

Generative Deep-Learning-Modelle für die automatische Analyse und Synthese von medizinischen Bilddaten mit pathologischen Strukturen¹

Hristina Uzunova²

Abstract: Deep-learning-basierte Algorithmen haben sich im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung als besonders geeignet erwiesen, allerdings benötigen diese eine große Trainingsdatenmengen mit gegebenen Expertenannotationen. Die Erstellung solcher annotierter Datensätze für Bilddaten mit vorhandenen pathologischen Strukturen gilt als besonders herausfordernd, da die Variabilität der Pathologien verglichen mit normalen anatomischen Strukturen enorm ist. In dieser Arbeit werden deep-learning-basierte generative Modelle eingesetzt und weiterentwickelt, um die Herausforderungen von pathologischen Strukturen zu bewältigen. Einerseits wird ein variationeller Autoencoder für die unüberwachte Detektion von Pathologien eingesetzt, andererseits werden Ansätze basierend auf GANs (*generative adversarial networks*) entwickelt, um realistische künstliche annotierte Bilder mit pathologischen Strukturen zu generieren. Weiterhin können die vorgestellten Ansätze für die Verbesserung der Bildregistrierung und Segmentierung von Bildern mit Pathologien eingesetzt werden.

1 Einleitung

Medizinische Bildverarbeitungsmethoden, insbesondere KI-basierte Ansätze, haben in den letzten Jahren an Popularität gewonnen, da sie das Potential haben, die tägliche klinische Routine zu erleichtern, indem sie zeitaufwändige und fehleranfällige Prozesse automatisieren. Eine der größten Herausforderungen für automatische medizinische Bildanalyseverfahren ist die enorme Vielfalt medizinischer Bilder. Durch die rasante Entwicklung von Deep-Learning-Ansätzen wird diese Variabilität aufgrund der flexiblen und nichtlinearen Natur von neuronalen Netzen, die typischerweise die Datenvariabilität aus einem annotierten Datensatz erlernen, immer besser beherrschbar. Die Verarbeitung medizinischer Bilder, die pathologische Strukturen enthalten, bleibt jedoch auch unter Berücksichtigung der neuesten Entwicklungen eine Herausforderung. Einer der Gründe dafür liegt in der diffusen Natur pathologischer Strukturen. Um ihre Variabilität zu erfassen, benötigen neuronale Netze daher eine große Menge an annotierten Bildern. Abgesehen von der Tatsache, dass solche Annotationen nur selten verfügbar und schwer zu erzeugen sind, können neuronale Netze nur für die Verarbeitung einer sehr spezifischen pathologischen Struktur trainiert

¹ Englischer Titel der Dissertation: “Generative Deep Learning Models for the Automatic Analysis and Synthesis of Medical Image Data Featuring Pathological Structures”

² Universität zu Lübeck, Institut für medizinische Informatik, Ratzeburger Allee 160, 23562 Lübeck, Deutschland, hristina.uzunova@dfki.de

werden. Aus diesem Grund werden im Rahmen dieser Arbeit Strategien zur Reduktion der benötigten Datenmenge untersucht. Darüber hinaus beeinträchtigen pathologische Strukturen Algorithmen, die auf normale anatomische Strukturen abzielen. So stellen pathologische Daten eine besondere Herausforderung beispielsweise für Algorithmen der Bildregistrierung dar, da durch fehlende Korrespondenzen keine zuverlässige Bildausrichtung möglich ist. Ein weiteres Problem in diesem Zusammenhang ist die Verdeckung anatomischer Regionen. So kann z. B. ein Tumor im Gehirn die Ventrikel überlagern, so dass ein Algorithmus, der für die Segmentierung von Hirnventrikeln entwickelt wurde, keine guten Ergebnisse liefert. Des Weiteren, deformieren pathologische Strukturen häufig die umgebende Anatomie. Ein Beispiel dafür sind Tumore, die das umliegende Gewebe allmählich verdrängen.

Ausgehend von dieser Problematik werden in der vorgestellten Arbeit [Uz21] zwei Konzepte auf Basis generativer Modelle verfolgt. Zum einen wird eine unüberwachte Methode entwickelt, die keine annotierten Trainingsdaten zur Detektion von Pathologien benötigen. Die Hauptkenntnis für diesen Ansatz wurden in [UHE18; Uz19b] veröffentlicht. Zum anderen wird ein Verfahren zur direkten Generierung pathologischer Bilder mit Annotationen entworfen, um ein Training neuronaler Netze auf synthetischen Daten zu ermöglichen und die Anzahl der echten annotierten Trainingsdaten deutlich zu reduzieren. Vorwiegend wurden diese methodischen Entwicklungen in [UEH20a; UEH20b; Uz19a] publiziert.

