



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação

Alan Carlos de Moura Lima

***Aprendizagem Profunda Aplicada ao
Diagnóstico do Glaucoma***

**São Luís - MA
2019**

Alan Carlos de Moura Lima

Aprendizagem Profunda Aplicada ao Diagnóstico do Glaucoma

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Computação, ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação, da Universidade Federal do Maranhão.

Universidade Federal do Maranhão

Centro de Ciências Exatas e Tecnológicas

Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Braz Júnior

Coorientador: Prof. Dr. João Dallyson Sousa de Almeida

São Luís - MA

2019

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Lima, Alan Carlos de Moura.

Aprendizagem Profunda Aplicada ao Diagnóstico do
Glaucoma / Alan Carlos de Moura Lima. - 2019.

78 p.

Coorientador(a): João Dallyson Sousa de Almeida.

Orientador(a): Geraldo Braz Júnior.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Ciência da Computação/ccet, Universidade Federal do
Maranhão, São Luís, 2019.

1. Algoritmos genéticos. 2. Aprendizagem profunda. 3.
Diagnóstico de glaucoma. 4. Meta learning. I. Almeida,
João Dallyson Sousa de. II. Júnior, Geraldo Braz. III.
Título.

Alan Carlos de Moura Lima

Aprendizagem Profunda Aplicada ao Diagnóstico do Glaucoma

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Computação, ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação, da Universidade Federal do Maranhão.

Trabalho Aprovado. São Luís - MA, 19 de fevereiro de 2019:

Prof. Dr. Geraldo Braz Júnior
Orientador
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. João Dallyson Sousa de Almeida
Coorientador
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Anselmo Cardoso de Paiva
Examinador Interno
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Rodrigo de Melo Souza Veras
Examinador Externo
Universidade Federal do Piauí

São Luís - MA
2019

*Aos meus pais, irmãos, esposa e amigos
que com muito carinho e apoio não mediram esforço para que eu alcançasse essa vitória*

Agradecimentos

Esta dissertação de mestrado é o resultado de muitas horas de trabalho e é importante expressar os meus sinceros agradecimentos aos que me ajudaram em mais uma etapa da minha vida.

Primeiramente à Deus que permitiu que tudo isso acontecesse me dando saúde, força e resiliência para superar as dificuldades.

Aos meus pais, Alberto e Maria, meu infinito agradecimento, pois sempre acreditaram em minha capacidade me dando força para continuar, irmãos e família. Obrigado pelo amor incondicional!

À minha querida esposa Stephany, por ser tão importante em minha vida. Sempre ao meu lado, fundamental com seu companheirismo, amizade, paciência, compreensão, apoio, alegria e amor.

Ao meu orientador Geraldo, principalmente pela oportunidade me concedida, pela orientação prestada, pelo seu incentivo, disponibilidade e apoio que sempre demonstrou.

Ao meu coorientador João Dallyson, por todos os ensinamentos e conselhos. Aos professores do curso de Pós-Graduação em Ciência da Computação da Universidade Federal do Maranhão e à UFMA.

Aos meus colegas de mestrado, em especial Lucas e Jonnison, pois sem a ajuda deles esta caminhada seria muito mais difícil.

Aos meus colegas do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão - Campus Rosário, pelo apoio nos momentos de dificuldades, principalmente a Alfredo, pela incentivos, quase que diários, para que eu concluísse esta etapa com sucesso.

E por fim, a todos que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização desse trabalho.

“A persistência é o caminho do êxito”

Charles Chaplin

Resumo

O glaucoma é um grupo de doenças oculares que causam danos ao nervo óptico, ocasionando o sucessivo estreitamento do campo visual em pacientes afetados, devido a um aumento da pressão intra-ocular, que pode levar o paciente, em estágio avançado, à cegueira, sem reversão clínica. Por diversos anos, desde técnicas de análise manual das estruturas internas do globo ocular à utilização de aprendizagem profunda com redes neurais convolucionais (CNNs, do inglês, *Convolutional Neural Networks*) foram utilizadas com sucesso no diagnóstico do glaucoma. No entanto, construir uma rede de aprendizagem profunda demanda um grande esforço que em muitas situações nem sempre são capazes de alcançar resultados satisfatórios, devido à quantidade de parâmetros que necessitam ser configurados para adequar a arquitetura da CNN ao problema em questão. O objetivo deste trabalho consiste em utilizar uma técnica de otimização de hiperparâmetros para selecionar parâmetros ideais de um algoritmo genético (AG) que vise escolher a melhor arquitetura CNN, através de técnicas evolutivas e que seja capaz de auxiliar no diagnóstico mais preciso do glaucoma, em imagens de fundo de olho. A metodologia proposta foi aplicada em 455 imagens do *dataset* RIM-ONE, em sua segunda versão (r2), com imagens redimensionadas para o tamanho 96x96, no padrão RGB. A CNN selecionada pelo AG, após o treinamento, apresentou para o diagnóstico do glaucoma os resultados de acurácia de 96,63%, sensibilidade de 94,87%, especificidade de 98,00%, precisão de 97,37% e *f-score* de 96,10%.

Palavras-chave: Diagnóstico de glaucoma, aprendizagem profunda, meta learning, algoritmos genéticos

Abstract

Glaucoma is a cluster of ocular diseases that cause damage to the eye's optic nerve and cause successive narrowing of the visual field in affected patients, due to an increase in intraocular pressure, which can lead the patient to blindness at an advanced stage without clinical reversal. For several years, from techniques of manual analysis of the internal structures of the eye to the use of deep learning with convolutional neural networks (CNNs) were successfully used in the diagnosis of glaucoma. However, building a deep learning network requires a lot of effort that in many situations is not always able to achieve satisfactory results due to the amount of parameters that need to be configured to adapt the CNN architecture to the problem in question. The objective of this work is to use a hyperparameter search technic to select the tuned parameters of a genetic algorithm (GA) to select the best CNN architecture through evolutionary techniques and to be able to aid in the accurate diagnosis of glaucoma, in eye fund images. The proposed methodology was applied in 455 images from RIM-ONE dataset, in its version 2 (r2), with resized images to 96x96 pixels in the RGB color model. The selected CNN by AG, after its training, achieved for the diagnosis of glaucoma the results of 96.63% for accuracy, 94.87% for sensitivity, 98.00% for specificity, 97.37% for precision and 96.10% for f-score.

Keywords: Glaucoma diagnosis, deep learning, meta learning, genetic algorithms

Lista de ilustrações

Figura 1 – (a) Retinógrafo e (b) Imagem de fundo de olho.	17
Figura 2 – Amostra do <i>cup</i> e OD do conjunto de dados RIM-ONE. Exibe uma área maior do <i>cup</i> quando diagnosticada com glaucoma. (a) normal e (b) glaucoma.	18
Figura 3 – Processo genérico para detecção automática do glaucoma.	24
Figura 4 – Visão geral de sistema proposto para detecção do glaucoma com base em uma rede neural convolucional.	26
Figura 5 – Estruturas internas do olho humano.	31
Figura 6 – Comparação de olho normal com olho glaucomatoso. No olho com glaucoma uma grande pressão incide sobre o nervo óptico.	33
Figura 7 – Progressão do glaucoma dividido em estágios de evolução.	33
Figura 8 – Fotografia do fundo de olho. Em destaque, o disco óptico (OD), a fóvea e os vasos sanguíneos	34
Figura 9 – Disco óptico e <i>cup</i> na direção vertical.	34
Figura 10 – Largura do <i>cup</i> na região ISNT do nervo óptico. (a) Normal (b) Glaucoma.	35
Figura 11 – Imagens do fundo do olho. (a) Sem glaucoma. (b) Glaucoma precoce. (c) Glaucoma moderado. d) Glaucoma profundo.	35
Figura 12 – Sinais e sintomas de glaucoma. (a) Um alcance normal de visão. (b) A mesma perspectiva com perda avançada da visão periférica causada pelo glaucoma.	36
Figura 13 – Tipos de cruzamentos.	38
Figura 14 – Exemplo de dois indivíduos compartilhando material genético em que há perda de informação dos indivíduos descendentes.	40
Figura 15 – Exemplo de espaço de busca explorado pelo método busca em grade.	43
Figura 16 – Comparação entre os métodos busca em grade e busca aleatória. a - busca em grade, b - busca aleatória.	43
Figura 17 – Exemplo de uma típica CNN em uma tarefa de classificação.	46
Figura 18 – Fluxograma da metodologia proposta.	51
Figura 19 – Processo simplificado de execução do AG.	56
Figura 20 – Gráfico da função <i>fitness</i> para localização do máximo global.	57
Figura 21 – Evolução dos resultados de <i>loss</i> e acurácia em cada geração do AG, selecionado na segunda avaliação do AOP.	63
Figura 22 – Melhor indivíduo encontrado pelo AG: CNN com 22 camadas.	64
Figura 23 – Resultados corretamente classificados. a - Imagem sem presença do glaucoma, b - Mapa de ativação. c - Imagem com presença do glaucoma, d - Mapa de ativação.	66

Figura 24 – Resultados erroneamente classificados. a - Imagem sem presença do glaucoma, b - Mapa de ativação. c - Imagem com presença do glaucoma, d - Mapa de ativação. 67

Lista de tabelas

Tabela 1	– Relação dos trabalhos relacionados ao diagnóstico do glaucoma com uso de imagens de fundo de olho e demais técnicas de aprendizado de máquina. Os resultados são exibidos com base na Sensibilidade (SEN), Especificidade (ESP), Acurácia (ACU) e score da curva ROC (AUC).	30
Tabela 2	– Lista dos hiperparâmetros utilizado como espaço de busca do <i>Hyperas</i>	54
Tabela 3	– Exemplo de um cromossomo com 4 genes. b: <i>batch normalization</i> ; c: convolução; r: ativação ReLu; d: <i>dropout</i>	55
Tabela 4	– Métricas importantes para avaliação da performance da metodologia.	59
Tabela 5	– Lista dos parâmetros selecionados pelo Hyperopt em cada um das avaliações (evals).	61
Tabela 6	– Resultado das métricas obtidas em cada uma das avaliações (<i>evals</i>) do AOP.	62
Tabela 7	– Comparação do método proposto nessa dissertação com arquiteturas pré-treinadas, já existentes.	65
Tabela 8	– Comparação dos resultados obtidos com o método proposto e os trabalhos relacionados ao diagnóstico do glaucoma com uso de imagens de fundo de olho.	68
Tabela 9	– Artigos aceitos em relação tema do diagnóstico do glaucoma com a utilização de imagens de fundo de olho.	70

Lista de abreviaturas e siglas

ACU	Acurácia
AG	Algoritmo Genético
AOP	Algoritmo de Otimização de Parâmetros
API	Application Programming Interface
AUC	Area Under the Curve
CADx	Computer-Aided Diagnosis
CDR	Cup-to-disc ratio
CLAHE	Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization
CNN	Convolutional Neural Networks
CPU	Computer Processing Unit
CR	Crossover Rate
ESP	Especificidade
FN	False Negative
FP	False Positive
GA	Genetic Algorithm
GB	Gigabyte
GPU	Graphics Processing Unit
IOP	Intraocular pressure
ISNT	Inferior-Superior-Nasal-Temporal
JPEG	Joint Photographic Experts Group
KNN	K-Nearest Neighbors
LBP	Local Binary Pattern
MR	Mutation Rate

NE	Number Elites
NI	Number Iterations
OCT	Optical Coherence Tomography
OD	Optic Disc
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONH	Optic Nerve Head
PPA	Peripapillary Atrophy
PRE	Precisão
PS	Population Size
RAM	Random Access Memory
RGB	Red Green Blue
RGC	Retinal Ganglion Cells
ReLU	Rectified Linear Unit
RF	Random Forest
RNA	Redes Neurais Artificiais
SP	Single Point
SEN	Sensibilidade
SVM	Support Vector Machine
TN	True Negative
TP	True Positive

Sumário

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Justificativa	20
1.2	Objetivos	21
1.3	Contribuições	22
1.4	Organização do Trabalho	22
2	TRABALHOS RELACIONADOS	23
2.1	Diagnóstico do Glaucoma através de Técnicas de Aprendizado de Máquina	23
2.2	Técnicas de Aprendizagem Profunda para o Diagnóstico do Glaucoma	26
2.3	Técnicas Metaheurísticas em combinação com CNNs	29
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	31
3.1	O Olho Humano	31
3.2	O Glaucoma	32
3.3	Algoritmo Genético (AG)	36
3.3.1	<i>NeuroEvolution of Augmenting Topologies (NEAT)</i>	40
3.4	Algoritmo de Otimização de Parâmetros (AOP)	41
3.5	<i>Convolutional Neural Network (CNN)</i>	45
3.5.1	Camadas Convolucionais	46
3.5.2	Camadas de Pooling	47
3.5.3	Camadas Totalmente Conectadas	48
3.5.4	Treinamento	48
4	METODOLOGIA	51
4.1	Aquisição das Imagens e Pré-Processamento	52
4.2	Otimização dos Hiperparâmetros do AG (AOP)	53
4.3	Evolução e Treinamento (AG)	54
4.4	Validação dos resultados	58
5	RESULTADOS	61
5.1	Comparação com outros Trabalhos	67
6	CONCLUSÃO	69
6.1	Trabalhos Futuros	69
6.2	Produções Científicas	70

REFERÊNCIAS	71
-------------------	----

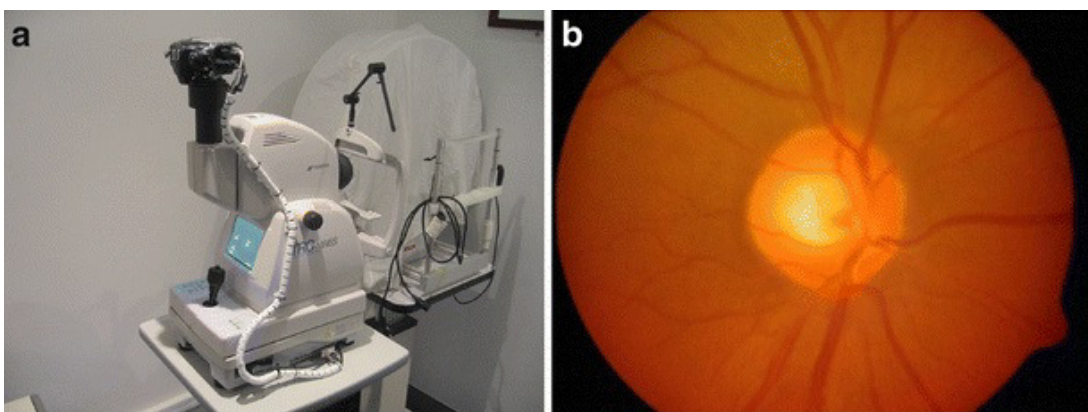
1 Introdução

O glaucoma é uma das causas mais comuns de cegueira e deverá afetar em todo o mundo cerca de 80 milhões de pessoas até 2020 (CHEN et al., 2015). O Brasil possui atualmente cerca de 1 milhão de pessoas com glaucoma, de acordo com a OMS (Organização Mundial de Saúde) (SOUSA et al., 2017). Ele é uma doença ocular crônica que pode levar à perda de visão, na qual o nervo óptico (ONH, do inglês *optic nerve head*) é progressivamente danificado devido ao aumento da pressão intra-ocular (IOP, do inglês *Intraocular pressure*). Os sintomas são detectados, principalmente, quando a doença está em estágio mais avançado. Embora o glaucoma não possa ser curado, sua progressão pode ser retardada pelo tratamento da IOP. A detecção precoce do glaucoma com a ajuda de imagens de fundo de olho (Figura 1b) é um importante processo no tratamento, por permitir que os especialistas ajam contra a doença, a fim de dar ao paciente uma melhor qualidade de vida (CHEN et al., 2015).

A técnica de aquisição de imagens digitais de fundo de olho é uma das principais e populares modalidades utilizadas no diagnóstico do glaucoma por ser não-invasiva (NAYAK et al., 2008). O profissional de saúde utiliza apenas uma câmera (Figura 1a) capaz de extrair características importantes nas imagens do fundo de olho, como o disco óptico (OD, do inglês *optic disc*) e os vasos sanguíneos. Essas estruturas são capazes de fornecer informações úteis para o diagnóstico do glaucoma (NAYAK et al., 2008).

O equipamento (retinógrafo) utilizado para aquisição das imagens é constituído por um microscópio conectado com uma câmera e uma fonte de luz, e é projetada para tirar fotos da superfície do segmento posterior ocular, o fundo do olho, mais especificamente: a retina (NAYAK et al., 2008).

Figura 1 – (a) Retinógrafo e (b) Imagem de fundo de olho.

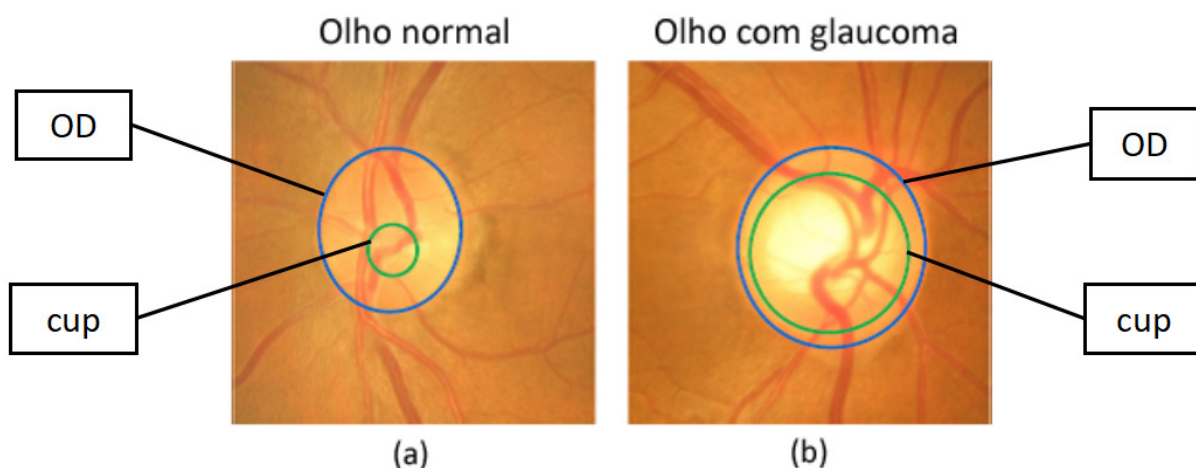


Fonte: (NAYAK et al., 2008)

O OD é a parte oftalmoscopicamente visível do ONH e é formado pelo encontro de todos os axônios das células ganglionares da retina assim que penetram no nervo óptico. Os limites do disco óptico estão de acordo com as bordas do canal escleral, que é caracterizada por uma faixa circular esbranquiçada no centro da retina. A função do canal escleral está em recolher o humor aquoso e enviá-lo para a corrente sanguínea. Em outras palavras, o tamanho do canal escleral determina o tamanho do disco óptico (TURGUT, 2017).

O OD pode ser dividido em duas partes: uma zona central brilhante chamada *cup* e uma região periférica chamada borda neuro-retiniana. O aumento da IOP empurra o nervo óptico danificando as fibras nervosas, causando uma mudança na aparência estrutural do OD e conseqüentemente o aumento da região do *cup*, levando o paciente à perda progressiva da visão, como pode ser visto na Figura 2 (ABBAS, 2017).

Figura 2 – Amostra do *cup* e OD do conjunto de dados RIM-ONE. Exibe uma área maior do *cup* quando diagnosticada com glaucoma. (a) normal e (b) glaucoma.



Adaptado de: (RUENGGITPINYO et al., 2015)

O trabalho do oftalmologista no diagnóstico do glaucoma envolve um processo de triagem ocular e é considerada uma tarefa tediosa e demorada devido à análise das estruturas internas oculares, em imagens de fundo de olho, de cada paciente e realizado de forma individual. Dessa forma, utilizar sistemas computacionais para assistir o profissional se torna uma boa alternativa de triagem automatizada por ter a capacidade de reduzir o tempo, erros e o esforço necessário na análise do glaucoma (ABBAS, 2017).

De acordo com Abbas (2017), os sistemas de diagnóstico assistido por computador (CADx, do inglês, *Computer-Aided Diagnosis*) foram desenvolvidos com o objetivo de auxiliar os oftalmologistas no diagnóstico do glaucoma, como por exemplo, na utilização de técnicas informadas no trabalho de Chen et al. (2015) (ISNT, PPA, CDR)¹ em que

¹ ISNT: *Inferior-Superior-Nasal-Temporal*
PPA: *Peripapillary Atrophy*
CDR: *Cup-to-disc ratio*

seus principais objetivos estão no ganho de redução do tempo e do esforço investidos no diagnóstico do glaucoma. No entanto, é muito difícil para um sistema CADx segmentar automaticamente as regiões *cup* e OD, a fim de extrair as características mais importantes para o diagnóstico do glaucoma, devido à quantidade de técnicas de processamento de imagem envolvidas.

Dessa forma, diferentes abordagens foram desenvolvidas com base na segmentação das estruturas internas do olho e na análise da textura do OD. Em Whardana e Suciati (2014) foi proposta a segmentação do disco óptico e dos vasos sanguíneos utilizando o agrupamento *K-means* com o uso de morfologia adaptativa. Abdullah, Fraz e Barman (2016) propuseram um método baseado em operações morfológicas, na transformada circular de Hough e no algoritmo de corte de crescimento e realizaram experimentos em cinco *datasets* públicos, alcançando 100% na detecção do OD. Já o trabalho de Sousa et al. (2017) apresentou uma metodologia baseada em análise das características texturais para sugerir um diagnóstico de glaucoma, a partir de imagens de fundo do disco óptico, usando a técnica *Local Binary Pattern* (LBP) para representar a região do disco óptico além de funções geoestatísticas para descrever padrões de textura. As características de textura obtidas foram classificadas com *Support Vector Machine* (SVM). Além destes, o trabalho de Araújo et al. (2017) propôs um método de diagnóstico de glaucoma em imagens de fundo de olho, usando os índices de diversidade de Shannon e McIntosh como descritores de padrões de textura e SVM para classificação das imagens glaucomatosas. Ambos trabalhos alcançaram resultados satisfatórios no diagnóstico do glaucoma com a utilização da técnica de análise de texturas do OD.

Neste trabalho, uma Rede Neural Convolutiva (CNN, do inglês, *Convolutional Neural Networks*), uma técnica de aprendizagem profunda, que vem tendo grande visibilidade nos últimos anos, foi utilizada para classificar imagens de fundo de olho em normal ou glaucomatosa. Segundo Sevastopolsky (2017), além de ser uma técnica que reduz os esforços de trabalho, por ser automatizada, a grande vantagem do uso das CNNs está na universalidade, já que a mesma rede geralmente pode reconhecer vários padrões em diferentes imagens e objetos através das características extraídas automaticamente, pois são capazes de inferir uma representação hierárquica das imagens para discriminação entre os padrões estabelecidos.

No entanto, Miikkulainen et al. (2017) enfatizaram que o sucesso das CNNs depende de encontrar a melhor arquitetura para se adequar à tarefa proposta, onde, em muitas situações, a arquitetura foi construída após muitos experimentos com topologias complexas e centenas de hiperparâmetros, um trabalho manual exaustivo com resultados inesperados. E neste cenário, surge o Algoritmo Genético (AG), uma técnica metaheurística de computação evolucionária que tem sido aplicada com sucesso nas últimas três décadas em tarefas de decisões sequenciais.

