



Autor Dr. Stephan Forchhammer bei der Befundung eines digitalisierten Histo-Schnittes durch ein Basalzellkarzinom.

Digitale Dermatopathologie

Vorteile für Befundung, Forschung und Ausbildung

TÜBINGEN – Der Abschied vom Mikroskop ist eingeläutet. Zwar dauert der digitale Umrüstprozess eines Pathologieinstituts geraume Zeit. Doch die zahlreichen Vorteile der digitalen Dermatopathologie liegen auf der Hand, wie der folgende Beitrag zeigt.

Digitale Dermatologie

Die Digitalisierung der Medizin schreitet unaufhaltsam voran. „Der Deutsche Dermatologe“ möchte an dieser Stelle in loser Folge aktuelle und zukünftige Entwicklungen vorstellen. Unterstützt wird die Rubrik durch den Arbeitskreis Digitale Dermatologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) unter Leitung von PD. Dr. Alexander Zink.

Mit dem Einzug der Digitalisierung steht das Fachgebiet der Pathologie und Dermatopathologie vor einer großen Zeitenwende. Seit dem 19. Jahrhundert erfolgte die histopathologische Diagnostik zunächst an ungefärbten Schnitten aus Frischgewebe, später an fixierten und gefärbten Schnittpräparaten am Mikroskop [1]. Durch das Einscannen und damit die Digitalisierung von Glasobjektträgern durch sogenannte „whole slide scanner“ geht die Zeit des klassi-

schen Mikroskopierens in der Routinediagnostik möglicherweise dem Ende entgegen – die Befundung der Schnittträger wird künftig am Computerbildschirm erfolgen. So wehmütig einem der Abschied vom lieb gewonnenen Mikroskop fallen mag, die Digitalisierung bietet unzählige Vorteile und Möglichkeiten für Befundung, Forschung und Ausbildung, die am Ende Arzt und Patienten zugutekommen.

Gerade in den letzten beiden Jahren mit der COVID-19-Pandemie hat sich gezeigt, wie wichtig eine Digitalisierung

des Fachgebietes ist. Die Option von zu Hause aus, im Homeoffice zu arbeiten wird künftig durch das Einscannen von Schnittträgern möglich sein. Doch auch Lehre und Weiterbildung konnten durch die bereits begonnene Digitalisierung in den letzten Monaten trotz Kontaktbeschränkungen weitgehend aufrechterhalten werden. Wie in anderen Fachbereichen auch werden Kongresse mittlerweile über Videokonferenzplattformen abgehalten. Histologische Schnittseminare können von zu Hause aus, über online verfügbare Programme zum Betrachten digitaler Schnitte, sogenannter Slideviewer, verfolgt werden.

Auch der interprofessionelle Austausch zwischen Pathologen, etwa als Konsil oder im Rahmen von Qualitätszirkeln, wird immer öfter digital, über Videokonferenzen und digitale Schnittstellen, durchgeführt. Auch in der stu-

dentischen Lehre oder der Weiterbildung von Assistenzärzten bietet die Digitalisierung viele Chancen. Schnittsammlungen können digitalisiert abgerufen und selbstständig, auch ohne Mikroskop gesichtet werden. Hier können digital hinterlegte Markierungen und Annotationen auf wichtige Befunde oder Besonderheiten im Präparat hinweisen.

Auch finden sich immer mehr Inhalte zur Dermatopathologie online in sozialen Netzwerken und Apps. Eine der bekanntesten privaten Facebook-Gruppen für Dermatopathologie, „McKee Derm“, hat mittlerweile über 17.500 Mitglieder. Hier werden unterschiedlichste Fälle aus der Dermatopathologie von den Mitgliedern aus der ganzen Welt geteilt und diskutiert. In YouTube erreicht Jerad Gardner, ein Pathologe und Dermatopathologe aus den USA, mit über 36.000 Abonnenten und 454 geteilten Videos – über-

wiegend zur Dermatopathologie – ein breites Publikum.

