

Nephrologie 2022 · 17:369–375
<https://doi.org/10.1007/s11560-022-00598-3>
Angenommen: 13. Juli 2022
Online publiziert: 9. August 2022
© The Author(s), under exclusive licence to
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2022

Redaktion

Kerstin Amann, Erlangen
Gunter Wolf, Jena



Automatische Bildanalyse und künstliche Intelligenz in der Nephropathologie

Roman D. Bülow¹ · David L. Hölscher¹ · Peter Boor^{1,2}

¹ Institut für Pathologie, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

² Medizinische Klinik II, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

In diesem Beitrag

- Techniken der Bildanalyse unter Einsatz künstlicher Intelligenz
- Voraussetzungen
- Anwendungen
- Klassifikation
- Segmentierung und quantitative Analyse
- Generierung synthetischer Daten
- Diskussion

Zusammenfassung

Hintergrund: Die digitale Transformation der Pathologie durch die weite Verbreitung von sog. Whole-slide-Scannern bietet zahlreiche Möglichkeiten für die Nephropathologie, insbesondere hinsichtlich der Implementierung von Computerassistenten. Aktuell werden intensiv die Möglichkeiten von Systemen, die auf der Nutzung von Deep Learning, einer speziellen Technik der Informationsverarbeitung, beruhen, erforscht.

Fragestellung: Ziel ist die Ermittlung des gegenwärtigen Standes der Forschung hinsichtlich Anwendungen von Deep-Learning-Methoden zur Bildanalyse in der Nephropathologie.

Material und Methoden: Literaturrecherche im Web of Science (WOS) und in Pubmed. Für Abbildung 1 wurde die folgende Suchabfrage im WOS genutzt: ALL=(Digital Pathology AND AI OR Deep Learning OR Machine Learning).

Ergebnisse: Es liegen zahlreiche Anwendungen von Deep-Learning-basierten Methoden zur Unterstützung in der Nephropathologie vor. Diese fokussieren im Wesentlichen auf die Segmentierung und Quantifizierung der Nierenhistologie, wobei zunehmend auch die diagnostische Klassifikation und die Generierung synthetischer Daten erforscht werden. Die Translation dieser Systeme in den diagnostischen Alltag ist gegenwärtig noch nicht erfolgt. Es fehlt dazu beispielsweise an prospektiver Evidenz, die den Nutzen dieser Methoden in der klinischen Versorgung darlegt.

Diskussion: Die Implementierung der digitalen Nephropathologie mit Assistenz durch auf Deep Learning basierenden Methoden hat ein großes Potenzial. Die translationale Lücke sollte in Zukunft durch multizentrische, prospektive, interdisziplinär durchgeführte Studien gefüllt werden.

Schlüsselwörter

Bildanalyse · Deep Learning · Computerassistierte Diagnostik · Quantifizierung · Histologie

Einleitung

Die Nephropathologie ist ein Teilgebiet der klinischen Pathologie, das ein großes Maß an Spezialisierung und eine enge Interaktion mit Nephrolog:innen erfordert. Ein wesentlicher Trend in der Pathologie generell, insbesondere aber auch in der Nephropathologie, ist die Generierung quantitativer oder semiquantitativer Scores, die meist auf einer manuellen Auswertung basieren, um klinisch relevante Parameter zu erfassen [3, 6, 23]. Im diagnostischen All-

tag ist die Erfassung solcher Scores mit einigen Herausforderungen assoziiert, beispielsweise aufgrund des teils erheblichen Zeitaufwands sowie durch hohe Interobservervariabilität. Der zunehmende Präzisionsanspruch an die Pathologie, sowohl aus der Klinik als auch aus der Pathologie an sich selbst, wird in Zukunft zu signifikanten Herausforderungen für die Patholog:innen führen. In Teilen hat dies bereits begonnen: Die Arbeitsbelastung in der Pathologie in Deutschland ist in den letzten Jahren signifikant gestiegen [22].



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Mit 1:47.989 ist das Verhältnis von Patholog:innen zu Einwohner:innen in Deutschland das zweitniedrigste in Europa und liegt unter dem europäischen Durchschnitt von 1:32.018 [22]. Zusätzlich hat die Pathologie in Deutschland ein demographisches Problem. Im Jahr 2021 waren 26,92 % und 58,64 % der Patholog:innen in Deutschland älter als 60 und 50 Jahre [30]. Es ist zu befürchten, dass sich diese Problematik in den nächsten Jahren wesentlich verschärfen wird. Hochspezialisierte Teilgebiete wie die Nephropathologie haben dabei ein größeres Risiko, besonders betroffen zu sein.

