

ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
SEDE DI CESENA

Scuola di Ingegneria
Corso di Laurea in Ingegneria Biomedica

RILEVAMENTO DI MALATTIE
OCULARI MEDIANTE RETI
NEURALI ARTIFICIALI

Elaborato in
Elaborazione dei Segnali

Tesi di Laurea di:
MICHELE CIELO

Relatore:
Chiar.mo Prof. Ing.
MARCO CHIANI

Correlatore:
Ing.
LORENZO VALENTINI

SESSIONE II
ANNO ACCADEMICO 2018–2019

Indice

Introduzione	1
1 Machine Learning	3
1.1 Reti neurali artificiali	6
1.2 Reti neurali convoluzionali	7
1.2.1 Strato di convoluzione	8
1.2.2 Strato di pooling	11
2 Malattie oculari rilevabili attraverso reti neurali artificiali	15
2.1 Malattie oculari infantili	15
2.1.1 Leucocoria	16
2.2 Malattie oculari in età adulta	18
2.2.1 Glaucoma	18
2.2.2 Retinopatia diabetica	20
3 Applicazioni delle reti neurali artificiali nel rilevamento delle malattie oculari	23
3.1 Applicazioni nel rilevamento della leucocoria	23
3.1.1 CRADLE (Computer Assisted Detector of Leukocoria)	25
3.2 Applicazioni nel rilevamento del Glaucoma	27
3.3 Applicazioni nel rilevamento di Retinopatia diabetica	28
4 Conclusioni	29
Elenco Figure	32
Bibliografia	33

Introduzione

Le malattie oculari, che possono presentarsi in tutte le fasi della vita, dalla nascita all'anzianità, comportano un peggioramento della vista, che può condurre, talvolta, alla cecità. Non sempre sono facili da rilevare, in quanto spesso la perdita di acutezza visiva si presenta nelle fasi avanzate della malattia, e per questo è importante lo screening.

In questo elaborato si studierà l'efficacia delle reti neurali artificiali, particolari intelligenze artificiali in grado di riconoscere determinati *pattern* su cui sono state precedentemente allenate, nel rilevamento di determinate malattie oculari, fornendo alle reti neurali immagini degli occhi in cui si vuole rilevare la presenza di malattie.

Nel primo capitolo saranno esposti i concetti alla base delle reti neurali artificiali, partendo dal concetto di machine learning, branca dell'intelligenza artificiale a cui appartengono le reti neurali, ed esponendo una tipologia di rete neurale artificiale particolarmente utile nel riconoscimento delle immagini: la rete neurale convoluzionale.

Nel secondo capitolo verranno esposte le malattie oculari di cui si tratterà in questo elaborato, indicando quale loro sintomo deve essere riconosciuto in fase di screening. Infine nel terzo capitolo verranno esposte alcune applicazioni delle reti neurali artificiali sviluppate per lo screening delle malattie oculari precedentemente elencate.

Capitolo 1

Machine Learning

Il *machine learning* è una branca dell'intelligenza artificiale [11] che consiste nell'elaborazione di un modello matematico a partire dai dati in ingresso al processo di machine learning, detti *dati di allenamento*. Una volta elaborato il modello matematico, quest'ultimo, dopo aver ricevuto un dato in input, avrà il compito di elaborare una risposta che rispecchi il suo allenamento.

Il machine learning viene usato in quei campi in cui un problema non può essere risolto tramite leggi formulate attraverso ragionamenti logici, come nel caso del riconoscimento delle immagini, in quanto non esiste un ragionamento logico che possa permettere il riconoscimento di insiemi di pixel rappresentanti immagini simili, in questo caso particolare si impiega un tipo di machine learning definito classificatore, il cui modello risultante è in grado di attribuire al dato in input una delle classi su cui è stato allenato.

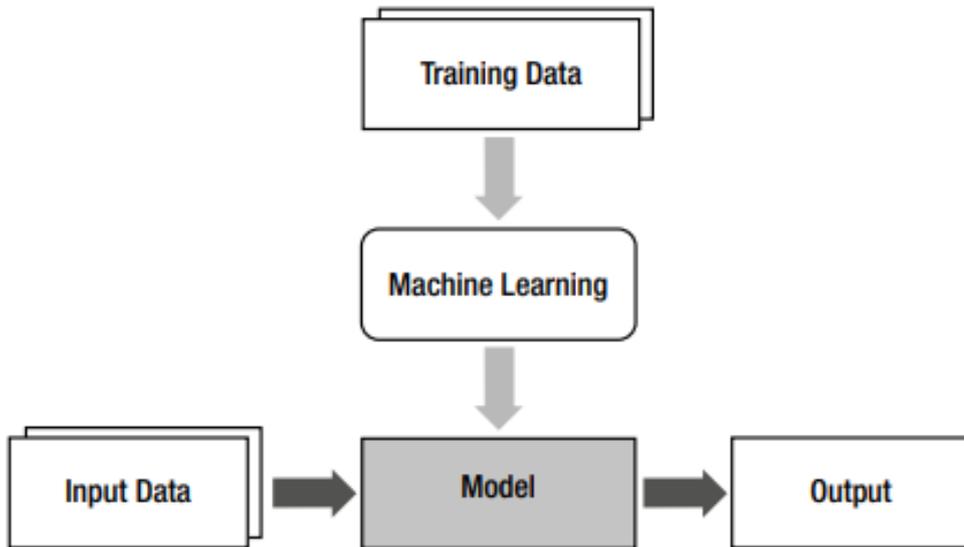


Figura 1.1: Schema del funzionamento del Machine Learning [11].

Il machine learning si può dividere in 3 tipi di apprendimento, a seconda di come vengono forniti i dati di allenamento:

- Apprendimento supervisionato, nel quale ai dati di allenamento viene associato l'output che si vuole ottenere;
- Apprendimento non supervisionato, nel quale ai dati di allenamento non è associata nessuna informazione aggiuntiva;
- Apprendimento per rinforzo, nel quale più output sono associati al dato di allenamento, al quale viene inoltre associato un parametro di ricompensa [2].

Un classificatore è un tipo di machine learning ad apprendimento supervisionato, nel quale l'output corretto corrisponde alla classe a cui il modello dovrà associare il dato in input.

Un problema che può scaturire dall'allenamento di un modello attraverso il machine learning è l'overfitting, caratterizzato da un eccessivo adattamento ai dati di allenamento, che porta a un modello che ha una accuratezza perfetta quando in input ha uno dei dati su cui è stato allenato, ma quando in input riceve un dato estraneo ai dati di allenamento sorgono delle ambiguità, che si ripercuotono negativamente sull'accuratezza del modello.