2 Unüberwachte Pathologiedetektion mit variationellen Autoencodern

2.1 Methoden

Grundlagen Variationeller Autoencoder Autoencoder (AEs) sind neuronale Netze, die aus einem Encoder f_ϕ und einem Decoder g_θ bestehen, wobei ϕ und θ die trainierbaren Netzwerkparameter sind [KW14]. Der Encoder überführt eine Eingabe \mathbf{x} (hier: ein Bild) in eine niedrigdimensionale latente Vektorrepräsentation \mathbf{z} und der Decoder versucht aus \mathbf{z} die Eingabe so gut wie möglich zu rekonstruieren, so dass $g_\theta(f_\phi(\mathbf{x})) \approx \mathbf{x}$. Variationelle Autoencoder (VAEs) können als eine Erweiterung von konventionellen Autoencodern angesehen werden, die den latenten Raum auf eine Normalverteilung begrenzen. Somit wird das Lernen der Identitätsfunktion verhindert und neue Bilder können generiert werden, indem Zufallsvektoren $\tilde{\mathbf{z}} \sim \mathcal{N}(0, \mathbf{I})$ aus einer Normalverteilung gezogen und durch den trainierten Decoder geschickt werden $\tilde{\mathbf{x}} = g_\theta(\tilde{\mathbf{z}})$.

Unüberwachte Pathologiedetektion Die Grundidee hinter der vorgestellten unüberwachten Pathologiedetektion ist, VAEs auf Daten von gesunden Patienten zu trainieren, so dass die gesunde Variabilität erlernt wird und pathologische Strukturen als Abweichungen der gelernten Norm detektiert werden können. Konkret werden hier zwei Grundannahmen getroffen: 1) Wenn ein VAE auf Daten gesunder Patienten aus einer Domäne trainiert wird, können solche Daten im Testfall auch gut rekonstruiert werden. Werden jedoch Daten mit pathologischen Strukturen als Eingabe benutzt, kann nur ein pseudo-gesundes Bild

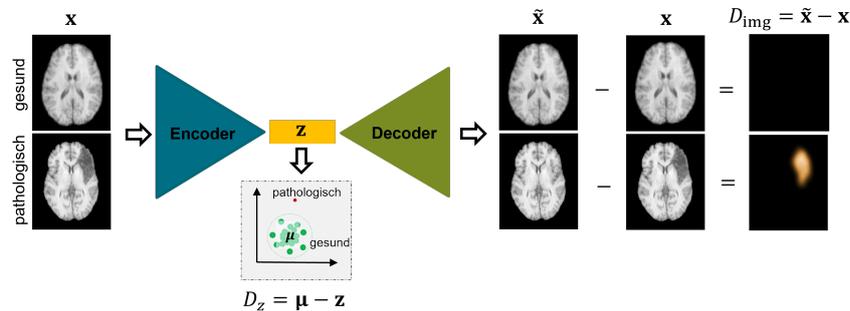


Abb. 1: Übersicht der zwei Pathologiedetektionsannahmen mit dem VAE.

rekonstruiert werden, so dass Pathologien als Rekonstruktionsfehler erkannt werden; 2) Die gelernte Normalverteilung im latenten Raum, bildet die normale Variabilität der Daten ab. Es wird also erwartet, dass pathologische Bilddaten weit entfernt von der gelernten Verteilung abgebildet werden (siehe Abb. 1). Eine multiplikative Kombination beider Annahmen wird in unseren Experimenten genutzt.