Durch die breite Verfügbarkeit von Hochdurchsatzscannern, die aus histologischen Objektträgern hochaufgelöste digitale histologische Bilder erstellen können, wurde in den letzten Jahren die effektive Digitalisierung der Histopathologie ermöglicht [17]. In vielen europäischen Ländern wurde diese digitale Transformation durch die COVID-19 („coronavirus disease 2019“)-Pandemie akzeleriert. So gibt es beispielsweise in den Niederlanden bereits pathologische Institute, die seit einigen Jahren vollständig digital, d. h. ohne Mikroskope, arbeiten [26]. Die Digitalisierung der Histopathologie, die nun auch in Deutschland langsam beginnt, bietet viele Möglichkeiten, die oben genannten Herausforderungen anzugehen. Neben grundsätzlichen Verbesserungen zur Steigerung der Effizienz, wie etwa schnell eine konsiliarische Zweitmeinung z. B. durch das Teilen des Bildschirms einzuholen, ist ein wesentlicher Vorteil, dass digitalisierte histologische Bilder der Analyse durch Computer zugänglich sind. Die Möglichkeiten der computerassistierten Nephropathologie werden in diesem Artikel mit dem Fokus auf digitale histologische Bilder beleuchtet. Einschränkung sei erwähnt, dass die digitale Pathologie einen viel breiteren Bereich umfasst als nur die Digitalisierung histologischer Schnittpräparate und deren Analyse, z. B. digitale Nachverfolgbarkeit von Proben in einem Laborinformationssystem, digitale Archivierung von Befunden, strukturierte Befundberichte etc.

Techniken der Bildanalyse unter Einsatz künstlicher Intelligenz

In den letzten Jahren ist die Anzahl von Veröffentlichungen, die computergestützte Analysen für die digitale Pathologie zeigen, exponentiell angestiegen (▣ Abb. 1). Die Anzahl von Start-ups, die computergestützte Bildanalysetools für die digitale Pathologie anbieten, ist ebenfalls deutlich gestiegen. Dabei wird häufig Deep Learning, eine spezielle Technik der Informationsverarbeitung, eingesetzt. Deep Learning ist ein Teilgebiet des maschinellen Lernens (Machine Learning), welches ein Teilgebiet des großen und häufig nicht gut definierten Feldes der Forschung an künstlicher Intelligenz ist (KI; „artificial intelligence“, AI). Machine Learning oder Deep Learning wird bereits in zahlreichen Anwendungen des Alltags eingesetzt. Beispiele sind etwa Spracherkennung, Textübersetzungen oder auch Bilderkennung (z. B. auf dem Smartphone).

» Machine Learning oder Deep Learning wird bereits in zahlreichen Anwendungen des Alltags eingesetzt

Deep Learning zeichnet sich insgesamt durch die Nutzung tiefer künstlicher neuronaler Netzwerke (KNN) aus. Grundsätzlich bestehen KNN aus sogenannten Neuronen bzw. Knoten mit ihren Verbindungen, welche in mehreren Schichten organisiert sind. Dabei unterscheidet man eine Eingabeschicht, verborgene Schichten und eine Ausgabeschicht. Es gibt zahlreiche verschiedene KNN, und der Aufbau dieser Schichten variiert stark je nach Netzwerkarchitektur. In den verborgenen Schichten werden die Eingabedaten aus der Eingabeschicht auf eine netzwerkarchitekturspezifische Weise graduell transformiert. Letzten Endes steht in der Ausgabeschicht ein Output, der mit dem gewünschten Ergebnis abgeglichen werden kann. Die Art und Weise, wie die Eingabedaten transformiert werden, wird automatisch im Rahmen des sog. Netzwerktrainings optimiert. Dies hat den Vorteil, das Input-Output-Zusammenhänge nicht explizit definiert werden müssen, sodass mit einer ausreichenden Anzahl von Beispielen und einem hinreichend langen Trainings-

prozess eine Optimierung des KNN für verschiedene, auch sehr komplexe Aufgaben erreicht werden kann.