Visando a otimização das estruturas das CNNs, o AG é uma escolha natural, principalmente devido à técnica de cruzamento, que recombina partes das redes neurais convolucionais existentes para encontrar as melhores, bem como técnicas de mutação e seleção, responsáveis pela escolha do melhor indivíduo, ou seja, a melhor arquitetura CNN (MIIKKULAINEN et al., 2017). Alguns pesquisadores estão estudando essas técnicas para tirar proveito de sua capacidade discriminativa com o intuito de alcançar melhores resultados (DAVID; GREENTAL, 2017).

Esta dissertação de mestrado apresenta uma metodologia que visa o diagnóstico do glaucoma usando CNN. Com o intuito de obter os melhores resultados, implementa-se um AG para evoluir uma arquitetura de CNN para a classificação de imagens de fundo do olho entre normal e glaucoma.

1.1 Justificativa

O glaucoma é considerado pela OMS como a principal causa de cegueira irreversível no Brasil e no mundo, e o impacto da perda visual de uma pessoa no que tange a sua vida pessoal, social e econômica é profunda (GUEDES et al., 2016). Quando a prevalência de cegueira em comunidades é alta, as consequências se tornam um problema de saúde pública de grande importância (WEST; SOMMER, 2001).

Além do elevado custo dos exames para diagnóstico da doença e da terapia para uma patologia sem cura, há a dependência do doente de cuidados para toda a vida e com a rede de saúde. O glaucoma pode afetar qualquer pessoa, mas existem aquelas que possuem um ou mais fatores de risco, capazes de levar ao desenvolvimento da doença ou acelerar sua progressão. Os fatores de risco são: pressão intraocular elevada, hipertensão, idade acima de 40 anos, diabetes, histórico familiar, cor da pele negra, longo tratamento com esteroides e/ou altos graus de miopia (SPAETH; HWANG; GOMES, 1999).

Devido a esta quantidade de fatores de riscos, ultimamente têm-se elevado as pesquisas para o desenvolvimento e uso de técnicas computacionais que utilizam processamento de imagens e reconhecimento de padrões em imagens de fundo de olho com o objetivo de auxiliar o diagnóstico de pacientes com suspeita de glaucoma baseando-se primordialmente nas imagens obtidas das estruturas internas do olho. Dessa forma, quanto mais cedo o diagnóstico for realizado e com a maior quantidade de informações ele for obtido, mais preciso ele será, aumentando assim, as possibilidades de uma melhor qualidade de vida para o paciente (SILVA, 2017).

Logo, construir aplicações que possam subsidiar o trabalho médico contribui diretamente com a saúde e bem estar público. Aplicações de aprendizado de máquina podem contribuir com metodologias e aplicações no diagnóstico do glaucoma. Nesse contexto, técnicas de aprendizagem profunda têm sido ultimamente utilizadas em sistemas

computacionais médicos onde é possível construir modelos discriminativos e eficientes. Mesmo sendo eficientes, esse tipo de abordagem envolve a construção de redes de arquitetura profunda, neste trabalho redes neurais convolucionais. A configuração correta dessas redes impacta diretamente nos resultados obtidos. Dessa forma, este trabalho propõe, em sua metodologia, a determinação de topologias e hiperparâmetros de forma automatizada, através de algoritmos genéticos e técnicas metaheurísticas.

Pelo que foi exposto acima, percebe-se a importância da compreensão das estruturas internas do olho, bem como o conhecimento das principais técnicas de aprendizagem de máquina já desenvolvidas para o auxílio do diagnóstico do glaucoma. Esta compreensão serve de suporte para o desenvolvimento da metodologia proposta por esse trabalho para classificação de imagens de fundo de olho em normal e glaucoma.

1.2 Objetivos

Diante do contexto apresentado, o objetivo principal deste trabalho está em apresentar um novo método computacional que utiliza estratégias evolucionárias baseadas em algoritmos genéticos para a construção de uma rede neural convolucional que visa o diagnóstico automático do glaucoma através de imagens de fundo de olho.

Especificamente, este trabalho busca os seguintes objetivos aplicados ao problema de diagnóstico do glaucoma:

- Estudar os conceitos e formas do diagnóstico do glaucoma;
- Implementar uma CNN para o diagnóstico do glaucoma;
- Estudar e implementar um AG capaz de tornar o treinamento de uma CNN mais rápido e eficiente a ponto de estimar sua arquitetura e hiperparâmetros;
- Selecionar automaticamente os parâmetros ideias do AG, tais como: tamanho da população inicial, taxa de mutação, taxa de cruzamento, quantidade de gerações, forma de realização dos cruzamentos, quantidade de indivíduos para seleção;
- Analisar os resultados obtidos no treinamento da CNN selecionada pelo AG, no *dataset* RIM-ONE-r2;
- Comparar o desempenho da CNN proposta pelo AG com outras arquiteturas de CNNs;
- Analisar as vantagens e limitações do método proposto;
- Contribuir para o bem estar social propondo uma opinião complementar, na forma desta metodologia, aos profissionais da saúde para o tratamento do glaucoma.

1.3 Contribuições

As principais contribuições deste trabalho são:

- Utilização de um algoritmo de busca de parâmetros ideais de um algoritmo genético que vise a construção de uma CNN capaz de discriminar o glaucoma em imagens de fundo de olho;
- Desenvolvimento de um método automatizado capaz de detectar o glaucoma em imagens de fundo de olho.

Os resultados obtidos neste trabalho com uso de CNNs aplicado ao diagnóstico do glaucoma mostraram-se efetivos ao capturar padrões em imagens que possuem diversidade de características em imagens de fundo de olho. O diagnóstico de glaucoma utilizando técnicas baseadas em evolução de CNNs é uma abordagem pouco explorada na literatura, contendo poucos trabalhos publicados.

1.4 Organização do Trabalho

Esta dissertação está organizada em 6 capítulos, conforme listados abaixo.

O **Capítulo 2** (Trabalhos Relacionados) descreve os trabalhos relacionados, expondo suas metodologias e resultados, ao tema do diagnóstico de imagens de fundo de olho que são utilizadas para a classificação do glaucoma além de técnicas de metaheurísticas para busca de hiperparâmetros ideias para a construção de uma CNN.

O **Capítulo 3** (Fundamentação Teórica) apresenta a fundamentação teórica, descrevendo conceitos importantes, além do embasamento teórico das principais técnicas e algoritmos utilizados neste trabalho.

O **Capítulo 4** (Metodologia) apresenta uma descrição detalhada sobre o desenvolvimento da metodologia proposta para classificação das imagens de fundo de olho em normal e glaucoma.

No **Capítulo 5** (Resultados), os resultados são apresentados e discutidos em relação às técnicas aplicadas.

Finalmente, o **Capítulo 6** (Conclusão) apresenta as considerações finais sobre o trabalho realizado, as propostas de trabalhos futuros e os artigos científicos publicados, relacionados ao tema.

2 Trabalhos Relacionados

Neste capítulo serão apresentados os trabalhos já desenvolvidos com técnicas que vão desde o uso de aprendizado de máquina à técnicas metaheurísticas combinadas à aprendizagem profunda para auxílio na classificação das imagens. Nestes trabalhos, observa-se que a cada ano que passa vários estudos são desenvolvidos com o objetivo de melhorar o desempenho dos sistemas CADx, principalmente no diagnóstico do glaucoma.

Os trabalhos a seguir serão divididos em três partes: inicialmente serão abordados aqueles trabalhos que apresentam o uso de diversas técnicas de aprendizado de máquina; em seguida, os trabalhos relacionados abordarão apenas o uso de CNNs; e por fim, trabalhos que citam outras técnicas metaheurísticas em combinação com as CNNs.

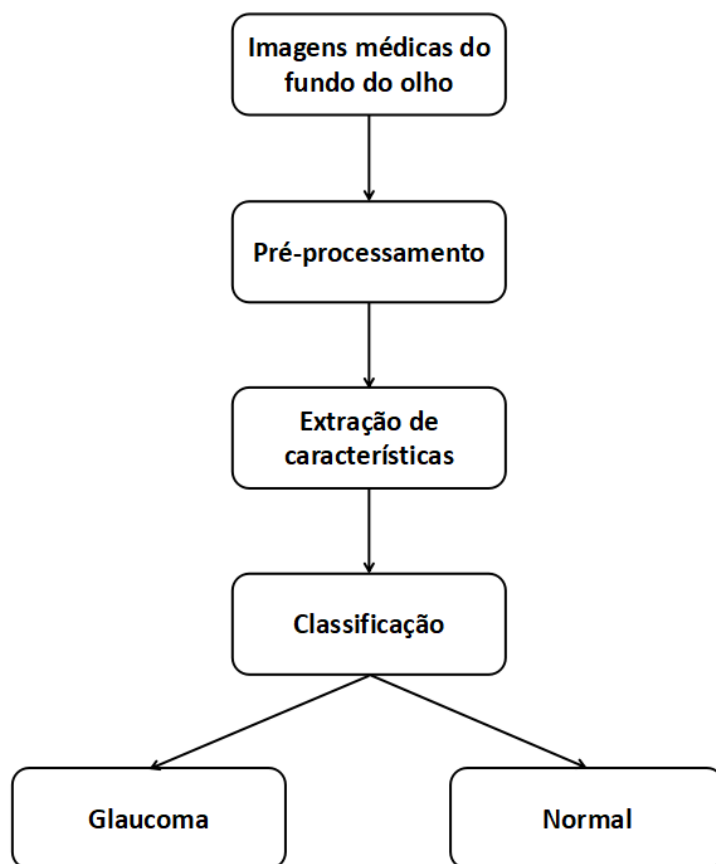
2.1 Diagnóstico do Glaucoma através de Técnicas de Aprendizado de Máquina

As técnicas de aprendizado de máquina têm sido amplamente aplicadas em uma variedade de áreas, como reconhecimento de padrões, processamento de linguagem natural e aprendizado computacional. Com técnicas de aprendizado de máquina, os computadores são dotados da capacidade de atuar sem serem explicitamente programados, construindo algoritmos que podem aprender com os dados e tomar decisões ou previsões baseadas em dados (LIU; DU; LI, 2016).

Nas últimas décadas, de acordo com Khalil, Khalid e Syed (2014), foram realizados grandes esforços na automação de detecção e predição de glaucoma usando diferentes técnicas de aprendizado de máquina. A detecção automatizada de glaucoma foi alcançada usando redes neurais, árvore de decisão baseada em algoritmos ID3, *Support Vector Machine*, classificador *Naive Bayes*, K-NN, *Canny Edge Detector*, *active contour model*, regressão linear, *Fuzzy min-max neural network*.

Na detecção do glaucoma, antes de tudo, a imagem da retina é adquirida usando dispositivos de captura de imagens digitais. Em seguida, o pré-processamento é necessário para equalização de irregularidades nas imagens. A extração de características envolve a simplificação da quantidade de recursos necessários para descrever com precisão um grande conjunto de dados. Uma característica é um dado significativo que pode ser usado para a classificação. A classificação refere-se à análise das propriedades de uma imagem. Dependendo da análise, o conjunto de dados é ainda referido em diferentes classes, isto é, normal ou glaucoma, conforme as etapas ilustradas na Figura 3 (KHALIL; KHALID; SYED, 2014).

Figura 3 – Processo genérico para detecção automática do glaucoma.



Em (ACHARYA et al., 2015), foi proposto um método para o diagnóstico automatizado do glaucoma usando índices extraídos da transformada de Gabor aplicada em imagens de fundo de olho. Os índices utilizados foram: média, variância, assimetria, kurtosis, energia, além das entropias Shannon, Rényi e Kapoor. Utilizaram 510 imagens divididas nas classes: normal com 266 imagens, suave com 72 imagens, moderado com 86 imagens e severo com 86 imagens, para classificar em classes normais e de glaucoma. A transformada de Gabor implica em convolver o kernel de Gabor na imagem para revelar informações de textura de frequência e orientação. O kernel de Gabor é composto por multiplicações de kernels Gaussianos e de Fourier, e, após a obtenção das características com a transformada de Gabor, os classificadores SVM e Naive Bayes são usados para selecionar as melhores características extraídas. As bases de treinamento e teste foram divididas em 90% e 10%. O procedimento é repetido dez vezes testando partes diferentes a cada vez. Obtiveram sensibilidade, especificidade e acurácia média de 89,75%, 96,20% e 93,10% respectivamente.

Salam et al. (2015) propuseram uma metodologia capaz de detectar glaucoma usando uma fusão da análise do CDR e extração de características de imagens de fundo de olho. A metodologia utiliza um *dataset* com 50 imagens, sendo 15 imagens com a presença do glaucoma e 35 imagens sem a presença. A metodologia consiste em binarizar as imagens de entrada para remover seus ruídos e facilitar a detecção das bordas para

extração do disco óptico e do *cup*. Com a obtenção das áreas do disco óptico e do *cup*, o CDR é calculado e comparada com os valores clínicos. As características baseadas em cor e textura da imagem de entrada são calculadas com o descritor *Local Binary Patterns* (LBP) e classificadas com o SVM como saudáveis ou glaucoma. Os valores finais são alcançados com os resultados de CDR, da classificação das características extraídas pelo LBP e da fusão de ambas as técnicas. O melhor resultado obtido na categorização das imagens alcançou uma sensibilidade de 100,00%, especificidade de 88,00% e acurácia de 92,00%.

Nirmala, Venkateswaran e Kumar (2016) apresentaram uma metodologia para o diagnóstico de glaucoma usando os padrões binários locais (LBP) em características fractais (padrões de repetições que são auto-similares em todas as escalas de ampliação e produzem formas e superfícies irregulares que não podem ser representadas pela geometria padrão) de imagens do fundo. A imagem do fundo de entrada é pré-processada usando o método de Equalização de Histograma Adaptativo com Contraste Limitado (CLAHE). Logo em seguida, o LBP da imagem melhorada é extraído. Finalmente, o K-SVM (*kernel* não-linear) é empregado nas características selecionadas para classificar a imagem em saudável ou glaucomatosa. A metodologia apresentada é implementada com as imagens obtidas do *dataset* RIM-ONE-r3, com 169 imagens. Resultados demonstram que as características fractais obtidas da LBP com o classificador K-SVM identificam o olho glaucomatoso com maior precisão quando comparado com os resultados clínicos apresentados no trabalho. A característica fractal que obteve o melhor resultado no estudo foi o *land cover* (LC) com sensibilidade de 87,00%, especificidade de 89,00% e acurácia de 88,00%.

O trabalho (KAWDE; BAIRAGI, 2016) objetivou a construção de um método para a detecção eficiente do glaucoma com a combinação das técnicas de avaliação da progressão da espessura do *cup* em relação ao OD, e análise dos vasos sanguíneos com a ajuda da classificação do superpixel e da transformada de Hue. A metodologia inicia com a extração do *cup* e do disco óptico para o cálculo do CDR e segmentação da área de interesse, nos *datasets* DRIVE e STARE, cada um com 100 imagens no modelo RGB. O histograma dos superpixels é extraído e suas características principais são adicionadas a um mapa. Com a combinação de técnicas de processamento de imagens, como: separação dos canais RGB, o canal G é utilizado juntamente com a aplicação da transformação morfológica *top-hat*, os vasos sanguíneos são extraídos para a construção de matriz de dados com suas características. Com os dados extraídos, os classificadores SVM, KNN e Naive Bayes são utilizados para classificá-los e discriminar as imagens em normal e glaucoma. O resultado que obteve o melhor no *dataset* DRIVE com o classificador Naive Bayes alcançando uma acurácia média de 95,29 %.

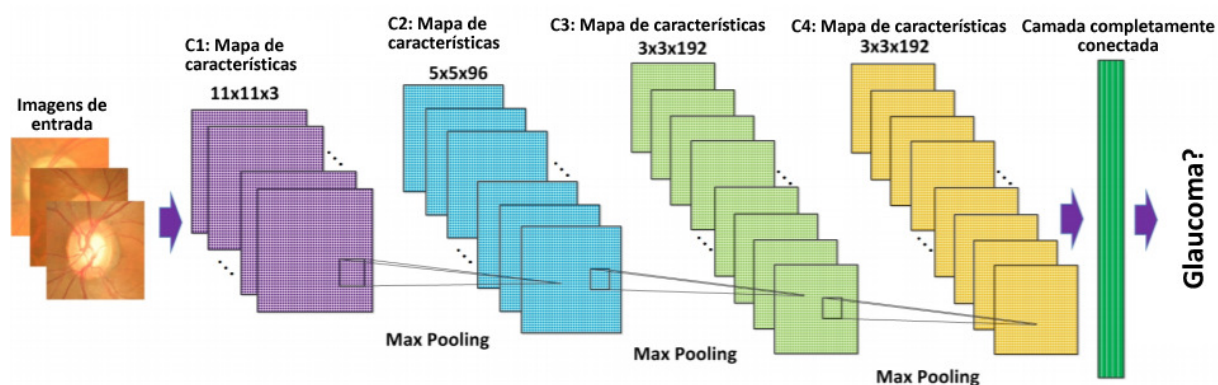
A metodologia proposta por Kim, Cho e Oh (2017) teve como objetivo desenvolver modelos de aprendizado de máquina que têm forte poder de previsão e interpretabilidade para o diagnóstico de glaucoma com base na camada de fibras nervosas da retina (RNFL)

e na espessura do campo visual (VF), em imagens oftalmológicas do tipo OCT (Optical Coherence Tomography). Foram utilizados 100 casos de um conjunto de dados de teste e 399 casos de um conjunto de dados de treinamento e validação, todos, de um *dataset* privado. Neste modelo, características sobre o paciente e o estágio da doença foram extraídas e, após seleção das melhores, tais características foram consideradas para a construção de modelos de aprendizagem para predição do glaucoma com a utilização de quatro algoritmos de aprendizado de máquina: C5.0, *Random Forest* (RF), SVM e *k-Nearest Neighbor* (KNN). O modelo RF obteve melhor desempenho e os modelos C5.0, SVM e KNN mostraram acurácia semelhante. Com o algoritmo RF, a sensibilidade alcançada na classificação foi de 98,30%, especificidade de 97,50%, acurácia de 98,00%, e a AUC de 0,979.

2.2 Técnicas de Aprendizagem Profunda para o Diagnóstico do Glaucoma

Os artigos listados a seguir utilizaram as principais técnicas de aprendizado profundo para auxílio das classificações das imagens médicas de fundo de olho em normal e glaucoma. A Figura 4 demonstra o funcionamento genérico de uma rede neural em aprendizado profundo para discriminação de imagens oftalmológicas.

Figura 4 – Visão geral de sistema proposto para detecção do glaucoma com base em uma rede neural convolucional.



Adaptado de: (CHEN et al., 2015)

No trabalho de Chen et al. (2015) é proposta uma arquitetura aprendizado profundo com CNN para diagnóstico automático do glaucoma nos *datasets*: ORIGA (ZHANG et al., 2010) (650 imagens); SCES (SNG et al., 2012) (1676 imagens), no modelo RGB (do inglês, *red*, *green* e *blue*). O método consiste em usar uma CNN com estrutura de 6 camadas: 4 camadas convolucionais e 2 completamente conectadas. A saída da camada completamente conectada é usada como entrada para um classificador *softmax* que irá identificar a presença ou não do glaucoma. São adotadas camadas intermediárias do tipo *response-normalization*

layer e *overlapping-pooling layers* que têm os objetivos de normalizar os dados, com o uso da função de ativação ReLu, e sumarizar as características sobre regiões da imagem. Como entrada para a CNN foi utilizada a imagem de fundo do olho inteira, com a aplicação da técnica de pré-processamento de redução do brilho. Para reduzir o *overfitting* dos dados da imagem é utilizada as técnicas de *dropout* e *data augmentation*. Os resultados da medida AUC da curva ROC, nos dois *datasets* analisados para a classificação das imagens médicas de fundo de olho em normal e glaucoma são apresentados a seguir: ORIGA, 0,831 e SCES, 0,887.

Na pesquisa de Choi et al. (2017) é aplicado uma CNN *deep learning* usando o MatConvNet (VEDALDI; LENC, 2014) para uma detecção automatizada de múltiplas doenças da retina com imagens médicas de fundo de olho envolvidas no *dataset* STARE (GOLDBAUM et al., 1990). A base do STARE possui uma quantidade pequena de imagens, contendo 397 imagens de fundo de olho, no modelo RGB. Dessa forma, a arquitetura de Choi et al. (2017) foi desenvolvida com o intuito de maximizar os dados de treinamento e teste. Para isso foram aplicadas técnicas de *data augmentation* e transferência de conhecimento baseado em uma arquitetura VGG-19 pré-treinada. Os melhores resultados foram adquiridos usando Random Forests como classificador, com base na arquitetura VGG-19, alcançando assim uma acurácia de 72,8%.

No trabalho de Abbas (2017) uma arquitetura não-supervisionada de CNN foi usada para extrair os recursos através de multicamadas a partir de intensidades de pixel de imagens de fundo do olho de quatro bases de imagens distintas: DRIONS-DB (SIVASWAMY et al., 2014), sjchoi86-HRF, HRF-*dataset* e PRV-Glaucoma. O total de imagens consolidado foi de 1200, com 600 do tipo normal e 600 do tipo glaucoma. Posteriormente, o modelo de Deep-Belief Network (DBN) foi usado para selecionar os recursos profundos mais discriminativos baseados no conjunto de dados de treinamento anotado. Por fim, a decisão final é realizada pelo classificador linear *softmax* para diferenciar entre glaucoma e normal as imagens do fundo da retina. Em média, os seguintes valores foram alcançados: sensibilidade de 84,50%, especificidade de 98,01%, acurácia de 99% e precisão de 84% foram alcançados.

Já no trabalho de Al-Bander et al. (2017) foi utilizada uma base de imagens de fundo de olho pública, RIM-ONE-r2, com 455, sendo 255 imagens do tipo normal e 200 do tipo glaucoma. No trabalho é abordada uma técnica de aprendizagem para a detecção de glaucoma em imagens do fundo do olho usando CNN. O disco óptico é segmentado automaticamente e encaminhado à CNN para classificação com o SVM. Este trabalho obteve os resultados para sensibilidade, especificidade e acurácia de 85,00%, 90,8% e 88,20%, respectivamente.

Cerentini et al. (2017) propõe um método de classificação automática para detecção do glaucoma em imagens de fundo de olho. O método é baseado em treinamento de uma rede neural usando bancos de dados de imagens públicas. A rede utilizada neste trabalho é o

GoogLeNet. A metodologia foi dividida em duas etapas: (1) detecção da região de interesse (ROI); (2) classificação de imagens. Foi utilizada uma abordagem de janela deslizante combinado com a rede GoogLeNet. Esta rede foi treinada usando ROIs manualmente extraídos e outras estruturas de imagem de fundo de olho. Depois, outro modelo da GoogLeNet foi treinado usando as imagens resultantes anteriores. Então essas imagens foram usadas para treinar outro modelo da GoogLeNet para detectar automaticamente o glaucoma. Para evitar overfitting, técnicas de *data augmentation* foram usadas. Foram utilizados os *datasets*: RIM-ONE-r1, RIM-ONE-r2, RIM-ONE-r3 e uma combinação dos três. Como resultado, obteve-se os respectivos valores de acurácia: RIM-ONE-r1 94,2%, RIM-ONE-r2 86,2%, RIM-ONE-r3 86,4%. A combinação dos três *datasets* obteve uma acurácia média de 87,6%.