2.2 Experimente und Ergebnisse

Güte der Detektion pathologischer Strukturen Als Grundlage für die durchgeführten Experimente werden drei Datensätze, wie in Abb. 2 gezeigt, verwendet. Da für die Lungenbilder keine geeignete Grundwahrheit vorliegt, ist die Detektionsgüte hier nur qualitativ bewertet. Für die Gehirn-MRTs werden quantitative Metriken wie der Dice-Koeffizient und AUC (area under receiver operator curve) berechnet. Ergebnisse sind in Tab. 1 zu sehen und deuten auf eine gute Pathologiedetektion hin. Als Vergleich wird ein populäres GAN-basiertes Verfahren für die unüberwachte Detektion herangezogen: anoGAN [Sc19], wobei unsere vorgeschlagene Methode ähnliche Ergebnisse aufweist, jedoch eine wesentlich schnellere Inferenz und einen kleineren Speicherbedarf aufweist. Dies ermöglicht auch den Einsatz unserer Methode für 3D-Daten. Typisch für unüberwachte Verfahren kann auch hier keine pixelgenaue Segmentierung erreicht werden, trotzdem ist die Detektionsqualität ausreichend, um das Verfahren als Vorverarbeitungsschritt für weitere Algorithmen einzusetzen.

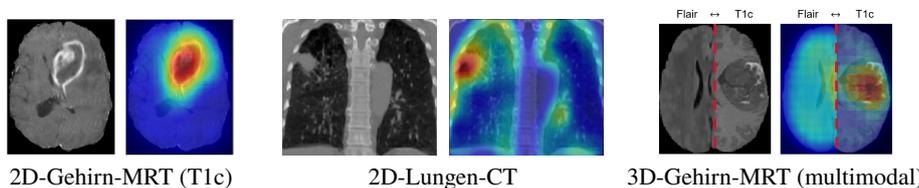


Abb. 2: Beispiele für genutzte Bilder und deren zugehörigen Pathologiedetektionen (Wärmebildkarte).

Metric	VAE (2D)	VAE (3D)	anoGAN (2D) [Sc19]
Dice \uparrow	0.55 \pm 0.27	0.50 \pm 0.18	0.51 \pm 0.28
AUC \uparrow	0.95	0.94	0.93

Tab. 1: Quantitative Ergebnisse der Detektionsgüte.

Unüberwachte Pathologiedetektion für die pathologische Bildregistrierung Ein häufig auftretendes Problem bei der Bildregistrierung sind fehlende Korrespondenzen, typischerweise verursacht von pathologischen Strukturen. Aus diesem Grund, wird in diesem Experiment angestrebt Vorinformationen über Pathologien in den Registrierungsprozess zu integrieren, wobei die oben beschriebene Pathologiedetektion verwendet wird. Als Basis wird ein etabliertes variationelles nicht-lineares Registrierungsverfahren gewählt [Eh15] und in eine atlas-basierte Registrierung eingesetzt. Die Information über mögliches pathologisches Gewebe wird über eine Gewichtsmaske so integriert, dass pathologische Regionen eine kleinere Rolle bei der Optimierung spielen und somit keine unplausiblen Deformationen in diesen Regionen entstehen. Für dieses Experiment werden 40 3D-Gehirn-MRTs [Sh08] mit synthetischen Gehirnläsionen verwendet. Quantitative Auswertungen der Registrierungsgüte werden in Form von gemittelten Dice-Koeffizienten anhand der vorgegebenen Segmentierungen durchgeführt. Ohne die Integration einer Gewichtsmaske wird ein Dice von 0.72 erreicht, mit der Gewichtsmaske ist der erreichte Dice von 0.73 statistisch signifikant höher ($p < 0.001$) und das Registrierungsdeformationsfeld wesentlich glatter, gemessen an der Standardabweichung der Jacobi-Determinante (0.37 gegenüber 0.55 ohne Gewichtsmaske).

Insgesamt zeigt dieses Verfahren Potential als Vorverarbeitungsschritt für weitere bildverarbeitende Algorithmen. Trotz zahlreicher Vorteile bietet diese Methode jedoch keine explizite Möglichkeit zur Pathologiemodellierung. Aus diesem Grund wird im weiteren Verlauf der Arbeit ein explizites GAN-basiertes Verfahren entwickelt.

3 GAN-basierte Synthese von hochaufgelösten medizinischen Bilddaten mit pathologischen Strukturen

3.1 Methoden

Grundlagen Generative Adversarial Networks Generative Adversarial Networks (GANs) sind neuronale Netze, die aus einem Generator g_θ und einem Diskriminator d_ξ bestehen, wobei θ und ξ die trainierbaren Netzwerkparameter sind [Go14]. Der Generator hat einen Zufallsvektor $\mathbf{z} \sim \mathcal{N}(0, \mathbf{I})$ als Eingabe und gibt ein Bild $\mathbf{x}_f = g_\theta(\mathbf{z})$ aus, das möglichst realistisch ist. Der Diskriminator wird trainiert, um zwischen echten \mathbf{x}_r (*engl: real*) und generierten Bildern \mathbf{x}_f (*engl: fake*) zu unterscheiden und gibt sein Feedback dem Generator zurück. Dieser versucht wiederum, den Diskriminator zu täuschen, indem er möglichst