Voraussetzungen

Die in der digitalen Pathologie am häufigsten verwendete Form des Deep Learning ist das überwachte Lernen („supervised learning“), in dem ein KNN anhand von zuvor erstellten Annotationen, beispielsweise Diagnosen, optimiert wird. Dabei gilt allgemein der Grundsatz, dass die Leistung des KNN von Qualität, Größe und Repräsentativität der Trainings- und Testdaten abhängig ist. Somit ist das Erstellen von Datensätzen und Kohorten essenziell, um eine zuverlässige Einbindung in Diagnostik und Forschung zu gewährleisten. Aktuell ist die größte Herausforderung in der Entwicklung von Deep-Learning-Modellen in der Pathologie und spezifisch in der Nephropathologie das Fehlen solcher Datensätze. Die Fallstricke beim Erstellen von geeigneten Datensätzen liegen sowohl auf Patientenebene als auch auf Annotationsebene. Auf Patientenebene sollten Imbalancen oder fehlende Repräsentation von Alter, Geschlecht, Ethnizität oder Krankheitsstadien vermieden werden. Auf Bildebene ist eine unterschiedliche Farbintensität in unterschiedlichen Zentren vorhanden. Die Annotationen (Diagnosen) können sich je nach Zentrum ebenfalls unterscheiden. Während des Trainingsprozesses können KNN Input-Output-Beziehungen, die in den Datensätzen enthalten sind, nutzen, auch wenn diese für Menschen nicht offensichtlich sind [21, 25]. Dies birgt die Gefahr, dass eine in den Daten enthaltene Verzerrung (Bias) von den KNN genutzt wird, anstatt tatsächlich klinisch/biologisch relevante Merkmale zu nutzen, insbesondere wenn nur ein monozentrischer Datensatz verwendet wird. Zur robusten Abschätzung der Nutzbarkeit eines Deep-Learning-Systems für den klinisch-diagnostischen Einsatz sind daher multizentrische Datensätze und diverse Patientenkollektive unumgänglich. Mittlerweile existieren entsprechende Empfehlungen zur Zusammenstellung von Datensätzen für die digitale Pathologie [1, 16]. Um KNN optimal zu trainieren und die Architekturen aufgabenspezifisch zu modifizieren, sind eine große Expertise und enge

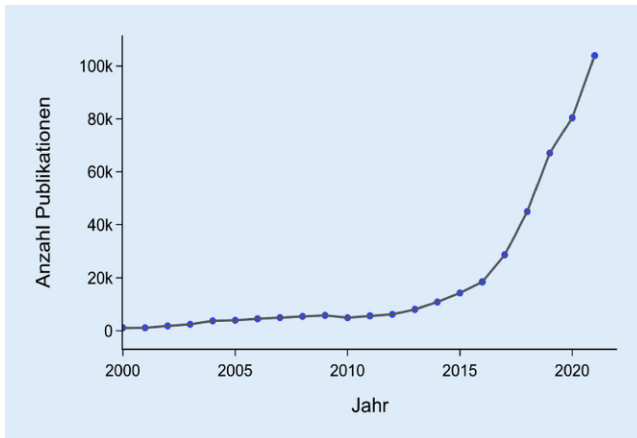


Abb. 1 ◀ Anzahl der Publikationen im Web of Science (WOS) zur digitalen Pathologie und zur künstlichen Intelligenz (KI) in den Jahren 2000–2021: Im Jahr 2014 wurden erstmals mehr als 10.000 Publikationen zum Thema veröffentlicht, im Jahr 2021 waren es über 100.000

Kooperation mit spezialisierten Computerwissenschaftlern notwendig. Sollte dies nicht möglich sein, kann ggf. auf automatisierte Methoden (AutoML) zurückgegriffen werden [14].

Anwendungen

Im diagnostischen Alltag kann ein einziges KNN nicht das volle Aufgabenspektrum der nephropathologischen Diagnostik abdecken. Stattdessen dient ein KNN gegenwärtig meist der Lösung einer einzigen spezifischen Fragestellung. Multitasking-Ansätze, in denen ein Modell mehrere Aufgaben übernimmt [9], werden zukünftig voraussichtlich häufiger eingesetzt. In der digitalen Nephropathologie gibt es vielfältige Anwendungsmöglichkeiten für eine Computerassistentz (Abb. 2), die aber aktuell in der nephropathologischen Routinediagnostik in Deutschland und international nicht eingesetzt werden. In den folgenden Abschnitten wird eine Auswahl von kürzlich publizierten Anwendungen diskutiert.