Einsatz von KI

Das größte Versprechen der Digitalisierung liegt jedoch im Einsatz der Künstlichen Intelligenz (KI), welche allgemein gesprochen unter anderem Daten vorhersage, Anomalieerkennung in Daten, Neugenerierung von Daten und – speziell interessant in diagnostischen Belangen – die Klassifikation von Daten zulässt. Sie fasst Technologien zusammen, mithilfe derer Computersysteme intelligente Fähigkeiten erlangen können.

Ein Teilbereich der KI besteht aus dem Konzept des maschinellen Lernens. 1959 definierte Arthur Samuel maschinelles Lernen als „Studienbereich, der Computern die Fähigkeit verleiht, zu lernen, ohne ausdrücklich programmiert zu werden“. So mussten zuvor jeweils explizite Programme geschrieben werden,

Hier steht eine Anzeige.

die einzelne Aufgaben abarbeiten konnten.

Prinzipiell wurden hier mit allgemeingültigen Befehlen wie zum Beispiel „wenn“ – „dann“ Handlungsanweisungen aufgestellt, die der Prozessor Punkt für Punkt abarbeitet. Dies mag am Beispiel von einem Textverarbeitungsprogramm noch trivial erscheinen, nimmt jedoch gerade im Bereich der Daten- und Signalverarbeitung schnell exponentiell an Komplexität zu.

Bereits in den 1960er-Jahren wurden die ersten künstlichen neuronalen Netze entwickelt. Hierbei handelte es sich – wie anfangs dem Perceptron in 1957 und später der Boltzmann-Maschine 1985 – prinzipiell um Netzwerke, die aus künstlichen Neuronen oder „Knotenpunkten“ und deren Verbindungen bestanden. Die Eingangsdaten durchliefen nun diese Knotenpunkte, wurden darin addiert oder nach speziellen anderen mathematischen Formeln transformiert und über die Verbindungen weitergeleitet, um im nachfolgenden Neuron abermals addiert oder anderweitig mathematisch verrechnet zu werden. Am Ende des Netzwerks erschienen schließlich die gewünschten Ausgangsdaten, wie zum Beispiel der Kategorie eines Eingangsbildes, das hinsichtlich seiner Dignität beurteilt werden sollte.

Deep Learning

Im Verlauf etablierte sich das Verfahren der Backpropagation (Fehlerrückführung), die die effiziente Anpassung der Verrechnungsparameter der Knotenpunkte oder Neuronen auch in mehrschichtigen respektive vielschichtigen Netzwerken zuließ und somit den Grundstein für das heute populäre Deep Learning legte. Dieses zeichnet sich durch eine größere Netzwerkweite im Sinne von mehreren Schichten an Neuronen aus.

Deep Learning macht es durch die im Vergleich zu „flachen“ oder einschichtigen Netzwerktypen möglich, selbst komplexe Aufgaben erlernen und lösen zu können. Allgemein gesprochen machen künstliche neuronale Netze dies möglich, ohne dass zuvor bestimmte Regeln oder Anweisungen hinterlegt werden müssen. So ist es zum Beispiel möglich, dass die KI selbstständig Bilder analy-

siert, gemeinsame Muster erkennt und dadurch Bildgruppen zusammenfassen kann.

Diese Eigenschaft macht künstliche neuronale Netze und insbesondere das Deep Learning zu einem idealen Werkzeug in der Dermatopathologie. Die Mustererkennung – bei entzündlichen Dermatosen, aber auch bei Tumorerkrankungen ist das Kernstück der dermatopathologischen Befunderstellung. Sobald diese Bilddaten nicht mehr analog über das Mikroskop, sondern digital über den Bildschirm analysiert werden, sind diese für Anwendungen der KI zugänglich.