Em Christopher et al. (2018) é demonstrado a capacidade de arquiteturas de aprendizagem profunda (VGG-16, Inception e ResNet50) para identificar o glaucoma em imagens de fundo do olho. Um *dataset* com 14.822 imagens foi utilizado, composto de informações raciais e étnica dos pacientes. O modelo de melhor desempenho (ResNet50) alcançou um score AUC de 0,91 na distinção do glaucoma, uma sensibilidade média de 84% e especificidade média de 83% foram alcançadas na detecção do glaucoma. Observou-se, também, que nos testes em que houve transferência de aprendizagem o desempenho crescia e reduzia o tempo de treinamento. As visualizações dos modelos indicam que esses modelos de aprendizagem profunda se basearam, em parte, em características anatômicas nas regiões inferior e superior do disco óptico, áreas comumente usadas pelos médicos para diagnosticar o glaucoma.

O trabalho proposto por Raghavendra et al. (2018) propõe uma nova ferramenta CADx para a detecção precisa de glaucoma usando técnicas de aprendizagem profunda. Neste trabalho foi proposta uma CNN de dezoito camadas que foi treinada para extrair características das imagens de fundo do olho. Finalmente, essas características são classificadas em classes normais e de glaucoma. A base de imagens foi adquirida a partir do Kasturba Medical College, Manipal, Índia e possui um total de 1426 imagens, sendo 589 classificadas como normal e 837 classificadas como glaucoma. Esse trabalho alcançou os seguintes resultados: 98% de sensibilidade, 98.30% de especificidade e 98.13% de acurácia.

As metodologias propostas nos trabalhos acima bem como seus resultados alcançados sugerem que a avaliação baseada em aprendizagem profunda de imagens de fundo pode ser útil em sistemas de apoio à decisão clínica e na automação de programas de detecção e rastreamento de glaucoma em larga escala.

2.3 Técnicas Metaheurísticas em combinação com CNNs

Nesta dissertação de mestrado, pretende-se usar de técnicas de metaheurísticas para a geração otimizada de arquiteturas de CNN no diagnóstico do glaucoma. Existem poucos trabalhos específicos que utilizam desta técnica. Esta seção apresenta algumas iniciativas no campo de pesquisa para fins de introdução a metodologia proposta.

Os algoritmos metaheurísticos, em especial os AGs, têm sido empregados com sucesso para evoluir CNNs em tarefas de classificação de imagem, uma vez que os AGs têm sido usados como substitutos do algoritmo de *backpropagation* para melhorar o desempenho geral. Alguns pesquisadores estão estudando essas técnicas para tirar proveito de sua capacidade discriminativa para alcançar melhores resultados (DAVID; GREENTAL, 2017).

Rere, Fanany e Arymurthy (2016) propuseram em sua pesquisa uma estratégia de implementação de três abordagens metaheurísticas populares, isto é, *simulated annealing*, *differential evolution* e *harmony search*, para tornar o treinamento de uma CNN mais rápido e eficiente. Os desempenhos destes métodos metaheurísticos na otimização da CNN na classificação do conjunto de dados MNIST e CIFAR foram avaliados e comparados após a execução de 10 gerações em cada método, com predição dos parâmetros do GA. Além disso, os métodos propostos também são comparados com a CNN original. Os métodos propostos mostram um aumento no tempo computacional no treinamento da CNN, alcançando uma acurácia de 97,37% na abordagem *simulated annealing* no *dataset* MNIST.

Em Xie e Yuille (2017) é apresentado um AG para projetar a estrutura de redes neurais profundas. Primeiramente, é proposto um método de codificação para representar cada estrutura de rede com uma cadeia binária de tamanho fixo. Em sequência, algumas operações genéticas, como mutação e cruzamento, são aplicadas para explorar o espaço de busca de maneira eficiente, eliminando os indivíduos fracos e gerando os mais competitivos. O experimento é aplicado em dois pequenos *datasets* de imagens: MNIST e CIFAR10. Após 50 gerações, o AG pôde encontrar a melhor arquitetura para cada *dataset*, alcançando 99,00% de acurácia com o *dataset* MNIST e 77,00% com o *dataset* CIFAR10.

No trabalho apresentado por Sun, Xue e Zhang (2017) é proposto uma nova abordagem com uso de AG para evoluir automaticamente as arquiteturas e valores dos pesos de inicialização de uma CNN para resolução de problemas de classificação de imagem. Essa abordagem foi examinada e comparada com 22 metodologias concorrentes, incluindo os algoritmos mais avançados em nove *datasets* comumente usados em aprendizado profundo: *Fashion*, *Rectangle*, *Rectangle Images*, *Convex Sets*, *MNIST Basic*, *MNIST with Background Images*, *Random Background*, *Rotated Digits*, e *Rotated Digits com Background Images*. Como resultado, a acurácia alcançada com a classificação do *dataset* Fashion (60.000 imagens) foi de 99%.

Observa-se que a busca por métodos que utilizam AGs em combinação com CNNs no diagnóstico do glaucoma ainda é desafiadora, por não possuir muitos trabalhos precedentes, e ainda por constituir uma importante área de pesquisa. A partir da análise detalhada desses trabalhos foi possível observar que algumas técnicas usadas não são robustas à heterogeneidade por utilizarem técnicas específicas e *datasets* diversificados entre si. A hipótese é que a metodologia proposta neste trabalho consiga se adaptar melhor com a utilização de imagens de fundo de olho, devido à quantidade de trabalhos já publicados com uso de diversas técnicas similares em combinação com tais imagens.

Os trabalhos relacionados, apresentados neste capítulo, indicam que o uso de técnicas de aprendizagem de máquina para a classificação de imagens de fundo do olho, para o diagnóstico do glaucoma, é uma importante ferramenta computacional que tende a trazer grande benefícios para a área da saúde. A Tabela 1 apresenta um resumo dos trabalhos apresentados neste capítulo assim como alguns dos resultados atingidos.

Tabela 1 – Relação dos trabalhos relacionados ao diagnóstico do glaucoma com uso de imagens de fundo de olho e demais técnicas de aprendizado de máquina. Os resultados são exibidos com base na Sensibilidade (SEN), Especificidade (ESP), Acurácia (ACU) e score da curva ROC (AUC).

Técnicas	Autor	Dataset (Amostra)	SEN (%)	ESP (%)	ACU (%)	AUC
Aprendizado de Máquina	Acharya et al. (2015)	Privado (510)	89,75	96,20	93,10	-
	Salam et al. (2015)	Privado (50)	100,00	88,00	92,00	-
	Nirmala, Venkateswaran e Kumar (2016)	RIM-ONE-r3 (169)	87,00	89,00	88,00	-
	Kawde e Bairagi (2016)	DRIVE (100)	-	-	95,29	-
	Kim, Cho e Oh (2017)	Privado (499)	98,30	97,50	98,00	0,979
Aprendizado Profunda	Chen et al. (2015)	SCES (1676)	-	-	-	0,887
	Choi et al. (2017)	STARE (20)	-	-	72,80	-
	Abbas (2017)	DRIONS-DB e outros (1200)	84,50	98,01	99,00	-
	Al-Bander et al. (2017)	RIM-ONE-r2 (455)	85,00	90,80	88,20	-
	Cerentini et al. (2017)	RIM-ONE-r1 (158)	-	-	94,20	-
	Christopher et al. (2018)	Privado (14.822)	84,00	83,00	-	0,910
	Raghavendra et al. (2018)	Privado (1.426)	98,00	98,30	98,13	-

3 Fundamentação Teórica

Este capítulo apresenta detalhes importantes sobre o olho humano, o glaucoma, além das técnicas utilizadas por Algoritmos de Otimização de Parâmetros (AOP) e Algoritmos Genéticos (AGs) que poderão ser utilizadas na otimização de uma *Convolutional Neural Networks* (CNNs) em tarefa de classificação de imagens. Este trabalho visa categorizar imagens de fundo de olho em normal e glaucoma.

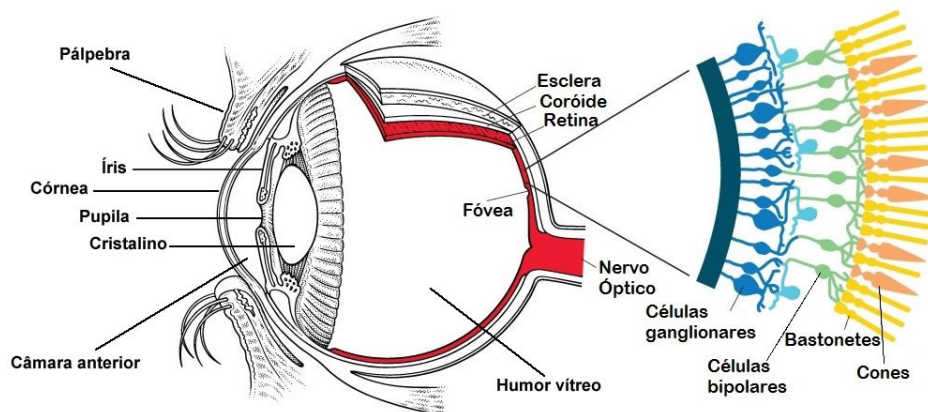
3.1 O Olho Humano

Conhecer a anatomia do olho humano se torna importante, tendo em vista que a necessidade de entendimento de suas partes internas facilita o desenvolvimento de técnicas computacionais que visem a classificação e o diagnóstico do glaucoma.

O olho humano é um sistema sensorial complexo que desempenha funções de formação e processamento de imagens em conexão com o cérebro. Ele capta a energia luminosa refletida pelos objetos que penetram no sistema óptico do globo ocular, sofrem um desvio e produzem uma imagem invertida do objeto na retina. A energia luminosa é transformada em impulsos nervosos transmitidos até o cérebro, que serão convertidos na imagem do objeto observado (PASSOS; ANDRADE-NETO; LEMAIRE, 2008).

A luz que penetra no olho percorre o meio óptico (Figura 5) que é composto, principalmente, pela córnea, humor aquoso, íris, cristalino e o humor vítreo, antes de chegar à retina, onde é criada a imagem invertida do objeto observado (PASSOS; ANDRADE-NETO; LEMAIRE, 2008).

Figura 5 – Estruturas internas do olho humano.



Adaptado de: (CMSATISLOH, 2018)

A retina é uma película fina que reveste a maior parte posterior do globo ocular e é composta por células fotossensíveis que recebem o estímulo luminoso transformando-o em estímulo elétrico que é transmitido ao cérebro através do nervo óptico (PASSOS; ANDRADE-NETO; LEMAIRE, 2008).

Há uma pequena região na retina, denominada fóvea, onde, a imagem se torna mais nítida e mais detalhada. A fóvea é formada apenas por cones, cujo os quais têm a capacidade de identificação das cores. Além disso, nesta região, cada célula ganglionar, formadora do nervo óptico, se liga a uma única célula fotossensível (no caso, um cone), o que confere uma alta resolução para a imagem que será enviada ao córtex visual (HELENE; HELENE, 2011).

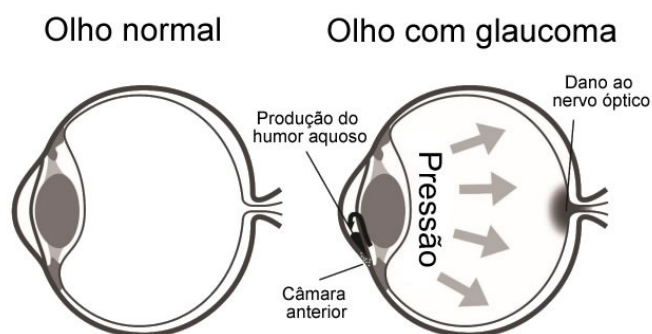
3.2 O Glaucoma

O glaucoma é um grupo de neuropatias ópticas que têm em comum uma degeneração progressiva das células ganglionares da retina (RGC, do inglês, *retinal ganglion cells*) e seus axônios, resultando em uma aparência distinta para a região do nervo óptico (ONH, do inglês, *optic nerve head*), conhecido por escavação (WEINREB; KHAW, 2004).

O glaucoma é a terceira principal causa de cegueira, mas entre os portadores da doença é relativamente raro ser registrado como cego de acordo com os critérios da OMS, pois a visão central é frequentemente preservada até o final da doença, apesar da perda incapacitante da visão periférica. Este dano é frequentemente associado à pressão intra-ocular elevada. Este dano à ONH causa de perda parcial a total do campo visual, que é a porção do espaço em que os objetos são simultaneamente visíveis no olho. Danos ao campo visual são irreversíveis, entretanto, a perda pode ser retardada nos estágios iniciais do glaucoma. Se a condição não for tratada, o dano ao campo visual afetado geralmente piora e se espalha até que, eventualmente, a perda completa da visão possa ocorrer (WEINREB; KHAW, 2004).

A ocorrência do glaucoma está relacionada ao humor aquoso, um fluido claro que circula pela câmara anterior do olho. Esse fluido não está relacionado às lágrimas. A função do humor aquoso é nutrir a área ao redor da íris e a córnea e exerce pressão para manter a forma do olho. O fluido é produzido continuamente causando pressão conhecida como pressão intra-ocular (IOP). Quando esse líquido não é drenado corretamente, devido a um bloqueio no canal de drenagem, ele pode gerar uma pressão bastante alta e danificar o nervo óptico e mudar sua aparência, conforme exibido na Figura 6 (NÄTTINEN, 2015).

Figura 6 – Comparação de olho normal com olho glaucomatoso. No olho com glaucoma uma grande pressão incide sobre o nervo óptico.

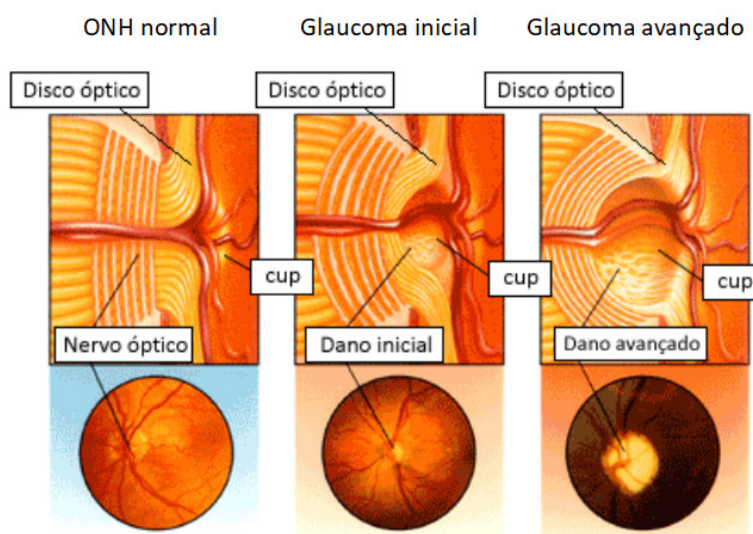


Fonte: (NÄTTINEN, 2015)

O glaucoma ocorre principalmente em pessoas com idade avançada (acima de 45 anos), origem africana, miopia e histórico familiar de glaucoma. Além disso, certas condições médicas, por exemplo, diabetes, hipertensão arterial são considerados fatores de risco e, além disso, a desregulação vascular é considerada ligada ao glaucoma (NÄTTINEN, 2015).

O diagnóstico clínico do glaucoma depende dos resultados de vários métodos oftalmológicos, incluindo exame de acuidade visual, testes do campo visual, tonometria (medição da pressão dentro do olho), exame de dilatação dos olhos, fotografia do nervo óptico, exame OCT (*Optical Coherence Tomography*). Para um paciente com glaucoma, esses testes são repetidos longitudinalmente em intervalos regulares para avaliar a progressão da doença, exibida na Figura 7 (KUMMET, 2013).

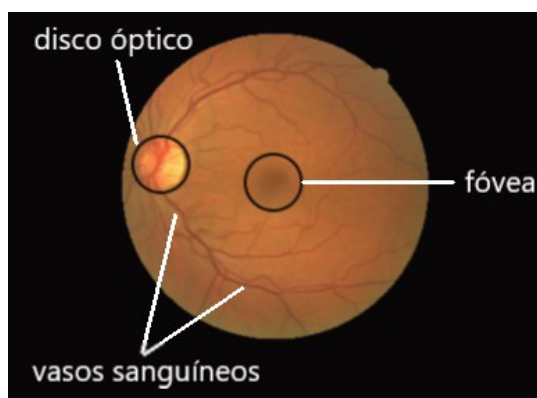
Figura 7 – Progressão do glaucoma dividido em estágios de evolução.



Adaptado de: (LONDRINA, 2019)

A retinografia, ou fotografia do nervo óptico, ou fotografia (imagem) do fundo de olho está amplamente disponível e é a mais antiga forma estabelecida de tecnologia de imagem visual, capaz de capturar estruturas do olho como: fóvea, disco óptico e vasos sanguíneos (Figura 8). Este procedimento de imagem estrutural colorida é valorizado porque permite a avaliação de muitas características do glaucoma que não são possíveis com métodos semi-automáticos. A avaliação da progressão do glaucoma da fotografia do nervo óptico é subjetiva e depende da experiência do clínico (KUMMET, 2013).

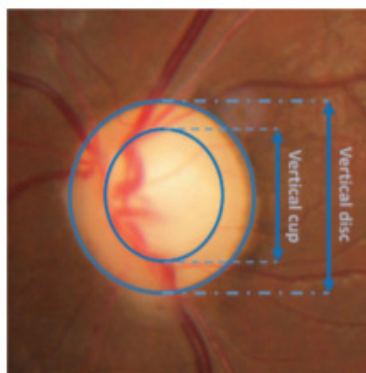
Figura 8 – Fotografia do fundo de olho. Em destaque, o disco óptico (OD), a fóvea e os vasos sanguíneos



Fonte: (MARY; RAJSINGH; NAIK, 2016)

A partir do exame da retinografia, Chen et al. (2015) menciona as principais técnicas estudadas para o diagnóstico do glaucoma: a *vertical cup-to-disc ratio* (CDR): compara o diâmetro da região *cup* com o diâmetro total do OD - é amplamente utilizada por profissionais de saúde ((RUENGGITPINYO et al., 2015)). A Figura 9 mostra a medição do disco óptico e cup a partir de uma imagem de fundo de olho.

Figura 9 – Disco óptico e *cup* na direção vertical.

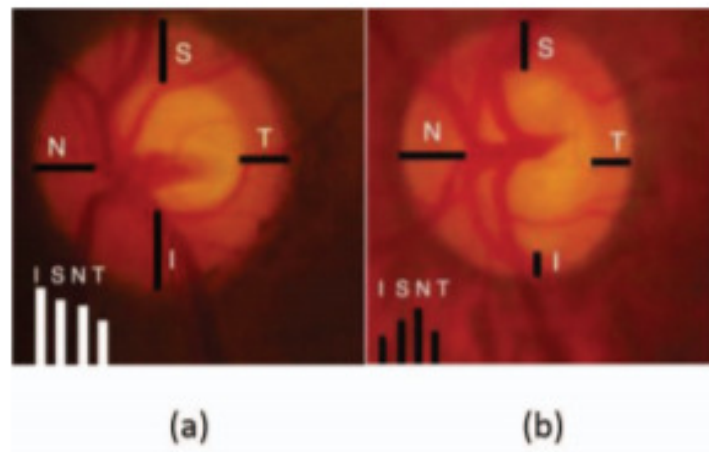


Fonte: (RUENGGITPINYO et al., 2015)

Além do CDR, há a regra ISNT, onde calcula que olhos normais mostram uma

configuração característica para a espessura do *cup* de inferior \geq superior \geq nasal \geq temporal). A Figura 10 mostra o cálculo da regra ISNT realizado em dois OD diferentes. Na figura b, a regra foge do padrão, o que mostra que o paciente está em uma situação glaucomatosa.

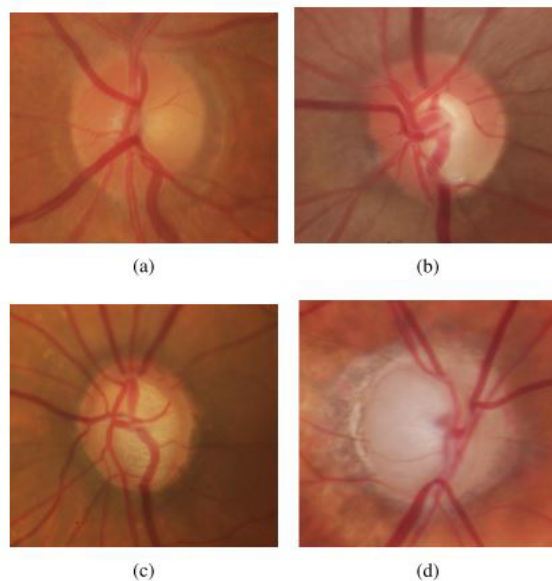
Figura 10 – Largura do cup na região ISNT do nervo óptico. (a) Normal (b) Glaucoma.



Fonte: (RUENGGITPINYO et al., 2015)

A atrofia peripapilar (PPA) também são técnicas que usam a região do OD, que é o local onde o axônio da célula ganglionar sai do olho para formar o nervo óptico, através do qual a informação visual dos foto-receptores é transmitida ao cérebro.

Figura 11 – Imagens do fundo do olho. (a) Sem glaucoma. (b) Glaucoma precoce. (c) Glaucoma moderado. d) Glaucoma profundo.

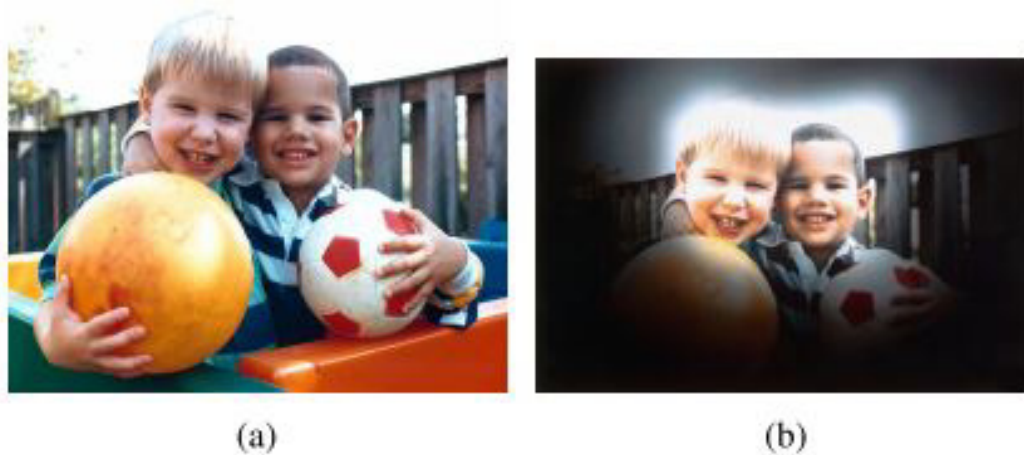


Fonte: (MARY; RAJSINGH; NAIK, 2016)

A Figura 11 descreve os diferentes estágios do glaucoma à medida que progride, em imagens de fundo do olho. A detecção precoce do glaucoma é importante, o que pode minimizar o dano e a perda da visão, e assegure um aviso e tratamento adequado (MARY; RAJSINGH; NAIK, 2016).

A Figura 12 mostra a amplitude de visão em condições normais e com a presença do glaucoma em nível avançado. Mas esses padrões de visão ocorrem apenas em um estágio posterior, quando ocorrem visões e, portanto, o diagnóstico precoce é muito importante o caso das doenças oculares. Assim, um diagnóstico automatizado é essencial para doenças da retina.

Figura 12 – Sinais e sintomas de glaucoma. (a) Um alcance normal de visão. (b) A mesma perspectiva com perda avançada da visão periférica causada pelo glaucoma.



Fonte: (MARY; RAJSINGH; NAIK, 2016)

3.3 Algoritmo Genético (AG)

O AG é um algoritmo de busca baseado na seleção natural e nos mecanismos de genética de populações. Foi inicialmente proposto por Holland (1975) e sua ideia básica é emprestada do processo biológico de sobrevivência e adaptação (ABUIZIAH; SHAKARNEH, 2013).