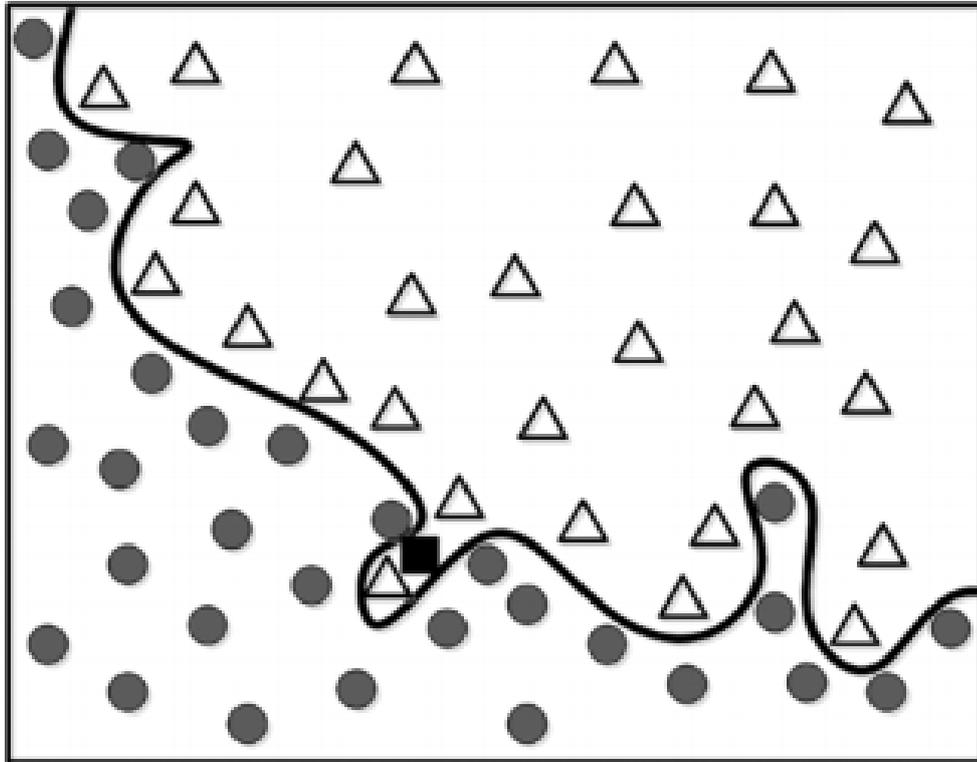


Figura 1.2: Esempio di overfitting nel caso di un classificatore con due classi: in che classe rientra il nuovo dato in input? [11]

È possibile evitare tale problema regolarizzando il modello matematico ottenuto dal processo di machine learning, ovvero riducendone la complessità, ma si tratta di un'operazione ad elevato costo computazionale, e quindi non sempre fattibile.

Un altro modo per risolvere il problema dell'overfitting è il metodo della validazione, che consiste nel riservare parte dei dati di allenamento come dati di validazione, allenare il modello con i dati di allenamento non riservati alla validazione, e quindi verificare che i dati di validazione vengano valutati correttamente. In caso contrario il modello va riallenato.

1.1 Reti neurali artificiali

Le reti neurali artificiali sono una categoria di machine learning, ispirata dal funzionamento dell'apprendimento nel cervello, dove le informazioni non vengono memorizzate nei neuroni, ma nelle diverse associazioni tra più neuroni. Le reti neurali artificiali sono un modello del funzionamento delle reti neurali biologiche [15], nel quale i neuroni corrispondono a nodi, caratterizzati da una loro funzione di attivazione, in genere non lineare, organizzati su più strati, o *layer*, che possono contenere un numero variabile di nodi, mentre le associazioni di neuroni corrispondono ai collegamenti tra i nodi di uno strato e quelli dello strato precedente, caratterizzati da un peso, ovvero un fattore che moltiplica il dato proveniente dal nodo precedente prima che venga ricevuto dal nodo successivo, che viene attribuito a ogni collegamento durante la fase di allenamento.

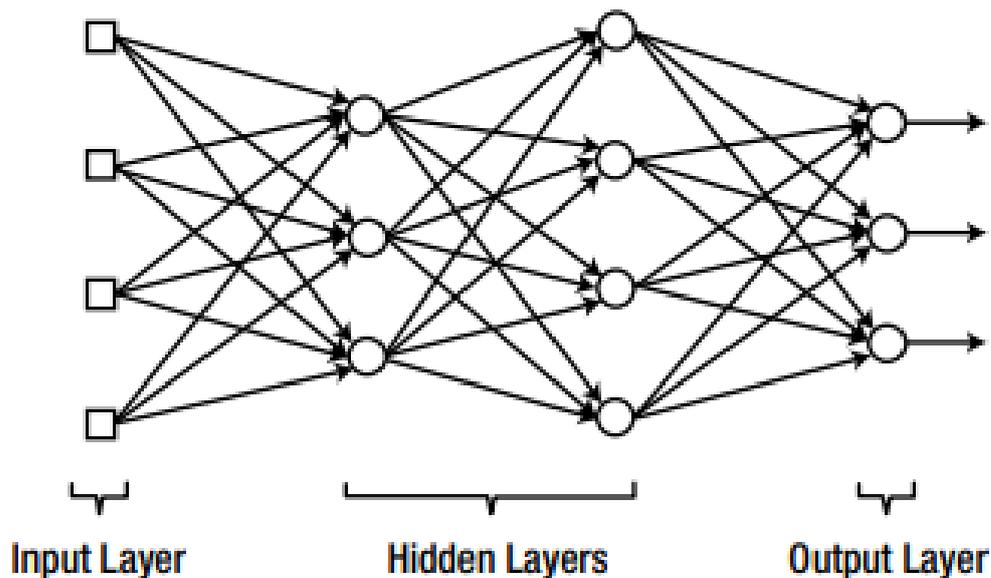


Figura 1.3: Struttura di una rete neurale artificiale [11].

Ogni nodo di uno strato si collega con tutti i nodi dello strato successivo, il valore in uscita dal nodo è dato dalla sua funzione di attivazione applicata alla somma dei dati pesati ottenuti dai nodi dello strato precedente.

Nelle reti neurali ci sono sempre almeno due strati: quello di input, i cui nodi hanno come output i dati forniti in input alla rete neurale, e quello di output, la cui uscita è l'output della rete neurale stessa, tra questi strati pos-

sono essere presenti degli strati nascosti, nei quali le informazioni vengono ulteriormente elaborate.

La fase di allenamento, nel caso di apprendimento supervisionato, consiste nel minimizzare l'errore dell'output della rete neurale, dato dalla differenza tra l'output corretto, fornito insieme ai dati, e l'output ottenuto dalla rete neurale, ottimizzando i pesi dei collegamenti verso lo strato di output.

Questa ottimizzazione deve essere eseguita su tutti gli strati, ad eccezione dello strato di input, ed è possibile in presenza di strati nascosti grazie al metodo della retropropagazione dell'errore, che consiste, una volta ottimizzato lo strato di output, nel propagare l'errore che si aveva nello strato di output verso gli strati precedenti, pesandolo col peso del collegamento tra il nodo di output corrispondente all'errore e il nodo da ottimizzare; il metodo quindi procede fino all'ottimizzazione del primo strato nascosto che segue lo strato di input.

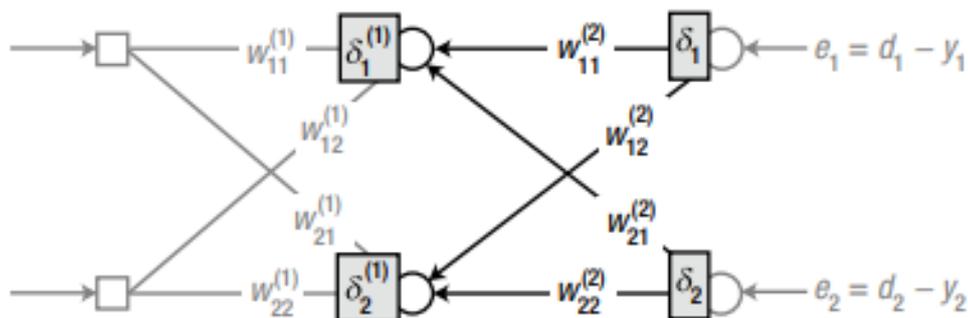


Figura 1.4: Schema di funzionamento della retropropagazione dell'errore [11].

1.2 Reti neurali convoluzionali

Nel caso del riconoscimento delle immagini, una normale rete neurale artificiale non porta a risultati soddisfacenti, in quanto ciò che fa è elaborare i dati in input, che nel caso di immagini corrispondono ad un elevato numero di pixel, i cui valori possono variare di molto da immagine a immagine, sia per quanto riguarda i colori, sia per quanto riguarda la posizione dell'oggetto di interesse, per cui, prima di procedere all'elaborazione dell'immagine, per evitare questo tipo di overfitting, che legherebbe la rete neurale alle immagini su cui è stata allenata, bisogna eseguire un processo di estrazione delle caratteristiche dell'immagine, che consiste in uno o più filtraggi dell'immagine

volti a evidenziare le caratteristiche dell'immagine importanti nell'elaborazione successiva.

