



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

ODHAD VĚKU ZE SNÍMKŮ SÍTNICE

AGE ESTIMATION FROM RETINAL IMAGES

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Vojtěch Kadlec

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

doc. Ing. Radim Kolář, Ph.D.

BRNO 2023

Bakalářská práce

bakalářský studijní program **Biomedicínská technika a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

Student: Vojtěch Kadlec

ID: 226802

Ročník: 3

Akademický rok: 2022/23

NÁZEV TÉMATU:

Odhad věku ze snímků sítnice

POKyny PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte literární rešerši metod zaměřenou na stanovení věku z obrazových dat. Především se zaměřte na využití barevných snímků sítnice. 2) Zpracujte a vhodně prezentujte informace o sadě dat dodané firmou Aireen (věkové rozložení, etnikum, pohlaví, onemocnění atd.). 3) Nastudujte a popište možné interference snímků a patologií. 4) Na základě předchozích bodů implementujte algoritmus na určení věku z obrazových dat sítnice. 5) Algoritmus optimalizujte, abyste dosáhli co nejlepších výsledků. 6) Proveďte kvantifikaci dosažených výsledků a ty následně diskutujte. Navrhněte možná rozšíření a vylepšení.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] Liu, C. et al. Biological Age Estimated from Retinal Imaging: A Novel Biomarker of Aging. Lecture Notes in Computer Science, vol. 11764, pp. 138-146, 2019.

[2] Zhu, Z. et al. Retinal age gap as a predictive biomarker for mortality risk. British Journal of Ophthalmology. doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-319807, 2022.

Termín zadání: 6.2.2023

Termín odevzdání: 29.5.2023

Vedoucí práce: doc. Ing. Radim Kolář, Ph.D.

doc. Ing. Jana Kolářová, Ph.D.
předseda rady studijního programu

UPOZORNĚNÍ:

Autor bakalářské práce nesmí při vytváření bakalářské práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

ABSTRAKT

Lidský věk je považován za důležitý biometrický údaj parametr, který bývá obtížné určit. Předchozí studie ukázaly, že některé nespecifické anatomické a fyziologické jevy jsou charakteristické pro proces stárnutí. Tato bakalářská práce se věnuje odhadu věku ze snímků sítnice. V první části se práce věnuje sítnici lidského oka jako takové včetně fyziologických a patologických změn v průběhu stárnutí. Dále jsou popsány principy neuronových sítí a principy klasifikace věku z obrazových dat. Praktická část se věnuje samotné implementaci algoritmu. Ten využívá konvoluční neuronovou síť založenou na architektuře ResNet-34 a algoritmu Consistent Rank Logits predikující věk jako ordinální proměnnou. Nejlepší model dosáhl průměrné absolutní chyby 3.42 roku, čímž překonal stávající modely odhadující věk ze snímků sítnice. Veškeré algoritmy jsou implementovány v programovacím jazyce Python s využitím knihovny Pytorch.

KLÍČOVÁ SLOVA

Hluboké učení, počítačové vidění, odhad věku, snímky sítnice

ABSTRACT

Human age is considered an important biometric parameter that is often difficult to determine. Previous studies have shown that the non-specific general anatomical and physiological characteristics seen on fundus images are all likely signs of ageing. This bachelor thesis focuses on age estimation from retinal images. The first part of the thesis deals with the retina of the human eye as such, including physiological and pathological changes during aging. Then the principles of neural networks and principles of age classification from image data are described. The practical part is devoted to the implementation of the algorithm itself. The convolutional neural network framework is based on the ResNet-34 architecture together with the Consistent Rank Logits algorithm estimating age as an ordinal variable. The best model achieved a mean absolute error of 3.42 years, outperforming existing models estimating age from retinal images. All algorithms are implemented in the Python programming language using the Pytorch library.

KEYWORDS

Deep learning, computer vision, age estimation, retinal images

KADLEC, Vojtěch. *Odhad věku ze snímků sítnice*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2023, 61 s. Bakalářská práce. Vedoucí práce: doc. Ing. Radim Kolář, Ph.D.

Prohlášení autora o původnosti díla

Jméno a příjmení autora: Vojtěch Kadlec
VUT ID autora: 226802
Typ práce: Bakalářská práce
Akademický rok: 2022/23
Téma závěrečné práce: Odhad věku ze snímků sítnice

Prohlašuji, že svou závěrečnou práci jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucí/ho závěrečné práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené závěrečné práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této závěrečné práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno

.....

podpis autora*

*Autor podepisuje pouze v tištěné verzi.