realistische Bilder generiert. So wird der so genannte Minimax-Algorithmus implementiert, indem Generator und Diskriminator sich alternierend fördern ihre Ergebnisse zu verbessern. Durch diese spieltheoretische Funktionsweise ermöglichen GANs die Synthese realistischer Bilddaten [Em21] und bilden die Grundlage der hier entwickelten Methodik.

Generierung pathologischer annotierter Datensätze Im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung muss man sich häufig auf öffentlich verfügbare Datensätze als Trainingsgrundlage verlassen. Generell können die verfügbaren Datensätze jedoch in zwei Typen unterteilt werden: 1) Datensätze gesunder Subjekte mit gegebenen Segmentierungen relevanter anatomischer Strukturen [Sh08]; und 2) Bilder mit pathologischen Strukturen und deren Expertensegmentierung [Me15]. Also fehlen pathologische Daten mit Segmentierungen sowohl der anatomischen Regionen als auch der Pathologie. Ohne solche Daten können keine neuronalen Netze, die auf anatomische Strukturen in pathologischen Daten abzielen, trainiert werden: *Wie kann man ein Segmentierungsnetz für die Hirnventrikel in Tumorbilddaten trainieren?*; und eine Evaluation der Ergebnisse von Standardalgorithmen für anatomische Strukturen in pathologischen Daten ist unmöglich: *Wie gut kann ein auf gesunden Daten trainiertes Netz, die Hirnventrikel in Tumorbilddaten segmentieren?*

Motiviert dadurch wird in dieser Arbeit eine Pipeline zur Generierung realistischer Daten mit Annotationen anatomischer und pathologischer Strukturen entwickelt, hier gezeigt am Beispiel von Gehirn-MRTs mit segmentierten Hirntumoren, Ventrikeln und Caudate Nuclei. Folgende drei Schritte bilden die Pipeline (Abb. 3):

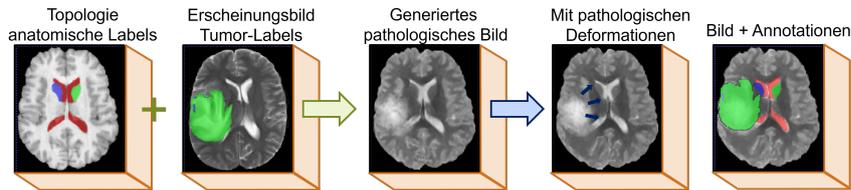


Abb. 3: GAN-basierte Pipeline für die Bildgenerierung. Topologieerhaltende Domain-Überführung für die Generierung von Bilddaten mit anatomischen und pathologischen Labels (■); 3D-Bildgenerierung mit MEGAN (■); und Simulation der pathologieinduzierten Gewebeverschiebung (■).

1) *Topologieerhaltende Domain-Überführung*: Die Grundidee hier ist eine Methode zu entwickeln, die das Erscheinungsbild von pathologischen Daten erlernt jedoch die Forminformation von normalanatomischen Daten behält, so dass gegebene anatomische Segmentierungen direkt übertragen werden können. Also wird eine topologieerhaltende Domain-Überführung von gesund auf pathologisch angestrebt. In der vorgelegten Arbeit wird diese mit den sog. *conditional GANs* (cGANs) etabliert, wobei diese auf intensitätsunabhängigen Topologierestriktionen konditioniert werden und das Erscheinungsbild gegeben dieser bestimmen. Hier werden während des Trainings die Canny-Kantenbilder aus den pathologischen Bilddaten extrahiert und als Eingabe des GANs verwendet. Dieses versucht dann daraus das Originalbild zu rekonstruieren. Im Testfall können nun die Canny-Kantenbilder aus gesunden Daten extrahiert werden und in das trainierte Netz eingegeben, so dass die vorgegebene

Topologie erhalten bleibt, jedoch ein pathologisches Aussehen der Daten erreicht wird. Pathologische Strukturen werden explizit als Segmentierungsmasken überlagert, so dass eine leichte Kontrolle und Datenaugmentierung ermöglicht werden. Um den Domain-Shift zu verdeutlichen, werden hier unterschiedliche MRT-Sequenzen verwendet: T1 für gesund und T2 für pathologisch (Abb. 4).