Questo passaggio è ciò che caratterizza un particolare tipo di rete neurale: la rete neurale convoluzionale, nella quale, prima dei normali strati caratteristici delle reti neurali, sono presenti diversi strati, divisi tra strati di convoluzione e strati di pooling, messi in coppia tra loro per estrarre le caratteristiche dall'immagine.

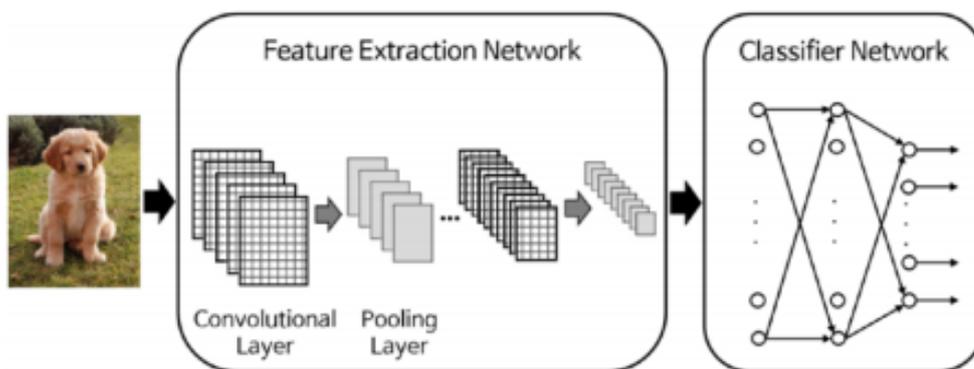


Figura 1.5: Struttura di una rete neurale convoluzionale [11].

1.2.1 Strato di convoluzione

Negli strati di convoluzione, da cui prende il nome questo tipo di rete neurale, l'immagine in input viene filtrata, ogni nodo di questo strato è caratterizzato da un filtro indipendente dagli altri, che viene applicato all'immagine attraverso un'operazione di convoluzione, che corrisponde alla funzione di attivazione del nodo nello strato di convoluzione.

L'operazione di convoluzione

L'operazione di convoluzione viene eseguita sovrapponendo all'immagine, vista come matrice i cui elementi corrispondono al valore di un singolo pixel, il filtro del nodo, che assume la forma di una matrice di piccole dimensioni, moltiplicando i valori che vengono sovrapposti e infine sommandoli, per ottenere un singolo valore della matrice che corrisponde all'immagine in uscita.

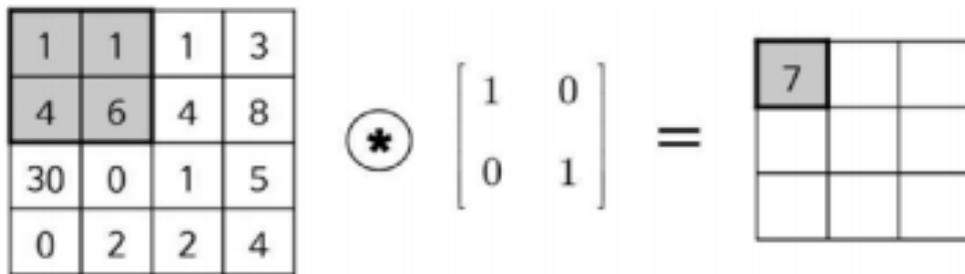


Figura 1.6: Primo passaggio della convoluzione [11].

Questo processo viene ripetuto facendo scorrere il filtro una colonna o riga alla volta,

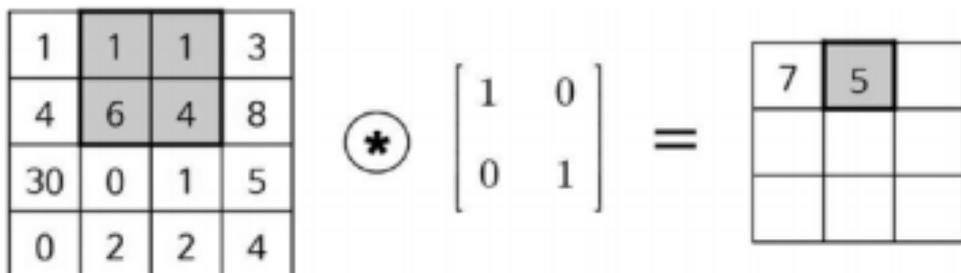


Figura 1.7: Secondo passaggio della convoluzione [11].

fino ad ottenere l'immagine in uscita dal nodo,

$$\begin{array}{|c|c|c|c|} \hline 1 & 1 & 1 & 3 \\ \hline 4 & 6 & 4 & 8 \\ \hline 30 & 0 & 1 & 5 \\ \hline 0 & 2 & 2 & 4 \\ \hline \end{array} \circledast \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} = \begin{array}{|c|c|c|} \hline 7 & 5 & 9 \\ \hline 4 & 7 & 9 \\ \hline 32 & 2 & 5 \\ \hline \end{array}$$

Figura 1.8: Risultato dell'operazione di convoluzione [11].

che sarà caratteristica del filtro che è stato applicato all'immagine originale, in quanto, cambiando filtro, l'output varia notevolmente.

$$\begin{array}{|c|c|c|c|} \hline 1 & 1 & 1 & 3 \\ \hline 4 & 6 & 4 & 8 \\ \hline 30 & 0 & 1 & 5 \\ \hline 0 & 2 & 2 & 4 \\ \hline \end{array} \circledast \begin{bmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{bmatrix} = \begin{array}{|c|c|c|} \hline 5 & 7 & 7 \\ \hline 36 & 4 & 9 \\ \hline 0 & 3 & 7 \\ \hline \end{array}$$

Figura 1.9: Risultato dell'operazione di convoluzione con un filtro differente [11].

1.2.2 Strato di pooling

L'immagine, una volta filtrata nello strato di convoluzione, viene passata allo strato di pooling, che ha lo scopo di ridurre le dimensioni dell'immagine, raggruppando più pixel tra loro e dando al nuovo pixel, a seconda della funzione di pooling usata, il valore medio o il valore massimo del raggruppamento.

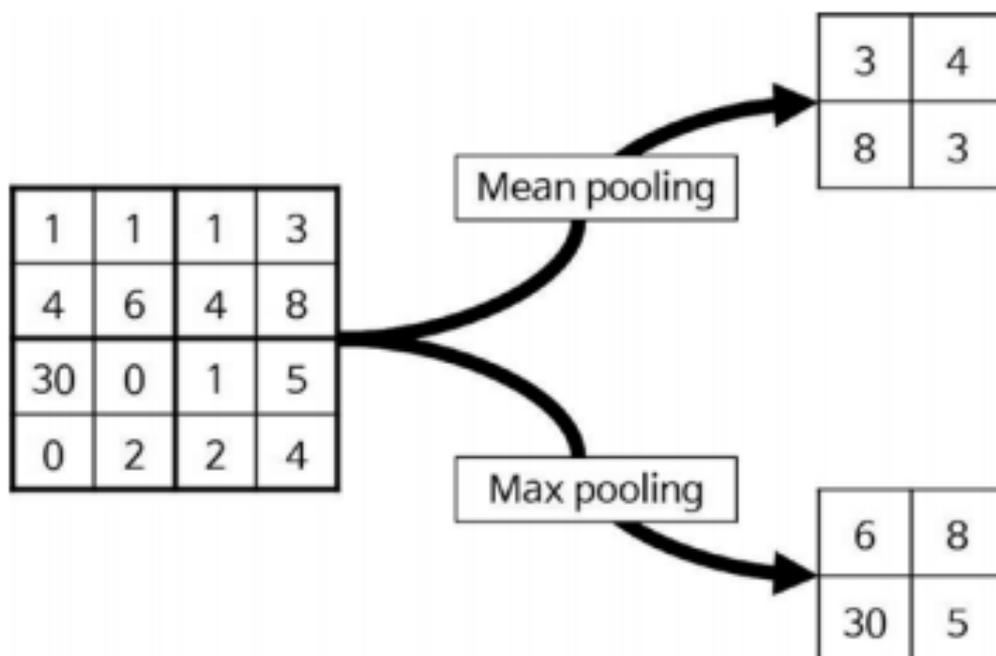


Figura 1.10: Esempio di pooling [11].

