

Pathologe 2021 · 42 (Suppl 2):S135–S141
<https://doi.org/10.1007/s00292-021-01029-1>

Angenommen: 3. November 2021

Online publiziert: 17. Dezember 2021

© The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2021



EMPAIA – Ökosystem zur Nutzung von KI in der Pathologie

Peter Hufnagl

Institut für Pathologie (Rudolf-Virchow-Haus), Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Zusammenfassung

Anwendungen von Deep Learning und anderen Verfahren der künstlichen Intelligenz spielen eine zunehmende Rolle in der Pathologieforschung. Im Gegensatz zur Forschung sind Anwendungen in der klinischen Routine bisher selten, obwohl es bereits erste zertifizierte Lösungen (Analyse von Prostatagewebe oder ER, PR, Her2 bei Brustkrebs) gibt. Neben der noch geringen Nutzung der virtuellen Mikroskopie in der Praxis gibt es eine Reihe von Hürden, die einer schnellen Verbreitung von KI-Anwendungen im Weg steht. Das EMPAIA-Projekt hat sich zum Ziel gesetzt, diese Hürden zu beseitigen. Der dafür eingeschlagene Weg des Aufbaus eines Ökosystems soll beispielhaft zeigen, dass die Einführung von KI-Anwendungen in der bildbasierten Diagnostik auf breiter Grundlage möglich ist, wenn die bestehenden Hürden in einem gemeinsamen, moderierten Prozess beseitigt werden. Die Komponenten des EMPAIA-Ökosystems und seine Strategie werden beschrieben und auf die technischen Lösungsansätze wird verwiesen.

Schlüsselwörter

Virtuelle Mikroskopie · KI-Anwendungen · Bildmanagement System · Standardisierung · Weiterbildung

Die Chancen der laufenden Digitalisierung der Pathologie zeigen sich nicht nur in der Forschung, sondern auch im praktischen Einsatz, wie es gerade während der Corona-Pandemie deutlich wurde. Das ganze Potenzial der Digitalisierung wird aber erst mit dem Einsatz von KI(Künstliche Intelligenz)-Anwendungen ausgereizt werden können. Das EMPAIA-Ökosystem hat deshalb das Ziel, KI-Anwendungen möglichst schnell in der alltäglichen Praxis ankommen zu lassen. Es werden nicht nur Referenzlösungen geschaffen, sondern auch die spezifische Weiterbildung von Pathologen und Informatikern unterstützt.

Die Anzahl der Publikationen zur Nutzung von künstlicher Intelligenz (KI) in der mikroskopischen Bildgebung hat in den vergangenen Jahren stetig zugenommen. Eine gute Übersicht findet sich in Försch et al. [8]. Die möglichen Anwendungen umfassen mittlerweile die ganze Bandbreite der

Pathologie bis hin zu molekularpathologischen Fragestellungen [11]. Gleichwohl ist die Nutzung von KI-basierten Anwendungen in der klinischen Routine bisher minimal. Dies hat eine Reihe von Gründen:

- KI-Anwendungen erfordern in der Regel das Vorhandensein von digitalisierten Schnitten, sogenannten „whole slide images“ (WSI). Dies ist erst in einer überschaubaren Anzahl von Pathologien gegeben.
- Für KI-Anwendungen ist eine Integration in eine vorhandenen IT-Lösung, in der Regel bestehend aus Laborinformationssystem, Präparatescannern und Bildmanagementsystem notwendig. Hier dominieren proprietäre Lösungen. Es fehlen die Standards bzw. die bestehenden reichen nicht aus.
- Um KI-Lösungen in der klinischen Praxis einsetzen zu können, müssen diese als Medizinprodukt (nach IVDR, EU-Verordnung für In-vitro-Diagnostika) zertifiziert sein. Für die Forschung