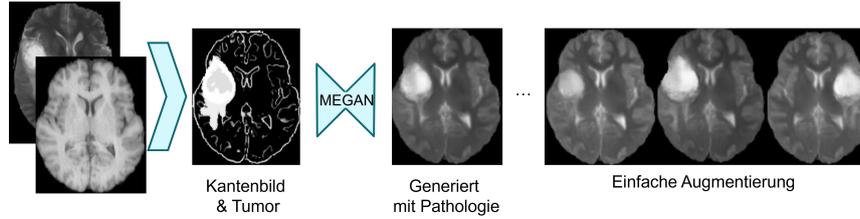


Abb. 4: Beispiel für generierte 3D-MRTs (Axial-Schichten) mit Gehirntumoren.

2) *MEGAN: Speicher-effiziente Synthese großer Bildvolumina*: Durch das anspruchsvolle Trainingsverfahren haben GANs einen außergewöhnlichen hohen (GPU-RAM) Speicherbedarf und somit eignen sich diese in der Regel nicht für große hochauflöste 3D-Bilddaten, die für radiologische Untersuchungen unabdingbar sind. In unseren Untersuchungen mit gängigen GAN-Architekturen, wächst der Speicherbedarf kubisch in Abhängigkeit der isotrope Bildgröße. Aus diesem Grund entwickeln wir MEGAN (*memory-efficient GAN*) – ein patch-basiertes Multiskalen-Verfahren mit konstantem Speicherbedarf. Formal kann das Verfahren wie folgt beschrieben werden: gegeben sind die Kantenbilder $\mathbf{c}_0 \dots \mathbf{c}_n$ auf den Auflösungsstufen $s_0 \dots s_n$, die Ausgabebilder $\mathbf{x}_0 \dots \mathbf{x}_n$ werden von den Generatoren $g_0 \dots g_n$ und Diskriminatoren $d_0 \dots d_n$ synthetisiert, wobei die übliche GAN-Zielfunktion [Go14] wie folgt verändert werden kann:

$$\begin{aligned} \min_{g_0} \max_{d_0} \mathcal{L}_{cGAN}(g_0, d_0) &= \mathbb{E}_{\mathbf{c}_0, \mathbf{x}_0} [\log d_0(\mathbf{c}_0, \mathbf{x}_0)] + \mathbb{E}_{\mathbf{c}_0, \mathbf{z}} \left[\log \left(1 - d_0(\mathbf{c}_0, g_0(\mathbf{c}_0, \mathbf{z})) \right) \right] \\ \min_{g_i} \max_{d_i} \mathcal{L}_{cGAN}(g_i, d_i) &= \mathbb{E}_{\mathbf{c}_{p_i}, \mathbf{x}_{p_i}, \mathbf{x}_{p_{i-1}}} [\log d_i(\mathbf{c}_{p_i}, \mathbf{x}_{p_i}, \mathbf{x}_{p_{i-1}})] + \\ &\quad \mathbb{E}_{\mathbf{c}_{p_i}, \mathbf{x}_{p_{i-1}}, \mathbf{z}} \left[\log \left(1 - d_i(\mathbf{c}_{p_i}, \mathbf{x}_{p_{i-1}}, g_i(\mathbf{c}_{p_i}, \mathbf{x}_{p_{i-1}}, \mathbf{z})) \right) \right]. \end{aligned}$$

Hier sind \mathbf{c}_{p_i} und \mathbf{x}_{p_i} jeweils Patches aus \mathbf{c}_i und \mathbf{x}_i , wo $i \in [1, n]$ die Auflösungsstufen ist. In [UEH20b] wurde gezeigt, dass Bilder der außerordentlichen Größe von 512^3 Voxeln mit einer hohen Auflösung und ohne Artefakte generiert werden können, was die Grenzen der Verwendung von GAN-basierten Verfahren für medizinische Bilddaten wesentlich erweitert.

