

# PAT 4.0 – Chancen und Herausforderungen für die Digitale Pathologie

Mona Stefanakis, Edwin Ostertag, Marc Brecht, Anita Lorenz, Karsten Rebner

Lehr- und Forschungszentrum Process Analysis & Technology, Hochschule Reutlingen, Alteburgstrasse 150, D-72762 Reutlingen

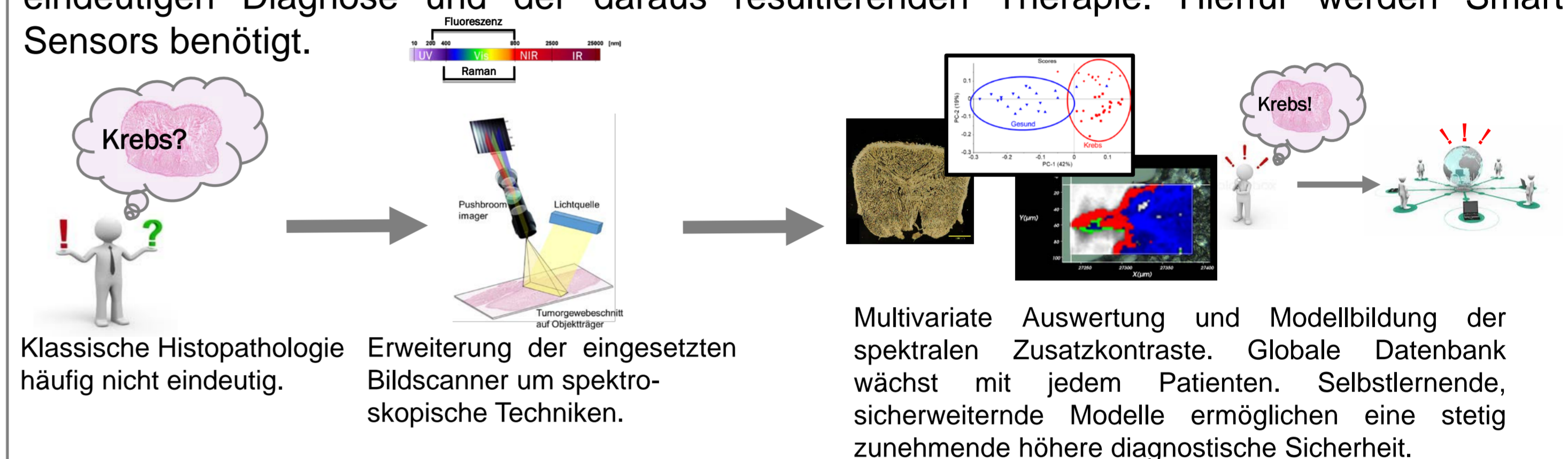
## Motivation

Die digitale Pathologie wird zunehmend durch den Einsatz informationstechnischer Systeme vorangetrieben. Dabei ist vor allem der Wechsel vom analogen Mikroskop in der histopathologischen Diagnostik zum automatisierten und Computergesteuerten Bildscanner für die Erfassung von Präparaten essentiell. Dies ermöglicht nicht nur die Auswertung am Monitor mit Bildbearbeitungssoftware, sondern eine Archivierung und Sicherung der Daten und einen schnellen weltweiten Informationsaustausch. Durch die Digitalisierung der Pathologie erfolgt eine bessere, schnellere und kostengünstigere Diagnose, Prognose und Vorhersage von Krebs und anderen relevanten Krankheiten.

Dies könnte durch den Einsatz prozessanalytischer Methoden und Konzepte, wie die Kombination aus multimodaler optischer Spektroskopie und multivariater Datenanalytik, gesteigert werden. Beispielsweise sind optische spektrale Verfahren nicht nur sehr schnell, kostengünstig, markierungsfrei, weder invasiv noch destruktiv, sondern bieten in Kombination mit multivariaten Auswertemethoden einen objektiven Ansatz bei der histopathologischen Befundung. Diese ist sehr von der Erfahrung und der Tagesform des Pathologen abhängig und kann stark von Person zu Person variieren.

