/WHO-Blue-Books/>, Accessed on 1/2005
5. Brauchli K, Christen H, Haroske G et al. (2002) Telemicroscopy by the internet revisited. *J Pathol* 196:238–243
6. Catalyurek U, Beynon MD, Chang C et al. (2003) The virtual microscope. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 7:230–248
7. Costello SS, Johnston DJ, Dervan PA, O’Shea DG (2003) Development and evaluation of the virtual pathology slide: a new tool in telepathology. *J Med Internet Res* 5:e11
8. Cross SS, Dennis T, Start RD (2002) Telepathology: current status and future prospects in diagnostic histopathology. *Histopathology* 41:91–109
9. European Internet College of Cytology, <http://www.crsq.ubc.kun.nl/college/ECCabout.htm>, Accessed on 1/2005
10. Dee FR, Lehman JM, Consoer D et al. (2003) Implementation of virtual microscope slides in the annual pathobiology of cancer workshop laboratory. *Hum Pathol* 34:430–436

11. Demichelis F, Barbareschi M, Dalla Palma P, Forti S (2002) The virtual case: a new method to completely digitize cytological and histological slides. *Virchows Arch* 441:159–164
12. Demichelis F, Della Mea V, Forti S et al. (2002) Digital storage of glass slides for quality assurance in histopathology and cytopathology. *J Telemed Telecare* 8:138–142
13. Dunn BE, Choi H, Almagro UA, Recla DL (2001) Combined robotic and nonrobotic telepathology as an integral service component of a geographically dispersed laboratory network. *Hum Pathol* 32:1300–1303
14. Giltmane JM, Rimm DL (2004) Technology insight: identification of biomarkers with tissue microarray technology. *Nature Clin Pract Oncol* 1:104–111
15. Glatz-Krieger K, Glatz D, Gysel M et al. (2003) [Web-based learning tools in pathology]. *Pathologie* 24:394–399
16. Glatz-Krieger K, Glatz D, Mihatsch MJ (2003) Virtual slides: high-quality demand, physical limitations, and affordability. *Hum Pathol* 34:968–974
17. Harris T, Leaven T, Heidger P et al. (2001) Comparison of a virtual microscope laboratory to a regular microscope laboratory for teaching histology. *Anat Rec* 265:10–14
18. Harrison JH Jr, Stewart J 3rd (2003) Training in pathology informatics: implementation at the University of Pittsburgh. *Arch Pathol Lab Med* 127:1019–1025
19. Heidger PM Jr, Dee F, Consoer D et al. (2002) Integrated approach to teaching and testing in histology with real and virtual imaging. *Anat Rec* 269:107–112
20. Henricks WH, Boyer PJ, Harrison JH et al. (2003) Informatics training in pathology residency programs: proposed learning objectives and skill sets for the new millennium. *Arch Pathol Lab Med* 127:1009–1018
21. HiPaKu – Histopathologiekurs, <http://www.alf3.urz.unibas.ch/hipaku/>, Accessed on 1/2005
22. Oral Histology, <http://www.oralhisto.unibas.ch/>, Accessed on 1/2005
23. InterPath, <http://www.interpath1.uio.no/telemedicine/WebInterPath/interpathindex.htm>, Accessed on 5/2005
24. Kant JA (2001) A tale of two systems: pathology resident recruitment in and out of the National Resident Matching Program. *Hum Pathol* 32:677–679
25. Kumar RK, Velan GM, Korell SO et al. (2004) Virtual microscopy for learning and assessment in pathology. *J Pathol* 204:613–618
26. Bacus Laboratories, <http://www.baculabs.com/>, Accessed on 1/2005
27. Leong FJ, Graham AK, Schwarzmann P, McGee JO (2000) Clinical trial of telepathology as an alternative modality in breast histopathology quality assurance. *Telemed J E Health* 6:373–377
28. Leong FJ, McGee JO (2001) Automated complete slide digitization: a medium for simultaneous viewing by multiple pathologists. *J Pathol* 195:508–514
29. Mairinger T (2000) Acceptance of telepathology in daily practice. *Anal Cell Pathol* 21:135–140
30. Marchevsky AM, Relan A, Baillie S (2003) Self-instructional, „virtual pathology“ laboratories using web-based technology enhance medical school teaching of pathology. *Hum Pathol* 34:423–429
31. Marchevsky AM, Wan Y, Thomas P et al. (2003) Virtual microscopy as a tool for proficiency testing in cytopathology: a model using multiple digital images of Papanicolaou tests. *Arch Pathol Lab Med* 127:1320–1324