3) *Simulation von pathologieinduzierter Gewebeverschiebung mit inversem probabilistischem Verfahren*: Zwar können mit den oberen zwei Schritten hochauflösende realistische Bilder generiert werden (Abb. 4), jedoch können mittels einfacher Überlagerung der Pathologiemaske keine pathologieinduzierten Deformationen typisch vor allem für Gehirntumore

Moving	Fixed	Ventikel Dice \uparrow	Caudate N. Dice \uparrow
Real gesund	Real gesund	0.62	0.60
Synthetisch mit Tumor		0.62	0.63
Synthetisch mit Tumor+Def.		0.47	0.47
Real mit Tumor		0.43	0.40

Tab. 2: Ergebnisse des Evaluierungsexperiments. Gemittelte Dice-Koeffizienten für die anatomischen Strukturen Ventrikel und Caudate Nuclei. **Fett**-markierte Zahlen entsprechen statistisch gleichen Ergebnisse im doppelseitigen t-Test mit $p > 0.1$. Daraus folgt die erfolgreiche Approximation des Fehlers, wenn die Registrierung auf pathologischen Daten durchgeführt wird.

(sog. *tumor mass effect*) simuliert werden. Das Erlernen solcher komplexen Deformationen ist allerdings schwierig, da in den meisten Fällen keine longitudinalen Daten vorliegen, die die Entwicklung von gesund zu pathologisch erfassen. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit ein inverses Verfahren entwickelt, das aus einer pathologischen Form, das gesunde Äquivalent vorhersagt. Formal sei $\mathbf{s}_p \in \mathbb{R}^d$ die Form eines pathologisch deformierten Gehirns und $\mathbf{s}_h \in \mathbb{R}^d$ das jeweilige gesunde Äquivalent. Dann ist $f: \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^{d \times m}$ eine probabilistische Funktion (hier: probabilistisches U-Net [Ko18]) mit $f(\mathbf{s}_p) = \varphi$ und $\mathbf{s}_p \circ \varphi = \tilde{\mathbf{s}}_h \approx \mathbf{s}_h$, wo φ ein Deformationsfeld ist und $m \in \{2, 3\}$ die Bilddimension beschreibt. Mit diesem Verfahren lassen sich realistische Deformationen simulieren, so dass sich pathologische Bilder wie in Abb. 5 gezeigt, generieren lassen.

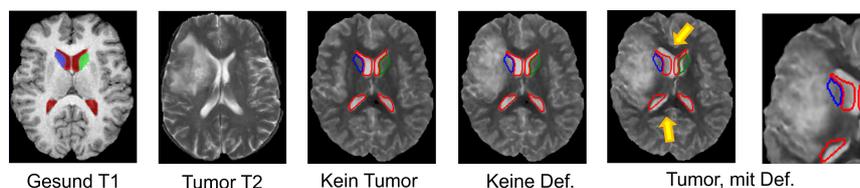


Abb. 5: Beispiel für generierte Bilder mit der vorgestellten Pipeline.

3.2 Experimente und Ergebnisse

Synthetische Bilder für die Evaluation von Standardalgorithmen Für die Evaluation werden die synthetisierten Bilder von einem auf gesunden Patientendaten vortrainierten Segmentierungsnetzwerk [Ya17] verwendet, wobei die Registrierungsgenauigkeit anhand der gegebenen anatomischen Labels berechnet wird (Dice-Koeffizient). Tab. 2 zeigt, dass die Ergebnisse für reale und synthetische pathologische Bilder statistisch gleich sind, was impliziert, dass die synthetischen Bilder als Approximation von realen Ergebnissen benutzt werden können. Im Gegensatz dazu würden Bilder gesunder Patienten oder ohne simulierten Pathologie deformationen zu einer wesentlichen Überschätzung der Ergebnisse führen.

Experiment	Trainiert auf	Ventrikel Dice \uparrow	Caudate N. Dice \uparrow
Segmentierung	Synthetisch gesund	0.59	0.51
	Synthetisch mit Tumor	0.64	0.56
	Synthetisch mit Tumor+Def.	0.70	0.57
Registrierung	Keins	0.38	0.39
	Synthetisch gesund	0.52	0.52
	Synthetisch mit Tumor	0.50	0.49
	Synthetisch mit Tumor+Def.	0.55	0.55

Tab. 3: Ergebnisse des Trainingsexperiments. Gemittelte Dice-Koeffizienten für die anatomischen Strukturen Ventrikel und Caudate Nuclei. **Fett**-markierte Zahlen entsprechen statistisch signifikant besten Ergebnisse im doppelseitigen t-Test mit $p < 0.01$.