## Smart Sensors für die digitale Pathologie?

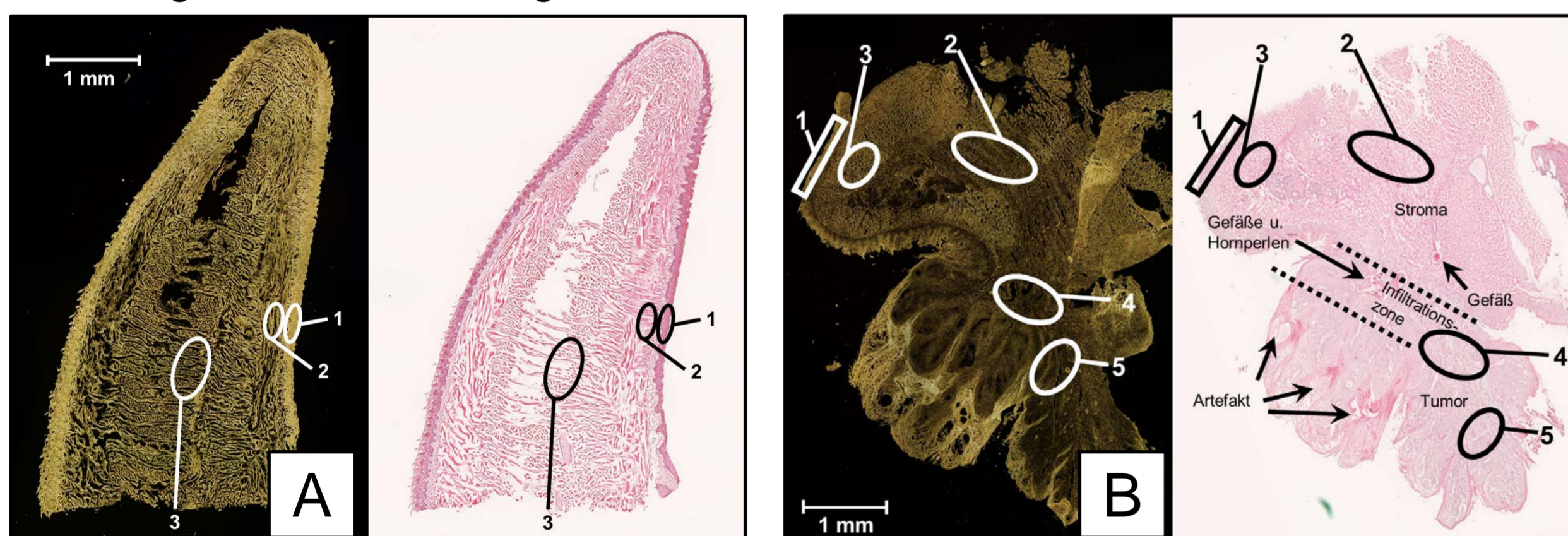
Die Prozessanalytik betrachtet einen gesamten Prozess ganzheitlich in Echtzeit, um ein Produkt mit definierten Eigenschaften bei optimalen, effizienten, sicheren und möglichst kostengünstigen Prozessbedingungen zu generieren. Smart steht für den Digitalisierungs- und Vernetzungsgrad einer Technologie und eines Prozesses. Im Falle der digitalen Pathologie ist das „Produkt“ die Lebensqualität des Patienten. Diese geht einher mit einer eindeutigen Diagnose und der daraus resultierenden Therapie. Hierfür werden Smart Sensors benötigt.



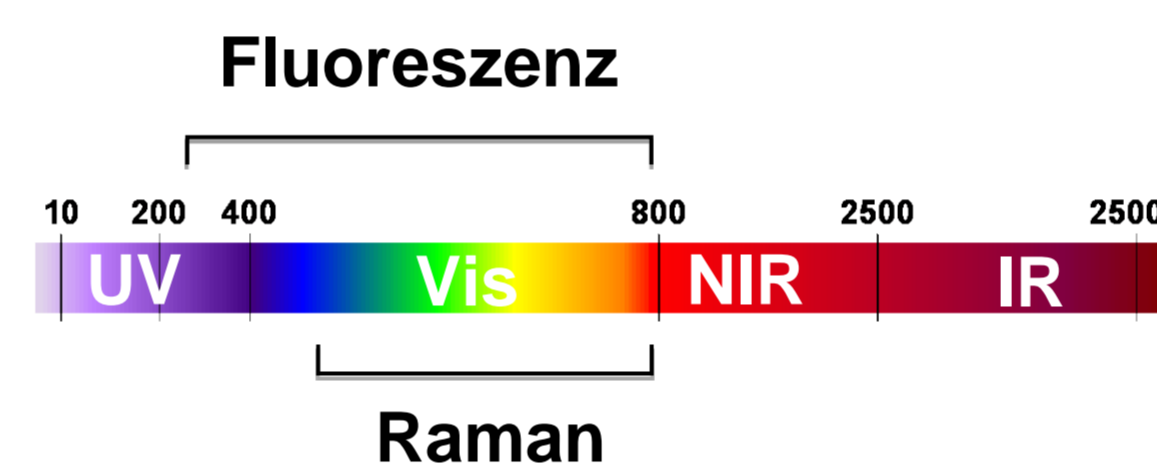
## Beispiel Erkennung und Klassifizierung von frühen Tumorstadien bei Plattenepithelkarzinomen