Klassifikation

Bei der Klassifikation werden Datenpunkte kategorisiert, d. h., eine Nierenbiopsie wird z. B. einer oder mehreren diagnostischen Klassen zugeordnet. Viele der entwickelten Systeme funktionieren „end-to-end“, d. h. automatisiert vom digitalisierten histologischen Präparat bis zur Diagnose. Der Vorteil solcher Systeme ist, dass direkt eine bestimmte, diagnostisch oder klinisch relevante Information generiert wird. Klassifikationsanwendungen in der Nephropathologie

umfassen bislang beispielsweise die Einordnung glomerulärer Läsionen [24, 28], die Zuweisung einer diagnostischen Klasse in Nierentransplantatbiopsien [19] oder die Graduierung der Fibrose in Nierenbiopsien [29]. Die Nephropathologie profitiert hierbei von anerkannten Definitionen, die dabei helfen, die Trainingsdaten konsistent zu annotieren, beispielsweise für glomeruläre Läsionen [11] oder für diagnostische Kategorien der Nierentransplantatabstoßung [20].

» Es wurden Methoden entwickelt, um die Entscheidungen von KNN erklärbarer bzw. interpretierbarer zu machen

Auch wenn solche Systeme viel Potenzial für die Anwendung im klinischen Alltag besitzen, sind sie aktuell limitiert, z. B. durch die Fokussierung auf ein sehr spezielles Problem und eine fehlende Erklärbarkeit der Entscheidungsfindung der KNN. Der Vorteil für die Entwicklung, dass Input-Output-Beziehungen nicht explizit definiert werden, ist für die Erklärbarkeit ein Nachteil. Es wurden daher verschiedene Methoden entwickelt, um die Entscheidungen von KNN erklärbarer bzw. interpretierbarer zu machen [2]. Diese sind von bedeutender Wichtigkeit, um in der Diagnostik das Vertrauen in die Systeme zu stärken und deren Schwächen zu verstehen. In der Forschung können diese Methoden dabei helfen, beispielsweise in einem histologischen Präparat die für eine Klassifikation relevanten Areale zu identifizieren. Diese können dann gezielt analysiert werden.

Segmentierung und quantitative Analyse

Eine andere Anwendungsmöglichkeit in der Nephropathologie besteht in der Segmentierung, d. h. dem präzisen Markieren definierter histologischer Strukturen. Diese Strukturen werden nicht nur umzeichnet, sondern auch benannt, d. h. einer Klasse zugewiesen (z. B. glomeruläres Kapillarkonvolut, Tubulus, Gefäß usw.). Anders als bei den für die Klassifizierung konzipierten KNN sind Segmentierungsergebnisse visuell unmittelbar nachvollziehbar (Abb. 2). Diese Segmentierung bildet die Grundlage für kompartimentspezifische Analysen und die Quantifizierung der Nierenhistologie, z. B. durch Extraktion von vorher definierten Merkmalen wie der Größe oder von Formmerkmalen wie der Zirkularität einer histologischen Struktur.

In mehreren Studien wurden KNN für die Segmentierung von Nierenhistologie entwickelt, z. B. für die automatische Erkennung und Abgrenzung relevanter histologischer Strukturen [4, 12, 15, 18]. Die verwendeten Klassen unterscheiden sich in den genannten Studien. Beispielsweise wurde in der ersten Studie, die ein solches Multiklassensegmentierungs-KNN vorgestellt hat, unter anderem zwischen proximalen und distalen Tubuli sowie zwischen global sklerotischen und nicht global sklerotischen Glomeruli unterschieden [12]. In einer anderen Studie konnten peritubuläre Kapillaren segmentiert werden – eine besondere Herausforderung, für die fast 20.000 manuelle Annotationen benötigt wurden [18]. In Kombination mit Systemen zur Detektion von Leukozyten könnte über dieses KNN langfristig das Banff-Kriterium der peritubulären Kapillaritis quantifiziert werden. Das entzündliche Milieu in Nierentransplantatbiopsien von Nieren mit verspäteter Funktionsaufnahme wurde mittels Multispektralfärbungen und KNN analysiert [13]. Solche Systeme stellen wichtige Meilensteine auf dem Weg zu einer quantitativen Nierentransplantatpathologie dar. In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass eine exakte KNN-basierte Quantifizierung von interstitieller Fibrose, tubulärer Atrophie und Glomerulosklerose, d. h. von wichtigen Merkmalen eines chronischen Nierenschadens, möglich ist [8]. Es wurde auch ein