Ogni immagine filtrata che esce da un nodo dello strato di convoluzione è indipendente dalle altre, per cui a ogni singolo nodo dello strato di convoluzione corrisponde un singolo nodo dello strato di pooling, da cui si origineranno immagini delle stesse dimensioni ma indipendenti tra loro.

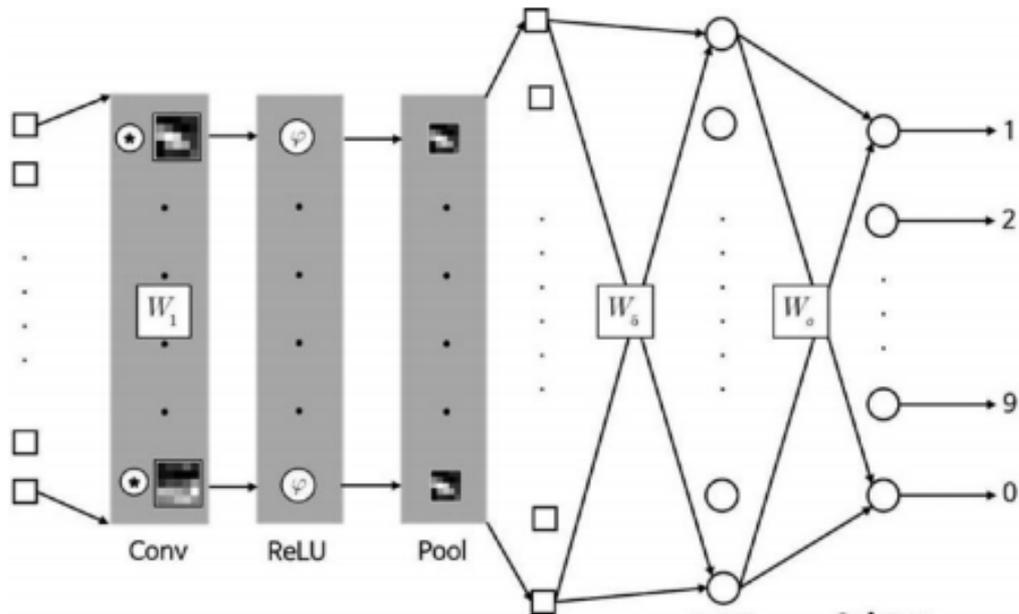


Figura 1.11: Ogni nodo dello strato di convoluzione è collegato a un solo nodo dello strato di pooling [11].

Questi strati vengono allenati insieme ai normali strati della rete neurale, e quindi i filtri degli strati di convoluzione non vengono scelti manualmente, ma sono il risultato dell'ottimizzazione portata dal machine learning.

Capitolo 2

Malattie oculari rilevabili attraverso reti neurali artificiali

Le reti neurali artificiali possono essere impiegate nel rilevamento di numerose malattie oculari che possono presentarsi alla nascita, nello sviluppo o in età adulta. Il rilevamento si basa su foto dell'occhio, in generale del *fundus oculi*, la parte più profonda dell'occhio, molto vascolarizzata, che comprende la retina.

2.1 Malattie oculari infantili

Le principali malattie oculari infantili il cui rilevamento ha bisogno di un esame mirato comprendono:

- la malattia di Coats [13], [20], che è caratterizzata da uno sviluppo anormale dei vasi sanguigni della retina, spesso di natura unilaterale, e che porta alla progressiva perdita della vista nell'occhio affetto a causa dell'accumulo del sangue con conseguente distacco della retina;
- il retinoblastoma, il più comune tumore maligno oculare in età infantile [19]; esso può svilupparsi alla nascita e nei primi anni di età, con una media di 15 mesi. è importante rilevarlo il più presto possibile, in quanto quando è ancora localizzato è quasi sempre curabile, mentre è spesso fatale nel caso di metastasi;
- la cataratta congenita, che può portare a gravi casi di ambliopia, e quindi alla perdita permanente di acutezza visiva [1] se non trattata nei primi 2 mesi di vita.

2.1.1 Leucocoria

Un sintomo comune a queste malattie, così come allo strabismo e ai difetti rifrattivi, è la leucocoria. Essa è caratterizzata da un anomalo riflesso bianco presente nelle foto scattate col flash, quando normalmente si avrebbe un riflesso rosso, dovuto all'elevata vascolarizzazione del *fundus oculi*. La causa è il riflesso della luce su superfici anomale all'intero dell'occhio, che possono essere:

- l'accumulo di colesterolo sul fondo dell'occhio dovuto alla malattia di Coats;
 - la massa tumorale dovuta al retinoblastoma;
 - la perdita di trasparenza del cristallino nel caso della cataratta congenita;
 - la rifrazione anomala sul fondo dell'occhio dovuta a problemi rifrattivi o allo strabismo.
-

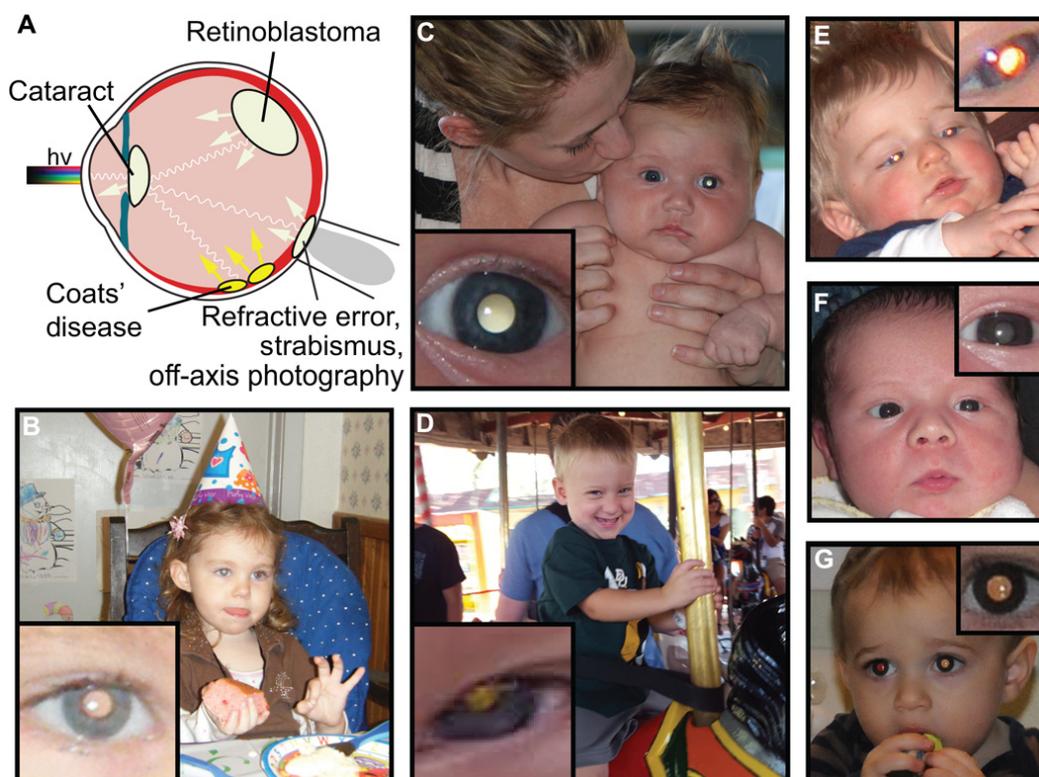


Figura 2.1: (A) Possibili cause della leucocoria; (B) Leucocoria dovuta a ipermetropia; (C) Leucocoria dovuta a retinoblastoma; (D) Leucocoria dovuta alla malattia di Coats; (E) Leucocoria dovuta ad ambliopia; (F) Leucocoria dovuta a cataratta infantile; (G) Leucocoria fisiologica [13].