Gewebequerschnitt einer unbehandelten (A) und einer mit dem Karzinogen 4-Nitrochinolin-N-oxid behandelten Mauszone (B), die als Modell für die ersten Stadien der Tumorgenese bei Plattenepithelkarzinomen verwendet wird.

Links: Ungefärbtes elastisches Streulichtbild auf einem Goldobjektträger. Rechts: Mit Hämatoxylin-Eosin gefärbte histopathologische Referenz in Hellfeld-Transmission. Die spektroskopisch charakterisierten und histopathologisch eindeutigen Bereiche sind gekennzeichnet.

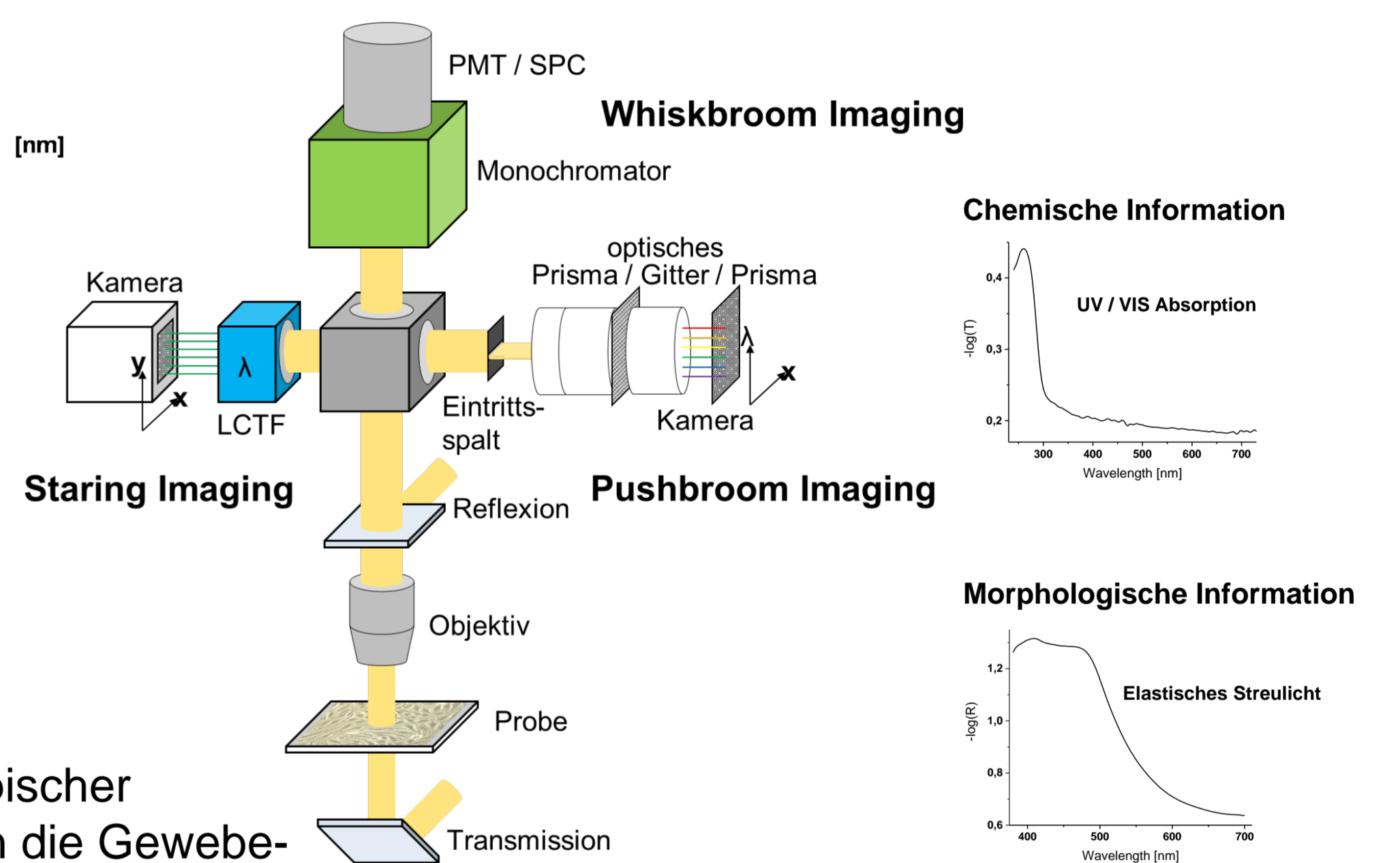


1 Epithel ◊ 2 Muskelgewebe ▽ 3 Drüsengewebe ▲ 1 Epithel (Dysplasie) ◆ 2 Muskelgewebe ▼ 3 Drüsengewebe ▲ 4 Tumor ■ 5 Infiltrationszone ●