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucímu bakalářské práce panu doc. Ing. Radimovi Kolářovi, Ph.D. za odborné vedení, konzultace, podnětné rady a za profesionální i lidský přístup při zpracování mé bakalářské práce. Následně bych rád poděkoval společnosti Aireen a.s. za poskytnutí nezbytných dat pro tvorbu této práce a dále jmenovitě panu Mgr. Martinovi Slívovi za konzultace a podnětné rady. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat své rodině, která mě podporovala po celou dobu studia.

Obsah

Úvod	11
1 Stárnutí	12
1.1 Chronologický věk a biologický věk	12
2 Sítnice	14
2.1 Retinální změny v průběhu stárnutí	15
2.2 Retinální patologické změny	16
3 Umělé neuronové sítě	21
3.1 Perceptron	21
3.2 Učení neuronové sítě	22
4 Konvoluční neuronové sítě	26
4.1 Konvoluční vrstva	26
4.2 Pooling vrstva	27
4.3 Plně propojená vrstva	28
4.4 Dropout vrstva	28
5 Klasifikace věku	30
5.1 Klasifikace	30
5.2 Ranking metody	31
5.3 Retinální věková klasifikace	32
6 Implementace algoritmu	35
6.1 Dataset	35
6.2 Předzpracování snímků	38
6.3 Architektura neuronové sítě	40
6.4 Trénování a vyhodnocení	41
7 Výsledky	44
8 Diskuze	48
8.1 Dosažené výsledky	48
8.2 Možnosti navazující práce	51
Závěr	53
Literatura	54

Seznam obrázků

1.1	Křivka stárnutí	12
2.1	Snímek sítnice	14
2.2	Věkem podmíněná makulární degenerace	17
2.3	Diabetická retinopatie	18
2.4	Glaukom	19
3.1	Matematický model umělého neuronu	21
4.1	Architektura konvoluční neuronové sítě	26
4.2	Konvoluční vrstva	27
4.3	Max Pooling	28
4.4	Dropout vrstva	29
5.1	Mean-Variance Loss	31
5.2	Zvýraznění detailů v retinálním snímku	33
6.1	Kvalita retinálních snímků	35
6.2	Histogram rozložení věkových tříd	36
6.3	Histogram rozložení věkových tříd pro trénovací fázi modelu	37
6.4	Histogram rozložení věku pro danou věkovou skupinu	37
6.5	Kontrastem limitovaná adaptivní ekvalizace histogramu	38
6.6	Úprava snímku	39
6.7	Úprava kontrastu retinálního snímku	40
6.8	Residuální blok	40
6.9	Schéma postupu při klasifikaci	42
6.10	Šikmost rozložení	43
6.11	Špičatost rozložení	43
7.1	Chyba učení modelu	44
7.2	Predikce modelu	45
7.3	Retinální věkový rozdíl	46
7.4	Chybové rozložení predikovaného věku	47

Seznam tabulek

7.1	Tabulka dosažených výsledků metod s rozdílným způsobem předzpracování snímků	45
7.2	Tabulka dosažených hodnot koeficientu šikmosti a špičatosti pro testovací dataset	45
7.3	Tabulka dosažených hodnot koeficientu šikmosti a špičatosti u daných věkových skupin	46
8.1	Porovnání modelů a dosažených výsledků	48
8.2	Porovnání dosažených výsledků odhadu lidského věku pro rozdílné biologické tkáně	50
8.3	Tabulka dosažených výsledků normality rozložení pro testovací dataset na základě Testu D'Agostino K^2	51
8.4	Tabulka dosažených výsledků normality rozložení pro dané věkové skupin na základě Testu D'Agostino K^2	51

Úvod

Nástup hlubokého učení umožnil velký pokrok v oblasti medicíny. Je využíváno ke klasifikaci a segmentaci medicínských obrazů, k objevování nových léčiv nebo k odhalení genetických indispozic.

V poslední době dochází ke zkoumání biologického věku pro odhalení predispozice k předčasnému úmrtí. Bylo již vyvinuto několik metod, které se snaží tento fenomén určit. Mezi základní biomarkery patří stav metylace DNA, při které dochází k napojení metylové skupiny na pyrimidin cytosin a purin guanin. S pokrokem zobrazovacích metod dochází k odhadu věku také touto cestou ze snímků magnetické rezonance. [1, 2]