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

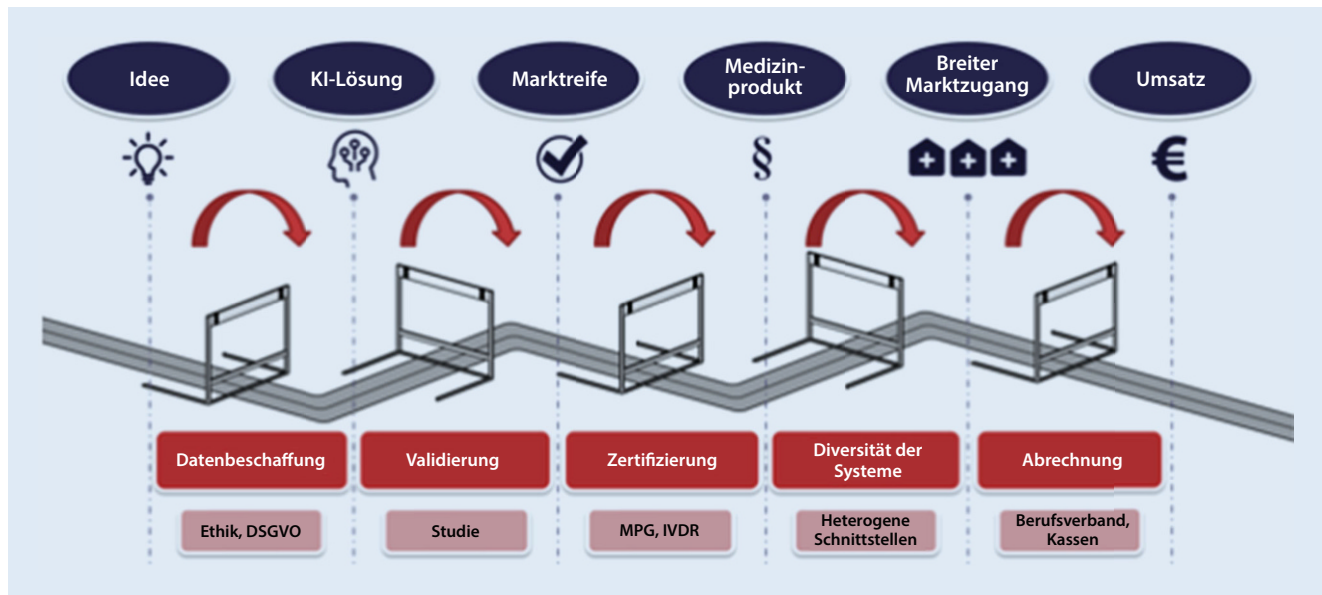


Abb. 1 ▲ Der schwierige Weg in den Markt für KI-Entwickler

entwickelte Lösungen sind hier explizit ausgenommen.

- Die Zertifizierung einer Lösung als Medizinprodukt sichert nur unter den angegebenen technischen Bedingungen (z. B. FDA-Zulassung) deren validen Einsatz. Die aktuelle Situation ist aber durch proprietäre technische Lösungen geprägt (Färbungen, Präparatescanner, Bildmanagementsystem).
- Die Investition in eine KI-Lösung muss sich rechnen. Das muss sichergestellt werden.
- Das Ergebnis einer KI-Anwendung muss für den Pathologen nachvollziehbar und in gewisser Weise erklärbar sein. Dies gilt neben der Anwendung selbst auch für die Gestaltung der Nutzerschnittstelle zum Pathologen. Die sogenannte KI-Erklärbarkeit („explainable AI“, xAI) befindet sich zwar in rasanter Entwicklung, aber deren Umsetzung in konkreten Anwendungen ist noch überschaubar.

Im Ergebnis führt das dazu, dass viele der relevanten Ansätze nur im Forschungsumfeld und kaum klinisch genutzt werden. Mittlerweile wird nicht nur klar, dass mit diesen neuen Optionen die klinische Arbeit durch Pathologen nicht bedroht ist, sondern dass im Gegenteil die Nutzung von KI-Verfahren erhebliche Chancen für

die Weiterentwicklung der modernen Pathologie mit sich bringt [14].

Perspektive der Unternehmen, die KI-Anwendungen entwickeln

Wenn man sich in die Perspektive eines KI-Anwendungen entwickelnden Unternehmens begibt, so ergeben sich aus den oben dargestellten Gründen für die geringe Nutzung in der klinischen Praxis eine Reihe von Hindernissen, die ihnen einen Markteintritt erschweren (■ Abb. 1).

Diese Markteintrittsbarrieren stehen einer zunehmend breiteren Anwendung von KI im Weg. Kurz zusammengefasst besteht die Aufgabe des Forschungsprojektes „EMPAIA – EcosysteM for Pathology Diagnostics with AI Assistance“ darin, diese Markteintrittsbarrieren zu beseitigen. Bei genauerer Analyse der Eintrittsbarrieren stellt man fest, dass sie miteinander zusammenhängen und nicht von einem der Stakeholder (Pathologien, Industrie einschließlich LIS- und Scanner-Hersteller, relevante Verbände) allein beseitigt werden können. So ist beispielsweise ohne intensive Beschäftigung mit den Methoden der KI seitens der Pathologen eine breite Anwendung undenkbar. Als vergleichbares Beispiel sei hier daran erinnert, dass die Einführung molekularpathologischer Methoden in Deutschland auch deshalb so erfolgreich war, weil sie mit einer Weiter-

bildungsoffensive über Jahre verbunden wurde.