Die optische Spektroskopie wird als „All-in-one-Sensor“ verwendet. Dabei kann durch die multimodale Kombination spektroskopischer Techniken eine Steigerung der Sensitivität, Spezifität und diagnostischen Sicherheit erzielt werden.

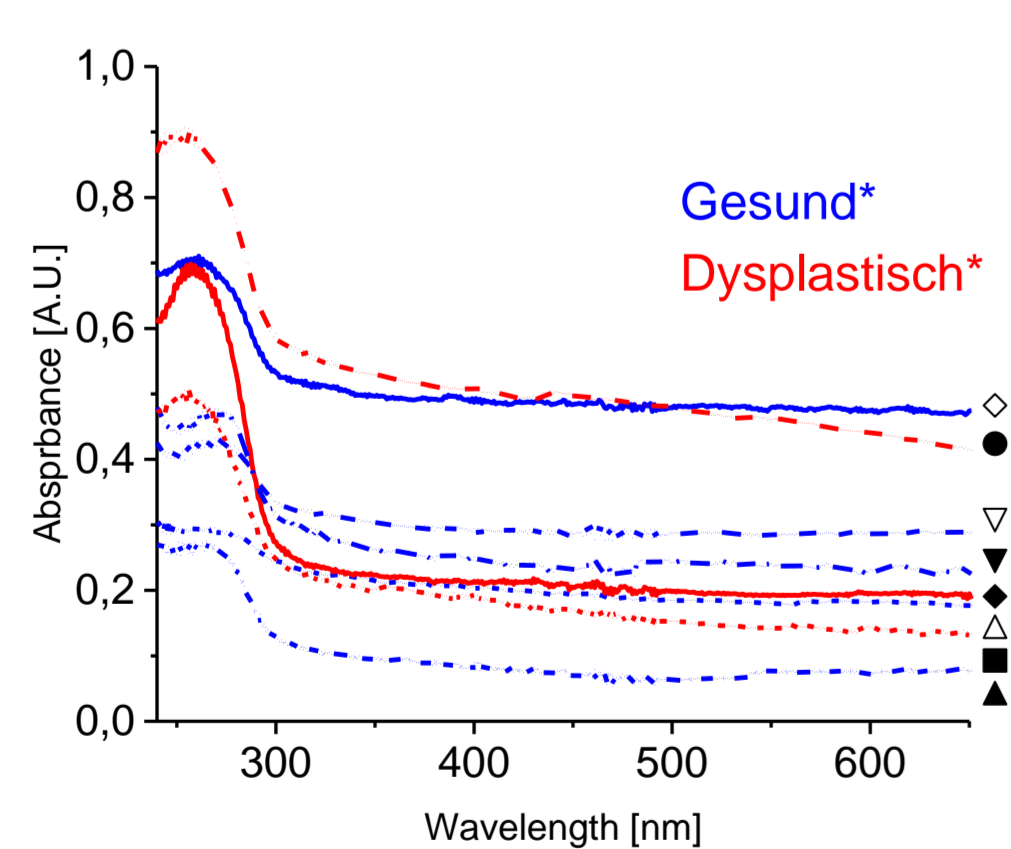
Durch die Implementierung spektroskopischer Messtechniken in ein Mikroskop werden die Gewebequerschnitte spektral charakterisiert. In diesem multimodalen spektralen Imaging Ansatz werden sowohl chemische Informationen über die Absorptionsspektroskopie als auch die morphologischen Eigenschaften des Gewebes über die elastische Streulichtspektroskopie desselben Gewebereichs ortsaufgelöst erfasst.