O AG é usado principalmente na computação, para resolver problemas de otimização e usa as gerações de indivíduos aleatórios evolucionários para realizar buscas. Uma nova geração de membros de um indivíduo vem da geração anterior a partir de cruzamentos (do inglês, *crossovers*) e mutação (ZHINING; YUNMING, 2015).

Xie e Yuille (2017) conceitua o AG como sendo uma técnica metaheurística inspirada no processo de seleção natural e é comumente usado para gerar soluções de alta qualidade para problemas de otimização e busca, contando com operadores bio-inspirados, como mutação, cruzamentos e seleção.

A técnica de criação de um AG requer que um conjunto de decisões variáveis devam ser representadas por uma cadeia codificada de comprimento finito que descreve uma possível solução de teste conhecida por “cromossomo” (ABUIZIAH; SHAKARNEH, 2013).

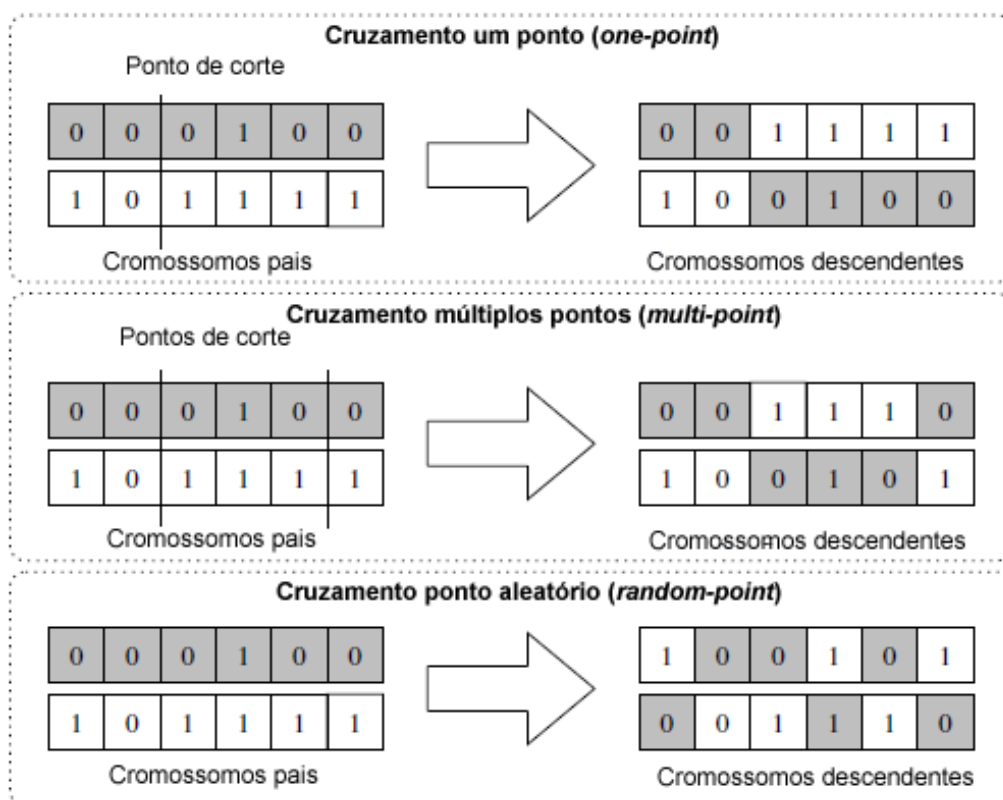
O AG gera aleatoriamente uma solução candidata para formar a população inicial. Em cada geração, todos os indivíduos são classificados. O mais possível para se adaptar (forte) ao ambiente na probabilidade do indivíduo é selecionado, os fracos são eliminados. Esse processo é repetido por diversas vezes, com a seleção dos melhores indivíduos que tenham a habilidade de melhor resolver o problema (ABUIZIAH; SHAKARNEH, 2013).

O trabalho de Mukhopadhyay et al. (2009) cita que a transição de uma geração para a seguinte consiste da execução dos componentes básicos abaixo:

- **Inicialização da população:** momento em que muitas soluções individuais são geradas aleatoriamente para formar uma população inicial, cobrindo toda a gama de possíveis soluções (o espaço de busca). O tamanho da população depende sobre a natureza do problema;
- **Avaliação:** determina a adaptação de um indivíduo. Ela será responsável por comparar indivíduos dentro de uma geração, ordenando-os do mais forte até o mais fraco. Para um classificador, a avaliação retornará o número de classificações realizadas de forma corretas;
- **Seleção:** etapa de escolha dos indivíduos que passarão para as etapas de cruzamentos e mutação. A seleção acontece para cada indivíduo novo na população. Indivíduos com maior aptidão, terão mais probabilidade de serem selecionados. Existem três tipos de métodos de seleção destes indivíduos: *Fitness Proportionate Selection*, *Tournament Selection* e *Truncation Selection*. Uma opção viável é levar indivíduos selecionados para a próxima geração.
 - ***Fitness Proportionate Selection*:** também conhecida como seleção da roleta. Neste método, cada indivíduo da população é representado em uma roleta proporcionalmente ao seu *fitness*. Quanto maior *fitness*, maior será a porção da roleta. A roleta é girada um determinado número de vezes, dependendo do tamanho da população, e são escolhidos, como indivíduos que participarão da próxima geração, aqueles sorteados na roleta.
 - ***Tournament Selection*:** seleciona uma quantidade de indivíduos com melhor desempenho para transportar para a próxima geração e para cruzar com o resto da população.
 - ***Truncation Selection*:** escolhe uma porcentagem de indivíduos mais aptos para cruzar com a população ou entre si. O transporte de indivíduos selecionados para a próxima geração é opcional.

- **Função *Fitness*:** determina a aptidão/adequação de um indivíduo, ou seja, a capacidade de um indivíduo de competir com outros indivíduos. Fornece uma pontuação de aptidão para cada indivíduo. A probabilidade de um indivíduo ser selecionado para reprodução baseia-se no seu índice de aptidão;
- **Cruzamento:** método de fundir a informação genética de dois indivíduos. Se a codificação for escolhida corretamente, dois bons pais produzem bons filhos. Existem diversas formas de realizar o cruzamento. As mais populares são: *one-point* onde um ponto de cruzamento aleatório é selecionado e as cadeias de seus dois pais são trocadas para obter novos descendentes; *multi-point* onde mais de um ponto é escolhido nos dois pais e suas cadeias genéticas também são trocadas; *random-point* onde são escolhidos pontos de cortes em locais aleatórios e depois o material é trocado entre os indivíduos (vide Figura 13);
- **Mutação:** permite que o algoritmo genético introduza diversidade na população, expandindo a oportunidade de pesquisar áreas inexploradas no espaço de pesquisa para soluções de ajuste. Ela pode ser realizada como uma deformação aleatória das cadeias de acordo com uma certa probabilidade. Isto implica que alguns dos bits na cadeia de bits podem ser alterados. O efeito positivo é a preservação da diversidade genética.

Figura 13 – Tipos de cruzamentos.



Ao final de uma iteração do AG, o processo é repetido com a atualização da população atual. O método mais comum é o elitismo, que realiza a cópia dos melhores indivíduos da população atual para a próxima geração, o que garante que as melhores soluções não sejam perdidas nas etapas de cruzamentos e mutação (SILVA, 2017).

Sivanandam e Deepa (2007), em sua obra, citam que o AG pode ser definido como um espaço de sete dimensões:

$$AG = (M, F, s, c, m, pc, pm), \quad (3.1)$$

onde M seria o tamanho da população, F como função de *fitness* individual, s como operador de seleção, c como operador de cruzamento, m como o operador de mutação, pc como a probabilidade de ocorrência de cruzamento e pm como a probabilidade de ocorrência de mutação.

O processo geracional é repetido até que uma das seguintes condições de parada sejam atingidas (KUMAR et al., 2010):

- Encontrada uma solução que satisfaça critérios mínimos;
- Número fixo de gerações seja atingido;
- Um número fixo de indivíduos que atendam à condição da função de *fitness* seja alcançado;
- Tenha atingido um patamar tal que iterações sucessivas não produzam mais resultados melhores.

O Pseudo-Código 1 descreve o processo simplificado de execução de um AG (KUMAR et al., 2010):

Algorithm 1 Execução do Algoritmo Genético

```

1: pop ← Inicialização da população
2: Avaliação da população()
3: while (!condicaoParada) do
4:   Seleção dos melhores indivíduos que atendam à condição fitness para reprodução;
5:   Geração de novos indivíduos através de operações de mutação e cruzamentos;
6:   Mutação dos descendentes;
7:   Avaliação do fitness dos novos indivíduos gerados;
8:   Substituição dos indivíduos menos adaptados pelos novos indivíduos (atualização);
9: end

```

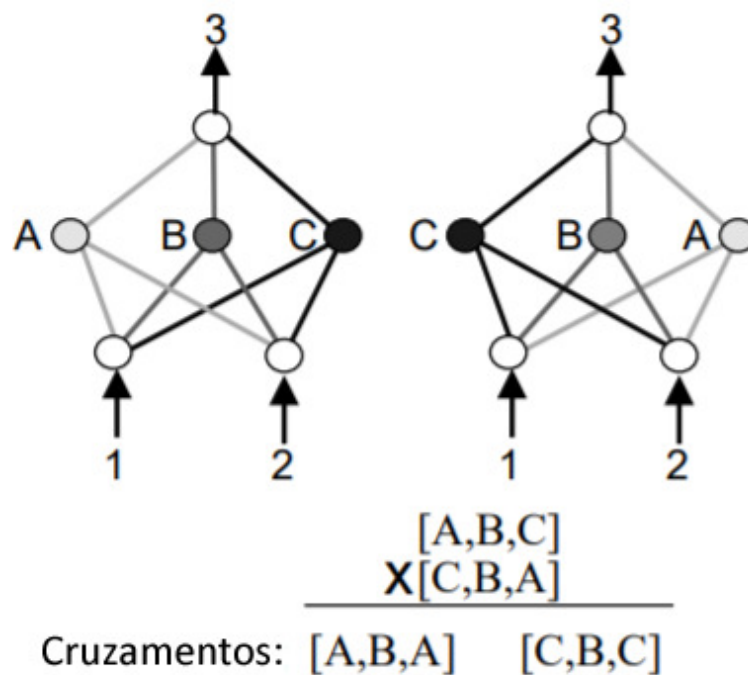
3.3.1 NeuroEvolution of Augmenting Topologies (NEAT)

Buscando desenvolver uma técnica que vise a evolução automática de redes neurais artificiais, Stanley e Miikkulainen (2002) propõe NEAT (*NeuroEvolution of Augmenting Topologies*) pertencente à área da Computação Evolucionária. Em geral, algoritmos evolutivos tomam uma população de indivíduos e usam a seleção natural, usando uma função de *fitness*, para desenvolver indivíduos mais bem ajustados (STANLEY; MIIKKULAINEN, 2002).

O NEAT é uma técnica capaz de evoluir redes neurais artificiais, pesquisando através de um espaço de comportamento de rede neural com o objetivo de melhorar seu desempenho na resolução de um determinado problema, utilizando conceitos dos AGs como base (STANLEY; MIIKKULAINEN, 2002).

No uso da técnica NEAT pode ocorrer que dois indivíduos codifiquem o mesmo (ou muito similar) comportamento, mas com genótipos muito diferentes, chamado de convenções concorrentes. Quando esses indivíduos estão sujeitos ao cruzamento, seus filhos tendem a ser piores do que os pais (STANLEY; MIIKKULAINEN, 2002). A Figura 14 exhibe um exemplo dessa situação, em que depois da ocorrência de cruzamento, entre os dois indivíduos, ambos perderam informação genética, o que pode comprometer a evolução dos indivíduos das gerações seguintes.

Figura 14 – Exemplo de dois indivíduos compartilhando material genético em que há perda de informação dos indivíduos descendentes.



Fonte: (STANLEY; MIIKKULAINEN, 2002)

O NEAT resolve isso mantendo marcas históricas de novos elementos estruturais. Quando um novo elemento estrutural é criado (via mutação, como a adição de um novo nó ou gene), é atribuído um número de inovação. Então, quando dois indivíduos são cruzados, seus genótipos são alinhados de forma que os números de inovação correspondentes correspondam e somente os elementos diferentes sejam trocados, garantindo assim, a diversidade e qualidade da população (STANLEY; MIIKKULAINEN, 2002).

Um AG baseado na técnica neuroevolutiva NEAT foi utilizado neste trabalho para otimizar arquiteturas de CNNs, com o objetivo de encontrar hiperparâmetros ideais, a melhor topologia e componentes para a construção de uma CNN que auxilie no diagnóstico do glaucoma.

3.4 Algoritmo de Otimização de Parâmetros (AOP)

De forma geral, a construção de um algoritmo inclui relacionar à implementação e especificação deste algoritmo às principais formas de resoluções de um problema específico. Assim, Chebbi e Chaouachi (2015) destaca que o ajuste de parâmetros de um algoritmo pode se tornar uma tarefa demorada e tediosa, além de possivelmente levar a uma influência no desempenho do algoritmo (CHEBBI; CHAOUACHI, 2015).

Como exemplo, pode-se afirmar que um algoritmo com bons parâmetros funcione muito melhor do que um algoritmo com valores de parâmetros mal escolhidos. É por isso que determinar o melhor valor para um conjunto de parâmetros de um algoritmo pode trazer grandes benefícios para a resolução do problema em questão e um meio automatizado para encontrar tais configurações de parâmetros se torna desejado (CHEBBI; CHAOUACHI, 2015).

Pinel, Danoy e Bouvry (2012) destacam que no contexto dos AGs, eles funcionam aplicando iterativamente operadores específicos para modificar possíveis soluções para um problema e convergir para uma solução ótima ou próxima do ideal. E, que apesar do sucesso de sua aplicação, os AGs são altamente dependentes de sua parametrização, sem contar que com a evolução desta tecnologia implicou em um aumento substancial no número de parâmetros a serem definidos.

Antonio et al. (1999) enfatiza que apesar do AG ser uma técnica antiga, não existem critérios metodológicos que estabeleçam alguns parâmetros, tais como o tamanho da população, os mecanismos de seleção, e/ou os valores de taxas de *cruzamentos* e *mutação*. Estes parâmetros acabam sendo levantados de maneira empírica, muitas vezes comprometendo o desempenho do GA

Em Chebbi e Chaouachi (2015) são destacadas as duas áreas de tipos de parâmetros utilizados na configuração de um AG:

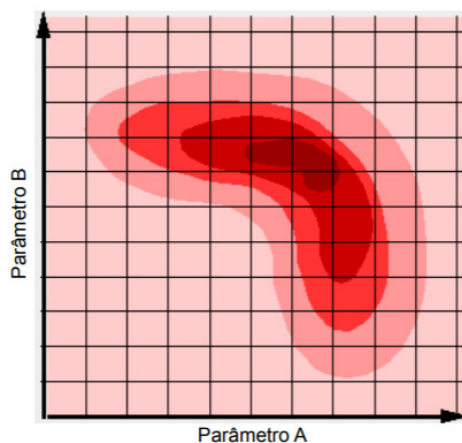
- Otimização de parâmetros: os valores dos parâmetros são especificados no início de um algoritmo. Esses valores não mudam enquanto o algoritmo está em execução.
- Controle de Parâmetros: valores iniciais dos parâmetros são definidos no início de um algoritmo. No entanto, os valores dos parâmetros mudam enquanto o algoritmo está em execução.

A otimização de parâmetros é um método de ajuste que tenta encontrar os melhores valores para um conjunto de parâmetros de um AG. Partindo de um vetor de parâmetros, o método de ajuste de parâmetros procura o melhor valor. Neste método, os parâmetros são sorteados aleatoriamente e para a inicialização do AG. Ao final da execução do AG, é comparada sua eficácia dos resultados obtidos, na resolução do problema de otimização pelo AG, em relação aos outros valores do vetor já executados. Por fim, quando não houver nenhum parâmetro a ser testado, a execução termina, exibindo os melhores conjuntos de parâmetros (CHEBBI; CHAOUACHI, 2015).

Existem três métodos comuns de ajuste de parâmetros para aqueles algoritmos que usam como base a forma baseada em otimização de parâmetros, que são: pesquisa em grade, pesquisa aleatória e otimização Bayesian (SNOEK; LAROCHELLE; ADAMS, 2012).

Na busca em grade, também conhecida por *grid search*, de forma resumida é um método lento, porém eficaz em pesquisar todo o espaço de pesquisa definido pelo usuário. Para reduzir o custo do processo, realiza-se inicialmente uma busca global pelo espaço de parâmetros utilizando-se validação cruzada com um número pequeno de *folds*. Após encontrar a melhor região do espaço, a busca é refinada nesse subespaço avaliando-se a classificação com a utilização de validação cruzada com 10 *folds*. A configuração de parâmetros que apresenta o melhor desempenho na segunda etapa da busca é considerada um ótimo local no espaço de busca definido. Um exemplo ilustrativo é apresentado na Figura 15, em que é considerada a busca pelos valores dos parâmetros A e B. Na imagem, a grade representa o espaço de busca e as cores mais escuras representam as regiões onde a busca é mais refinada (SOUZA et al., 2013) (LAVALLE; BRANICKY; LINDEMANN, 2004).

Figura 15 – Exemplo de espaço de busca explorado pelo método busca em grade.

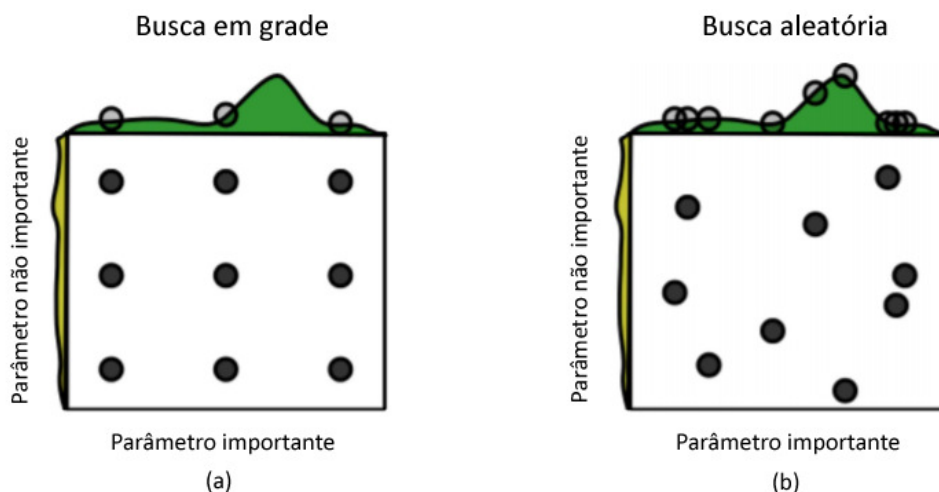


Fonte: (SOUZA et al., 2013)

Já na busca aleatória (do inglês, *random search*) a pesquisa é rápida, mas pode perder pontos importantes no espaço de pesquisa. Bergstra e Bengio (2012) demonstra a ineficiência da busca em grade em relação à busca aleatória. A única diferença real entre a busca em grade e a busca aleatória é na etapa 1 do ciclo da estratégia, onde na busca aleatória é selecionado um ponto aleatoriamente a partir do espaço de configuração.

A Figura 16 compara as duas abordagens onde há a pesquisa da melhor configuração no espaço de dois hiperparâmetros. Também assume que um parâmetro é mais importante que o outro. Esta é uma suposição segura, porque os modelos de aprendizagem profunda são desenvolvidos com uma grande quantidade de hiperparâmetros, e geralmente o pesquisador sabe quais afetam mais significativamente o treinamento (BERGSTRA; BENGIO, 2012).

Figura 16 – Comparação entre os métodos busca em grade e busca aleatória. a - busca em grade, b - busca aleatória.



Adaptado de: (BERGSTRA; BENGIO, 2012)

Na busca em grade é fácil notar que, mesmo que tenha sido treinado 9 modelos, é utilizado apenas 3 valores por variável. E com a busca aleatória, é extremamente improvável que seja selecionado as mesmas variáveis mais de uma vez, sendo que, com a segunda abordagem, tem-se, ao final, 9 modelos treinado usando 9 valores diferentes para cada variável (BERGSTRA; BENGIO, 2012).

É possível concluir que a partir da exploração espacial de parâmetros no topo de cada uma das imagens, o espaço dos hiperparâmetros mais amplamente é realizado com a busca aleatória (especialmente para as variáveis mais importantes). Isso ajudará a encontrar a melhor configuração em uma menor quantidade de iterações.

Já a otimização Bayesiana (SNOEK; LAROCHELLE; ADAMS, 2012) é uma abordagem baseada em modelo probabilístico para encontrar o mínimo de qualquer função que retorne uma métrica de valor real. Essa função pode ser tão simples quanto $f(x) = x^2$, ou pode ser tão complexa quanto o erro de validação de uma CNN em relação a centenas de arquiteturas de modelos e escolhas de hiperparâmetros (DEWANCKER; MCCOURT; CLARK, 2015).

Dewancker, McCourt e Clark (2015) informam que em relação à pesquisa manual, aleatória e em grade, a otimização Bayesiana é mais eficiente com:

- Melhor desempenho geral no conjunto de testes;
- Menos tempo necessário para otimização.

A ideia básica consiste em: gastar um pouco mais de tempo selecionando os próximos hiperparâmetros para fazer menos chamadas para a função objetivo. Na prática, o tempo gasto na seleção dos próximos hiperparâmetros é irrelevante em comparação com o tempo gasto na função objetivo. Ao avaliar os hiperparâmetros que parecem mais promissores em relação aos resultados anteriores, os métodos bayesianos podem encontrar melhores configurações de modelo do que a pesquisa aleatória em menos iterações (DEWANCKER; MCCOURT; CLARK, 2015).

De acordo com Dewancker, McCourt e Clark (2015) vários modelos de regressão probabilística podem ser utilizados no contexto da otimização bayesiana:

- Processos Gaussianos: método de aprendizado de máquina baseado em *kernel* para problemas de regressão não linear. Para inferir uma relação funcional desconhecida de um conjunto de dados de treinamento, o processo gaussiano primeiro extrai um processo gaussiano anterior para restringir as possíveis formas da função desconhecida e atualiza isso antes ao conjunto de amostras de treinamento para gerar um processo gaussiano posterior como modelo funcional final. A aprendizagem de um modelo gaussiano também precisa especificar alguns parâmetros relacionados às funções de

covariância ou kernel (hiperparâmetros): magnitude, comprimento característico e variância de ruído (HULTQUIST; CHEN; ZHAO, 2014).

- *Random Forests*: conjunto de árvores de decisão com bom desempenho para predições lineares e não-lineares, encontrando um equilíbrio entre bias e variância. Neste método de aprendizado o crescimento das árvores se dá em árvores sucessivas não dependem de árvores anteriores. Cada árvore é determinada de forma independente usando uma amostra do conjunto de dados e uma votação por maioria simples é tomada para a previsão final (HULTQUIST; CHEN; ZHAO, 2014).
- *Tree Parzen Estimator* (TPE): O TPE é uma abordagem sequencial de otimização baseada em modelos. Tais métodos constroem sequencialmente modelos para aproximar o desempenho de hiperparâmetros com base em medições históricas e, em seguida, selecionam novos hiperparâmetros para teste com base nesse modelo. A abordagem do TPE modela $P(x|y)$ e $P(y)$ onde x representam os hiperparâmetros e y o índice de qualidade associado. $P(x|y)$ é modelado pela transformação do processo gerador de hiperparâmetros, substituindo as distribuições da configuração anterior por densidades não paramétricas (BERGSTRA et al., 2011).