Synthetische Bilder für das Training neuronaler Netze Für dieses Experiment werden neuronale Netzwerke für die Segmentierung [RFB15] und Registrierung [Do15] auf synthetischen Daten trainiert und auf realen pathologischen Gehirn-MRTs evaluiert. Tab. 3 zeigt die Ergebnisse der Evaluation in Anbetracht der anatomischen Labels. Die synthetischen Bilder stellen sich als geeignete Trainingsdaten dar, wobei die Bedeutung der hinzugefügten pathologieinduzierten Deformation besonders herausgestellt wird, da nur so die besten Segmentierungs- und Registrierungsergebnisse erreicht werden.

4 Diskussion und Schlussfolgerungen

Zusammenfassend wird in der präsentierten Arbeit ein VAE-basiertes Verfahren vorgestellt, das für die unüberwachte Pathologiedetektion in medizinischen Bildern gut geeignet ist. Neben dem enormen Vorteil gegenüber überwachten Verfahren keine annotierten Bilddaten zum Training zu benötigen, ist dieses Verfahren auch mit weiteren unüberwachten Verfahren konkurrenzfähig. Trotz der fehlenden pixelgenauen Segmentierung, zeigt das Verfahren Potential als Vorverarbeitungsschritt für weitere bildverarbeitende Algorithmen eingesetzt zu werden. Trotz dieser Vorteile bietet die Methode keine direkte Möglichkeit zur Pathologiemodellierung. Aus diesem Grund wird ein weiteres explizites GAN-basiertes Verfahren entwickelt. Dieses ermöglicht es realistische Bilddaten mit Pathologien und Segmentierungen der pathologischen und anatomischen Regionen zu synthetisieren. Dies wird im ersten Schritt mit einer topologieerhaltenden Domain-Überführung erreicht. In einem weiteren Schritt wird das Verfahren MEGAN entwickelt, das es zum ersten Mal ermöglicht große und hochauflösende 3D-Volumen GAN-basiert zu generieren. Zusätzlich dazu wird eine Methode für die Simulation von pathologieinduzierten Gewebedeformationen entwickelt, die keine longitudinalen Daten benötigt. Die so generierten Daten zeigen in ausführlichen Experimenten ihre Eignung für die Evaluation und das Training von neuronalen Netzen. Zukünftig können weitere generative Modelle, z.B. deformierbare Autoencoder [UHE21], oder weitere Pathologietypen wie retinale Flüssigkeiten [Uz22] erforscht werden.

Literatur

- [Do15] Dosovitskiy, A.; Fischer, P.; Ilg, E.; Hausser, P.; Hazirbas, C.; Golkov, V.; van der Smagt, P.; Cremers, D.; Brox, T.: Flownet: Learning Optical Flow with Convolutional Networks. In: Proceedings of the IEEE International Conference on Computer Vision - ICCV 2015. S. 2758–2766, 2015.
- [Eh15] Ehrhardt, J.; Schmidt-Richberg, A.; Werner, R.; Handels, H.: Variational Registration - A Flexible Open-Source ITK Toolbox for Nonrigid Image Registration. In: Bildverarbeitung Für Die Medizin 2015. S. 209–214, 2015.
- [Em21] Emami, H.; Aliabadi, M. M.; Dong, M.; Chinnam, R. B.: SPA-GAN: Spatial Attention GAN for Image-to-Image Translation. *IEEE Transactions on Multimedia* 23/1, S. 391–401, 2021.
- [Go14] Goodfellow, I.; Pouget-Abadie, J.; Mirza, M.; Xu, B.; Warde-Farley, D.; Ozair, S.; Courville, A.; Bengio, Y.: Generative Adversarial Nets. In: *Advances in Neural Information Processing Systems* 27. S. 2672–2680, 2014.
- [Ko18] Kohl, S.; Romera-Paredes, B.; Meyer, C.; De Fauw, J.; Ledsam, J. R.; Maier-Hein, K.; Eslami, S. M. A.; Jimenez Rezende, D.; Ronneberger, O.: A Probabilistic U-Net for Segmentation of Ambiguous Images. In: *Advances in Neural Information Processing Systems* 31. S. 6965–6975, 2018.
- [KW14] Kingma, D.; Welling, M.: Auto-Encoding Variational Bayes. In: *International Conference on Learning Representations*. 2014.
- [Me15] Menze, B. H. et al.: The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS). *IEEE Trans. Med. Imaging* 34/10, S. 1993–2024, 2015.
- [RFB15] Ronneberger, O.; Fischer, P.; Brox, T.: U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015*. S. 234–241, 2015.
- [Sc19] Schlegl, T.; Seeböck, P.; Waldstein, S. M.; Langs, G.; Schmidt-Erfurth, U.: F-AnoGAN: Fast Unsupervised Anomaly Detection with Generative Adversarial Networks. *Medical Image Analysis* 54/1, S. 30–44, 2019.
- [Sh08] Shattuck, D. W.; Mirza, M.; Adisetiyo, V.; Hojatkashani, C.; Salamon, G.; Narr, K. L.; Poldrack, R. A.; Bilder, R. M.; Toga, A. W.: Construction of a 3D Probabilistic Atlas of Human Cortical Structures. *NeuroImage* 39/1, 2008.
- [UEH20a] Uzunova, H.; Ehrhardt, J.; Handels, H.: Generation of Annotated Brain Tumor MRIs with Tumor-Induced Tissue Deformations for Training and Assessment of Neural Networks. In: *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2020*. 2020.
- [UEH20b] Uzunova, H.; Ehrhardt, J.; Handels, H.: Memory-Efficient GAN-Based Domain Translation of High Resolution 3D Medical Images. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 86/1, 2020.