Oba principy však přináší značná negativa v podobě časové a finanční náročnosti, která by v budoucnu mohla eliminovat sítnice. Jedná se o jediný orgán lidského těla umožňující přímou a neinvazivní vizualizaci mikrovaskulární a nervové tkáně. Na základě předešlých výzkumů byla zjištěna podobnost anatomických a fyziologických vlastností s životně důležitými orgány a sítnice se začala označovat jako okno do mozku a srdce [3, 4]. Na sítnici se tak mohou projevovat známky neurodegenerativních a kardiovaskulárních onemocnění, což za předpokladu podoby s molekulární metabolickou a morfologickou změnou výše zmíněných orgánů může hrát důležitou roli pro predikci věku. [5, 6]

Tato práce se zabývá stanovením věku ze snímků sítnice za pomoci počítačového vidění. Začátek práce se věnuje stárnutí jako takovému, na které navazuje popis neuronových sítí, kde je popsán princip jejich učení. Popsané jsou také konvoluční neuronové sítě včetně jejich architektury.

Praktická část vychází z provedené rešerše se snahou navrhnout co nejlepší algoritmus na stanovení věku z retinálních snímků v jazyce Python. Věnuje se předzpracování dat včetně nově navržené metody předzpracování retinálních snímků a popisu implementované metody. Na závěr práce jsou získané výsledky detailně diskutovány.

Dílní výsledky bakalářské práce byly prezentovány a publikovány v rámci studentské konference EEICT 2023.

1 Stárnutí

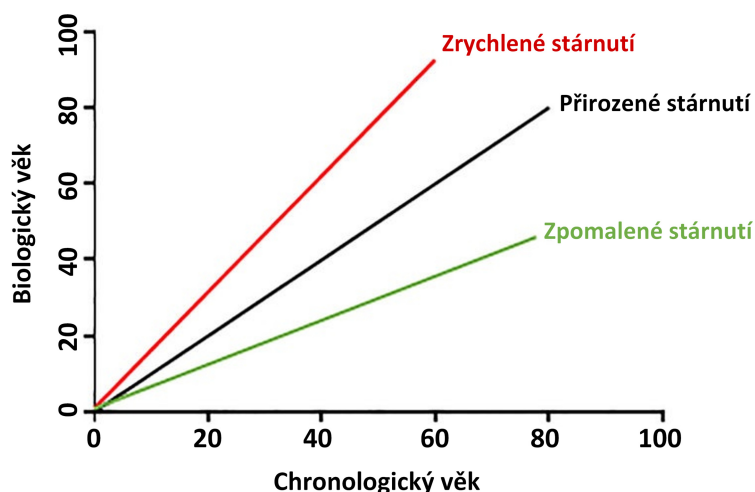
Stárnutí je přirozený a složitý proces charakterizovaný progresivním degenerativním úbytkem tělesných i duševních schopností, čímž dochází ke ztrátě funkcí organismu a ke konci života [7]. Jedná se o jeden z nejzávažnějších rizikových faktorů pro neinfekční nemoci jako jsou kardiovaskulární choroby, chronická respirační onemocnění nebo cukrovka.

Výzkum stále přichází s novými teoriemi procesu stárnutí, avšak žádný prozatím nedokázal vysvětlit mechanismy, jež se na stárnutí podílí. Neexistuje tedy přesná hranice mezi normálním biologickým stárnutím a stavem, kdy je tento mechanismus nepříznivě ohrožen.

1.1 Chronologický věk a biologický věk

Pro charakterizaci stárnutí se v dnešní době běžně užívají 2 termíny – chronologický a biologický věk.

Pojem chronologický věk slouží k vyjádření počtu let, po které je člověk naživu. Stárnutí však zpravidla probíhá u různých lidí odlišně. Šedesátiletý jedinec může vykazovat stejné fyzické výkony jako jedinec o několik let mladší, či naopak v porovnání se stejně starým jedincem může působit starší nebo mladší. Chronologický věk tak není vhodným ukazatelem stárnutí.



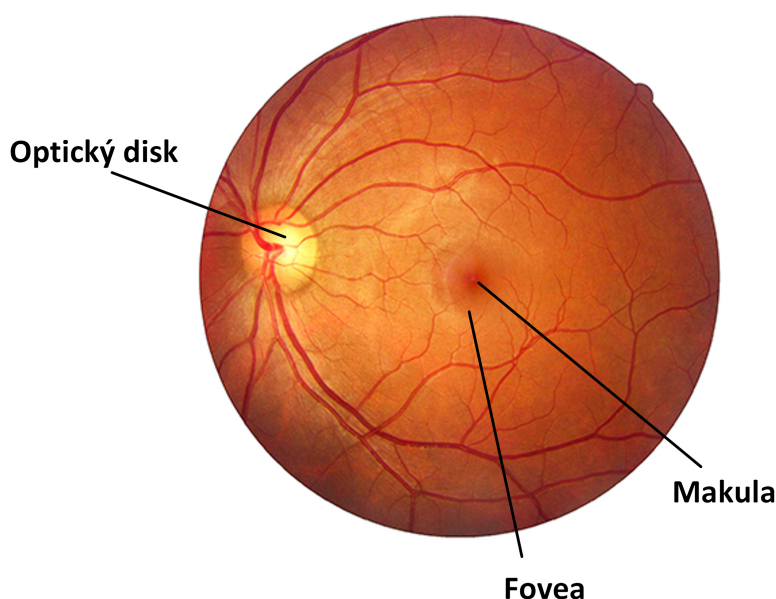
Obr. 1.1: Porovnání křivek chronologického a biologického stárnutí se zrychleným a zpomaleným průběhem. Upraveno z [8].