Um AOP foi utilizado neste trabalho para selecionar os parâmetros ideias do AG através de uma busca espacial.

3.5 Convolutional Neural Network (CNN)

No trabalho de Choi et al. (2017) é informado que as CNNs surgiram, e estão se consolidando, como uma ferramenta poderosa no trabalho de classificação de imagens, principalmente médicas, devido a um ganho no aumento na precisão no diagnóstico da doença alvo alcançados por essa metodologia; e redução do custo computacional.

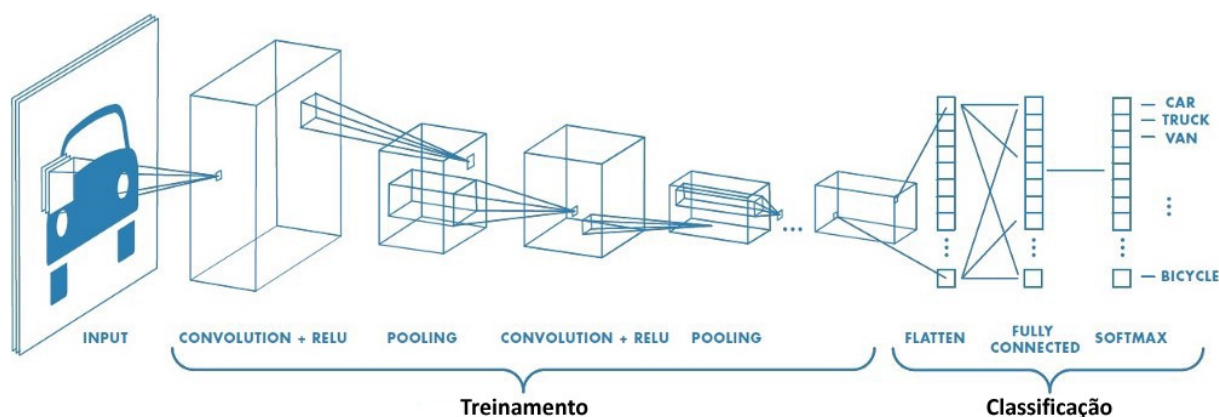
As CNNs, de acordo com LeCun et al. (1998), são modelos biologicamente inspirados que podem aprender características em multiestágios. A entrada e a saída de cada estágio é composta de conjuntos de matrizes denominados mapas de características. Por exemplo, se a entrada for uma imagem colorida, cada mapa de características seria um vetor 2D contendo um canal de cor da imagem de entrada (para uma entrada de áudio, cada mapa de características seria um vetor 1D e, para um vídeo ou imagem volumétrica, seria um vetor 3D). Na saída, cada mapa de características representa um recurso específico extraído em todos os locais do objeto de entrada. Ao final, a arquitetura possui uma camada responsável pela discriminação/rotulação de cada imagem.

As CNNs são arquiteturas do tipo *feedforward* onde o fluxo de informações ocorre somente em uma direção, de suas entradas para suas saídas. A motivação para a criação da arquitetura das CNNs está nas Redes Neural Artificiais (RNAs), que são uma tecnologia

biologicamente inspirada no córtex visual cerebral, que consiste em camadas alternadas de células simples e complexas (HUBEL; WIESEL, 1959; HUBEL; WIESEL, 1962; RAWAT; WANG, 2017).

Em geral, a arquitetura de uma CNN é formada por camadas convolucionais (*convolutional*) e de *pooling* (ou *subsampling*), que são agrupadas em módulos, ou blocos. E uma ou mais camadas totalmente conectadas (*fully connected layer*), sempre ao final da rede. Os módulos são frequentemente empilhados uns sobre os outros para formar um modelo profundo. A Figura 17 ilustra a arquitetura típica de uma CNN para uma tarefa de classificação de uma imagem. Uma imagem é inserida diretamente na rede e isso é seguido por vários estágios de convolução e *pooling*. Posteriormente, as representações dessas operações alimentam uma ou mais camadas totalmente conectadas. Finalmente, a última camada totalmente conectada produz o rótulo indicativo da classe (RAWAT; WANG, 2017).

Figura 17 – Exemplo de uma típica CNN em uma tarefa de classificação.



Fonte: (RAWAT; WANG, 2017)

3.5.1 Camadas Convolucionais

As camadas convolucionais servem como extratores de características e, assim, aprendem as representações das características de suas imagens de entrada. Os neurônios das camadas convolucionais são organizados em mapas de características. Cada neurônio em um mapa de características tem um campo receptivo, que é conectado a uma vizinhança de neurônios na camada anterior através de um conjunto de pesos treináveis. As entradas são convoluidas com os pesos aprendidos para calcular um novo mapa de características, e os resultados convoluidas são enviados através de uma função de ativação não linear. Todos os neurônios dentro de um mapa de características têm pesos restritos para serem iguais; no entanto, diferentes mapas de características dentro da mesma camada convolucional têm diferentes pesos, de modo que, várias características podem ser extraídas em cada

localidade (RAWAT; WANG, 2017), (LECUN et al., 1998). Conforme descrito na Equação 3.2, o k -ésimo mapa de características de saída Y_k pode ser calculado como:

$$Y_k = f(W_k * x), \quad (3.2)$$

onde a imagem de entrada é denotada por x ; o filtro convolucional relacionado ao k -enésimo mapa de característica é denotado por W_k ; o sinal de multiplicação neste contexto refere-se ao operador convolucional 2D, que é usado para calcular o produto interno do modelo de filtro em cada localização da imagem de entrada; e $f(x)$ representa a função de ativação não linear (RAWAT; WANG, 2017), (LECUN et al., 1998).

As funções de ativação não-lineares permitem a extração de características não-lineares. Atualmente a função ReLu ($f(x)$) está se tornando bastante popular devido à facilidade do cálculo, onde é mantido apenas a parte positiva e transformando a parte negativa para zero, o que aumenta a velocidade do cálculo, e conseqüentemente, do processamento (RAWAT; WANG, 2017), (LECUN et al., 1998).

$$f(x) = \max(x, 0), \quad (3.3)$$

3.5.2 Camadas de Pooling

A finalidade das camadas de *pooling* é reduzir a resolução espacial dos mapas de características e, assim, obter invariância espacial para inserir distorções e translações (RAWAT; WANG, 2017), (LECUN et al., 1998).

Inicialmente, era prática comum usar nas camadas de agregação *average pooling* para propagar a média de todas os valores de entradas, de uma pequena vizinhança de uma imagem para a próxima camada. Atualmente está sendo usado nas camadas de agregação *max pooling* (Equação 3.4) que propagam o valor máximo dentro de um campo receptivo para a próxima camada (RAWAT; WANG, 2017), (LECUN; KAVUKCUOGLU; FARABET, 2010).

$$Y_{kij} = \max_{(p,q) \in \mathfrak{R}_{ij}} x_{kpq}, \quad (3.4)$$

onde a saída da operação de agrupamento, associada ao k -enésimo mapa de características, é denotada por Y_{kij} , x_{kpq} denota o elemento na localização (p, q) contido pela região de agrupamento \mathfrak{R}_{ij} , que incorpora um campo receptivo ao redor da posição (i, j) (RAWAT; WANG, 2017), (LECUN et al., 1998).

3.5.3 Camadas Totalmente Conectadas

As camadas totalmente conectadas, que são adicionadas após as camadas convolucionais e de *pooling*, interpretam essas representações de características e executam a função discriminatória. Para problemas de classificação, é padrão usar o operador *softmax* (BRIDLE, 1989) devido à sua simplicidade e interpretação probabilística. A função de ativação *softmax* é usada combinada com a função de perda *cross-entropy* (ou regressão logística) na última camada totalmente conectada. Formalmente, para a i -enésima característica de entrada x_i que tem um rótulo correspondente y_i , a função de perda *softmax* (*loss*) pode ser escrita como (RAWAT; WANG, 2017), (LECUN et al., 1998):

$$loss = \frac{1}{N} \sum_i -\log \left(\frac{e^{f_{y_i}}}{\sum_j e^{f_j}} \right), \quad (3.5)$$

onde o elemento j -enésimo ($j \in [1, K]$, K é o número de classes) do vetor dos scores de classe f é representado por f_j e N é a quantidade de dados de treinamento. Para essa perda, f são as ativações de uma camada W totalmente conectada; assim, f_{y_i} , pode ser denotado como $f_{y_i} = W_{y_i}^T x_i$ em que W_{y_i} é a y_i -enésima coluna de W (RAWAT; WANG, 2017), (LECUN et al., 1998).

A função *cross-entropy* (Equação 3.6) geralmente é utilizada quando o problema de resolução da CNN é de classificação binária, ou seja, duas classes apenas (RAWAT; WANG, 2017), (LECUN et al., 1998).

$$H(y, o) = - \sum_i y_i \log(o_i), \quad (3.6)$$

onde y_i é o valor de probabilidade previsto para a classe i e o_i é a probabilidade real para essa classe.

3.5.4 Treinamento

As CNNs, em geral, usam algoritmos de aprendizado para ajustar seus parâmetros (bias e pesos) para atingir a saída da rede desejada após o treinamento da CNN, neste caso, tais algoritmos verificam o progresso do treinamento de uma CNN. O algoritmo mais comum usado para essa finalidade é a *backpropagation*. A técnica de *backpropagation* calcula o gradiente de uma função (também conhecida como custo/perda/desempenho) para determinar como ajustar os parâmetros de uma rede para minimizar os erros que afetam o desempenho (RAWAT; WANG, 2017), (LECUN et al., 1998).

Este gradiente é conhecido por *stochastic gradient descent* (gradiente descendente estocástico), que embora seja fácil de implementar e também rápido, em um processo para

um caso com muitas amostras de treinamento, este método precisa que vários esquemas de ajuste manual sejam realizados na CNN para a obtenção de um melhor resultado (RERE; FANANY; ARYMURTHY, 2016).

No treinamento de uma CNN, a perda empírica da CNN, $L(W)$, é a perda média sobre todos os dados do conjunto de treinamento e pode significar que a rede está conseguindo distinguir com sucesso ou não dentre as imagens que são consumidas por ela, durante seu progresso, e pode ser expressada na Função 3.7:

$$L(W) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \ell(Z_i, f(X_i; W)), \quad (3.7)$$

onde, o conjunto de pesos $W = (W1, \dots, WL)$ devem ser aprendidos de forma que a função geral $Z = f(X; W)$ atinja o objetivo desejado. Considerando N exemplos de relações entrada menos as saída desejadas $(X1, Z1), \dots, (XN, ZN)$, em que X_i são as entradas de dados na rede e Z_i os valores de saídas correspondentes, e um termo de perda $\ell(Z,)$ que expressa a penalidade por predizer em vez de Z (ROMAGUERA, 2017).

Neste contexto entram em ação o uso dos algoritmos genéticos (AGs) e demais algoritmos metaheurísticos que podem ser utilizados para minimizar o erro obtido no treinamento das CNNs, qualificando, assim, a melhor rede àquela com melhor gradiente descendente estocástico (FONG; DEB; YANG, 2016).

Tais algoritmos são projetados para encontrar soluções globais ou quase ótimas dentro de um tempo de pesquisa aceitável, a um custo computacional razoável, uma vez que uma CNN grande geralmente é configurada com milhões de parâmetros em suas diversas camadas, tornando, assim, o treinamento bastante demorado (FONG; DEB; YANG, 2016).

Um outro problema comumente encontrado durante o treinamento com CNNs é o *overfitting*, que é um desempenho ruim em um *dataset* de testes depois que a rede é treinada em um *dataset* de treinamento pequeno ou muito grande. Isso afeta a capacidade do modelo de generalizar dados não vistos, no entanto podem ser amenizados por mecanismos de regularização (RAWAT; WANG, 2017), (LECUN et al., 1998).

Os mecanismos de regularização mais utilizados para evitar o *overfitting* são: *data augmentation* e *dropout*. A técnica de *data augmentation* visa resolver o problema de limitação e desbalanceamentos do *dataset*, e consiste em gerar translações de imagens e reflexões horizontais para aumentar as especificações das imagens de entrada na fase de treinamento. A técnica de *dropout* consiste em setar para zero a saída de cada neurônio escondido com probabilidade especificada, ou seja, esse neurônio poderá ou não contribuir nas próximas fases da CNN (CHEN et al., 2015). O *dropout* realizado em uma camada r

pode ser expressado como:

$$r = m \star a(W_v), \quad (3.8)$$

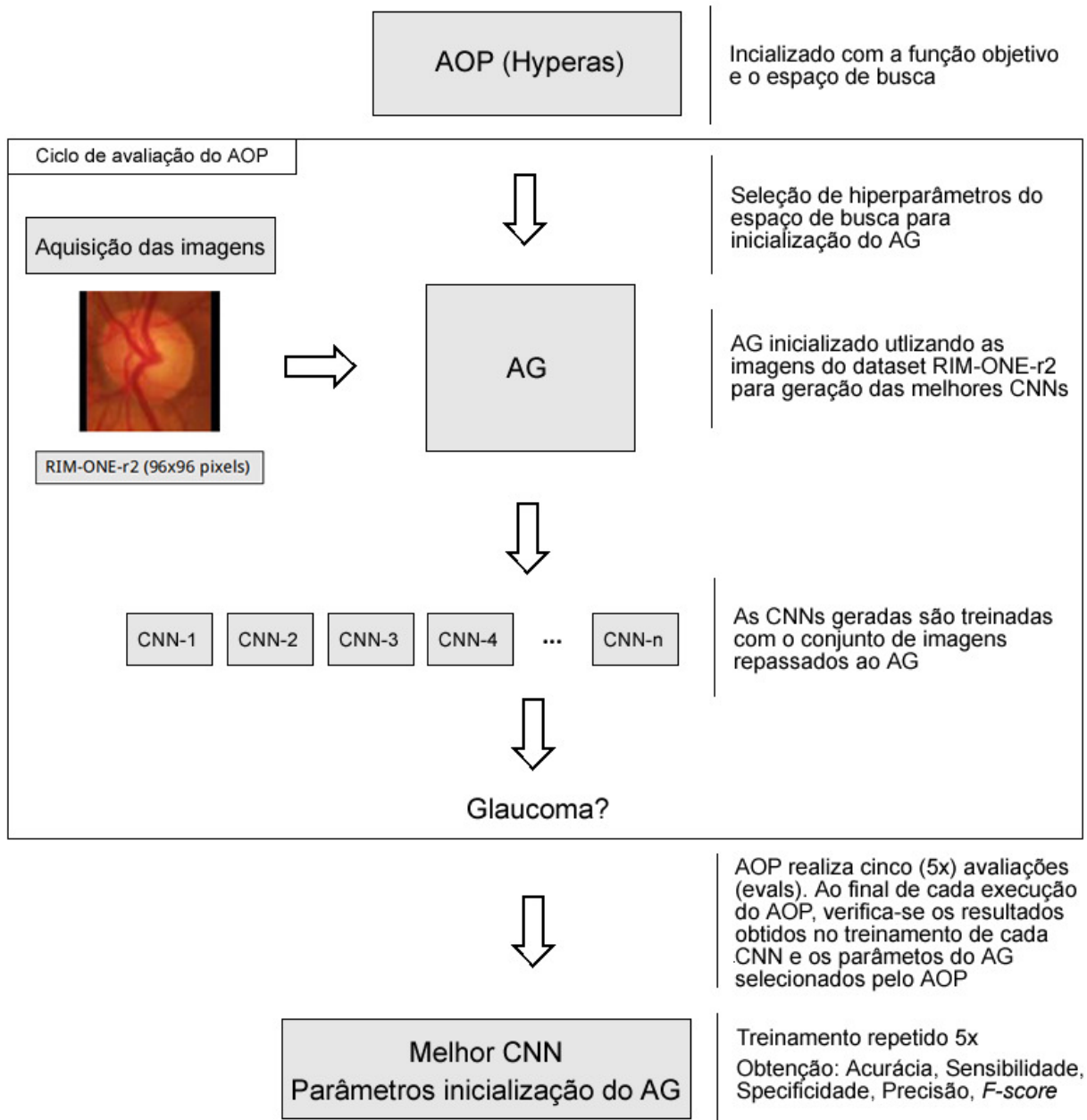
onde \star denota a convolução entre um vetor de máscara binária m e o produto da matriz entre o vetor de entrada v e a matriz de pesos W , seguida por uma função de ativação não linear, a (RAWAT; WANG, 2017), (LECUN et al., 1998).

Uma CNN foi utilizada neste trabalho para a classificação das imagens de fundo de olho em normal ou glaucoma, onde as imagens que foram apresentadas à rede de forma simultânea.

4 Metodologia

A metodologia deste trabalho está dividida em quatro etapas: aquisição das imagens e pré-processamento, otimização dos hiperparâmetros ideais para inicialização de um AG, execução do AG para encontrar a melhor arquitetura CNN e execução dessa CNN para obtenção dos resultados referentes à classificação das imagens de fundo do olho, através de seu treinamento. Os passos da metodologia proposta são apresentados na Figura 18 e explicados nas seções seguintes.

Figura 18 – Fluxograma da metodologia proposta.



4.1 Aquisição das Imagens e Pré-Processamento

O RIM-ONE (FUMERO et al., 2011), utilizado neste estudo, é um *dataset* público e disponível com imagens no formato JPEG, no sistema RGB (vermelho, verde e azul, do inglês *red*, *green* e *blue*), com imagens do fundo do olho, e foi desenvolvido para ser uma referência para a construção de algoritmos de segmentação do nervo óptico.

Nos experimentos foi utilizada a versão r2 do *dataset* RIM-ONE, que possui imagens das classes normal e “glaucoma e suspeitos”. Este *dataset* tem 455 imagens, das quais 255 pertencem à classe normal e 200 pertencem à classe “glaucoma e suspeitos”.

Na aplicação do *dataset* à metodologia, a classe normal passou a se chamar 0 (zero) e a classe “glaucoma e suspeitos” passou a ser representada por 1 (um).

O uso do *dataset* RIM-ONE se deu pelos seguintes motivos: 1) à grande quantidade de trabalhos publicados com a utilização deste *dataset* para o diagnóstico do glaucoma; 2) à diversidade das estruturas internas presentes nas imagens do *dataset*; 3) à qualidade da resolução das imagens.

As imagens do *dataset* RIM-ONE-r2 foram adquiridas com diferentes tamanhos de largura e altura em pixels. A única técnica de pré-processamento utilizada neste trabalho foi o redimensionamento de todas as imagens para o tamanho de 96x96 pixels, com manutenção do *aspect ratio*, através do preenchimento de pixels pretos e sem perdas estruturais. Esta técnica é conhecida por *zero-padding*, em que consiste em preencher com zeros a borda da imagem de entrada preservando o formato, sendo assim, mais benéfico para uma classificação precisa (ZHENG et al., 2016).

O valor de 96x96 pixels, para as imagens de entrada, foi obtido empiricamente, uma vez que tamanhos maiores (128x128, 256x256 pixels) foram testados, porém sem sucesso, em consequência do *setup* de *hardware* utilizado em todos os testes, inviabilizando o processamento. Utilizou-se a seguinte configuração: Sistema Operacional Windows, versão 10; GPU Nvidia GeForce GTX 1060, com Frame Buffer de 3 GB; CPU Intel Core i7; memória RAM de 16 GB.

Nesta versão do *dataset* RIM-ONE-r2, a imagem é fornecida contendo todos os detalhes do OD e entornos além de uma máscara para cada imagem com uma marcação de indicação do OD realizada por um especialista, para sua segmentação. No entanto a imagem não segmentada foi utilizada como a ROI (região de interesse) de entrada para o método. Nesta abordagem, todas as informações além do conteúdo interno do OD são consideradas, como a escavação, mácula e os vasos sanguíneos.

4.2 Otimização dos Hiperparâmetros do AG (AOP)

O AOP utilizado no desenvolvimento desta metodologia foi o *Hyperas* (PUMPERLA, 2018), baseado no *Hyperopt* (BERGSTRA, 2013) que é uma biblioteca de otimização Bayesiana desenvolvida em *Python* (ROSSUM, 1991) e é baseada no modelo de regressão probabilística *Tree Parzen Estimator* (TPE) (BERGSTRA; BENGIO, 2012).

O *Hyperas* é um invólucro em torno do *hyperopt* para prototipagem rápida com modelos desenvolvidos em *Keras* (CHOLLET, 2015). O *Hyperas* permite usar todas as funcionalidades do *hyperopt* sem ter necessidade de conhecimento da sintaxe dele, apenas usando uma notação de modelo simples para definir intervalos de hiperparâmetros para ajuste (PUMPERLA, 2018).

A otimização realizada pelo *Hyperas* permitiu encontrar os melhores parâmetros para todos os modelos propostos do AG. Como resultado, foi possível selecionar o AG ideal, alcançando assim, uma alta confiança da metodologia, garantindo que o melhor modelo fosse selecionado e utilizado para a construção e evolução de CNNs.

Como a proposta do *Hyperas* está em otimizar e selecionar os melhores hiperparâmetros do AG, ele foi configurado da seguinte forma, já descrita em Bergstra et al. (2011):

- Função objetivo: o que pretende ser minimizado, neste caso, o erro de validação (*loss*) das CNNs selecionadas/construídas pelo AG;
- Espaço de busca: valores de hiperparâmetros que serão pesquisados para serem utilizados como base do *Hyperas*. A Tabela 2 exibe os hiperparâmetros utilizados no espaço de busca (domínio). Foram utilizados os seguintes hiperparâmetros:
 - *population_size* (PS): o tamanho da população do AG;
 - *number_of_generations* (NI): o número de gerações que o AG deveria executar para evoluir a população;
 - *crossover_rate* (CR): a taxa de cruzamento utilizada pelo AG, responsável por definir a porcentagem para ocorrência ou não de cruzamentos entre os indivíduos de uma população;
 - *mutation_rate* (MR): a taxa de *mutação* utilizada pelo AG, responsável por definir a porcentagem para ocorrência ou não de mutação em um indivíduo de uma população;
 - *number_of_elites* (NE): estratégia elitista responsável por informar ao AG a quantidade de indivíduos que tiverem a melhor avaliação e que serão passados para a próxima geração, garantindo a preservação dos melhores indivíduos nas gerações seguintes;

- `single_point` (SP): em caso verdadeiro (*true*), o cruzamento acontece com um corte em um único ponto (*single point*; caso negativo (*false*), o cruzamento acontece em múltiplos pontos.
- Algoritmo de otimização: é o método utilizado para construir o modelo e escolher os próximos valores do hiperparâmetro para avaliação. No caso da metodologia proposta por esse trabalho, o AG;
- Histórico dos resultados: resultados armazenados de avaliações da função objetivo consistindo dos hiperparâmetros e resultados obtidos por cada tentativa do AOP.

Tabela 2 – Lista dos hiperparâmetros utilizado como espaço de busca do *Hyperas*.

PS	NI	CR	MR	NE	SP
20	10	0.3	0.03	1	<i>True</i>
25	15	0.4	0.05	3	<i>False</i>
30	20	0.5	0.07	5	-
-	25	0.6	0.08	7	-
-	-	0.7	0.1	10	-
-	-	-	0.2	-	-
-	-	-	0.3	-	-

O AOP foi executado por 5 *evaluations* (avaliações), onde, em cada avaliação foram selecionados parâmetros de inicialização do AG de um conjunto de domínio já relacionados na Tabela 2.