### Auswahl repräsentativer Proben + Probenvorbereitung

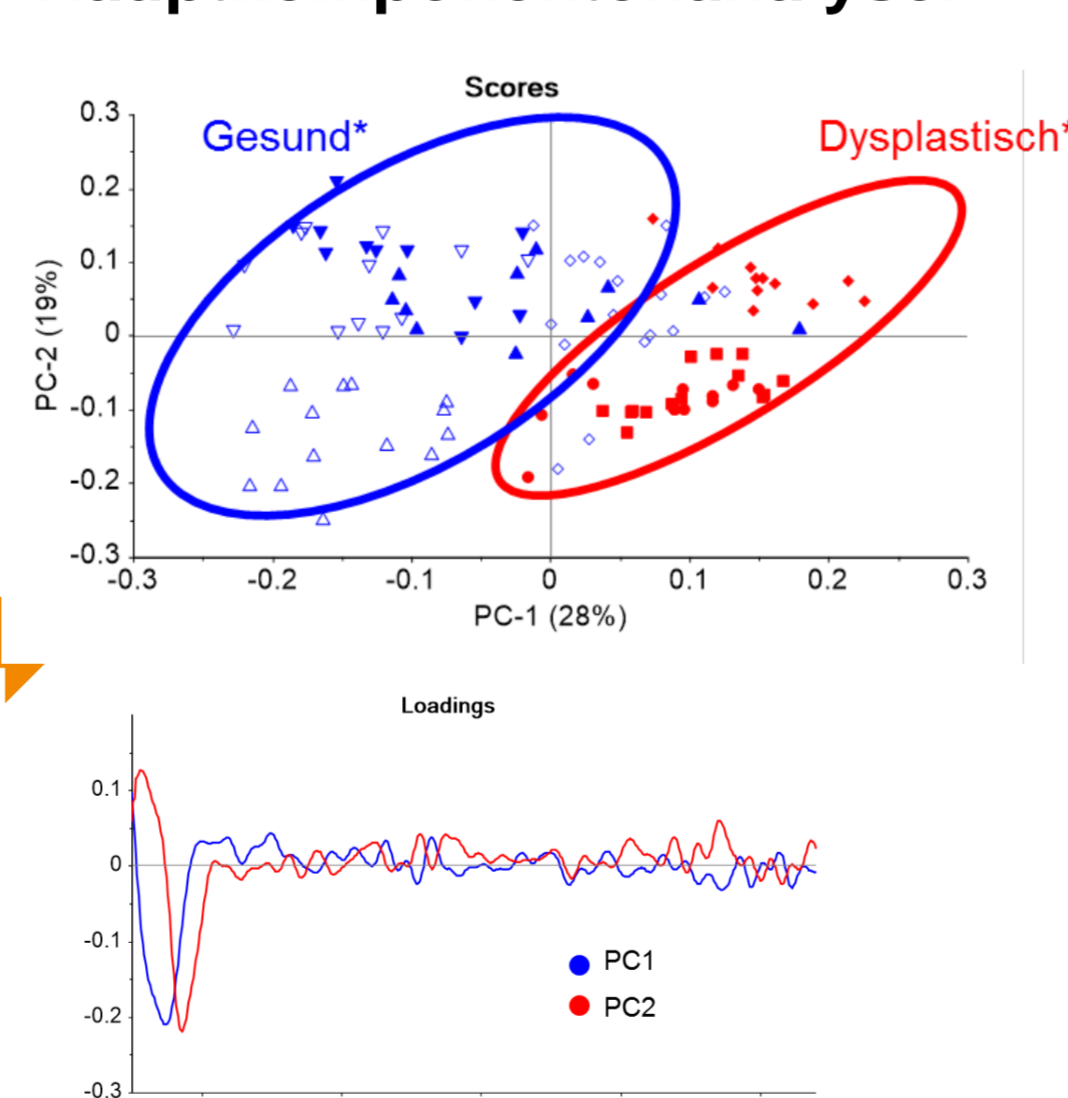
#### UV/VIS-Absorptionsspektroskopie:

230 nm - 700 nm  
Mittelwertsspektren der Messbereiche



\*Farbliche Zuordnung nach histopathologischer Referenz

#### Hauptkomponentenanalyse:



Sawitzky-Golay-Glättung (2. Ordnung, 15 Punkte) + Standard Normal Variate +  
**Datenvorverarbeitung**  
1. Ableitung Sawitzky-Golay (2. Ordnung, 15 Punkte)