Z toho důvodu bylo v posledních dekádách zahájeno bádání po objevení markerů, které by nám lépe přiblížily mechanismy stárnutí z biologického hlediska. Pokrok v oblastech molekulární biologie, genetiky a zobrazovacích metodách umožnil vědcům vyvinout několik metod, které nám lépe umožnily porozumět stavu organismu v průběhu stárnutí a jež lze považovat za prediktory biologického věku.

2 Sítňice

Sítňice (lat. *retina*) patří mezi nejdůležitější části lidského oka. Pomocí fotoreceptorů zachycuje dopadající světlo a převádí ho na elektrický impuls, který je následně pomocí zrakového nervu přenesen do zrakové kůry mozku, kde je zpracován a rozpoznán. Jako každá složka lidského organismu i ona podléhá stárnutí, pro pochopení jeho mechanismus je nejdříve nutné porozumět její stavbě.

Sítňice představuje vnitřní vrstvu oční koule. Z fyziologického hlediska se dělí na 3 vrstvy. Vnější vrstva obsahuje těla fotoreceptorových buněk, vnitřní vrstva obsahuje zejména bipolární buňky a vrstva gangliových buněk obsahuje těla těchto buněk.



Obr. 2.1: Snímek zdravé sítnice. Upraveno z [9].

Fotoreceptorové buňky, jež nejsou na sítnici rovnoměrně, rozdělujeme na 2 typy – čípky a tyčinky. Čípky jako takové zajišťují člověku fotopické vidění, vnímání barev. Místo s jejich největší koncentrací a zároveň místo nejostřejšího vidění je makula (lat. *macula lutea*). Ve středu této části se pak nachází jamka *fovea centralis*, kterou prochází zorná osa oka. Tyčinky jsou naopak buňky přizpůsobené pro vnímání monochromatického záření a umožňují člověku vidět ve tmě. Pro funkčnost fotoreceptorů je nezbytný sítnicový pigmentový epitel (RPE), který se stará o přísun živin a metabolitů. Právě změny RPE jsou běžným rysem stárnutí [10].

Místem, kde naopak jakékoliv fotoreceptorové buňky chybí a světlo tak nemůže být vnímáno, je slepá skvrna (lat. *discus nervi optici*). Dochází zde ke spojení jednotlivých nervových vláken gangliových buněk do optického nervu, který z této části vede do mozku.

2.1 Retinální změny v průběhu stárnutí

S rostoucím věkem dochází u buněk sítnice k fyziologickým procesům, které jsou v důsledku nulové buněčné obnovy náchylné ke změnám. Ty pozorujeme na RPE a Bruchově membráně.

Jednou ze základních projevujících se změn bývá úbytek neuronálních buněk fotoreceptorů. Ročně na sítnici odumírá přibližně 970 *tyčinek/mm²* [11]. V porovnání s buňkami čípků, které si drží přibližně stejný počet, jsou tak tyčinky mnohem více náchylné na stárnutí. V průběhu stárnutí se také snižuje počet nervových vláken a gangliových buněk ve fovee [12].

Mezi další charakteristické jevy patří vyšší hladina kyselého gliálního fibrilárního proteinu obsaženého v astrocytech, který je jedním ze základních intermediálních filamentů zdravých astrocytů. [13].