Modern formuliert erfordert die Einführung von KI-Methoden in der Pathologie die Etablierung eines Ökosystems zur gemeinschaftlichen Lösung der Probleme. Für den Aufbau genau dieses Ökosystem wird das EMPAIA-Konsortium vom Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi) gefördert. Es ist eines von 16 KI-Forschungsprojekten, die den KI-Innovationswettbewerb des BMWi 2019 gewonnen haben und mit insgesamt 200 Mio. € gefördert werden [2]. Unter diesen Großprojekten, deren Schwerpunkte viele Bereiche der Volkswirtschaft abdecken, ist EMPAIA eins von dreien, die dem Bereich „Medizin und Gesundheit“ zuzuordnen sind. Die Förderung des BMWi hat am 01. Januar 2020 begonnen und ist auf 3,5 Jahre angelegt.

Ziele des EMPAIA-Ökosystems

Mit dem EMPAIA-Projekt sollen die folgenden übergeordneten Ziele erreicht werden:

- Ziel 1: Der Aufbau einer Plattform für die Unterstützung der 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-

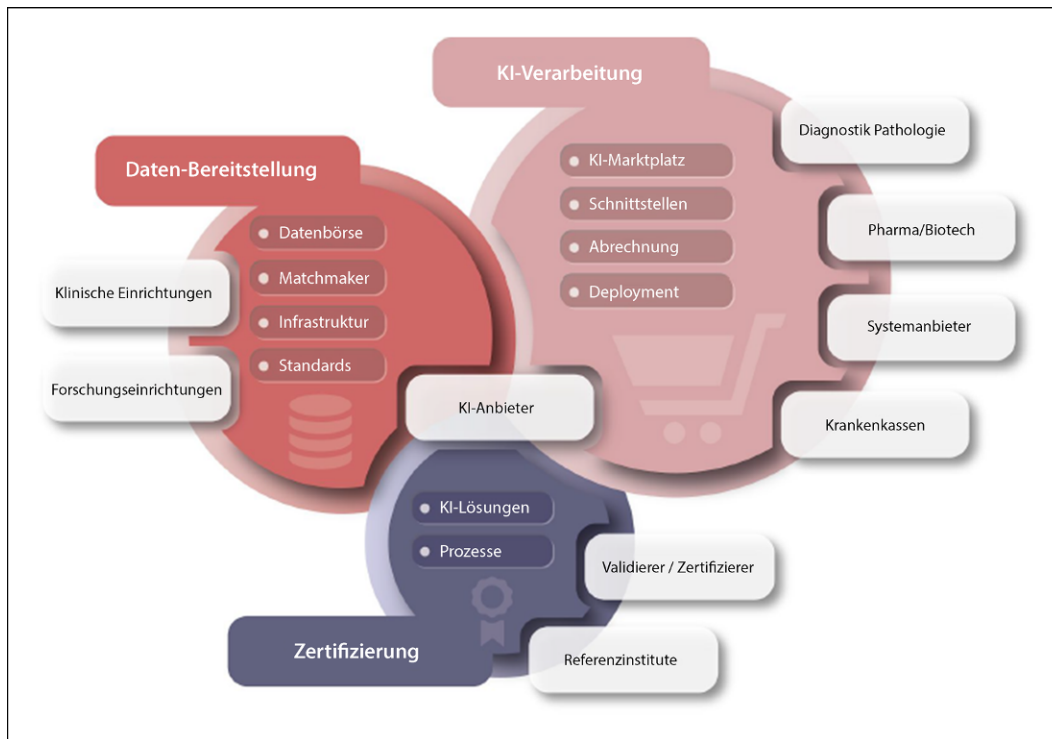


Abb. 2 ◀ EMPAIA-Plattform

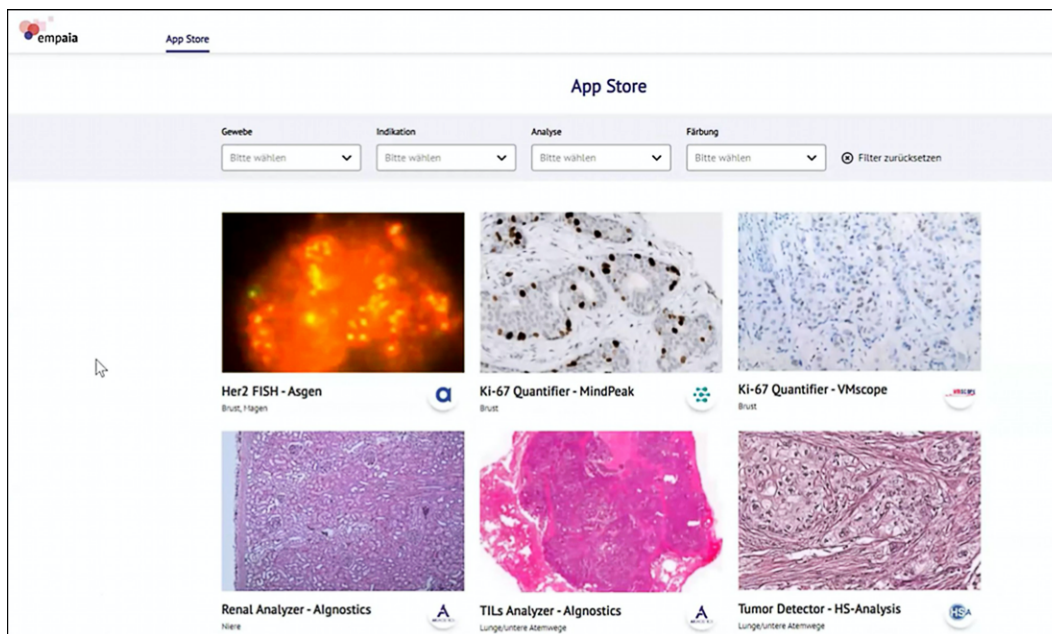


Abb. 3 ◀ KI-Marktplatz der EMPAIA-Plattform

- Erklärbarkeit gemeinsam in Arbeitsgruppen lösen zu können.
- Ziel 3: Die Etablierung von 13 Referenzzentren, in denen die über die EMPAIA-Plattform bereitgestellten Anwendungen in der Praxis getestet und genutzt 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 Vermittlung 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 und

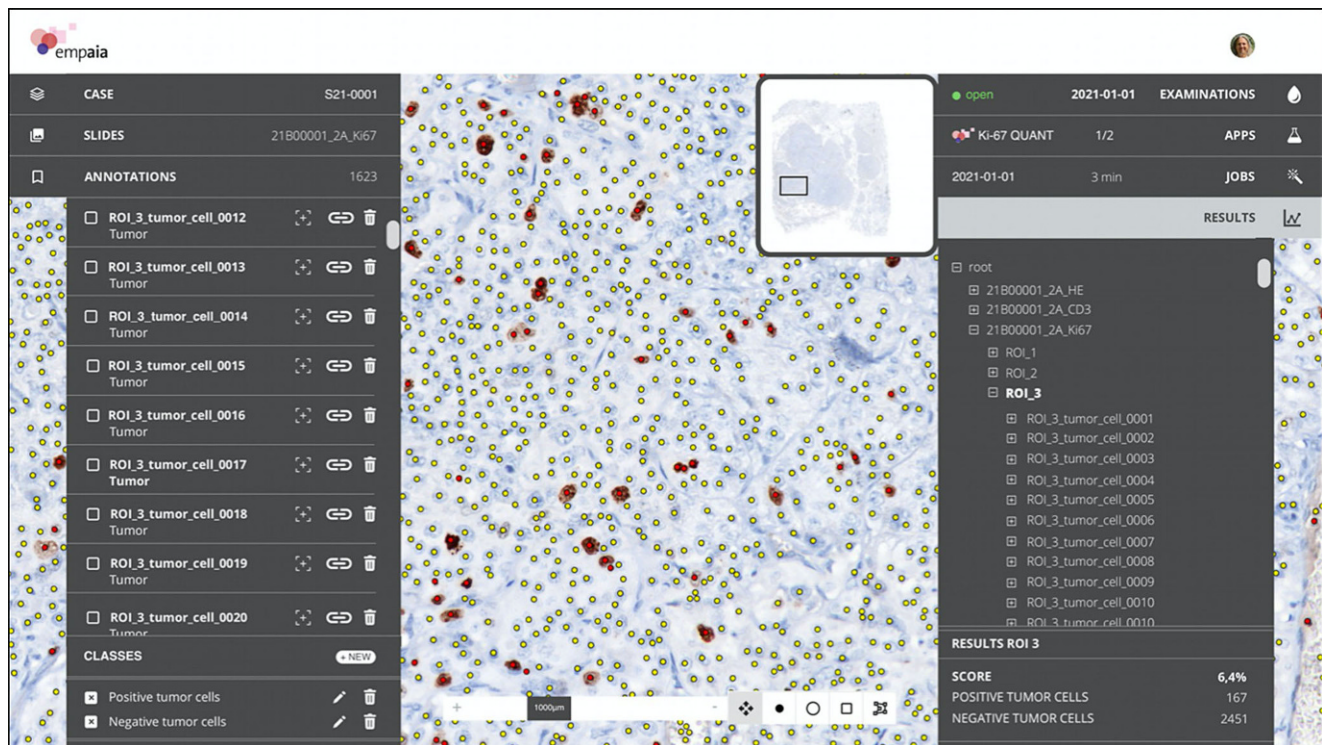


Abb. 4 ▲ Referenzimplementierung eines Viewers, des sogenannten WorkbenchClient

die Grundlage für eine breite Nutzung gelegt werden.