32. Molnar B, Berczi L, Diczhazy C et al. (2003) Digital slide and virtual microscopy based routine and telepathology evaluation of routine gastrointestinal biopsy specimens. *J Clin Pathol* 56:433–438
33. Neuroinformatica, <http://www.neuroinformatica.com/>, Accessed on 1/2005
34. Okada DH, Binder SW, Felten CL et al. (1999) „Virtual microscopy“ and the internet as telepathology consultation tools: diagnostic accuracy in evaluating melanocytic skin lesions. *Am J Dermatopathol* 21:525–531
35. Olympus, <http://www.soft-imaging.de/rd/english/3412.htm>, Accessed on 1/2005
36. Ohio State University Medical Center AIDS and Cancer Specimen Resource, <http://www.virtualmicroscope.osu.edu/tma.htm>, Accessed on 1/2005
37. Romer DJ, Suster S (2003) Use of virtual microscopy for didactic live-audience presentation in anatomic pathology. *Ann Diagn Pathol* 7:67–72
38. Ruiters DJ, Roald B, Underwood J, Prat J (2004) Histopathology training in Europe: a lesson for other specialties? *Virchows Arch* 444:278–282
39. Scanscope, <http://www.scanscope.com/scanscope/index.asp>, Accessed on 1/2005
40. Semantic Web, World Wide Web Consortium W3C, <http://www.w3.org/2001/sw/>, Accessed on 1/2005
41. vMic Slide Seminars, <http://www.vmic.unibas.ch/patho/seminar/>, Accessed on 1/2005
42. Virtual Pathology Slide, <http://www.telepathology.dcu.ie/vps02.php3?hits=>,
43. Dermatopathology slides, <http://www.pathmax.com/apiii/exp.html>, Accessed on 1/2005
44. Sobonya RE, Weinstein RS (2001) Pathology manpower: a few rays of sunshine. *Hum Pathol* 32:669–670
45. Steinberg DM, Ali SZ (2001) Application of virtual microscopy in clinical cytopathology. *Diagn Cytopathol* 25:389–396
46. Symposium 7: Worldwide accreditation of pathologists (2002). *Histopathology* 41 Suppl 2:113–119
47. Taylor RN, Gagnon M, Lange J et al. (1999) CytoView. A prototype computer image-based Papanicolaou smear proficiency test. *Acta Cytol* 43:1045–1051
48. Telepathology City, Commercial Solutions, <http://www.telepathologycity.com/systems.htm>, Accessed on 1/2005
49. Engineering a semantic web for pathology. Net.Object-Days. Erfurt, Germany., <http://www.inf.fu-berlin.de/inst/ag-nbi/research/swpatho/icwe04.pdf>, Accessed on 1/2005
50. Van Den Tweel J, Taylor CR (2002) Globalization of pathology training and examination: The time to begin is now. *Hum Pathol* 33:861–862
51. Virtual Pathology Slide, <http://www.telepathology.dcu.ie/vps02.php3>, Accessed on 1/2005
52. Virtual Slidebox, <http://www.path.uiowa.edu/virtualslidebox/>, Accessed on 1/2005
53. vMic, <http://www.vmic.unibas.ch>, Accessed on 1/2005
54. Atlas of breast histopathology, http://www2.primed.helsinki.fi/webmicroscope/atlas/breast/brcatlas_start.asp, Accessed on 1/2005
55. Weinstein RS (2003) The education of professionals. *Hum Pathol* 34:415–416
56. Weinstein RS, Descour MR, Liang C et al. (2001) Telepathology overview: from concept to implementation. *Hum Pathol* 32:1283–1299
57. Weinstein RS, Descour MR, Liang C et al. (2004) An array microscope for ultrarapid virtual slide processing and telepathology. Design, fabrication, and validation study. *Hum Pathol* 35:1303–1314
58. Zito FA, Marzullo F, D'Errico D et al. (2004) Quicktime virtual reality technology in light microscopy to support medical education in pathology. *Mod Pathol* 17:728–731

Rauchen und Mikroangiopathien

Zigarettenrauch begünstigt mikrovaskuläre Folgeerkrankungen bei Typ 1-Diabetikern

Die Auswertung von umfangreichen Krankenakten belegt, dass Raucher ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer diabetischen Retinopathie und Makroalbuminurie haben.

Die Bedeutung des Rauchens als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit und arterielle Verschlusskrankheit ist belegt. Bei Gesunden und Diabetikern steigert Rauchen die Gefahr einer Atherosklerose in den großen Blutgefäßen.

Weniger klar ist, ob Rauchen neben diesen makrovaskulären Komplikationen auch mikrovaskuläre Folgeerkrankungen beschleunigt. Mikroangiopathien treten häufig bei Diabetikern auf und führen zu Retinopathie und Nephropathie. Bisher vorliegende Studien lieferten widersprüchliche Befunde darüber, ob Rauchen ein unabhängiger Risikofaktor für Mikroangiopathien bei Diabetikern ist.

Die Datenlage wird jetzt ergänzt durch eine neue Studie zum Risikoprofil für mikrovaskuläre Komplikationen bei Typ 1-Diabetikern. Hierzu wurden die Krankenakten von fast 12.000 Patienten aus 182 Diabeteszentren analysiert. Von 5916 Patienten lag eine vollständige Dokumentation der Zielvariablen und Einflussfaktoren einschließlich der Raucheranamnese vor. Die Auswertung dieser Daten zeigt, dass Raucher (n=3588) im Vergleich zu Nichtrauchern (n=2328) erhöhte HbA1c- und Cholesterinwerte aufweisen. Zudem erkranken Typ 1-Diabetiker 2,4fach häufiger an einer Retinopathie, wenn sie rauchen. Das Risiko einer Makroalbuminurie war bei Rauchern um den Faktor 5,9 höher. Aufgrund dieser Ergebnisse stufen die Autoren der Publikation Raucher mit Diabetes mellitus Typ 1 als Hochrisikogruppe ein und fordern zur Raucherentwöhnung dieser Patienten auf.

Literatur

Busch P, Hammes H-P, Kerner W et al. (2006) Rauchen als Risikofaktor für mikroangiopathische Veränderungen bei

erwachsenen Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus: Eine multizentrische Studie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 5:305–310

Quelle: Deutsche Diabetes Gesellschaft, www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de