La leucocoria può essere unilaterale o bilaterale, a seconda dell'occhio malato, e la tonalità di bianco varia a seconda della malattia: nel caso della malattia di Coats si ha una colorazione tendente al giallo causata dal colesterolo, mentre nel caso del retinoblastoma il riflesso è puramente bianco. Si tratta di un sintomo rilevabile mediante foto scattate col flash. Esso viene ricercato anche durante le visite pediatriche di routine, che tuttavia hanno limitazioni nel suo rilevamento dovute al fatto che la regione di *fundus oculi* evidenziata da questo tipo di esame è limitata [16], anche nel caso di pupilla dilatata [10]. Si tratta quindi di un esame pediatrico efficace solo nel caso di problemi nella parte anteriore dell'occhio [17]. Tuttavia, le limitazioni dovute alla scarsa porzione di *fundus oculi* evidenziata da questo esame non si hanno nel caso delle numerose foto scattate dai genitori ai loro figli in questa età, immagini che possono essere ottenute da distanze ed angolature differenti, evidenziando quindi una maggiore area del fondo oculare e aumentando no-

tevolmente la capacità di questo esame di rilevare malattie localizzate nelle regioni più profonde dell'occhio.

Leucocoria fisiologica

Bisogna considerare che non sempre un riflesso oculare anomalo rilevato in questo tipo di foto corrisponde effettivamente a una leucocoria patologica. Ci può essere infatti il rilevamento di una leucocoria fisiologica dovuta a un angolo di circa 15° tra l'occhio e la sorgente luminosa, che viene quindi riflessa in modo anomalo dalla testa del nervo ottico a causa della luce che entra nell'occhio attraverso una fessura di sezione molto minore rispetto al solito [12], [3].



Figura 2.2: Esempi di leucocoria fisiologica [3].

La leucocoria fisiologica ha una probabilità minore di comparire nelle foto rispetto alla leucocoria patologica, in quanto essa è dovuta a cause legate a come la foto è stata scattata, mentre la leucocoria patologica è dovuta a malattie oculari sempre presenti; inoltre, l'occhio su cui essa viene rilevata può variare da foto a foto.

2.2 Malattie oculari in età adulta

Tra le malattie oculari che si sviluppano in età adulta, quelle rilevabili attraverso foto del fondo dell'occhio sono il glaucoma e la retinopatia diabetica.

2.2.1 Glaucoma

Il glaucoma è una delle cause più comuni della cecità [4]: esso è causa del progressivo danneggiamento della testa del nervo ottico, detta papilla ottica

[9], dovuto all'aumento della pressione intraoculare, che blocca il deflusso dell'umore acqueo [14]. Si ha quindi un progressivo peggioramento della vista che si riscontra in una fase avanzata della malattia; quest'ultima risulta quindi incurabile, anche se il suo progresso può essere rallentato.

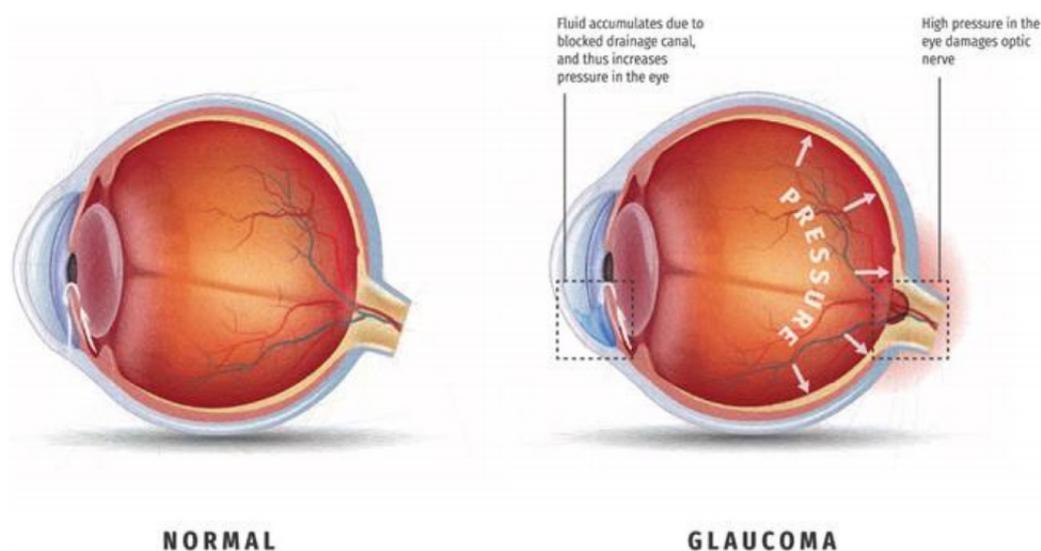


Figura 2.3: Schema di un occhio affetto da glaucoma [14].

Poiché i principali sintomi compaiono in stadi avanzati della malattia, è importante riuscire a rilevarla prima che essi compaiano; uno dei metodi più usati nella diagnosi è la retinografia digitale, un metodo non invasivo che può quindi essere usato per uno screening a larga scala.

Nelle foto, la papilla ottica può essere divisa in una regione centrale, la *optic cup*, e in una regione periferica, la *neuroretinal rim*. Durante il progredire della malattia la zona centrale aumenta di dimensioni a discapito di quella periferica, in un processo definito *cupping*. Questo è l'indizio che viene cercato nell'analisi delle retinografie.



Figura 2.4: Differenze nelle retinografie di occhi normali e occhi affetti da glaucoma [14].

Il rilevamento del *cupping* può essere eseguito da un occhio allenato, ed è per questo che le reti neurali convoluzionali possono rivelarsi utili in questo campo.

2.2.2 Retinopatia diabetica

La retinopatia diabetica è una complicazione del diabete sia di tipo 1, sia di tipo 2 [5], causata dall'accumulo di zuccheri nei vasi sanguigni del fondo dell'occhio che trasportano nutrimento per la retina. In un primo momento si ha un indebolimento dei vasi, che ne aumenta la permeabilità; successivamente si ha la chiusura degli stessi, e questo porta alla formazione di nuovi vasi sanguigni i quali, non riuscendo a svilupparsi completamente, perdono facilmente fluidi, causando un edema maculare [6], che può formarsi in tutte le fasi della retinopatia.

La proliferazione dei vasi sanguigni può portare al distacco della retina, mentre l'aumento della pressione intraoculare può portare al glaucoma.