4.3 Evolução e Treinamento (AG)

Este trabalho se baseou na abordagem de desenvolvimento automático de CNNs, a *Neuroevolution of Augmenting Topologies* (NEAT). A técnica NEAT realiza a otimização de componentes, topologias e hiperparâmetros de uma rede neural convolucional, tornando-as mais eficazes. A eficácia das redes evoluídas foi determinada com base em quão bem elas puderam ser treinadas, e isso foi avaliado através do erro de validação da CNN (*loss*), para executar a tarefa de classificação.

Para a implementação do AG foi utilizada a linguagem de programação *Python*, por possuir um sistema de tipagem dinâmico e gerenciamento automático de memória - o que facilita o gerenciamento dos recursos necessários, em conjunto com a API *Keras* capaz de rodar em cima do *TensorFlow* (BRAIN, 2015), CNTK (RESEARCH, 2016) ou

Theano (MONTREAL, 2017), e foi desenvolvida com foco em permitir o desenvolvimento acelerado, funcionando em CPU e GPU (CHOLLET, 2015).

O melhor AG foi avaliado pelo treinamento de cada CNN gerada, utilizando o mesmo *dataset*, que foi dividido aleatoriamente da seguinte forma: de um total de 455, dados de treinamento ficaram com 366 imagens e dados de teste com 89 imagens, ou seja, separação 80%/20%. Cada execução da CNN, na arquitetura proposta pelo AG, foi realizada por até 300 épocas, com *batch size* de tamanho 13, ou seja, no treinamento da CNN foram utilizadas 13 imagens por iteração.

Para o treinamento de cada CNN foi utilizada a técnica de regularização *early stopping* (PLAUT; NOWLAN; HINTON, 1986) por ser um mecanismo que impede o desperdício de recursos quando o treinamento não está indo na direção certa, ou seja, quando não há melhorias na métrica definida na função objetivo.

Em cada uma das 5 execuções do AOP, uma população inicial (PS) foi criada aleatoriamente para inicialização do AG. Esta população deveria ser formado com pelo menos um bloco convolucional, composto de pelo menos: uma camada convolucional, uma camada de normalização (*batch normalization* (IOFFE; SZEGEDY, 2015)), uma camada de ativação Relu (XU et al., 2015), além de uma probabilidade de 25% de ocorrência de uma camada com *dropout* (SRIVASTAVA et al., 2014), isto é, 25% dos nós da CNN são desligados aleatoriamente durante o treinamento, para aumentar a capacidade da rede de generalizar sobre diferentes entradas. Cada indivíduo (cromossomo) é determinado por uma cadeia de letras específicas, onde cada letra representa uma camada específica, conforme descrito na Tabela 3.

Tabela 3 – Exemplo de um cromossomo com 4 genes. b: *batch normalization*; c: convolução; r: ativação ReLu; d: *dropout*.

b	c	r	d
---	---	---	---

Os filtros das camadas convolucionais pertencentes ao bloco convolucional são definidos a partir de uma equação que se baseia na posição da camada dentro da estrutura da CNN, dada por: $block_filters = 32 * (32/block_id)$, onde *block_id* pode variar de 8, 16, 32. Já as máscaras dessa camada são definidas em 3x3, havendo uma possibilidade de ocorrência de 50% de sobreposição de janela com tamanho 2, para construção dos mapas de características.

As camadas de *pooling* são definidas com agregação do tipo *max pooling* de 2x2 fazendo com que um filtro de 2 por 2 passe por toda a matriz e selecione o maior elemento da janela a ser incluído no próximo mapa de característica.

Na camada totalmente conectada foi utilizada uma rede neural convencional, uma MLP (Perceptron Multicamadas, do inglês *Multi Layer Perceptron*) (BOURLARD;

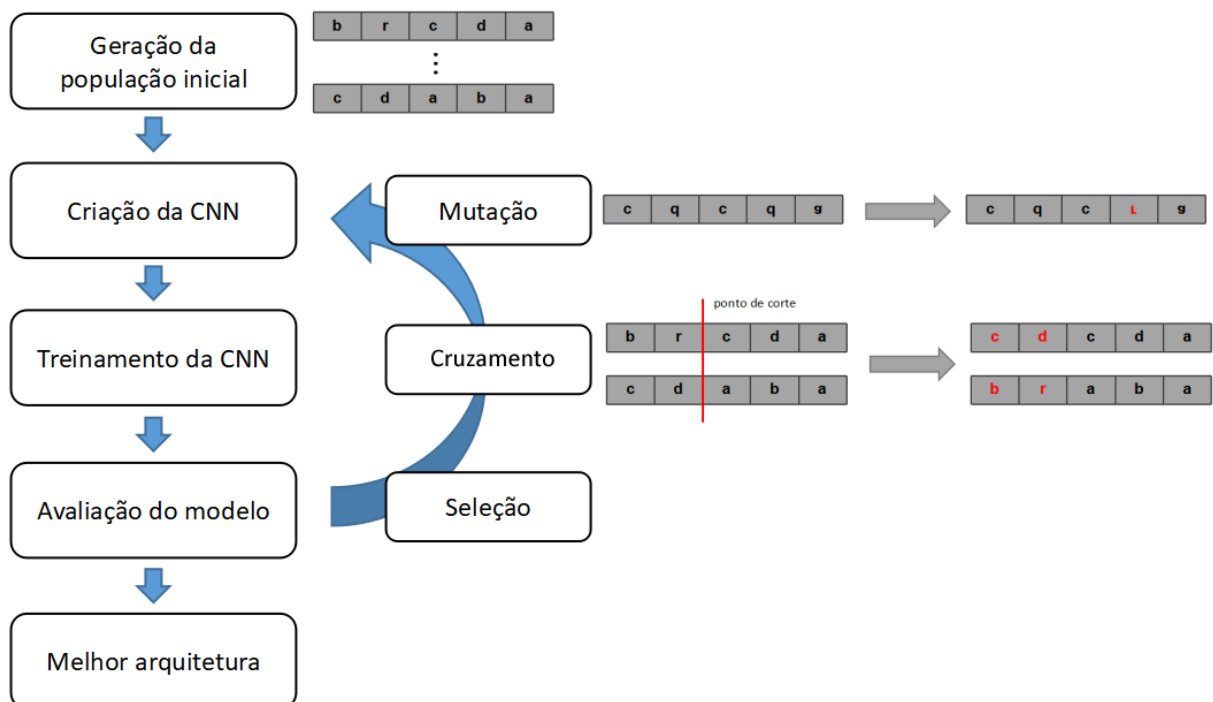
WELLEKENS, 1988) e produziu saídas de 1 canal, com uma função de ativação *softmax*. A função de *loss*, para a compilação do modelo, foi definida para *cross-entropy*, devido ao problema dessa dissertação ser uma classificação binária. A otimização do modelo durante o treinamento utilizou um otimizador *Adam* (KINGMA; BA, 2014) com uma taxa de aprendizado de 10^{-4} . A quantidade dos neurônios de entrada foi definida para 512, já para a camada de saída foi definida para 2.

A escolha do otimizador *Adam* se deu por ser uma extensão do gradiente descendente estocástico e recentemente vem sendo utilizado mais amplamente em tarefas de aprendizagem profunda. Ele é um algoritmo de otimização que pode ser usado em vez do procedimento clássico de gradiente descendente estocástico por atualizar os pesos da CNN de forma iterativa com base nos dados de treinamento (KINGMA; BA, 2014).

À medida que o AG executou, novos blocos foram adicionados e removidos da cadeia de letras que representa a estrutura de um indivíduo, e assim, avaliada ao final de cada iteração do AG. Mecanismos de validação internos, para analisar a estrutura da CNN, são executados assim que os modelos são construídos, com o objetivo de evitar a construção errada de sua estrutura.

O processo simplificado de execução do AG, proposto por essa metodologia, é apresentado na Figura 19.

Figura 19 – Processo simplificado de execução do AG.



Adaptado de (SILVA, 2017)

Devida a proposta estar concentrada em resolver tarefas de classificação de imagens, o erro obtido durante a tarefa de validação (*val_loss*) foi utilizado na construção da

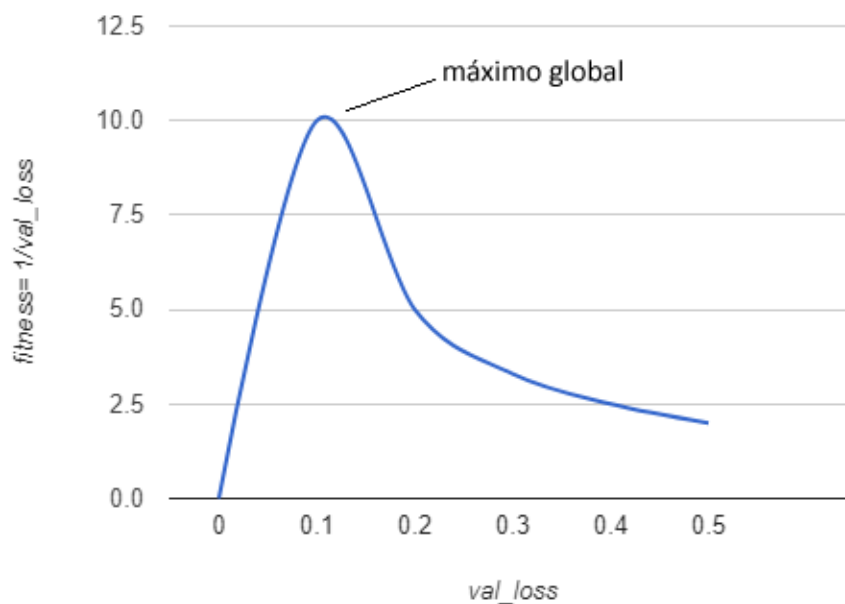
função de *fitness* (Equação 4.1) por ser a melhor estratégia para atribuir a adequação do indivíduo naquela geração, uma vez que o erro de validação testa os acertos da CNN no processo de treinamento. Nesse caso, em cada geração, o melhor indivíduo foi escolhido com a menor erro de validação após o treinamento desse indivíduo.

$$fitness = 1/val_loss \quad (4.1)$$

O objetivo do GA é maximizar a função *fitness*. Desta forma, encontrando os parâmetros da CNN que melhor se aproxima à função escolhida. Assim sendo, quanto menor o *val_loss*, mais apto aquele indivíduo sobreviverá naquela população.

O máximo local é evitado a partir de um mecanismo de arquivamento dos melhores resultados de valor mínimo para o *val_loss* obtidos em cada execução das CNN geradas pelo AG, onde, também, é salvo toda a estrutura da CNN, bem como seus pesos. Dessa forma, através de uma comparação entre as arquiteturas de CNN geradas, o AG garante que a melhor CNN, é a última armazenada. A Figura 20 demonstra o processo de detecção do melhor indivíduo.

Figura 20 – Gráfico da função *fitness* para localização do máximo global.



A seleção retornará um novo herdeiro usando os critérios de seleção *tournament* com tamanho 10, em que selecionará os 10 indivíduos de melhor desempenho para levar para a próxima geração e para combinar com o restante da população. A seleção acontece para cada herdeiro na nova população e usa como base a função de *fitness* (YADAV; SOHA, 2017).

O cruzamento selecionará indivíduos para misturar parte de seus cromossomos com o objetivo de produzir dois novos herdeiros, geneticamente diferentes. Neste caso, esses indivíduos devem ter igual comprimento de camadas, pois a técnica de cruzamento utilizada podia ser do tipo *single point* ou *multi point* (SP), para assim, respeitar a estrutura da CNN gerada evitando construções indevidas. A escolha de $SP = True$, pelo AOP, significará que a técnica de cruzamento a ser realizada será do tipo *single point*, caso contrário, *multi point*. A probabilidade de ocorrência do cruzamento (CR) no AG implementado é escolhida em um dos 5 valores determinados no espaço de busca do AOP (XIE; YUILLE, 2017).

A mutação é implementada neste trabalho dando a cada elemento, na matriz dos cromossomos, uma probabilidade de ocorrer a mudança, em um dos seus genes, baseada nos cenários a seguir. A probabilidade de ocorrência de mutação ou não (MR) é escolhida em um dos 7 valores determinados no espaço de busca.

- remover ou adicionar blocos de convolução;
- adicionar ou remover o *dropout*;
- mudar a ordem dos blocos de convolução;
- alterar a camada adicionada no bloco anterior (*input*);
- alterar a camada adicionada no bloco seguinte (*output*);
- mudar a ordem dos outros blocos.

Como condição de parada do AG, foi estabelecido que o processo de evolução do algoritmo deveria encerrar assim que completasse o valor escolhido pelo AOP para o parâmetro (NI). Ao final de cada geração os indivíduos gerados serão avaliados e os mais fortes serão transferidos para a próxima geração.

A atualização da população com os novos indivíduos gerados acontece ao final de cada iteração de geração do AG. A quantidade de indivíduos considerados elites que irão mover para a próxima geral do AG é definida por um dos valores selecionados pelo AOP, pelo parâmetro NE.

4.4 Validação dos resultados

Para validação e coleta de resultados foram utilizadas as métricas acurácia, sensibilidade, especificidade, precisão e *f-score* como critérios para avaliação do modelo proposto para classificar o glaucoma (KIM; CHO; OH, 2017). O melhor método mostrado aqui deverá ter

uma grande capacidade de classificar corretamente os casos em que há presença do glaucoma (sensibilidade) ao mesmo tempo conseguir distinguir os casos normais (especificidade).

A Tabela 4 apresenta a matriz de confusão. É uma tabela que permite a visualização do desempenho de um algoritmo de aprendizagem supervisionada. Cada linha da matriz representa as instâncias em uma classe prevista, enquanto cada coluna representa as instâncias em uma classe real (POWERS, 2007). Nesta tabela estão representadas as classes utilizadas para o diagnóstico das imagens de fundo do olho.

Tabela 4 – Métricas importantes para avaliação da performance da metodologia.

		Verdadeiro	
		Glaucoma	Normal
Predição	Glaucoma	TP	FP
	Normal	FN	TN

O diagnóstico do glaucoma pode ser feito através da classificação de duas classes de imagens: normal e glaucoma. Neste caso, por envolver duas classes (classificação binária), foi utilizado a classe positiva para representar as imagens em que há a presença do glaucoma, e para os casos em que há imagens sem a presença do glaucoma (normal), representado pela classe negativa. Dessa forma, as medidas TP, FN, FP e TN possuem a seguinte interpretação, como cita Zhu, Zeng e Wang (2010) (CASSIMIRO, 2016):

- Verdadeiros Positivos (TP): referem-se aos exemplares que pertencem a classe positiva (glaucoma) e que foram preditos corretamente como pertencentes a esta classe;
- Falsos Negativos (FN): referem-se aos exemplares que pertencem a classe positiva e foram preditos erroneamente como sendo da classe negativa (normal);
- Falsos Positivos (FP): referem-se aos exemplares pertencentes a classe negativa e que foram preditos incorretamente como da classe positiva;
- Verdadeiros Negativos (TN): referem-se aos exemplares que pertencem a classe negativa e foram preditos corretamente como sendo desta classe.

A partir dos valores da matriz de confusão, é possível obter métricas capazes de validar os resultados realizados nos testes de algoritmos de aprendizagem de máquina.

A acurácia (ACU) representa a proporção de resultados positivos (verdadeiros positivos e verdadeiros negativos) na população selecionada. Quanto maior for

o valor da acurácia, mais preciso será o teste (ZHU; ZENG; WANG, 2010). A forma de realizar seu cálculo é representada na Equação 4.2:

$$ACU = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (4.2)$$

A sensibilidade (SEN) representa a probabilidade de um teste que encontre a presença do glaucoma identificar pacientes que de fato tem a doença. Quanto maior o valor numérico da sensibilidade, menos provável o teste de diagnóstico retornar resultados falso positivos (FP) (ZHU; ZENG; WANG, 2010). Seu cálculo é baseado na Equação 4.3:

$$SEN = \frac{TP}{TP + FN} \quad (4.3)$$

A especificidade (ESP) representa a probabilidade de um teste diagnosticar a ausência do glaucoma sem a presença de resultados falso positivos (FP). É a proporção dos verdadeiros negativos (TN) corretamente identificado por um teste de diagnóstico, ou seja, quanto maior o valor da especificidade, mais provável que o paciente não possua a doença (ZHU; ZENG; WANG, 2010). Seu cálculo é baseado na Equação 4.4:

$$ESP = \frac{TN}{TN + FP} \quad (4.4)$$

O cálculo da precisão (PRE) representa a proporção de casos positivos preditos que são corretamente positivos reais, ou seja, quanto maior a precisão maiores acertos dos casos em que há presença do glaucoma (POWERS, 2007). A precisão é definida na Equação 4.5:

$$PRE = \frac{TP}{TP + FP} \quad (4.5)$$

O *f-score* (F) é a média ponderada de precisão e sensibilidade. Leva em conta tanto os falsos positivos (FP) quanto os falsos negativos (FN). Quando a distribuição das classes é irregular, como é o caso dos dados apresentados neste trabalho, um maior valor de *f-score* mais precisa a classificação foi realizada. Seu cálculo se baseia na Equação 4.6 (POWERS, 2007):

$$F\text{-score} = \frac{2 \cdot PRE \cdot SEN}{PRE + SEN} \quad (4.6)$$

Este capítulo apresentou os principais detalhes referente ao desenvolvimento da metodologia proposta, expondo os materiais importantes, como a configuração do *hardware* e os *softwares* usados, além do *dataset* responsável por fornecer as imagens, bem como os métodos utilizados e a forma de validação desta metodologia.

5 Resultados

Este capítulo tem como objetivo apresentar os resultados alcançados pela metodologia proposta, onde investiga a eficiência da utilização de um AOP para escolha de hiperparâmetros ideais de inicialização de um AG para a seleção de uma melhor CNN destinada ao auxílio do diagnóstico do glaucoma. Para validação da metodologia proposta foram consideradas as métricas de acurácia, sensibilidade, especificidade, precisão e *f-score* em cada execução. O *dataset* utilizado é parcialmente desbalanceado (200/255), sendo necessária uma avaliação mais precisa destas métricas.

O AOP testou em cada uma de suas 5 execuções (*evals*) os parâmetros citados na Tabela 5. Cada *eval* durou uma média de 5 dias para sua conclusão. O AG que obteve o melhor resultado teve os parâmetros selecionados na segunda avaliação do AOP com os seguintes valores: PS (30), NI (15), CR (0,5), MR (0,07), NE (10), SP (*True*).

Tabela 5 – Lista dos parâmetros selecionados pelo Hyperopt em cada um das avaliações (*evals*).

# <i>Evals</i>	PS	NI	CR	MR	NE	SP
1	25	10	0,4	0,05	7	<i>True</i>
2	30	15	0,5	0,07	10	<i>True</i>
3	30	20	0,6	0,08	10	<i>False</i>
4	25	15	0,6	0,07	3	<i>False</i>
5	20	25	0,5	0,3	7	<i>False</i>

É provável que o melhor resultado encontrado pelo AOP, no *eval 2*, tenha ocorrido, principalmente, por ter sido selecionado o valor da população inicial (PS) igual a 30. Dentre as opções, é o maior valor, e quanto maior esse valor, maior a cobertura representativa do espaço de busca para domínio do problema proposto, evitando assim, convergências para um ótimo local. Comparado ao *eval 3*, que também possui um valor de 30 para a métrica PS, observa-se que a taxa de mutação (MR) do melhor, selecionado no *eval 2* é menor. Observa-se que quanto menor o valor da taxa de mutação, maior é a prevenção para que a população fique estagnada em uma região do espaço de busca, não gerando bons resultados para seus descendentes. Caso essa taxa seja muito alta, a busca pode se tornar aleatória, reduzindo o desempenho global do AG (MUKHOPADHYAY et al., 2009).

Observa-se também, que o valor selecionado para a métrica NE, do melhor *eval* foi 10, o maior valor dentre os apresentados neste domínio. Isso foi importante para demonstrar que dentre a quantidade de indivíduos gerados pelo AG, 30% desses indivíduos levarão

seus materiais genéticos para as futuras gerações, garantindo uma população forte. Essa técnica é importante pois reduz o poder de processamento do código e garante a qualidade dos melhores indivíduos, uma vez que a avaliação desses indivíduos elites já fora realizada anteriormente.

Para a taxa CR, que mede a probabilidade de ocorrência de cruzamentos, o valor de 0.5 selecionado representa que há uma probabilidade de 50% de que os indivíduos troquem materiais genéticos entre si com o objetivo de gerar indivíduos distintos uns dos outros.

O resultado obtido em cada um dos *evals* está descrito na Tabela 6 e a quantidade de gerações que o melhor AG executou foi de 15. Em cada avaliação são exibidos, além das métricas já informadas, os valores de TN, FP, FN e TP são listados.

Tabela 6 – Resultado das métricas obtidas em cada uma das avaliações (*evals*) do AOP.

# <i>Evals</i>	Loss	ACU	SEN	ESP	PRE	<i>F-score</i>	TN	FP	FN	TP
1	0,2030	0,9551	0,9231	0,9800	0,9730	0,9474	49	1	3	36
2	0,1800	0,9663	0,9487	0,9800	0,9737	0,9610	49	1	2	37
3	0,2177	0,9326	0,8974	0,9600	0,9459	0,9211	48	2	4	35
4	0,2335	0,9438	0,9231	0,9600	0,9474	0,9351	48	2	3	36
5	0,2640	0,8876	0,8462	0,9200	0,8919	0,8684	46	4	6	33

Com tais resultados, é possível verificar que, apesar de valores de parâmetros bem distintos uns dos outros, os melhores resultados alcançados em cada avaliação do AOP são bem próximos, o que mostra a capacidade do AG de construir modelos distintos, porém generalizáveis. Um destaque para as 3 últimas execuções que possuem os valores das métricas, ACU e *f-score*, abaixo de 0,95. Isso pode ser explicado, pois em tais execuções a forma de ocorrência do cruzamento foi por *multi point* (SP igual a *False*), o que pode ter gerado indivíduos com estruturas bem diferentes umas das outras devido à quantidade de cortes.

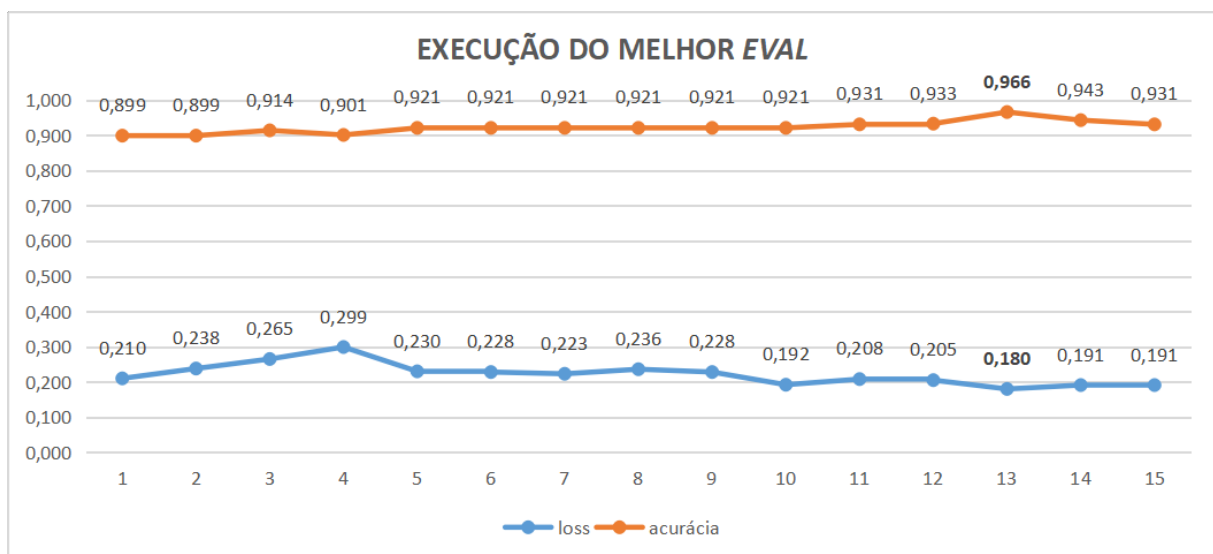
Como informado anteriormente, o AG ideal, selecionado na segunda avaliação do AOP, alcançou os seguintes valores: *loss* (0,1800), ACU (0,9663), SEN (0,9487), ESP (0,9800), PRE (0,9737), *F-score* (0,9610). Com esses resultados, é possível verificar valores das outras execuções, próximos aos dos encontrados no 2^o *eval*, demonstrando que o AOP é capaz de propor resultados consistentes para a construção de AGs com parâmetro de inicializações diferentes que seja capaz de propor CNN, também distintas entre si, para a classificação de um conjunto de imagens selecionadas.