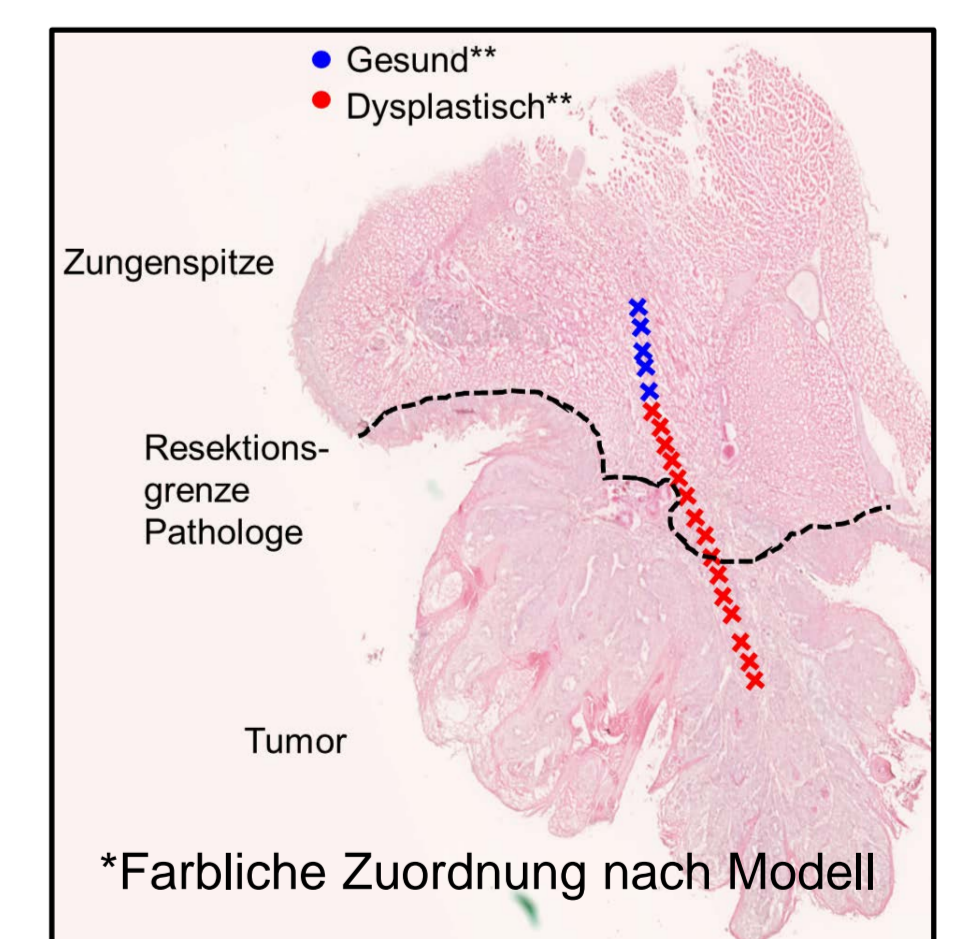
#### Lineare Diskriminanzanalyse (PCA-LDA):

Vergleich histopathologische Referenz mit Vorhersage des Modells

	Pathologe: Gesund	Pathologe: Dysplastisch
Modell: Gesund	54	1
Modell: Dysplastisch	8	37

Bestimmung unbekannter Messstellen durch Klassifizierung mit UV/VIS-Spektroskopie und LDA-Modell

Resektionsgrenzen lassen sich durch die markierungsfreie UV/VIS-Spektroskopie deutlicher erkennen. Für die Abbildung ist zur besseren Sichtbarkeit der HE-gefärbte Schnitt dargestellt. Messungen erfolgen am ungefärbten Schnitt.



### Datenerfassung und multivariate Datenanalyse

### Klassifizierung + digitaler Output

Die Anforderungen der optischen Spektroskopie an die Probe sind im Gegensatz zu anderen Analysenverfahren sehr gering. Trotzdem handelt es sich um hochspezifische Verfahren aufgrund der spektralen Verschiedenheit jeder Substanz. Daher lässt sich für jede Fragestellung eine geeignete Technik oder eine Kombination dieser finden. In diesem Beispiel wird der Pathologe bei der objektiven Zuordnung von Gewebebereichen unterstützt. Die optische Spektroskopie erkennt die Entstehung von Tumorzellen früher als mit klassischer histologischer Diagnostik. Eine unklare pathologische Befundung wird durch den Einsatz multivariater Methoden eindeutig.