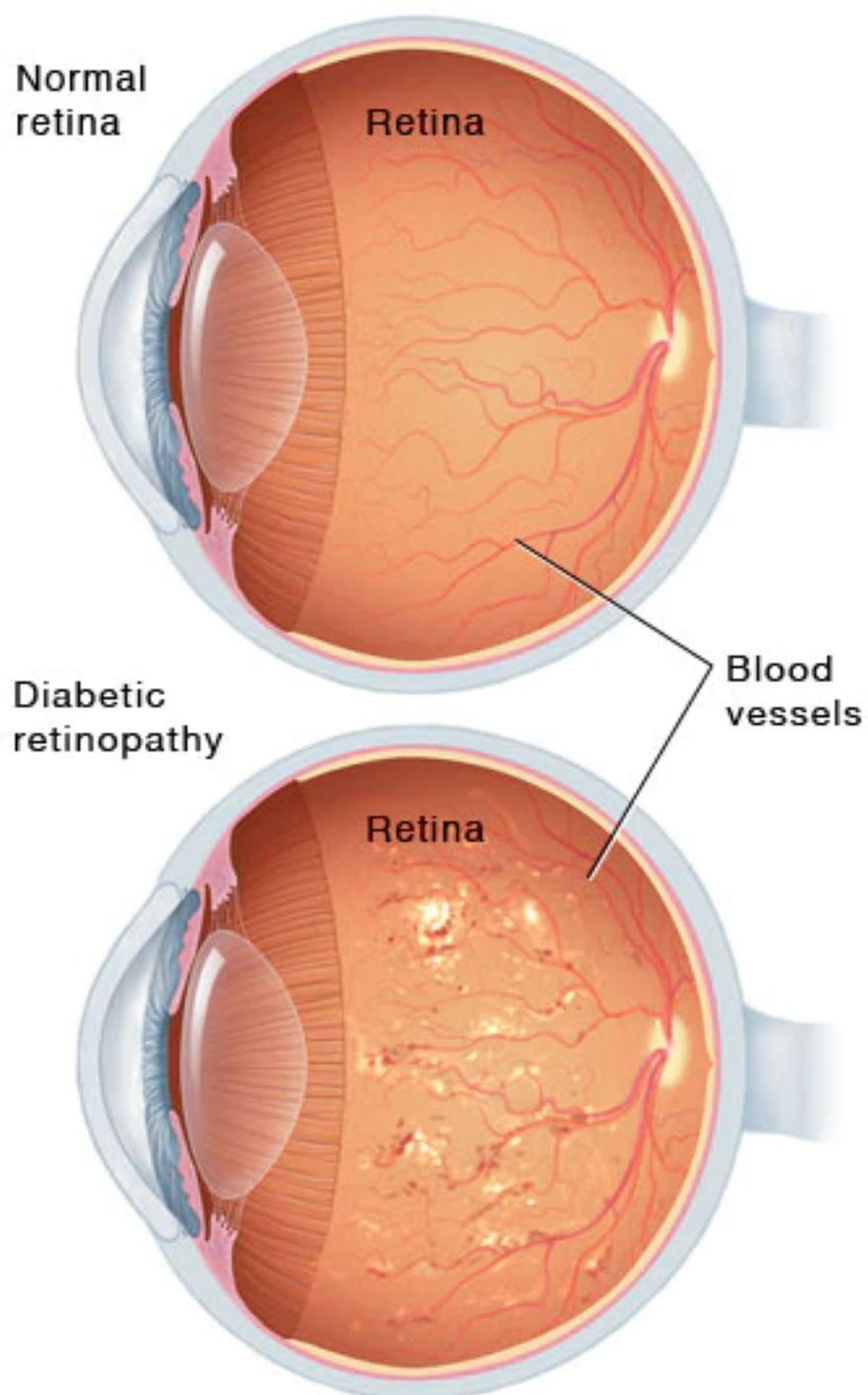


Figura 2.5: Schema di un occhio affetto da retinopatia diabetica [5].

Capitolo 3

Applicazioni delle reti neurali artificiali nel rilevamento delle malattie oculari

Diverse reti neurali convoluzionali sono state allenate per rilevare le malattie oculari descritte in precedenza, nel caso delle malattie oculari infantili le reti neurali sono state allenate a riconoscere la leucocoria dalle foto del volto dei bambini, mentre nel caso del glaucoma e della retinopatia diabetica sono state allenate a riconoscere le anomalie nelle retinografie digitali.

3.1 Applicazioni nel rilevamento della leucocoria

Nel lavoro di Henning et al.[8], numerose reti neurali convoluzionali sono state allenate sulla base di foto fornite da famiglie di bambini affetti da retinoblastoma e foto raccolte da Flickr, tra le quali alcune contenenti leucocoria fisiologica dovuta all'elevata intensità del flash usato. Il loro scopo era quello di classificare gli occhi presenti nelle foto in:

- occhi che presentassero leucocoria;
- occhi che non presentassero leucocoria;
- occhi che presentassero leucocoria fisiologica dovuta al flash di intensità elevata.

Inizialmente sono state allenate reti neurali senza componenti di estrazione delle caratteristiche, successivamente si è aumentato il numero di strati di convoluzione, fino ad arrivare a 3 strati.

id	Convolutional Layers	Fully-connected Layers	Layer Types	# Free Parameters	Error Rate \pm Std. Error
1	—	6-3	h-s	28,827	6.37 \pm 1.29%
2	—	12-3	h-s	57,651	5.89 \pm 1.19%
3	—	25-3	h-s	120,103	6.49 \pm 1.18%
4	—	50-3	h-s	240,203	6.73 \pm 1.13%
5	—	100-3	h-s	480,403	6.97 \pm 1.12%
6	7	5-3	h-h-s	11,898	5.05 \pm 0.88%
7	14	5-3	h-h-s	23,767	5.05 \pm 0.98%
8	21	5-3	h-h-s	35,639	5.17 \pm 0.97%
9	21	10-3	h-h-s	69,679	5.41 \pm 1.02%
10	21	15-3	h-h-s	103,719	5.29 \pm 0.91%
11	7-7	5-3	h-h-h-s	3,502	3.97 \pm 0.83%
12	14-14	5-3	h-h-h-s	9,431	4.09 \pm 0.76%
13	21-21	5-3	h-h-h-s	17,810	3.73 \pm 0.69%
14	21-21	10-3	h-h-h-s	22,975	4.21 \pm 0.66%
15	21-21	15-3	h-h-h-s	28,140	4.33 \pm 0.88%
16	7-7-7	5-3	h-h-h-h-s	3,334	2.40 \pm 0.74%
17	14-14-14	5-3	h-h-h-h-s	11,545	2.88 \pm 0.63%
18	21-21-21	5-3	h-h-h-h-s	24,656	3.00 \pm 0.83%
19	21-21-21	10-3	h-h-h-h-s	25,621	2.88 \pm 0.61%
20	21-21-21	15-3	h-h-h-h-s	26,586	3.73 \pm 0.64%

Figura 3.1: Tabella riassuntiva delle reti neurali allenare [8].

Ogni strato di convoluzione è caratterizzato da un filtro rappresentato da una matrice di dimensioni 5x5, e i primi 2 strati di convoluzione sono seguiti da uno strato di pooling che raggruppa insieme di dimensioni 2x2 pixel, gli strati successivi all'estrazione delle caratteristiche sono sempre 2, uno strato nascosto, caratterizzato da una funzione di attivazione tangente iperbolica, e lo strato di output, caratterizzato da una funzione di attivazione *softmax*, che normalizza l'uscita nell'intervallo (0,1). Lo strato di output contiene 3 nodi in ogni modello, in quanto le classi in cui classificare le foto erano 3. Alla fine dello studio la rete neurale con il minor tasso di errore è la numero 16, che è anche quella con il minor numero di parametri da ottimizzare in fase di allenamento.

3.1.1 CRADLE (Computer Assisted Detector of Leucocoria)

La rete neurale numero 16 del lavoro appena descritto è stata riconfigurata e riallenata da Munson et al. per essere incorporata in una applicazione per cellulare gratuita chiamata CRADLE, in grado di analizzare in background localmente l'intera galleria fotografica del genitore, con lo scopo di rendere più semplice il rilevamento della leucocoria da parte dei genitori.