A obtenção do melhor resultado garante que o modelo é capaz de discriminar corretamente os casos entre normal e glaucoma em uma grande parte dos dados do

datasets (acurácia), além de ter uma grande capacidade de classificar corretamente os casos de glaucoma (sensibilidade), ao mesmo tempo em que consegue distinguir casos normais (especificidade). Este também é capaz de prover resultados consistentes durante as execuções da CNN; o erro de validação do treinamento é pequeno, apenas 0,18, após a execução dos dados de *dataset* de testes através da rede treinada.

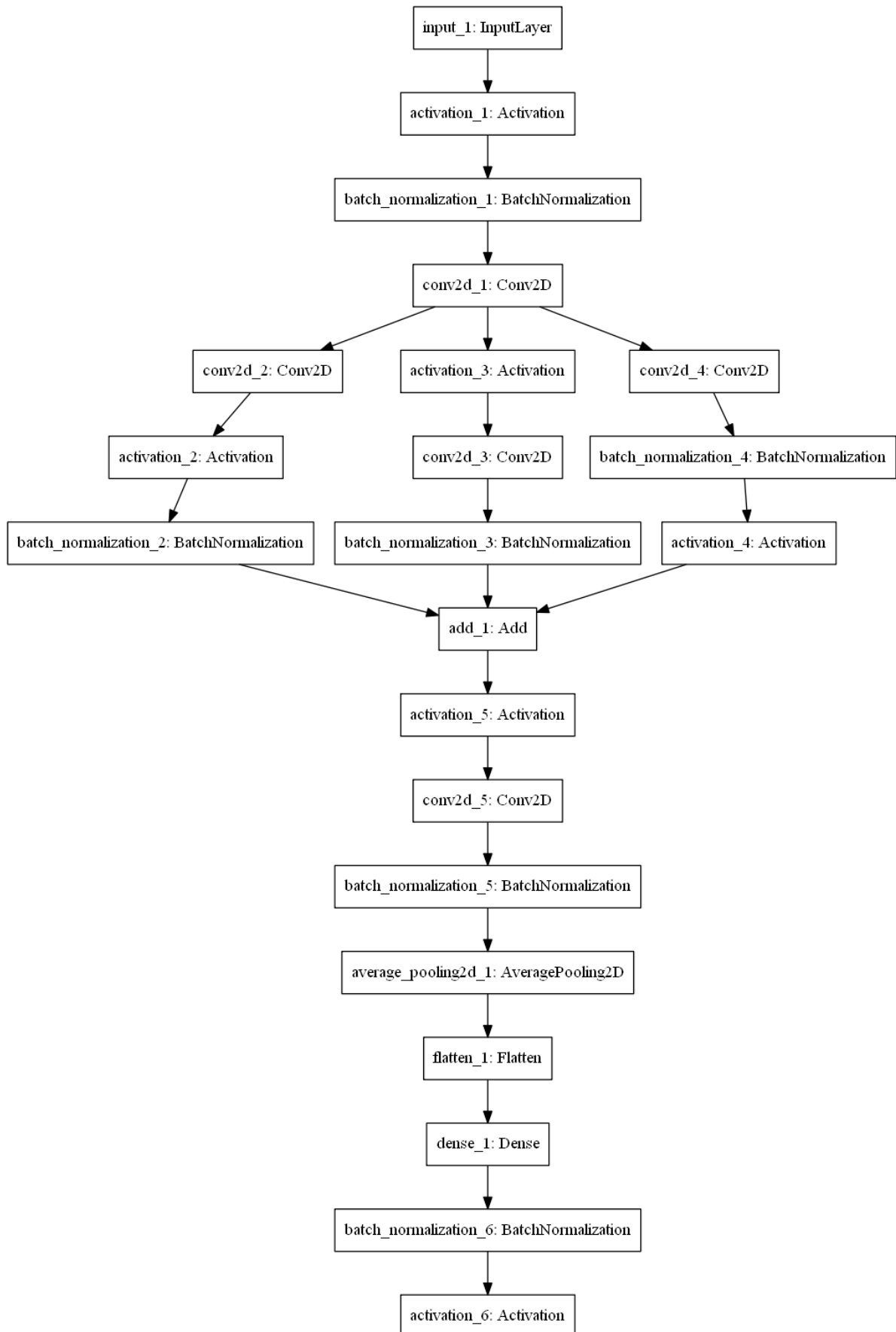
Com os melhores parâmetros selecionados pelo AOP para inicialização do AG, o AG foi capaz de selecionar a melhor arquitetura de CNN na geração 13 conforme demonstrado na Figura 21. Os resultados da evolução de *loss* e acurácia no treinamento das melhores CNNs obtidas em cada geração, demonstram uma subida da curva que representa a acurácia e uma queda na curva que representa o *loss*, garantindo uma evolução concreta do modelo. Isso se deve às tentativas, realizadas com sucesso, de criações de novas arquiteturas de CNN, pelo AG e mostra a eficácia do método ao estimar a profundidade da arquitetura da CNN e seus hiperparâmetros.

Figura 21 – Evolução dos resultados de *loss* e acurácia em cada geração do AG, selecionado na segunda avaliação do AOP.



Na geração 13 do AG ideal, a CNN construída responsável pelos melhores resultados, está representada pelo indivíduo da Figura 22. O erro de validação (*loss*) dessa CNN alcançou o menor valor (0,180) em relação às outras gerações, garantindo dessa forma a sua seleção como a melhor.

Figura 22 – Melhor indivíduo encontrado pelo AG: CNN com 22 camadas.



Devido ao processamento de execução de toda a metodologia ser bastante demorado, durando em torno de 25 dias, mostrou-se proibitivo para outras execuções do método com bases de treinamento diferentes, visando assim, a realização de comparações entre as execuções da melhor CNN construída, para extração do desvio padrão das métricas dos resultados.

Outros testes foram realizados com o objetivo de comprovar a consistência do método proposto com outras arquiteturas de CNNs já existentes e consolidadas, como por exemplo, as CNNs VGG-16 e a VGG-19 (SIMONYAN; ZISSERMAN, 2014), ambas com 16 e 19 camadas, respectivamente.

Os testes foram realizados com essas redes pré-treinadas com pesos do desafio ImageNet para o diagnóstico do glaucoma com base nas imagens da RIM-ONE-r2. Essa técnica é conhecida como *transfer learning*, onde, devido à uma quantidade insuficiente de dados de treinamento para construção do modelo CNN, ela visa transferir conhecimento de um grande conjunto de dados já conhecido, para um conjunto de dados menor chamado domínio de destino, como é o caso do *dataset* RIM-ONE-r2 que possui uma pequena quantidade de imagens para as tarefas de treinamento e teste (HUANG; PAN; LEI, 2017). A rede com os pesos pré-treinados é usada como base no treinamento, e em seguida outra rede neural é adicionada para classificação dos dados. Com a finalidade de melhorar os resultados, no primeiro momento se ajusta os pesos do classificador (*warm-up*) e depois se descongela algumas camadas da rede base, para que aprenda as características complexas do glaucoma, essa técnica é conhecida como *Fine-Tuning*.

Tabela 7 – Comparação do método proposto nessa dissertação com arquiteturas pré-treinadas, já existentes.

Arquitetura CNN	ACU	SEN	ESP	PRE	<i>F-score</i>
VGG16	0,7889	0,7179	0,8431	0,7778	0,7467
VGG19	0,7222	0,7179	0,7255	0,6667	0,6914
Método proposto	0,9663	0,9487	0,9800	0,9737	0,9610

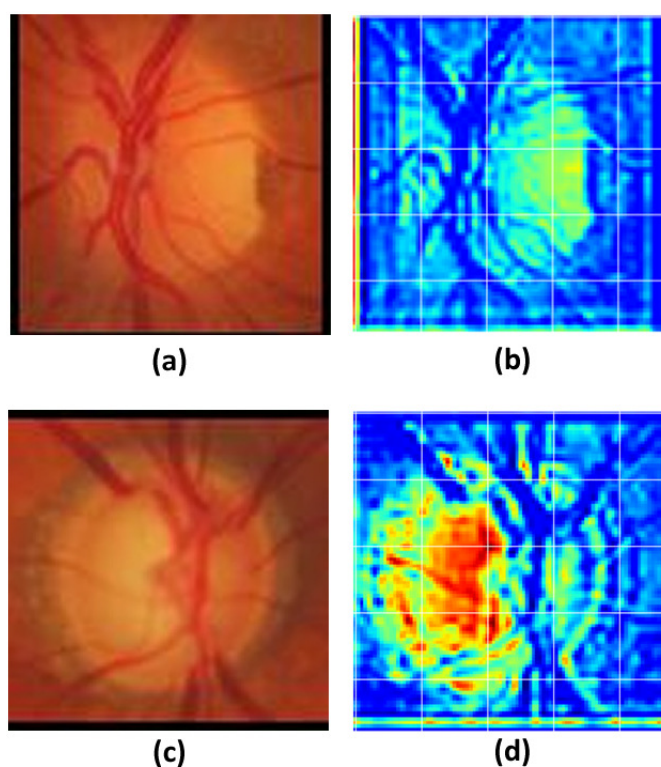
Após o treinamento, os resultados foram expostos na Tabela 7 e são importantes para demonstrar que, mesmo que uma CNN aponte resultados satisfatórios para classificação de uma determinado *dataset* A, não significa que a mesma CNN terá a mesma consistência dos resultados para o treinamento em outro *dataset* B. Ademais, fica notado que propor a construção de uma CNN para a tarefa de classificação a partir de um determinado tipo de dado específico, melhor será o resultado no treinamento em bases que contenham esse tipo de dado.

As CNNs possuem como premissa básica a extração de características de maneira não supervisionada. Tentar entender o que a rede otimiza como característica discriminatória

pode levar o entendimento sobre o diagnóstico do glaucoma e como a rede trabalha. Para tanto, a técnica *Gradient-weighted Class Activation Mapping* (Grad-CAM) proposta por Selvaraju et al. (2016) se propõe a visualizar as ativações da rede para uma imagem num mapa de calor para destacar as regiões de maior interesse da CNN.

A Figura 23 mostra um exemplo em que a CNN classificou corretamente as imagens, tanto para a classe normal quanto para a classe glaucoma. É possível perceber que, quando classificado normal (Figura 23a), a CNN não ativa nenhuma região de interesse. No caso em que há a presença do glaucoma (Figura 23c), regiões como a área interna do *cup* e as bordas do OD são destacadas mais fortemente, inclusive realçando a presença de escavação.

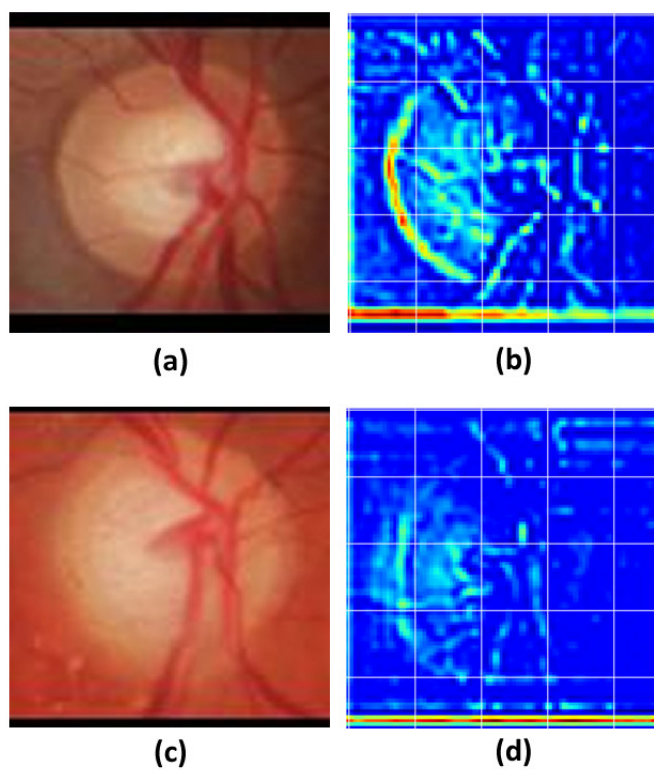
Figura 23 – Resultados corretamente classificados. a - Imagem sem presença do glaucoma, b - Mapa de ativação. c - Imagem com presença do glaucoma, d - Mapa de ativação.



Fonte: Autor

Já na Figura 24 estão exemplos em que a CNN classificou de forma errônea as imagens, tanto para a classe normal quanto para a classe glaucoma. No caso normal (Figura 24a), a CNN caracterizou principalmente as bordas do OD, comportamento esperado para o glaucoma. No caso em que há a presença do glaucoma (Figura 24c), nenhuma das regiões de interesse para o diagnóstico do glaucoma são destacadas mais fortemente.

Figura 24 – Resultados erroneamente classificados. a - Imagem sem presença do glaucoma, b - Mapa de ativação. c - Imagem com presença do glaucoma, d - Mapa de ativação.



Fonte: Autor

5.1 Comparação com outros Trabalhos

A Tabela 8 apresenta trabalhos que focam no diagnóstico do glaucoma como problemática central. Serão comparadas as técnicas utilizadas em cada trabalho, bem como a sensibilidade, especificidade, acurácia e o *score* AUC.

A comparação com os trabalhos relacionados mostrou-se uma tarefa difícil, uma vez que as metodologias, *datasets* e quantidade de amostras, eram bastante diferentes uma das outras. Porém é possível chegar a algumas conclusões.

Os trabalhos de Raghavendra et al. (2018) e Abbas (2017) apresentaram resultados de acurácia (ACU) e especificidade (ESP) acima do método aqui proposto. Porém, a base utilizada é diferente, além da amostra de testes ser bem superior, com uma quantidade de imagens acima de mil. Ambos os trabalhos utilizaram uma CNN para classificação das imagens de fundo de olho.

Nirmala, Venkateswaran e Kumar (2016), Al-Bander et al. (2017), Cerentini et al. (2017) utilizaram em seus trabalhos o *dataset* RIM-ONE, no entanto, apenas Al-Bander et al. (2017) obteve um melhor resultado, em sua metodologia, com a versão 2 da RIM-ONE

e apresenta resultado inferior, para acurácia (ACU), ao apresentado por esta metodologia, mostrando que não há necessidade de segmentação do OD. No trabalho de Cerentini et al. (2017), para o *dataset* RIM-ONE-r2, o resultado para acurácia foi de 86,20%, também, inferior.

Salam et al. (2015) apresentaram sensibilidade (SEN) máxima, alcançando 100%. Seu trabalho destaca-se, principalmente, pelo fato de utilizar em sua metodologia um *dataset* com poucas imagens, no entanto seu método não utiliza uma CNN para classificação, e sim, de uma combinação das técnicas de LBP com SVM.

Tabela 8 – Comparação dos resultados obtidos com o método proposto e os trabalhos relacionados ao diagnóstico do glaucoma com uso de imagens de fundo de olho.

Autor	Dataset (Amostra)	SEN (%)	ESP (%)	ACU (%)	AUC
Acharya et al. (2015)	Privado (510)	89,75	96,20	93,10	-
Salam et al. (2015)	Privado (50)	100,00	88,00	92,00	-
Nirmala, Venkateswaran e Kumar (2016)	RIM-ONE-r3 (169)	87,00	89,00	88,00	-
Kawde e Bairagi (2016)	DRIVE (100)	-	-	95,29	-
Kim, Cho e Oh (2017)	Privado (499)	98,30	97,50	98,00	0,979
Chen et al. (2015)	SCES (1676)	-	-	-	0,887
Choi et al. (2017)	STARE (20)	-	-	72,80	-
Abbas (2017)	DRIONS-DB e outros (1200)	84,50	98,01	99,00	-
Al-Bander et al. (2017)	RIM-ONE-r2 (455)	85,00	90,80	88,20	-
Cerentini et al. (2017)	RIM-ONE-r1 (158)	-	-	94,20	-
Christopher et al. (2018)	Privado (14.822)	84,00	83,00	-	0,910
Raghavendra et al. (2018)	Privado (1.426)	98,00	98,30	98,13	-
Método proposto	RIM-ONE-r2 (455)	94,87	98,00	96,63	-

6 Conclusão

De acordo OMS, anualmente são notificados aproximadamente 2,4 milhões de novos casos de glaucoma. Esses números são somando às 60 milhões de pessoas que já possuem a patologia detectada em todo o mundo. No Brasil, a doença chega a atingir 1 milhão de pessoas acima dos 40 anos e o risco triplica aos 70 anos de idade. Diante desses número, prova-se a importância de uma consulta rotineira ao oftalmologista, devido a criticidade da doença, por ser irreversível.

As técnicas propostas por sistemas CADx, como é o caso da metodologia proposta nesta dissertação, mostra-se como uma alternativa e opinião complementar ao trabalho do profissional de saúde, pois, além de serem não-invasivas, por utilizarem apenas das imagens do fundo do olho do paciente, são automatizadas, reduzindo o trabalho manual.

Este trabalho apresentou uma abordagem para o diagnóstico do glaucoma utilizando uma abordagem de classificação de imagens de fundo de olho usando uma arquitetura CNN desenvolvida por um AG. A CNN evoluída foi treinada com o *dataset* RIM-ONE-r2. Para as últimas camadas que estão relacionadas à tarefa de classificação, foi utilizada uma rede neural tradicional MLP.

Os resultados obtidos comprovaram a eficácia da abordagem desenvolvida, onde a arquitetura gerada, juntamente com os parâmetros selecionados a partir de técnicas neuroevolutivas, obtidas a partir do *dataset* de imagens, foi capaz de construir uma CNN com 22 camadas e atingir valores para acurácia de 96,63%, sensibilidade de 94,87%, especificidade de 98,00%, precisão de 97,37% e *f-score* de 96,10%.

Os resultado apresentados para o diagnóstico do glaucoma mostraram-se bastantes promissores por conta de terem apresentado valores altos e consistentes, no entanto, pode-se alcançar valores maiores, desde que algumas técnicas, já utilizadas previamente na literatura, sejam utilizadas, como é o caso do aumento da quantidade de imagens disponibilizadas à metodologia. Dessa forma a CNN teria mais amostrar para poder aprender melhor os detalhes presentes nas imagens. O *dataset* RIM-ONE-r2 possui apenas 455 imagens para análise, o que é considerado um número mediano quando relacionado à tarefa de classificação de imagens realizadas por uma CNN.

6.1 Trabalhos Futuros

Embora os resultados apresentados para o diagnóstico do glaucoma em imagens de fundo de olho tenham se mostrado satisfatórios, algumas melhorias podem ser realizadas visando incrementar sua eficiência. Abaixo são listadas algumas dessas melhorias:

- Realizar a execução da metodologia proposta em outros *datasets* disponíveis *online* e testar resultados de combinações destes diferentes *datasets*;
- Testar um AG que seja possível o uso da técnica de Controle de Parâmetros (CHEBBI; CHAOUACHI, 2015) para seleção de hiperparâmetros ideias do AG em tempo de execução;
- Utilizar a marcação do OD distribuída no *dataset* RIM-ONE-r2 para segmentar apenas o OD e testar a metodologia com essas imagens;
- Testar outros valores de domínio para parâmetros do espaço de busca do AOP, como: tamanho da população, taxa de mutação, taxa de cruzamento, gerações, função de *fitness*, método de seleção dos melhores indivíduos;
- Analisar outros algoritmos de otimização para seleção da melhor CNN, tais como: Colônia de Formigas, Colônia de Abelhas Artificial, Algoritmo Vaga-lume, Algoritmo *Cuckoo Search* e Enxame de Partículas;
- Realizar a aplicação da técnica de *augmentation* das imagens do *dataset* com o objetivo de obter uma maior variedade das imagens, visto que a quantidade de imagens disponibilizadas pela base é limitada a 455 imagens;

6.2 Produções Científicas

A Tabela 9 lista os artigos aceitos, produtos da metodologia proposta, no ano de 2018, com o qualis avaliado na área da ciência da computação. Os trabalhos apresentados a seguir foram produzidos como autor principal.

Tabela 9 – Artigos aceitos em relação tema do diagnóstico do glaucoma com a utilização de imagens de fundo de olho.

Título	Congresso	Qualis
Glaucoma Diagnosis over Eye Fundus Image through Deep Features	25º IWSSIP	B1
Evolving Convolutional Neural Networks for Glaucoma Diagnosis	18º SBCAS	B4

Referências

- ABBAS, Q. Glaucoma-Deep: Detection of glaucoma eye disease on retinal fundus images using deep learning. *International Journal Of Advanced Computer Science And Applications*, Science & Information Sai Organization Ltd 19 Bolling Rd, Bradford, West Yorkshire, 00000, England, v. 8, n. 6, p. 41–45, 2017. Citado 5 vezes nas páginas 18, 27, 30, 67 e 68.
- ABDULLAH, M.; FRAZ, M. M.; BARMAN, S. A. Localization and segmentation of optic disc in retinal images using circular hough transform and grow-cut algorithm. *PeerJ*, v. 4, p. e2003, maio 2016. ISSN 2167-8359. Citado na página 19.
- ABUIZIAH, I.; SHAKARNEH, N. A review of genetic algorithm optimization: Operations and applications to water pipeline systems. *International Journal of Mathematical, Computational, Physical, Electrical and Computer Engineering*, World Academy of Science, Engineering and Technology, v. 7, n. 12, p. 1782 – 1788, 2013. ISSN eISSN:1307-6892. Citado 2 vezes nas páginas 36 e 37.
- ACHARYA, U. R.; NG, E.; EUGENE, L. W. J.; NORONHA, K. P.; MIN, L. C.; NAYAK, K. P.; BHANDARY, S. V. Decision support system for the glaucoma using gabor transformation. *Biomedical Signal Processing and Control*, v. 15, n. Supplement C, p. 18 – 26, 2015. ISSN 1746-8094. Citado 3 vezes nas páginas 24, 30 e 68.
- AL-BANDER, B.; AL-NUAIMY, W.; AL-TAEE, M. A.; ZHENG, Y. Automated glaucoma diagnosis using deep learning approach. In: *2017 14th International Multi-Conference on Systems, Signals Devices (SSD)*. Marrakech, Morocco: IEEE, 2017. p. 207–210. ISSN 2474-0446. Citado 4 vezes nas páginas 27, 30, 67 e 68.
- ANTONIO, J.; GUERRERO, S.; SUÁREZ, L. L.; GUDWIN, R. Análise da importância de parâmetros em um algoritmo genético por meio de sua aplicação no aprendizado de uma rede neural. 01 1999. Citado na página 41.
- ARAÚJO, J. D. L.; PAIVA, A. C. de; ALMEIDA, J. D. S. de; NETO, O. P. S.; SOUSA, J. A. de; SILVA, A. C.; JÚNIOR, G. B. Diagnóstico de glaucoma em imagens de fundo de olho utilizando os Índices de diversidade de shannon e mcintosh. *XXXVII Congresso da Sociedade Brasileira de Computação – 17º WIM - Workshop de Informática Médica*, p. 1873–1882, 2017. Citado na página 19.
- BERGSTRA, J. *Hyperopt: Distributed asynchronous hyperparameter optimization in Python*. 2013. <<http://jaberg.github.com/hyperopt>>. [Disponível; acessado em 08-Janeiro-2019]. Citado na página 53.
- BERGSTRA, J.; BARDENET, R.; BENGIO, Y.; KÉGL, B. Algorithms for hyperparameter optimization. In: *Proceedings of the 24th International Conference on Neural Information Processing Systems*. USA: Curran Associates Inc., 2011, (NIPS'11). p. 2546–2554. ISBN 978-1-61839-599-3. Citado 2 vezes nas páginas 45 e 53.
- BERGSTRA, J.; BENGIO, Y. Random search for hyper-parameter optimization. *The Journal of Machine Learning Research*, JMLR.org, v. 13, p. 281–305, fev. 2012. ISSN 1532-4435. Citado 3 vezes nas páginas 43, 44 e 53.