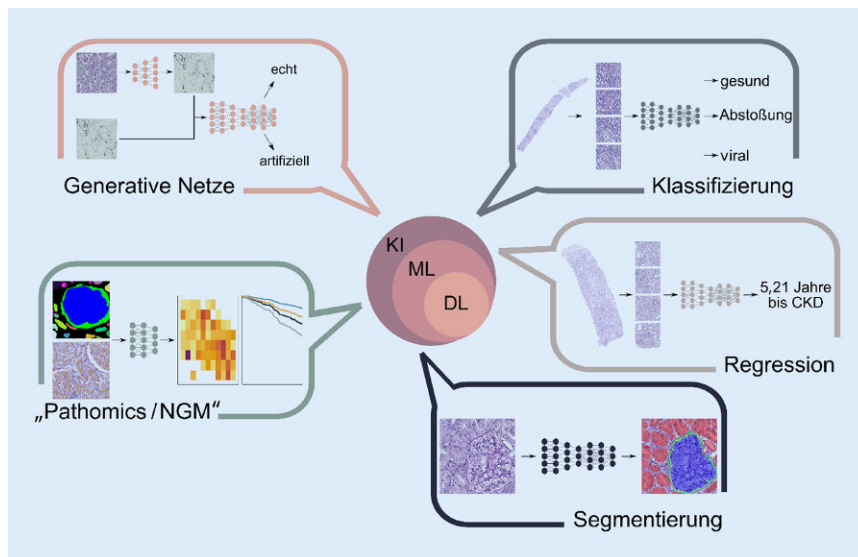


Abb. 2 ▲ Potenzielle Anwendungsfelder von Deep-Learning-Systemen in der digitalen Pathologie: Generative Netze erzeugen synthetische (künstliche Daten) und können so z. B. eine immunhistologische Färbung in eine PAS („periodic acid-Schiff“)-Färbung translätieren. Bei der Klassifikation werden einem Bild eine oder mehrere Klassen (z. B. Diagnosen) zugewiesen. Mittels Regression können kontinuierliche Werte aus Bildern vorhergesagt werden, z. B. die Dauer, bis ein Endpunkt erreicht wird. Bildregressionsanwendungen in der digitalen Nephropathologie sind den Autoren zum Zeitpunkt der Erstellung des Artikels nicht bekannt. Bei der Segmentierung werden histologische Strukturen umrandet und einer Klasse zugewiesen. Basierend auf der Segmentierung oder unabhängig davon, können quantitative Merkmale aus der Histologie extrahiert und mit klinischen Variablen korreliert werden („pathomics“ oder Pathomik; CKD „chronic kidney disease“, NGM „next generation morphometry“)

Segmentierungs-KNN für die Nierenhistologie von Mäusen und anderen Spezies für die präklinische Forschung entwickelt [4]. Auch hier wurden quantitative Daten, basierend auf der Segmentierung, generiert, die bestimmte Elemente der Histologie beschreiben (hier: Tubulusdilatation). Kürzlich wurde das Konzept, quantitative Daten aus der Histologie zu generieren, für humane Nierenbiopsien deutlich erweitert. Es konnte gezeigt werden, dass durch ein solches groß angelegtes Data Mining der Histologie unabhängige prädiktive digitale Biomarker für die Langzeitprognose von IgA (Immunglobulin A)-Nephropathie-Patient:innen ermittelt werden können [15]. Durch eine unüberwachte Analyse der quantitativen Beschreibung der Glomeruli in dieser Kohorte konnte, basierend auf der glomerulären Filtrationsrate zum Zeitpunkt der Biopsie, eine morphometrische Progression von gesunden zu kranken Glomeruli abgebildet werden. Die morphologische Begutachtung dieser Glomeruli entlang der Progressionsachse zeigte eine fortschreitende Sklerosierung [15]. In Zukunft werden solche Analysemethoden voraussichtlich zunehmen und

ggf. neue Zusammenhänge zwischen der Morphologie und Morphometrie der Histologie sowie klinischen Parametern aufdecken.