Gute Resultate in Studien

Erste Studien zum Einsatz der KI in der Dermatopathologie zeigen vielversprechende Ergebnisse. So konnte in einer Studie zur Diagnostik von seborrhoischen Keratosen, dermalen Nävi und nodulären Basalzellkarzinomen durch künstliche neuronale Netzwerke eine Genauigkeit von 100 %, 99,3 % beziehungsweise 99,45 % erreicht werden [2]. Allerdings muss bei solch hohen prozentualen Angaben immer auch an ein Overfitting, also eine Art „Überanpassung“ des künstlichen neuronalen Netzes an die „Eigenheiten“ der Eingangsdaten gedacht werden. Hierbei kommt es, übertragen gesprochen, eher zum „Auswendiglernen“ der „richtigen Antworten“ als zur Etablierung einer allgemeingültigen Zuordnungsregel im Sinne einer Generalisierung. So wäre es beispielsweise möglich, dass ein Netzwerk, bezogen auf eine begrenzte Datenmenge, eine Vorhersagegenauigkeit von 100 % erreicht, jedoch bei einem größeren Datenpool eine deutlich reduzierte Genauigkeit erreicht.

Auch in der Diagnosestellung von malignen Melanomen, eine der herausforderndsten Aufgaben in der Dermatopathologie, könnte der Einsatz von KI sehr nützlich sein, um Fehldiagnosen zu vermeiden. So konnte in einer Arbeit von Hekeler et al. 2019 [3] gezeigt werden, dass bereits jetzt die Zuverlässigkeit von Melanomdiagnosen an Ausschnitten von gescannten Schnittträgern durch künstliche neuronale Netzwerke auf dem Level von Dermatopathologen liegt. Die diagnostische Einordnung der KI

(Melanom vs. Nävus) zeigte lediglich bei 19 % der Fälle Abweichungen zur Diagnose eines Dermatopathologen. Diese Diskordanz wird bei zwei unabhängigen Dermatopathologen mit etwa 25 % angenommen.

Eine entscheidende Einschränkung ist den Studien zum Einsatz der KI in der Pathologie jedoch gemeinsam: Aktuell konzentrieren sich bestehende Forschungsansätze hauptsächlich auf binäre Fragestellungen (z. B. hinsichtlich der Dignität). Nach einem Training der KI durch einen geeigneten, möglichst großen und zuverlässigen Datensatz kann so die Diagnose A (z. B. Melanom) gegen die Diagnose B (z. B. Nävus) geprüft werden. Allerdings wurde 2017 in einer Forschungsarbeit der Universität Stanford eine – zwar auflichtmikroskopische – Arbeit vorgestellt, in der mithilfe eines Datenpools von knapp 130.000 Bildern ein künstliches neuronales Netzwerk trainiert wurde, das mit hoher Genauigkeit Diagnosen aus über 2.000 verschiedenen Kategorien stellen konnte [4].

„Digitaler Beifahrer“

Insgesamt gesehen geht es also nicht darum, dass ein Computerprogramm die Arbeit des Pathologen ersetzen soll. Für die nähere Zukunft sind aber Programme denkbar, die als eine Art „digitaler Beifahrer“ bei einzelnen Diagnosen eine unabhängige Entscheidungshilfe geben können.

Spannender noch als die Frage, ob der Computer etwas tun kann, was der Mensch schon recht zuverlässig erledigt, ist die Frage, ob durch die Anwendung von Deep Learning bislang unentdeckte Informationen im Bildmaterial gefunden werden können. So könnten beispielsweise in Tumoren der Haut Muster und Strukturen erkannt werden, welche Rückschlüsse auf die genetische Signatur, das Therapieansprechen oder die Prognose geben könnten. Auch hier gibt es erste ermutigende Ansätze. Kulkarni et al. konnten in einer Studie aus dem Jahr 2020 einen Risikoklassifikator erstellen, der beim Melanom signifikant mit dem Auftreten einer Rezidiv verbunden war [5].