Um diese Ziele zu erreichen, wurde ein umfassendes Ökosystem etabliert.

Die Elemente des EMPAIA-Ökosystems

Zum **EMPAIA-Konsortium** gehören zunächst das Institut für Pathologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Konsortialführung), das Distributed Artificial Intelligence (DAI) Laboratory der TU Berlin, das Fraunhofer-Institut für Digitale Medizin (MEVIS), die vitagroup AG Mannheim und die Qualitätssicherungs-Initiative Pathologie QuIP GmbH. Um die oben genannten „Ziele des EMPAIA-Ökosystems“ zu erreichen wurde das EMPAIA-Ökosystem mit den Elementen Referenzzentren, Gremien, Academy, Plattform und einem breiten Unterstützerkreis der Industrie etabliert [5].

Zu den primären, geförderten **Referenzzentren** gehören Praxen für Pathologie, Krankenhausinstitute, private Institute für Pathologie, Hämatologie sowie Universitätsinstitute (siehe [13]). Weitere Referenzzentren haben sich der Initiative

bereits angeschlossen. Die Referenzzentren bilden die Vielfalt der wirtschaftlichen Strukturen und auch der unterschiedlichen technischen Lösungen ab. Dies umfasst die eingesetzten Pathologieinformationssysteme, die Präparatescanner und Bildmanagement Systeme gleichermaßen.

Die **Gremien** haben die Aufgabe, die Prozesse zu organisieren und zu begleiten, die ohne eine konstruktive Zusammenarbeit mehrerer Parteien nicht erfolgreich abgeschlossen werden können. Sie stehen allen Beteiligten des Ökosystems offen und die Ergebnisse ihrer Arbeit sollen in Form eines White Papers zur Verfügung gestellt werden. Es gibt die Gremien „Standardisierung“, „Wirtschaftlichkeit und Abrechnung von KI/Digitale Pathologie Lösungen“, „Validierung von KI-Lösungen“, „Rechtliche Fragestellungen für den Einsatz von digitalen Methoden und KI in der Pathologie“ und „Studien“.

Die **EMPAIA-Academy** ist ein kostenfreies Fortbildungsprogramm des EMPAIA-Projektes mit dem Ziel des Kompetenzaufbaus. Es richtet sich insbesondere an alle Interessierten aus den Gebieten Pathologie und Computerwissenschaften und ist in die Themenbereiche „KI/IT für Pathologen“ und „Pathologie für KI/IT-Spezialisten“ auf-

geteilt. Die Academy wurde 2020 ins Leben gerufen und hat bereits 2 erfolgreiche Serien zur Weiterbildung von Pathologen, Informatikern und Anwendungsentwicklern in der Industrie organisiert.

Die **EMPAIA-Plattform** ist die zentrale Drehscheibe für die zu etablierenden Dienstleistungen (Abb. 2). Durch Nutzung eines Marktplatzes sollen Pathologen Zugriff auf KI-Anwendungen erhalten. In der ersten Stufe soll ein Zugriff zunächst für die Referenzzentren möglich sein. Der Marktplatz soll KI-Anwendungen für die breite Nutzung bereitstellen. Dafür werden die Anwendungen in einer standardisierten Form eingebunden [10]. Für Trainings- und Validierungszwecke sollen zudem Datensätze bereitgestellt werden. Digitale Auswerterversuche der QuIP sollen ebenfalls über die Plattform zugänglich werden.

Das Ökosystem der **EMPAIA-Partner** ist die wichtigste Grundlage für den Erfolg des Projektes. Hierzu gehören neben den Industriepartnern auch eine Reihe von Gesellschaften und Organisationen, die ein besonderes Interesse an der Entwicklung der digitalen Pathologie und der zunehmenden Nutzung von Methoden der künstlichen Intelligenz haben.