Generierung synthetischer Daten

Es werden zunehmend generative „gegnerische“ Netze („generative adversarial networks“, GAN) in der digitalen (Nephro-)Pathologie verwendet. Diese bestehen in der Regel aus 2 KNN – einem Generator, welcher möglichst realistisch wirkende artifizielle Daten (z. B. Bilder) erzeugt, und einem Diskriminator, welcher versucht, echte Bilder von künstlich erzeugten zu unterscheiden. Im Verlauf des Trainings entwickeln sich eine fortlaufende, gegenseitige Anpassung und Leistungssteigerung der KNN, sodass schlussendlich artifizielle, aber teils hochrealistische Bilder erzeugt werden können. Generative Netze können z. B. verschiedene Färbungen inkl. Immunhistochemie und Immunfluoreszenz ineinander konvertieren, die Anzahl von Bildern von Fällen seltener Erkrankungen steigern oder andere Trainingsdaten für KNN erstellen. Die Translation beispiels-

weise einer immunhistochemischen Färbung in eine PAS-Färbung [5] ist hilfreich, wenn ein Segmentierungs-KNN nur auf PAS-Schnitten trainiert wurde. Durch die Translation in eine PAS-Färbung ist die immunhistochemische Färbung durch das KNN segmentierbar mit dem Potenzial, eine kompartimentspezifische Analyse der Immunhistochemie automatisiert durchzuführen. Durch die Translation von Färbungen in Spezialfärbungen und *vice versa* [10] könnten langfristig mehr Gewebeschnitte für spezielle Färbungen zur Verfügung stehen. So könnten beispielsweise in der Aufarbeitung von Nierentransplantatbiopsien mehr Immunzellfärbungen eingesetzt werden, die dann digital in eine PAS-Färbung umgerechnet und segmentiert werden, um automatisch beispielsweise Tubulitis, Glomerulitis und peritubuläre Kapillaritis zu quantifizieren.

Diskussion

Die Möglichkeiten, die sich durch die digitale Pathologie insbesondere mit Computerunterstützung in der Diagnostik ergeben, sind enorm. Durch den schnellen Zugriff auf archivierte digitale Histologiepräparate ist z. B. ein zügiger Abgleich mit Vorbefunden möglich. Telepathologisch lassen sich einfach und schnell Zweitmeinungen einholen, was insbesondere die Dauer von konsiliarischen Befundungen verringern könnte. Die Flexibilität der Arbeit wird sich erhöhen, da auch von Zuhause oder unterwegs befundet werden kann. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Digitalisierung den Arbeitsalltag in der Pathologie verbessert. Durch synthetische Daten könnten Kosten gespart oder individuellere Probenaufarbeitungen durchgeführt werden, durch quantitative Assistenz könnten präzisere und reproduzierbare Scoring-Systeme etabliert werden, durch automatisierte Klassifikation könnte eine reproduzierbare (computergenerierte) Zweitmeinung eingeholt oder es könnten Fälle triagiert werden und vieles mehr. Zu all diesen Anwendungen sind bereits Publikationen erschienen, die die prinzipielle Durchführbarkeit aufzeigen. Die Systeme werden aktuell hauptsächlich in der Forschung angewendet, wo sie neuartige Möglichkeiten der präzisen quantitativen morphologischen Analyse eröffnen.

Hier steht eine Anzeige.



Das Forschungsgebiet des Deep Learning in Pathologie und Nephropathologie ist noch relativ neu, was möglicherweise ein Grund dafür ist, dass die Entwicklungen noch nicht in der alltäglichen Diagnostik verbreitet sind. Die Translation ist somit ein wichtiger künftiger Fokus der computerassistierten digitalen Pathologie. Dies wird prospektive Studien erfordern, um Evidenz für die Nutzbarkeit und v.a. für den klinischen Nutzen der genannten Methoden zu generieren. Die weit überwiegende Mehrzahl der gegenwärtig durchgeführten Studien wird an retrospektiv gesammelten und teils deutlich kuratierten Datensätzen durchgeführt [27]. Die aktuell geringe Evidenz hinsichtlich des klinischen Nutzens ist nicht nur ein Problem der computerassistierten digitalen Pathologie. Fast die Hälfte der in der digitalen Medizin tätigen Firmen zeigt gemäß einer US-amerikanischen Datenbankrecherche keine Daten, die die Wirksamkeit bzw. den Mehrwert ihrer Anwendungen belegt [7]. In Deutschland ist eine prospektive Überprüfung aktuell durch die mangelhafte Digitalisierung der Diagnostik eine Herausforderung. Innerhalb der deutschen Pathologie werden diese Aspekte gegenwärtig adressiert, z. B. im Bereich der Obduktionen im Rahmen des Deutschen Registers für COVID-19-Obduktionen (www.deregcovid.ukaachen.de) und des Nationalen Autopsienetzwerks (NATON). In diesen Projekten stellt die Digitalisierung der Autopsiepathologie als Anwendungsfall jeweils ein zentrales Ziel dar. Zudem gibt es zunehmend multizentrische Projekte, wie das durch den Innovationsfond unterstützte Projekt Transplant.KI (Augmentierte Diagnostik von Nierentransplantatbiopsien mittels Künstlicher Intelligenz) oder das durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützte Projekt STOP-FSGS (Speed Translation-Oriented Progress to treat focal segmental glomerulosclerosis [FSGS]), in denen die Entwicklung und Validierung von Deep-Learning-Modellen für die Nephropathologie auf multizentrischer Ebene geplant ist. Um klinisch nutzbare Modelle zu entwickeln, werden (deutlich) mehr solcher Initiativen erforderlich sein, in denen Nephrologie und Pathologie sowie weitere