L'applicazione è in grado di classificare gli occhi presenti nella foto di un volto, che deve contenere almeno un occhio aperto, la fronte e il mento, in occhi che non presentano leucocoria e in occhi che presentano leucocoria, non è quindi in grado di discriminare tra leucocoria fisiologica e patologica, ed è stata allenata con foto di bambini con malattie oculari, con leucocoria, e foto di bambini ed adulti prive di leucocoria.

E' stata quindi testata su 23248 foto appartenenti a bambini con leucocoria, e 29734 foto di bambini sani, per studiarne:

- sensibilità, ottenuta dal rapporto tra il numero di bambini malati nelle cui foto la leucocoria è stata rilevata almeno una volta e il numero totale di bambini malati;
- specificità, ottenuta dal rapporto tra il numero di bambini sani nelle cui foto la leucocoria non è mai stata rilevata e il numero totale di bambini sani;
- accuratezza, data dal numero di bambini malati nelle cui foto la leucocoria è stata rilevata almeno una volta e di bambini sani nelle cui foto la leucocoria non è mai stata rilevata rapportato al numero totale di bambini;

il tutto in diverse fasce d'età, confrontando anche il numero di bambini malati che hanno ricevuto una diagnosi nella fascia d'età.

Age	Sensitivity (TPR)		Specificity (SPC)		Accuracy (ACC)		No. of diagnosed [†]
	No./total no.*	% (95% CI)	No./total no.*	% (95% CI)	No./total no.*	% (95% CI)	
≤1 month	3/17	17.6 (0.0–35.8)	10/16	62.5 (38.8–86.2)	13/33	39.4 (22.7–56.1)	3/20
≤2 months	7/17	41.2 (17.8–64.6)	6/16	37.5 (13.8–61.2)	13/33	39.4 (22.7–56.1)	4/20
≤3 months	10/18	55.6 (32.6–78.5)	7/18	38.9 (16.4–61.4)	17/36	47.2 (30.9–63.5)	6/20
≤6 months	15/20	75.0 (56.0–94.0)	5/20	25.0 (6.0–44.0)	20/40	50.0 (34.5–65.5)	9/20
≤1 year	18/20	90.0 (76.9–100.0)	4/20	20.0 (2.5–37.5)	22/40	55.0 (39.6–70.4)	14/20
≤1.5 years	18/20	90.0 (76.9–100.0)	4/20	20.0 (2.5–37.5)	22/40	55.0 (39.6–70.4)	15/20
≤2 years	18/20	90.0 (76.9–100.0)	4/20	20.0 (2.5–37.5)	22/40	55.0 (39.6–70.4)	20/20

Figura 3.2: Tabella di sensibilità, specificità ed accuratezza nelle diverse fasce d'età [13].

Dallo studio risulta che la sensibilità aumenta nel tempo, in quanto il numero di foto da analizzare presenti nella galleria aumenta, e quindi è più probabile trovare foto in cui compaia la leucocoria, mentre la specificità diminuisce, in quanto, aumentando il numero di foto, aumenta anche la probabilità che si presenti la leucocoria fisiologica. L'accuratezza aumenta nel tempo poiché il numero di bambini malati nelle cui foto la leucocoria è stata rilevata almeno una volta ha un incremento nel tempo maggiore rispetto alla diminuzione del numero di bambini sani nelle cui foto la leucocoria non è mai stata rilevata.

Si può inoltre notare che l'applicazione ha rilevato, nelle diverse fasce d'età, un numero di bambini malati maggiore rispetto al numero di bambini diagnosticati, e quindi, pur avendo una bassa specificità, è riuscita nello scopo di rilevare la leucocoria prima che venisse rilevata in un esame pediatrico, portando quindi a risultati migliori nelle cure, nel caso in cui una rilevazione dell'applicazione venga confermata da una diagnosi del pediatra.

E' stata inoltre studiata la frequenza di rilevamento, da parte dell'applicazione, della leucocoria nelle foto, confrontando i risultati dell'applicazione con i rilevamenti manuali dei ricercatori, a prescindere dalla natura della leucocoria, che è risultata essere del 31.9%. I risultati ottenuti da questo

studio possono essere migliorati donando foto di bambini con leucocoria che non sono state rilevate dall'applicazione, in modo da poter riallenare la rete neurale con un set di immagini di allenamento più completo.

3.2 Applicazioni nel rilevamento del Glaucoma

La rete neurale proposta da Raghavendra et al., composta da 18 strati, è in grado di rilevare il glaucoma anche nelle sue prime fasi. Contiene strati di *batch normalization*, che consentono un apprendimento più rapido e risultati migliori, e strati rettificatori, che permettono di mantenere i dati utili riducendo quelli ridondanti.

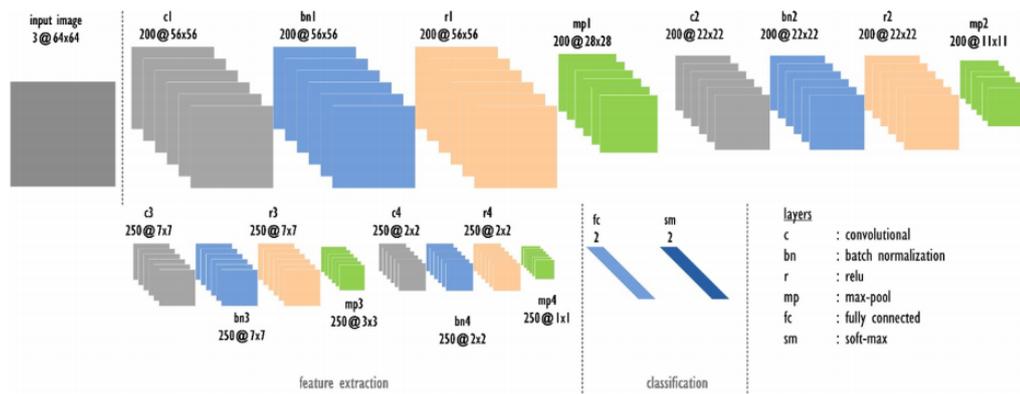


Figura 3.3: Schema della rete neurale convoluzionale proposta [14].

E' stata allenata usando 589 retinografie normali e 837 contenenti glaucoma, il 30% delle quali è stato riservato alla fase di validazione, ripetendo il processo 50 volte, a diverse velocità di apprendimento, ottenendo, con la velocità di apprendimento ottimale, una accuratezza percentuale media del 95.60%.

Learning rate	G_{acc} (%)	G_{sen} (%)	G_{spe} (%)	G_{ppv} (%)
0.1	94.14	94.08	94.23	95.89
0.01	95.48	95.68	95.19	96.60
0.001	95.60	95.50	95.74	96.96
0.0001	88.67	86.21	92.16	94.02

Figura 3.4: Tabella delle prestazioni medie della rete neurale nelle 50 ripetizioni del processo [14].

3.3 Applicazioni nel rilevamento di Retinopatia diabetica

Nel lavoro di Gulshan et al. [7] sono state impiegate 10 reti neurali, basate su una rete neurale precedentemente sviluppata da Szegedy et al.[18], allenate con immagini preprocessate, nelle quali il diametro del *fundus oculi* è stato ridotto a 299 pixel, in modo da usare il risultato medio delle 10 reti neurali come output più accurato.

La rete neurale è stata allenata per fare più previsioni binarie, discriminando quindi la gravità dell'eventuale retinopatia, o l'eventuale presenza di edema maculare, con una sensibilità del 97,5% e una specificità del 93,4% , e il suo tempo di elaborazione è molto basso. Questo permette alla rete neurale sviluppata di essere un ottimo strumento di screening, in quanto gli elevati valori di sensibilità e specificità portano a un numero minore di falsi positivi e falsi negativi.