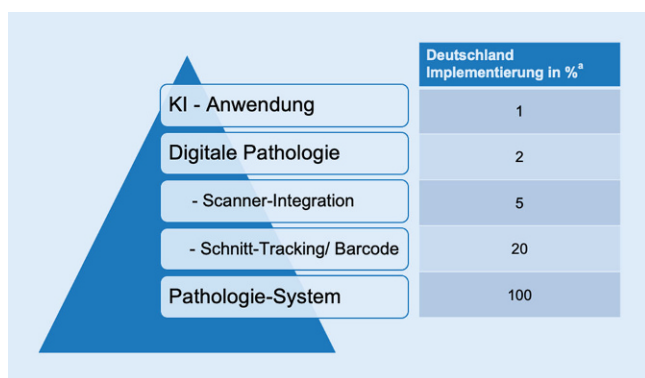


Abb. 5 ◀ Hierarchie der Digitalisierung in der Pathologie und Prozentsatz der Umsetzung in der Praxis. (Quelle: eigene Schätzung)

Sie vereint die Überzeugung, dass eine Zusammenarbeit insbesondere bei der Standardisierung eine notwendige Bedingung für eine erfolgreiche Digitalisierung der diagnostischen Prozesse in der Pathologie ist. EMPAIA wird dafür als unabhängiges und geeignetes Forum erachtet.

KI-Anwendungen mit Bezug zum diagnostischen Prozess

Der Einsatz von KI-Anwendungen ist für die Analyse von Texten [15] genauso möglich wie für die Analyse von makroskopischen und mikroskopischen Bildern [8], für genetische Informationen [3], Massenspektroskopie [1] und viele weitere Verfahren [12]. Aus der Perspektive der Nutzer spielt jedoch die Zertifizierung eine zunehmende Rolle. Hierbei ist zu unterscheiden zwischen Forschungsanwendungen und zertifizierten Lösungen. Die für Europa geltende Richtlinie zur Zertifizierung von In-vitro-Diagnostika (EU In Vitro Diagnostic Devices Regulation 2017/746, IVDR, [6]), die für die KI-Anwendungen in der Mikroskopie anzuwenden ist, gilt ab 26. Mai 2022. Die Übergangsfristen für bestehende Zertifizierungen sind gerade coronabedingt noch einmal verschoben worden [6]. Aus diesem Grund macht es Sinn, zertifizierte Anwendungen klar zu kennzeichnen,

wenn sie über eine Plattform wie die von EMPAIA angeboten werden sollen.

Auswirkungen fehlender Standards

Auch wenn schon viele Standards für die Verknüpfung einzelner Komponenten von Lösungen in der digitalen Pathologie existieren [9], fehlen doch noch wesentliche Vorgaben. Anders als in der Radiologie wo sich durch die „RIS-PACS-Integration“ vor vielen Jahren der DICOM-Standard durchgesetzt hat, fehlen bisher Standardvorgaben für die Kommunikation von Pathologie-Informationssystem (LIS) und Bildmanagementsystem (IMS, Image Management System). Die existierenden Schnittstellen sind von beiden Seiten proprietär und haben eine geringe Funktionalität. Dies gilt für den Einsatz von KI-Anwendungen erst recht, beispielsweise für die Übertragung von Ergebnissen ins LIS. Auf der anderen Seite fehlt jedoch ebenfalls ein Standard zur Verbindung von KI-Anwendungen mit dem IMS. Die kommerziellen IMS verfügen in der Regel über eigene Viewer und proprietäre Anbindungen an die Präparatescanner. Dies gilt auch für die Einbindung der KI-Anwendung selbst. Cloudbasierte Einbindungen dominieren derzeit. Teilweise erfordern die KI-Anwendungen auch einen eigenen Viewer zur

Darstellung der Ergebnisse. Die fehlenden Standards führen dazu, dass sich jeweils 2 Hersteller (der Anbieter der KI-Anwendung und der IMS-Hersteller) auf ein Austauschformat und -protokoll einigen müssen. Hierfür werden beispielsweise proprietäre APIs (Application Programming Interfaces) entwickelt und bereitgestellt. Aus der Perspektive des Pathologen lassen sich Anwendungen nur dann effektiv einsetzen, wenn sie mit dem bei ihm genutzten IMS integriert sind, dies schließt insbesondere die FDA- bzw. IVDR-Zulassung [6, 7] ein. Das schränkt die Nutzung von Anwendungen stark ein und überfordert viele KI-Hersteller, die unterschiedliche Anpassungen und Zulassungen parallel entwickeln müssen. Zum Prozess der Bereitstellung und Zulassung von KI-Anwendungen siehe Homeyer et al. [10].