Fachrichtungen, insbesondere die Computerwissenschaften, zusammenarbeiten.

» Die Translation ist ein wichtiger künftiger Fokus der computerassistierten digitalen Pathologie

Die digitale Pathologie und die computer-gestützte Diagnostik haben das Potenzial, die Nephropathologie zu revolutionieren. Bis zur klinischen Implementierung liegt noch ein weiter Weg vor uns, der durch multizentrische, interdisziplinäre, kooperative Forschung mit dem Ziel der Verbesserung der Patientenversorgung beschriftet werden sollte.

Fazit für die Praxis

- Für die Nephropathologie liegen aktuell keine zertifizierten Modelle für eine computergestützte Diagnostik vor.
- Deren Entwicklung und Validierung sollten in multizentrischen, interdisziplinären und letztendlich prospektiven Studien aus Nephrologie und Nephropathologie heraus zusammen mit den Computerwissenschaftlern vorangetrieben werden.

Korrespondenzadresse



Peter Boor, MD, PhD

Institut für Pathologie, Uniklinik RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Deutschland
pboor@ukaachen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R.D. Bülow, D.L. Hölscher und P. Boor geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

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

Literatur

1. Abels E, Pantanowitz L, Aeffner F et al (2019) Computational pathology definitions, best practices, and recommendations for regulatory guidance: a white paper from the Digital Pathology Association. *J Pathol* 249:286–294
2. Angelov PP, Soares EA, Jiang R et al (2021) Explainable artificial intelligence: an analytical review. *Wiley Interdiscip Rev Data Min Knowl Discov*. <https://doi.org/10.1002/widm.1424>
3. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE et al (2018) Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 93:789–796
4. Bouteldja N, Klinkhammer BM, Bülow RD et al (2021) Deep learning-based segmentation and quantification in experimental kidney histopathology. *J Am Soc Nephrol* 32:52–68
5. Bouteldja N, Klinkhammer BM, Schlaich T et al (2021) Improving unsupervised stain-to-stain translation using self-supervision and meta-learning. *arXiv [eess.IV]*
6. Coppo R, Troyanov S, Bellur S et al (2014) Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 86:828–836
7. Day S, Shah V, Kaganoff S et al (2022) Assessing the clinical robustness of digital health Startups: cross-sectional observational analysis. *J Med Internet Res* 24:e37677. <https://doi.org/10.2196/37677>
8. Ginley B, Jen K-Y, Han SS et al (2021) Automated computational detection of interstitial fibrosis, tubular atrophy, and glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol*. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050652>
9. Graham S, Vu QD, Jahanifar M et al (2022) One model is all you need: multi-task learning enables simultaneous histology image segmentation and classification. *arXiv [eess.IV]*
10. de Haan K, Zhang Y, Zuckerman JE et al (2021) Deep learning-based transformation of H&E stained tissues into special stains. *Nat Commun* 12:4884
11. Haas M, Seshan SV, Barisoni L et al (2020) Consensus definitions for glomerular lesions by light and electron microscopy: recommendations from a working group of the Renal Pathology Society. *Kidney Int* 98:1120–1134
12. Hermsen M, de Bel T, den Boer M et al (2019) Deep learning-based histopathologic assessment of kidney tissue. *J Am Soc Nephrol* 30:1968–1979
13. Hermsen M, Volk V, Bräsen JH et al (2021) Quantitative assessment of inflammatory infiltrates in kidney transplant biopsies using multiplex tyramide signal amplification and deep learning. *Lab Invest* 101:970–982
14. He X, Zhao K, Chu X (2021) AutoML: A survey of the state-of-the-art. *Knowl Based Syst* 212:106622
15. Hölscher D, Bouteldja N, Joodaki M et al (2022) Next-Generation Morphometry for pathomics-data mining in histopathology. *Researchsquare*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1609168/v1>
16. Homeyer A, Geißler C, Schwen LO et al (2022) Recommendations on test datasets for evaluating AI solutions in pathology. *arXiv [eess.IV]*
17. Jahn SW, Plass M, Moifan F (2020) Digital pathology: advantages, limitations and emerging perspectives. *J Clin Med Res*. <https://doi.org/10.3390/jcm9113697>
18. Jayapandian CP, Chen Y, Janowczyk AR et al (2021) Development and evaluation of deep learning-based segmentation of histologic structures in