Capitolo 4

Conclusioni

In questo elaborato sono state esposte diverse applicazioni delle reti neurali artificiali nello screening per le malattie oculari. Un programma di screening ha bisogno di strumenti con una sensibilità elevata, in quanto è importante rilevare il maggior numero di persone malate possibile, in modo da diminuire il numero di falsi negativi, ovvero di persone malate non rilevate dallo screening, ma per aumentarne la validità è importante che anche il numero di falsi positivi sia basso, in modo tale da avere meno immagini da far esaminare a uno specialista in seguito al rilevamento positivo nello screening.

Le reti neurali esposte nel caso di glaucoma e di retinopatia diabetica sono ottimi strumenti di screening, in quanto hanno valori di sensibilità e di specificità molto elevati, e questo è dovuto sia al grande numero di immagini usate in fase di allenamento, sia alla loro complessità strutturale, mentre le applicazioni nel caso delle malattie infantili hanno una specificità ridotta, dovuta però soprattutto al sintomo ricercato dalla rete neurale: la leucocoria può venire rilevata anche in persone sane per cause ambientali, per cui è più probabile che venga rilevata in occhi sani.

Un modo per migliorare le prestazioni delle reti neurali proposte è quello di ampliare il database delle foto contenenti i sintomi delle malattie, in modo da fornire più immagini in fase di allenamento per insegnare alle reti neurali *pattern* più precisi delle malattie analizzate.

Elenco delle figure

1.1	Schema del funzionamento del Machine Learning [11].	4
1.2	Esempio di overfitting nel caso di un classificatore con due classi: in che classe rientra il nuovo dato in input? [11]	5
1.3	Struttura di una rete neurale artificiale [11].	6
1.4	Schema di funzionamento della retropropagazione dell'errore [11].	7
1.5	Struttura di una rete neurale convoluzionale [11].	8
1.6	Primo passaggio della convoluzione [11].	10
1.7	Secondo passaggio della convoluzione [11].	10
1.8	Risultato dell'operazione di convoluzione [11].	11
1.9	Risultato dell'operazione di convoluzione con un filtro differente [11].	11
1.10	Esempio di pooling [11].	12
1.11	Ogni nodo dello strato di convoluzione è collegato a un solo nodo dello strato di pooling [11].	13
2.1	(A) Possibili cause della leucocoria; (B) Leucocoria dovuta a ipermetropia; (C) Leucocoria dovuta a retinoblastoma; (D) Leucocoria dovuta alla malattia di Coats; (E) Leucocoria dovuta ad ambliopia; (F) Leucocoria dovuta a cataratta infantile; (G) Leucocoria fisiologica [13].	17
2.2	Esempi di leucocoria fisiologica [3].	18
2.3	Schema di un occhio affetto da glaucoma [14].	19
2.4	Differenze nelle retinografie di occhi normali e occhi affetti da glaucoma [14].	20
2.5	Schema di un occhio affetto da retinopatia diabetica [5].	21
3.1	Tabella riassuntiva delle reti neurali allenare [8].	24
3.2	Tabella di sensibilità, specificità ed accuratezza nelle diverse fasce d'età [13].	26
3.3	Schema della rete neurale convoluzionale proposta [14].	27

3.4	Tabella delle prestazioni medie della rete neurale nelle 50 ripetizioni del processo [14].	28
-----	--	----

Bibliografia

- [1] Ambliopia. (27 novembre 2019). Wikipedia, L'enciclopedia libera. Tratto il 6 Dicembre 2019 [Online]

<https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Ambliopia&oldid=109125580>
- [2] Apprendimento per rinforzo. (19 novembre 2019). Wikipedia, L'enciclopedia libera. Tratto il 6 Dicembre 2019 [Online]

https://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Apprendimento_per_rinforzo&oldid=108978810
- [3] Asensio-Sánchez, V. M., Díaz-Cabanas, L., & Martín-Prieto, A. (2018). Photoleukocoria with smartphone photographs. *International medical case reports journal*, 11, 117.
- [4] Chen, X., Xu, Y., Wong, D. W. K., Wong, T. Y., & Liu, J. (2015, August). Glaucoma detection based on deep convolutional neural network. In *2015 37th annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society (EMBC)* (pp. 715-718). IEEE
- [5] Diabetic retinopathy. (2018, May 30). Tratto il 6 Dicembre 2019 [Online]

<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetic-retinopathy/symptoms-causes/syc-20371611>
- [6] Fong, D. S., Aiello, L., Gardner, T. W., King, G. L., Blankenship, G., Cavallerano, J. D., ... & Klein, R. (2004). Retinopathy in diabetes. *Diabetes care*, 27(suppl 1), s84-s87.
- [7] Gulshan, V., Peng, L., Coram, M., Stumpe, M. C., Wu, D., Narayanaswamy, A., ... & Kim, R. (2016). Development and validation of a deep learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs. *Jama*, 316(22), 2402-2410

- [8] Henning, R., Rivas-Perea, P., Shaw, B., & Hamerly, G. (2014, April). A convolutional neural network approach for classifying leukocoria. In 2014 Southwest Symposium on Image Analysis and Interpretation (pp. 9-12). IEEE.
- [9] IL GLAUCOMA. Tratto il 6 Dicembre 2019 [Online]

<http://www.scorciaoculistica.it/it/PATOLOGIE-GLAUCOMA-GLAUCOMA>
- [10] Khan, A. O., & Al-Mesfer, S. (2005). Lack of efficacy of dilated screening for retinoblastoma. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*, 42(4), 205.
- [11] Kim, P. (2017). *Matlab deep learning. With Machine Learning, Neural Networks and Artificial Intelligence*, 130.
- [12] Marshall, J., & Gole, G. A. (2003). Unilateral leukocoria in off axis flash photographs of normal eyes. *American journal of ophthalmology*, 135(5), 709-711.
- [13] Munson, M. C., Plewman, D. L., Baumer, K. M., Henning, R., Zahler, C. T., Kietzman, A. T., ... & Shaw, B. F. (2019). Autonomous early detection of eye disease in childhood photographs. *Science Advances*, 5(10), eaax6363.
- [14] Raghavendra, U., Fujita, H., Bhandary, S. V., Gudigar, A., Tan, J. H., & Acharya, U. R. (2018). Deep convolution neural network for accurate diagnosis of glaucoma using digital fundus images. *Information Sciences*, 441, 41-49.
- [15] Rete neurale artificiale. (26 ottobre 2019). Wikipedia, L'enciclopedia libera. Tratto il 6 dicembre 2019 [Online]

http://it.wikipedia.org/w/index.php?title=Rete_neurale_artificiale&oldid=108486228
- [16] Roe, L. D., & Guyton, D. L. (1984). The red reflex from retinoscopy's point of view. Reflections on a small area. *Survey of ophthalmology*, 28(4), 345-348.
- [17] Sun, M., Ma, A., Li, F., Cheng, K., Zhang, M., Yang, H., ... & Zhao, B. (2016). Sensitivity and specificity of red reflex test in newborn eye screening. *The Journal of pediatrics*, 179, 192-196.
-

- [18] Szegedy, C., Vanhoucke, V., Ioffe, S., Shlens, J., & Wojna, Z. (2016). Rethinking the inception architecture for computer vision. In Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition (pp. 2818-2826).
- [19] Wan, M. J., & VanderVeen, D. K. (2015). Eye disorders in newborn infants (excluding retinopathy of prematurity). *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 100(3), F264-F269.
- [20] Wikipedia contributors. (2019, September 10). Coats' disease. In Wikipedia, The Free Encyclopedia. Tratto il 6 dicembre 2019 [Online]

https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Coats%27_disease&oldid=914967293