Den bisherigen Studien sind jedoch eine recht geringe Fallzahl sowie ein retrospektives Setting gemeinsam. Um

solche Programme in der klinischen Routine zu integrieren, sind größere, am besten prospektiv erhobene Studien notwendig. Kleinere digitale Assistenzprogramme haben jedoch schon den Weg in die Routine gefunden; so können unter anderem immunhistochemische Färbungen, wie der Proliferationsmarker Ki67, zuverlässig und automatisiert ausgewertet werden.

Hohe Investitionen nötig

Noch steht der technische Wandel in der Dermatopathologie erst am Anfang. Der Grund liegt unter anderem in den hohen Investitionssummen. Um ein Labor zu digitalisieren, braucht es weit mehr als einen Slidescanner. So muss der gesamte Ablauf, der sogenannte Laborworkflow, umgestellt werden. Dies beinhaltet ein kompatibles und leistungsfähiges Pathologieinformationssystem, angeschlossene Kassetten- und Objektträgerdrucker mit 2-D-Barcodes, digital ansteuerbare Färbeautomaten, für den Scanner geeignete Eindeckautomaten, einen Slidescanner mit bestenfalls 40-facher Vergrößerung, einen Slideviewer sowie Speicherkonzepte und hochleistungsfähige Breitbandanschlüsse für eine digitale Archivführung.

So können je nach Institutsgröße Beiträge in Millionenhöhe für die Umrüstung notwendig sein. Vermutlich werden diese Kosten im Verlauf der nächsten Jahre sinken. Insbesondere im Bereich der Datenspeicher lässt sich dieser Trend in den letzten Jahren beobachten. Dennoch kann schon jetzt eine Umstellung auf eine komplett digitalisierte Pathologie wirtschaftlich rentabel sein. Bereits 2016 wurde die gesamte Pathologie des Universitätskrankenhauses in Granada, Spanien, digitalisiert.

In einer Studie aus dem Jahr 2019 beschreiben Retamero et al. [6] den Umstellungsprozess in Granada. Hier wird eine Effizienzsteigerung auf Seiten der Pathologen mit 21 % mehr befundeter Fälle nach der Digitalisierung genannt. Durch den optimierten Workflow im Labor ergeben sich zudem Einsparungen auf Seiten der medizinisch-technischen Assistenz.

Bislang ist in Deutschland noch kein Institut komplett auf die digitale Pathologie umgestellt. Da der Umrüstungs-

prozess aber nicht von heute auf morgen zu bewältigen sein wird, ist es ratsam, schon jetzt Konzepte zu entwickeln, wie solch ein Wandel gelingen kann.

Literatur

1. Van den Tweel JG, Taylor CR. A brief history of pathology: Preface to a forthcoming series that highlights milestones in the evolution of pathology as a discipline. *Virchows Arch* 2010; 457: 3–10
2. Olsen TG et al. Diagnostic performance of deep learning algorithms applied to three common diagnoses in dermatopathology. *J Pathol Inform* 2018; 9: 32
3. Hekler A et al. Pathologist-level classification of histopathological melanoma images with deep neural networks. *Eur J Cancer* 2019; 115: 79–83
4. Esteva A et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature* 2017; 542: 115–8
5. Kulkarni PM et al. Deep learning based on standard H&E images of primary melanoma tumors identifies patients at risk for visceral recurrence and death. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 1126–34
6. Retamero JA et al. Complete Digital Pathology for Routine Histopathology Diagnosis in a Multicenter Hospital Network. *Arch Pathol Lab Med* 2020; 144: 221–8

Stephan Forchhammer

Oberarzt

Leiter mikroskopische und molekulare Dermatologie/Lymphomsprechstunde
Universitätshautklinik Tübingen
Liebermeisterstraße 25
72076 Tübingen
E-Mail: stephan.forchhammer@med.uni-tuebingen.de

Tim Hartmann

Assistenzarzt

Universitätshautklinik Tübingen
Liebermeisterstraße 25
72076 Tübingen
E-Mail: tim.hartmann@med.uni-tuebingen.de

Hier steht eine Anzeige.