- the kidney cortex with multiple histologic stains. *Kidney Int* 99:86–101
19. Kers J, Bülow RD, Klinkhammer BM et al (2022) Deep learning-based classification of kidney transplant pathology: a retrospective, multicentre, proof-of-concept study. *Lancet Digit Health* 4:e18–e26
 20. Loupy A, Mengel M, Haas M (2022) Thirty years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: the past, present, and future of kidney transplant diagnostics. *Kidney Int* 101:678–691. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.11.028>
 21. Marée R (2017) The need for careful data collection for pattern recognition in digital pathology. *J Pathol Inform* 8:19
 22. Märkl B, Füzesi L, Huss R et al (2021) Number of pathologists in Germany: comparison with European countries, USA, and Canada. *Virchows Arch* 478:335–341
 23. Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M et al (2018) A 2018 reference guide to the Banff classification of renal allograft pathology. *Transplantation* 102:1795–1814
 24. Sato N, Uchino E, Kojima R et al (2021) Evaluation of kidney histological images using unsupervised deep learning. *Kidney Int Rep* 6:2445–2454
 25. Schmitt M, Maron RC, Hekler A et al (2021) Hidden variables in deep learning digital pathology and their potential to cause batch effects: prediction model study. *J Med Internet Res* 23:e23436
 26. Stathonikos N, Nguyen TQ, Spoto CP et al (2019) Being fully digital: perspective of a Dutch academic pathology laboratory. *Histopathology* 75:621–635. <https://doi.org/10.1111/his.13953>
 27. Steiner DF, P-HC C, Mermel CH (2021) Closing the translation gap: AI applications in digital pathology. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 1875:188452
 28. Yamaguchi R, Kawazoe Y, Shimamoto K et al (2021) Glomerular classification using convolutional neural networks based on defined annotation criteria and concordance evaluation among clinicians. *Kidney Int Rep* 6:716–726
 29. Zheng Y, Cassol CA, Jung S et al (2021) Deep-learning-driven quantification of interstitial fibrosis in digitized kidney biopsies. *Am J Pathol* 191:1442–1453
 30. Ärzttestatistik zum 31. Dezember 2021. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/Statistik_2021/2021_Statistik.pdf. Zugegriffen: 16. Juni 2022

Automated image analysis and artificial intelligence in nephropathology

Background: The digital transformation of pathology through the widespread use of so-called whole slide scanners offers numerous opportunities for nephropathology, especially with respect to the implementation of computer assistance. Currently, the possibilities of systems based on the use of deep learning, a special technique of information processing, are being intensively explored.

Objective: The aim is to determine the current state of research regarding applications of deep learning methods for image analysis in nephropathology.

Material and methods: A literature search was carried out in Web of Science (WOS) and PubMed. For figure one the following search query in WOS was used: ALL= (digital pathology AND AI OR deep learning OR machine learning).

Results: There are numerous applications of deep learning-based methods to assist in nephropathology. These focus largely on segmentation and quantification of renal histology, although diagnostic classification and synthetic data generation are also increasingly being explored. The translation of these systems into everyday diagnostic practice has not yet taken place. For example, prospective evidence demonstrating the utility of these methods in clinical care is lacking.

Conclusion: The implementation of digital nephropathology with assistance from deep learning-based methods has great potential. The translational gap should be filled by multicenter prospective interdisciplinary studies in the future.

Keywords

Image analysis · Deep learning · Computer-assisted diagnostics · Quantification · Histology