EMPAIA-Marktplatz und cloudbasierte KI-Anwendungen

Um dieses Problem zu lösen, wird im EMPAIA-Projekt ein standardisiertes Vorgehen zur Einbindung von Apps vorgeschlagen und an einer Referenzimplementierung [4] gearbeitet. Die Referenzimplementierung erfolgt in 2 Stufen. Zunächst wird eine cloudbasierte Variante bereitgestellt. Sie ist über den KI-Marktplatz zugänglich (Abb. 3). In der Cloud sind bereits mehrere KI-Apps erhältlich. Ihre Einbindung erfolgte bereits über das standardisierte EMPAIA-Interface und sie können über den bereitgestellten Viewer WorkbenchClient genutzt werden (Abb. 4). Die Zahl der über den Marktplatz zugänglichen Anwendungen soll kontinuierlich steigen. In der zweiten Stufe werden in allen EMPAIA-Referenzzentren Installationen erfolgen, die die jeweilige technische Ausgangssituation vor Ort aufnehmen und die fehlenden Komponenten durch Komponenten der Industriepartner

Hier steht eine Anzeige.

bzw. EMPAIA-Komponenten ergänzt. Diese Komponenten können sowohl vor Ort auf der lokalen IT-Infrastruktur als auch in der Cloud laufen. Hierfür werden ergänzende Entwicklungen notwendig sein, die durch die beteiligten Industriepartner für die Referenzimplementierungen durchgeführt und finanziert werden.

Voraussetzungen für die Nutzung von KI-Anwendungen in der Routine

Die effektive Nutzung von KI-Anwendungen in der alltäglichen klinischen Praxis erfordert eine Integration in den Routine-workflow. Da KI-Anwendungen in der Regel vollständig digitalisierte histologische Schnitte erfordern, sind einige technische Voraussetzungen zu erfüllen. Diese bauen aufeinander auf und sind in **Abb. 5** als Pyramide visualisiert. Die Basis der Digitalisierung ist das Pathologie-Informationssystem, welches mittlerweile in jeder Pathologie (100%) genutzt wird. Um die Schnittpräparate effizient digitalisieren zu können, ist die Nutzung von Barcodes auf den Objektträgern eine notwendige Voraussetzung. Die Barcodes müssen im Pathologieinformationssystem erzeugt und verwaltet und über spezielle Drucker auf die Schnitte gedruckt werden. Barcodes werden in ca. 20% der Pathologien durchgehend genutzt. Obwohl man davon ausgehen kann, dass jede Hochschulpathologie und viele größere Institute über mindestens einen Präparatescanner verfügen, sind nur geschätzte 5% der Scanner über eine Schnittstelle mit dem IMS oder dem LIS verbunden. Dies ist aber die Voraussetzung für eine vollwertige Digitale-Pathologie-Lösung (2% der Institute) und die Nutzung von KI-Anwendungen (1% der Institute). Die Prozentschätzungen erfolgen auf Grundlage von Umfragen im Rahmen des EMPAIA-Projektes. Allgemein und auch durchaus als Wirkung der Corona-Maßnahmen zeichnet sich eine positive Entwicklung ab.

Blick in die Zukunft

Nachdem die Möglichkeiten von KI-Anwendungen in der Pathologie zunehmend realistischer eingeschätzt werden, also auch die nicht realistischen Vorstel-

EMPAIA—ecosystem for pathology diagnostics with AI assistance

Applications of deep learning and other artificial intelligence techniques play an increasing role in pathological research. In contrast to research, applications in clinical routine are rare so far, although the first certified solutions have already been established (analysis of prostate sections, ER, PR, and Her2 in breast cancer). Besides the still low use of virtual microscopy in practice, there are a number of hurdles that stand in the way of a rapid diffusion of AI applications. The EMPAIA project has a goal of removing these hurdles. The path taken to build an ecosystem for this purpose is intended to exemplify that the introduction of AI applications in image-based diagnostics is possible on a broad basis if the existing hurdles are removed in a joint, moderated process. The components of the EMPAIA ecosystem and its strategy will be described, and reference will be made to the technical solution approaches.

Keywords

Virtual microscopy · AI applications · Image management system · Standardization · Continuing education

lungen zur Einsparung von Pathologen ad acta gelegt werden, zeigen sich die großen Potenziale der Digitalisierung für eine stärkere Zusammenarbeit mit Kollegen und anderen Fachdisziplinen. Die Optionen der KI-Anwendungen für quantitative Messungen, Qualitätskontrolle und Visualisierung von mit dem Auge sonst nicht wahrnehmbaren, („sub-visuellen“) Informationen werden eine zunehmende Bedeutung erlangen. Der Prozess der Einführung erfordert Anstrengungen von allen Beteiligten. Der Vorteil eines Ökosystems wie EMPAIA liegt darin, dass im Interesse des Patienten die Art der Integration von KI-Anwendungen in den Workflow so gestaltet werden kann, dass die im Zentrum der Umgestaltung stehenden Pathologen sich umfassend einbringen können. Hierfür müssen sie sich allerdings auch in die KI-Technologien einarbeiten.