- [UHE18] Uzunova, H.; Handels, H.; Ehrhardt, J.: Unsupervised Pathology Detection in Medical Images Using Learning-Based Methods. In: Bildverarbeitung Für Die Medizin 2018. 2018.
- [UHE21] Uzunova, H.; Handels, H.; Ehrhardt, J.: Guided Filter Regularization for Improved Disentanglement of Shape and Appearance in Diffeomorphic Autoencoders. In: Medical Imaging with Deep Learning. 2021.
- [Uz19a] Uzunova, H.; Ehrhardt, J.; Jacob, F.; Frydrychowicz, A.; Handels, H.: Multi-Scale GANs for Memory-Efficient Generation of High Resolution Medical Images. In: Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2019. 2019.
- [Uz19b] Uzunova, H.; Schultz, S.; Handels, H.; Ehrhardt, J.: Unsupervised Pathology Detection in Medical Images Using Conditional Variational Autoencoders. International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery 14/3, S. 451–461, 2019.
- [Uz21] Uzunova, H.: Generative Deep Learning Modelle für die automatische Analyse und Synthese von medizinischen Bilddaten mit pathologischen Strukturen, Dissertation, Universität zu Lübeck, 2021.
- [Uz22] Uzunova, H.; Basso, L.; Ehrhardt, J.; Handels, H.: Synthesis of annotated pathological retinal OCT data with pathology-induced deformations, Accepted at SPIE Medical Imaging 2022: Image Processing, 2022.
- [Ya17] Yang, X.; Kwitt, R.; Styner, M.; Niethammer, M.: Quicksilver: Fast Predictive Image Registration – A Deep Learning Approach. NeuroImage 158/1, S. 378–396, Sep. 2017.



Hristina Uzunova wurde am 6. Juli 1993 in Bulgarien geboren. Nach ihrem Abitur begann sie das Studium der Medizinischen Informatik an der Universität zu Lübeck im Jahr 2012. Im Jahr 2015 erfolgte der Bachelorabschluss zum Thema *Robuste affine Registrierung medizinischer Bilddaten mithilfe des RASL-Algorithmus* mit Auszeichnung und wurde mit dem Best-Bachelor-Preis von Philips prämiert. Im anschließenden Masterstudium vertiefte sie ihre Expertise im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung und schloss mit einer Masterarbeit zum Thema *Detektion von*

Pathologien in medizinischen Bildern mit lernbasierten Verfahren als Jahrgangsbeste ab. Ihre Masterarbeit wurde mit dem 1. Platz des conhIT-Nachwuchspreises geehrt. Nach vier Jahren wissenschaftlicher Arbeit am Institut für Medizinische Informatik in Lübeck schloss sie ihre Dissertation mit Bestnote ab. Im Rahmen ihrer Dissertation zum Thema *Generative Deep-Learning-Modelle für die automatische Analyse und Synthese von medizinischen Bilddaten mit pathologischen Strukturen* veröffentlichte sie 15 Originalarbeiten in hochrangigen Journalen und Tagungsbänden. Seit 2021 setzt Hristina Uzunova ihre wissenschaftliche Tätigkeit am Deutschen Forschungszentrum für Künstliche Intelligenz fort.