- BOURLARD, H.; WELLEKENS, C. Links between markov models and multilayer perceptrons. In: *NIPS*. [S.l.: s.n.], 1988. Citado na página 56.
- BRAIN, G. *Tensorflow*. 2015. <<https://www.tensorflow.org/?hl=pt-br>>. [Disponível; acessado em 12-Janeiro-2019]. Citado na página 54.
- BRIDLE, J. S. Training stochastic model recognition algorithms as networks can lead to maximum mutual information estimation of parameters. In: TOURETZKY, D. S. (Ed.). *NIPS*. [S.l.]: Morgan Kaufmann, 1989. p. 211–217. ISBN 1-55860-100-7. Citado na página 48.
- CASSIMIRO, J. C. *Investigação dos Efeitos do Desbalanceamento de Classes na Aprendizagem da Regulação de Planos de Saúde*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Piauí – UFPI, Piauí-Brazil, 9 2016. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação. Citado na página 59.
- CERENTINI, A.; WELFER, D.; D'ORNELLAS, M. C.; HAYGERT, C. J. P.; DOTTO, G. N. Automatic identification of glaucoma using deep learning methods. *MEDINFO 2017: Precision Healthcare through Informatics*, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil, v. 245, p. 318 – 321, 2017. Citado 4 vezes nas páginas 27, 30, 67 e 68.
- CHEBBI, O.; CHAOUACHI, J. Effective parameter tuning for genetic algorithm to solve a real world transportation problem. In: *20th International Conference on Methods and Models in Automation and Robotics, MMAR 2015, Międzyzdroje, Poland, August 24-27, 2015*. Międzyzdroje, Poland: IEEE, 2015. p. 370–375. Citado 3 vezes nas páginas 41, 42 e 70.
- CHEN, X.; XU, Y.; WONG, D. W. K.; WONG, T. Y.; LIU, J. Glaucoma detection based on deep convolutional neural network. In: *2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. Milan, Italy: IEEE, 2015. p. 715–718. ISSN 1094-687X. Citado 7 vezes nas páginas 17, 18, 26, 30, 34, 49 e 68.
- CHOI, J. Y.; YOO, T. K.; SEO, J. G.; KWAK, J.; UM, T. T.; RIM, T. H. Multi-categorical deep learning neural network to classify retinal images: A pilot study employing small database. *PLOS ONE*, Public Library of Science, v. 12, n. 11, p. 1–16, 11 2017. Citado 4 vezes nas páginas 27, 30, 45 e 68.
- CHOLLET, F. *Keras*. 2015. <<https://github.com/fchollet/keras>>. [Disponível; acessado em 15-Março-2017]. Citado 2 vezes nas páginas 53 e 55.
- CHRISTOPHER, M. A.; BELGHITH, A.; BOWD, C.; PROUDFOOT, J. A.; GOLDBAUM, M. H.; WEINREB, R. N.; GIRKIN, C. A.; LIEBMANN, J. M.; ZANGWILL, L. M. Performance of deep learning architectures and transfer learning for detecting glaucomatous optic neuropathy in fundus photographs. In: *Scientific Reports*. [S.l.]: Springer, 2018. Citado 3 vezes nas páginas 28, 30 e 68.
- CMSATISLOH. *Entendendo a visão – a retina*. 2018. <<http://www.cmsatisloh.com.br/entendendo-a-visao-a-retina/>>. [Disponível; acessado em 07-Julho-2018]. Citado na página 31.
- DAVID, E.; GREENTAL, I. Genetic algorithms for evolving deep neural networks. *Computing Research Repository (CoRR)*, abs/1711.07655, 2017. Disponível em: <<http://arxiv.org/abs/1711.07655>>. Citado 2 vezes nas páginas 20 e 29.

- DEWANCKER, I.; MCCOURT, M.; CLARK, S. *Bayesian Optimization Primer*. 2015. <https://app.sigopt.com/static/pdf/SigOpt_Bayesian_Optimization_Primer.pdf>. [Disponível; acessado em 10-Janeiro-2019]. Citado na página 44.
- FONG, S.; DEB, S.; YANG, X.-S. How meta-heuristic algorithms contribute to deep learning in the hype of big data analytics. *ICACNI 2016: 4th International Conference on Advanced Computing, Networking and Informatics*, Odisha, India, p. 22–24, 07 2016. Citado na página 49.
- FUMERO, F.; ALAYON, S.; SANCHEZ, J. L.; SIGUT, J.; GONZALEZ-HERNANDEZ, M. RIM-ONE: An open retinal image database for optic nerve evaluation. In: *2011 24th International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS)*. Bristol, UK: IEEE, 2011. p. 1–6. ISSN 1063-7125. Citado na página 52.
- GOLDBAUM, M. H.; KATZ, N. P.; NELSON, M. R.; HAFF, L. R. The discrimination of similarly colored objects in computer images of the ocular fundus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, v. 31, n. 4, p. 617, 1990. Citado na página 27.
- GUEDES, R. A. P.; GUEDES, V. M. P.; GOMES, C. E. d. M.; CHAOUBAH, A. Custo-utilidade do tratamento do glaucoma primário de ângulo aberto no Brasil. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, scielo, v. 75, p. 7 – 13, 02 2016. ISSN 0034-7280. Citado na página 20.
- HELENE, O.; HELENE, A. F. Alguns aspectos da óptica do olho humano. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, scielo, v. 33, p. 1 – 8, 09 2011. ISSN 1806-1117. Citado na página 32.
- HOLLAND, J. H. *Adaptation in Natural and Artificial Systems: An Introductory Analysis with Applications to Biology, Control and Artificial Intelligence*. Ann Arbor, MI: University of Michigan Press, 1975. Citado na página 36.
- HUANG, Z.; PAN, Z.; LEI, B. Transfer learning with deep convolutional neural network for SAR target classification with limited labeled data. *Remote Sensing*, v. 9, n. 9, 2017. ISSN 2072-4292. Citado na página 65.
- HUBEL, D.; WIESEL, T. Receptive fields, binocular interaction, and functional architecture in the cat's visual cortex. *Journal of Physiology*, v. 160, p. 106–154, 1962. Citado na página 46.
- HUBEL, D. H.; WIESEL, T. N. Receptive fields of single neurons in the cat's striate cortex. *Journal of Physiology*, v. 148, p. 574–591, 1959. Citado na página 46.
- HULTQUIST, C.; CHEN, G.; ZHAO, K. A comparison of gaussian process regression, random forests and support vector regression for burn severity assessment in diseased forests. *Remote Sensing Letters*, v. 5, 08 2014. Citado na página 45.
- IOFFE, S.; SZEGEDY, C. Batch normalization: Accelerating deep network training by reducing internal covariate shift. In: . [S.l.: s.n.], 2015. p. 448–456. Citado na página 55.
- KAWDE, M. M.; BAIRAGI, V. K. Early detection of glaucoma disease using image processing. *Indian Journal of Science and Technology*, v. 9, n. 30, 2016. ISSN 0974 -5645. Citado 3 vezes nas páginas 25, 30 e 68.

- KHALIL, T.; KHALID, S.; SYED, A. M. Review of machine learning techniques for glaucoma detection and prediction. In: *2014 Science and Information Conference*. London, UK: IEEE, 2014. p. 438–442. Citado na página 23.
- KIM, S. J.; CHO, K. J.; OH, S. Development of machine learning models for diagnosis of glaucoma. *PLOS ONE*, Public Library of Science, v. 12, n. 5, p. 1–16, 05 2017. Citado 4 vezes nas páginas 25, 30, 58 e 68.
- KINGMA, D. P.; BA, J. Adam: A method for stochastic optimization. *Computing Research Repository (CoRR)*, abs/1412.6980, 2014. Citado na página 56.
- KUMAR, M.; HUSIAN, M.; UPRETI, N.; GUPTA, D. Genetic algorithm: Review and application. v. 2, 01 2010. Citado na página 39.
- KUMMET, C. *Statistical modeling to improve the detection of glaucoma progression*. Tese (Doutorado) — University of Iowa, Iowa City, Iowa, 12 2013. Doctor of Philosophy. Citado 2 vezes nas páginas 33 e 34.
- LAVALLE, S. M.; BRANICKY, M. S.; LINDEMANN, S. R. On the relationship between classical grid search and probabilistic roadmaps. *The International Journal of Robotics Research*, v. 23, n. 7-8, p. 673–692, 2004. Citado na página 42.
- LECUN, Y.; BOTTOU, L.; BENGIO, Y.; HAFFNER, P. Gradient-based learning applied to document recognition. *Paper presented at the meeting of the Proceedings of the IEEE*, v. 86, n. 11, p. 2278–2324, 1998. Citado 5 vezes nas páginas 45, 47, 48, 49 e 50.
- LECUN, Y.; KAVUKCUOGLU, K.; FARABET, C. Convolutional networks and applications in vision. In: *ISCAS 2010 - 2010 IEEE International Symposium on Circuits and Systems: Nano-Bio Circuit Fabrics and Systems*. Paris, France: IEEE, 2010. p. 253–256. Citado na página 47.
- LIU, X.; DU, L.; LI, N. The effects of bevacizumab in augmenting trabeculectomy for glaucoma. *MD*, v. 95, n. 15, 2016. Citado na página 23.
- LONDRINA, C. de O. *Centro de Olhos Londrina*. 2019. <<http://www.centrodeolhoslondrina.com.br/glaucoma.asp>>. [Disponível; acessado em 20-Janeiro-2019]. Citado na página 33.
- MARY, M. C. V. S.; RAJSINGH, E. B.; NAIK, G. R. Retinal fundus image analysis for diagnosis of glaucoma: A comprehensive survey. *IEEE Access*, v. 4, p. 4327–4354, 2016. Citado 3 vezes nas páginas 34, 35 e 36.
- MIKKULAINEN, R.; LIANG, J. Z.; MEYERSON, E.; RAWAL, A.; FINK, D.; FRANCON, O.; RAJU, B.; SHAHRZAD, H.; NAVRUZIAN, A.; DUFFY, N.; HODJAT, B. Evolving deep neural networks. *Computing Research Repository (CoRR)*, abs/1703.00548, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 19 e 20.
- MONTREAL, M. U. of. *Theano*. 2017. <<http://deeplearning.net/software/theano/>>. [Disponível; acessado em 12-Janeiro-2019]. Citado na página 55.
- MUKHOPADHYAY, D. M.; BALITANAS, M. O.; A., A. F.; JEON, S.-H.; ; BHATTACHARYYA, D. Genetic algorithm: A tutorial review. *International Journal of Grid and Distributed Computing*, v. 2, n. 3, p. 25–32, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 37 e 61.

- NAYAK, J.; U., R. A.; BHAT, P. S.; SHETTY, N.; LIM, T.-C. Automated diagnosis of glaucoma using digital fundus images. *Journal of Medical Systems*, v. 33, n. 5, p. 337, Aug 2008. ISSN 1573-689X. Citado na página 17.
- NIRMALA, K.; VENKATESWARAN, N.; KUMAR, C. V. Kernel SVM classifier for detection of glaucoma using LBP based fractal features. *Asian Journal of Information Technology*, Tamil Nadur, India, v. 15, p. 2702–2708, 2016. Citado 4 vezes nas páginas 25, 30, 67 e 68.
- NÄTTINEN, J. *Effects of Preserved and Preservative-Free Glaucoma Drugs on Proteomic Expression Levels in Corneal and Conjunctival Epithelial Cells in vitro*. Dissertação (Mestrado) — University of Tampere, Tampere, Finland, 8 2015. Institute of Biosciences and Medical Technology (BioMediTech). Citado 2 vezes nas páginas 32 e 33.
- PASSOS, E. C.; ANDRADE-NETO, A. V.; LEMAIRE, T. Comportamento Ótico do olho humano e suas ametropias. *Caderno de física da uefs 06 (01 e 02)*, v. 2008, p. 7–18, 2008. Citado 2 vezes nas páginas 31 e 32.
- PINEL, F.; DANOY, G.; BOUVRY, P. Evolutionary algorithm parameter tuning with sensitivity analysis. In: *Security and Intelligent Information Systems*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012. p. 204–216. ISBN 978-3-642-25261-7. Citado na página 41.
- PLAUT, D. C.; NOWLAN, S. J.; HINTON, G. E. *Experiments on learning back propagation*. Pittsburgh, PA, 1986. Citado na página 55.
- POWERS, D. M. W. Evaluation: From precision, recall and f-measure to roc., informedness, markedness & correlation. *Journal of Machine Learning Technologies*, v. 2, n. 1, p. 37–63, 2007. Citado 2 vezes nas páginas 59 e 60.
- PUMPERLA, M. *Hyperas*. 2018. <<http://maxpumperla.com/hyperas/>>. [Disponível; acessado em 12-Janeiro-2019]. Citado na página 53.
- RAGHAVENDRA, U.; FUJITA, H.; BHANDARY, S.; GUDIGAR, A.; TAN, J.; ACHARYA, U. Deep convolution neural network for accurate diagnosis of glaucoma using digital fundus images. *Information Sciences*, Elsevier Inc., v. 441, p. 41–49, 5 2018. ISSN 0020-0255. Citado 4 vezes nas páginas 28, 30, 67 e 68.
- RAWAT, W.; WANG, Z. Deep convolutional neural networks for image classification: A comprehensive review. *Neural Computation*, v. 29, n. 9, p. 2352–2449, 2017. PMID: 28599112. Citado 5 vezes nas páginas 46, 47, 48, 49 e 50.
- RERE, L. M. R.; FANANY, M. I.; ARYMURTHY, A. M. *Metaheuristic Algorithms for Convolution Neural Network*. 2016. Citado 2 vezes nas páginas 29 e 49.
- RESEARCH, M. *CNTK*. 2016. <<https://www.microsoft.com/en-us/cognitive-toolkit/>>. [Disponível; acessado em 12-Janiero-2019]. Citado na página 54.
- ROMAGUERA, L. V. *Segmentação do miocárdio em imagens de MRI cardíaca utilizando redes neurais convolutivas*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Manaus, 2017. Mestrado em Engenharia Elétrica. Citado na página 49.
- ROSSUM, G. van. *Python*. 1991. <<https://www.python.org/>>. [Disponível; acessado em 08-Janeiro-2019]. Citado na página 53.

- RUENGGITPINYO, W.; VEJJANUGRAHA, P.; KONGPRAWECHNON, W.; KONDO, T.; BUNNUN, P.; KANEKO, H. An automatic glaucoma screening algorithm using cup-to-disc ratio and ISNT rule with support vector machine. In: *IECON 2015 - 41st Annual Conference of the IEEE Industrial Electronics Society*. Yokohama: IEEE, 2015. p. 000517–000521. Citado 3 vezes nas páginas 18, 34 e 35.
- SALAM, A. A.; AKRAM, M. U.; WAZIR, K.; ANWAR, S. M.; MAJID, M. Autonomous glaucoma detection from fundus image using cup to disc ratio and hybrid features. In: *2015 IEEE International Symposium on Signal Processing and Information Technology (ISSPIT)*. Abu Dhabi, United Arab Emirates: IEEE, 2015. v. 00, p. 370–374. Citado 3 vezes nas páginas 24, 30 e 68.
- SELVARAJU, R. R.; DAS, A.; VEDANTAM, R.; COGSWELL, M.; PARIKH, D.; BATRA, D. Grad-CAM: Visual explanations from deep networks via gradient-based localization. *Computing Research Repository (CoRR)*, abs/1610.02391, 2016. Citado na página 66.
- SEVASTOPOLSKY, A. Optic disc and cup segmentation methods for glaucoma detection with modification of u-net convolutional neural network. *Pattern Recognition and Image Analysis*, v. 27, n. 3, p. 618–624, 2017. ISSN 1555-6212. Citado na página 19.
- SILVA, G. L. F. da. *Diagnóstico de nódulos pulmonares em imagens de tomografia computadorizada usando redes neurais convolucionais evolutivas*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do Maranhão - UFMA, São Luís, 2017. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Computação. Citado 3 vezes nas páginas 20, 39 e 56.
- SIMONYAN, K.; ZISSERMAN, A. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. *Computing Research Repository (CoRR)*, abs/1409.1556, 2014. Citado na página 65.
- SIVANANDAM, S. N.; DEEPA, S. N. *Introduction to Genetic Algorithms*. 1st. ed. TN, India: Springer Publishing Company, Incorporated, 2007. ISBN 354073189X, 9783540731894. Citado na página 39.
- SIVASWAMY, J.; KRISHNADAS, S.; JOSHI, G.; JAIN, M.; TABISH, A. U. S. Drishti-GS: Retinal image dataset for optic nerve head (ONH) segmentation. p. 53–56, 04 2014. Citado na página 27.
- SNG, C. C.; FOO, L.-L.; CHENG, C.-Y.; ALLEN, J. C.; HE, M.; KRISHNASWAMY, G.; NONGPIUR, M. E.; FRIEDMAN, D. S.; WONG, T. Y.; AUNG, T. Determinants of anterior chamber depth: The singapore chinese eye study. *Ophthalmology*, v. 119, n. 6, p. 1143 – 1150, 2012. ISSN 0161-6420. Citado na página 26.
- SNOEK, J.; LAROCHELLE, H.; ADAMS, R. P. Practical bayesian optimization of machine learning algorithms. In: *Proceedings of the 25th International Conference on Neural Information Processing Systems - Volume 2*. USA: Curran Associates Inc., 2012, (NIPS'12). p. 2951–2959. Citado 2 vezes nas páginas 42 e 44.
- SOUSA, J. A. de; PAIVA, A. C. de; ALMEIDA, J. D. Sousa de; SILVA, A. C.; JUNIOR, G. B.; GATTASS, M. Texture based on geostatistic for glaucoma diagnosis from fundus eye image. *Multimedia Tools and Applications*, v. 76, n. 18, p. 19173–19190, Sep 2017. ISSN 1573-7721. Citado 2 vezes nas páginas 17 e 19.

- SOUZA, V. M. A. de; SILVA, D. F.; GARCIA, P. R. P.; BATISTA, G. E. de A. P. A. Avaliação de classificadores para o reconhecimento automático de insetos. In: *Anais do Encontro Nacional de Inteligência Artificial e Computacional*. São Paulo, Brasil: [s.n.], 2013. Citado 2 vezes nas páginas 42 e 43.
- SPAETH, G. L.; HWANG, S.; GOMES, M. Disc damage as a prognostic and therapeutic consideration in the management of patients with glaucoma. In: GRAMER, E.; GREHN, F. (Ed.). *Pathogenesis and Risk Factors of Glaucoma*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1999. p. 135–144. ISBN 978-3-642-60203-0. Citado na página 20.
- SRIVASTAVA, N.; HINTON, G.; KRIZHEVSKY, A.; SUTSKEVER, I.; SALAKHUTDINOV, R. Dropout: A simple way to prevent neural networks from overfitting. *The Journal of Machine Learning Research*, v. 15, n. 1, p. 1929–1958, 2014. ISSN 1532-4435. Citado na página 55.
- STANLEY, K. O.; MIIKKULAINEN, R. Evolving neural networks through augmenting topologies. *Evol. Comput.*, MIT Press, Cambridge, MA, USA, v. 10, n. 2, p. 99–127, jun. 2002. ISSN 1063-6560. Citado 2 vezes nas páginas 40 e 41.
- SUN, Y.; XUE, B.; ZHANG, M. Evolving deep convolutional neural networks for image classification. *Computing Research Repository (CoRR)*, abs/1710.10741, 2017. Citado na página 29.
- TURGUT, B. Pearls for correct assessment of optic disc at glaucoma diagnosis. *US Ophthalmic Review*, v. 10, p. 104–110, 11 2017. Citado na página 18.
- VEDALDI, A.; LENC, K. MatConvNet - Convolutional Neural Networks for MATLAB. *Computing Research Repository (CoRR)*, abs/1412.4564, 2014. Citado na página 27.
- WEINREB, R. N.; KHAW, P. T. Primary open-angle glaucoma. *The Lancet*, v. 363, n. 9422, p. 1711 – 1720, 2004. ISSN 0140-6736. Citado na página 32.
- WEST, S.; SOMMER, A. Prevention of blindness and priorities for the future. *Bulletin of the World Health Organization: the International Journal of Public Health 2001*, v. 79, n. 3, p. 244–248, 09 2001. Citado na página 20.
- WHARDANA, A.; SUCIATI, N. A simple method for optic disk segmentation from retinal fundus image. *International Journal of Image, Graphics and Signal Processing*, v. 6, p. 36–42, 10 2014. Citado na página 19.
- XIE, L.; YUILLE, A. L. Genetic CNN. *Computing Research Repository (CoRR)*, abs/1703.01513, 2017. Citado 3 vezes nas páginas 29, 36 e 58.
- XU, B.; WANG, N.; CHEN, T.; LI, M. Empirical evaluation of rectified activations in convolutional network. *Computing Research Repository (CoRR)*, abs/1505.00853, 2015. Citado na página 55.
- YADAV, S. L.; SOHA, A. Comparative study of different selection techniques in genetic algorithm. *International Journal of Engineering, Science and Mathematics*, v. 6, n. 3, 2017. ISSN 2320-0294. Citado na página 57.

ZHANG, Z.; YIN, F. S.; LIU, J.; WONG, W. K.; TAN, N. M.; LEE, B. H.; CHENG, J.; WONG, T. Y. ORIGA-light: An online retinal fundus image database for glaucoma analysis and research. In: *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology*. Buenos Aires, Argentina: IEEE, 2010. p. 3065–3068. ISSN 1094-687X. Citado na página 26.

ZHENG, L.; ZHAO, Y.; WANG, S.; WANG, J.; TIAN, Q. Good practice in CNN feature transfer. *Computing Research Repository (CoRR)*, abs/1604.00133, 2016. Citado na página 52.

ZHINING, Y.; YUNMING, P. The genetic convolutional neural network model based on random sample. *International Journal of u- and e- Service, Science and Technology (IJUNESST)*, SERSC, v. 8, n. 11, p. 317–326, 2015. ISSN 2005-4246. Citado na página 36.

ZHU, W.; ZENG, N.; WANG, N. Sensitivity, specificity, accuracy, associated confidence interval and ROC analysis with practical SAS® implementations. *NorthEast SAS users group, health care and life sciences*, 01 2010. Citado 2 vezes nas páginas 59 e 60.