Fazit für die Praxis

- KI-Anwendungen bieten ein großes Potenzial zur Unterstützung der histologischen Diagnostik.
- Diagnostisch genutzte KI-Anwendungen müssen FDA- oder IVDR-zertifiziert sein.
- Für einen effektiven Einsatz von KI-Anwendungen ist neben der Nutzung von Präparatescannern und virtuellen Mikroskopen (Viewer) insbesondere deren Integration in den Workflow relevant.
- Einer breiten Anwendung von KI-Methoden stehen einige Hürden im Weg. Diese Hürden umfassen neben ungenügender Standardisierung auch offene Probleme

bei der Abrechnung sowie rechtliche Unsicherheiten.

- Das EMPAIA-Ökosystem will diese Hürden systematisch beseitigen und damit die Voraussetzungen für eine breitere Nutzung schaffen, in dem es beispielsweise fehlende Standards entwickelt und umsetzt.
- Im Mittelpunkt der Strategie des EMPAIA-Konsortiums steht der Aufbau von Referenzlösungen in den Referenzzentren.
- Durch die EMPAIA-Academy werden regelmäßig kostenfreie Kurse angeboten, die das notwendige Wissen vermitteln. Hier gibt es sowohl Kurse für Pathologen als auch für Informatiker und Naturwissenschaftler.

Korrespondenzadresse



Peter Hufnagel

Institut für Pathologie (Rudolf-Virchow-Haus), Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland
peter.hufnagel@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Hufnagel gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

The supplement containing this article is not sponsored by industry.

110:101977. <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2020.101977>

Literatur

1. Behrmann J, Etmann C, Boskamp T, Casadonte R, Kriegsmann J, Maaß P (2018) Deep learning for tumor classification in imaging mass spectrometry. *J Bioinform* 34(7):1215–1223. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btx724>. PMID: 30093303
2. BMWi Digitale Technologien https://www.digitale-technologien.de/DT/Redaktion/DE/Kurzmeldungen/Aktuelles/2019/DT/2019_01_25_DT_Kuenstliche_Intelligenz.html. Zugriffen: 4. Okt. 2020
3. Chaudhary K, Poirion OB, Lu L, Garmire LX (2018) Deep learning-based multi-omics integration robustly predicts survival in liver cancer. *Clin Cancer Res* 24(6):1248–1259. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0853>
4. Developerportal EMPAIA <https://developer.empaia.org/#/>. Zugriffen: 4. Okt. 2021
5. EMPAIA Konsortium <https://www.empaia.org>. Zugriffen: 4. Okt. 2021
6. European Commission https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/md_newregulations/docs/md_2017-746-regulation_2021-amendment_en.pdf. Zugriffen: 4. Okt. 2021
7. FDA <https://www.fda.gov/medical-devices/software-medical-device-samd/artificial-intelligence-and-machine-learning-software-medical-device>. Zugriffen: 4. Okt. 2021
8. Förtsch S, Klauschen F, Hufnagel P, Roth W (2021) Artificial intelligence in pathology. *Dtsch Arztebl Int* 118:199–204. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0011>
9. Haroske G, Mörz M Leitfaden „Pathologie: Workflow in der Digitalen Medizin“. <https://www.pathologie.de/pathologie/digitale-pathologie/?eID=downloadtool&uid=1898&read=1>. Zugriffen: 4. Okt. 2021
10. Homeyer A, Lotz J, Schwen LO, Weiss N, Romberg D, Höfener H, Zerbe N, Hufnagel P (2021) Artificial intelligence in pathology: from prototype to product. *J Pathol Inform* 12:13. https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_84_20
11. Kather JN, Pearson AT, Halama N et al (2019) Deep learning can predict microsatellite instability directly from histology in gastrointestinal cancer. *Nat Med* 25:1054–1056
12. Landhuis E (2020) Deep learning takes on tumours. *Nature* 580(7804):551–553. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01128-8>
13. Referenzzentren EMPAIA <https://www.empaia.org/partner>. Zugriffen: 4. Okt. 2021
14. Tizhoosh HR, Pantanowitz L (2018) Artificial intelligence and digital pathology: challenges and opportunities. *J Pathol Inform* 1:38
15. Wang H, Li Y, Khan SA, Luo Y (2020) Prediction of breast cancer distant recurrence using natural language processing and knowledge-guided convolutional neural network. *Artif Intell Med*