Typické jsou také projevy na intracelulární a extracelulární úrovni. Změny pozorujeme především u osob s pokročilým věkem, kdy dochází ke kalcifikaci, hromadění bazálních depozitů nebo akumulaci esterifikovaného cholesterolu, který způsobuje hydrofobicitu Bruchovy membrány a znemožňuje tak difuzi mezi RPE a cévami cévnatky. Snížená propustnost má za následek vznik drúz znamenajících nebezpečí pro sítnice v podobě možnosti vzniku trhlin Bruchovy membrány společně s tvorbou choroidálních neovaskularizací. [14, 15]

S RPE je spojena také další nežádoucí změna. Dochází zde k akumulaci proteinu stárnutí lipofuscinu, který je pravidelně vystavován světlu o vlnových délkách 400-700 *nm*, tedy ideálnímu prostředí pro tvorbu reaktivního kyslíku. Hlavním substrátem pro lipofuscin je nedegradovatelný konečný produkt vznikající při fagocytóze fotoreceptorů. Lysozomy RPE nedokáží tento materiál zcela odstranit, čímž je lipofuscin postupem času shromažďován. Při vystavení proteinu světlu dochází k tvorbě volných kyslíkových radikálů a tedy i k urychlení mechanismu apoptózy. Snížení buněk RPE má za následek úbytek melanosomů, které chrání tkáň před negativními účinky modrého světla. [10]

Retina však není jedinou tkání lidského oka, která podléhá procesu stárnutí. Příkladem může být zplošťující se rohovka, zvětšující se čočka s projevující se kataraktou nebo zkapalňující se sklivec.

2.2 Retinální patologické změny

Na sítnici se může objevovat mnoho onemocnění, jež jsou ve většině případů závažná a nevratná. Bývají ovlivněny věkem, ale mohou být spojeny s dalšími onemocněními lidského organismu jako je například diabetes nebo vysoký krevní tlak.

2.2.1 Věkem podmíněná makulární degenerace

Věkem podmíněná makulární degenerace (VPMD) patří mezi chronická onemocnění centrální části sítnice. Postihuje především osoby starší 50 let, což v souvislosti se stárnutím lidské populace představuje zvýšené riziko počtu osob diagnostikovaných s tímto onemocněním.

Zpravidla se objevuje pouze na jednom oku, ale v průběhu několika let postihuje i oko druhé. Projevuje se zhoršením centrální zrakové ostroty v podobě deformace vnímaného obrazu, metaforopsií, nebo výpadkem uvnitř zorného pole, centrálním skotomem. [15]

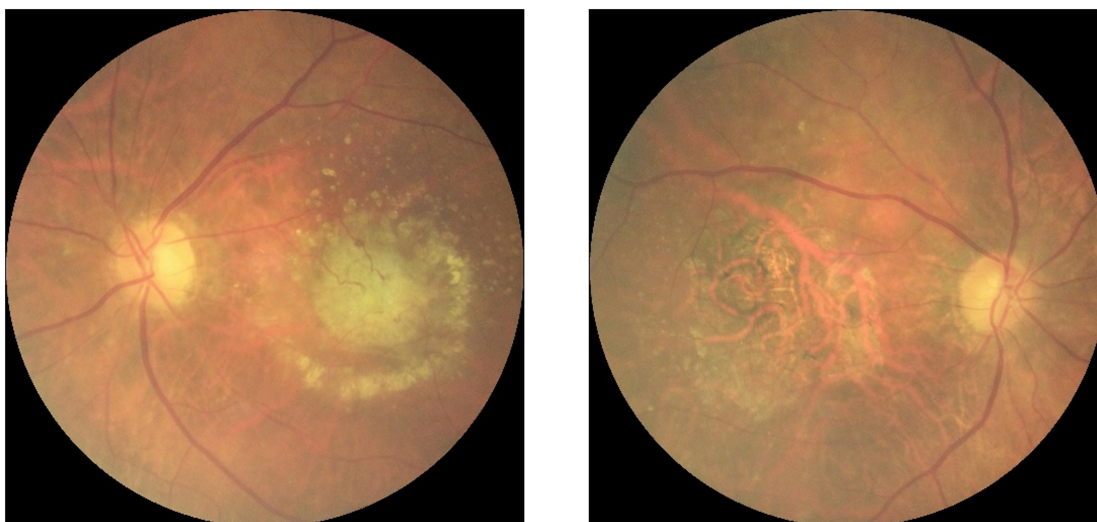
V závislosti na typu rozlišujeme dvě formy VPMD - suchou a vlhkou.

Suchá forma postihuje přibližně 90% pacientů s VPMD. Projevuje se klinickými nálezy v podobě makulárních drúz a změn pigmentového epitelu. Drúzy představují viditelná žlutá deposita vznikající nahromaděním organismem neodstranitelným materiálem. Jednotlivé drúzy se dělí do kategorií dle velikosti, kdy rozlišujeme drúzy malé (do 63 μm) a drúzy velké (nad 125 μm), a také podle vzhledu - tvrdé a měkké. [15]

Vlhká forma je způsobena neovaskularizací cév pod retinou, které prorůstají Bruchovou membránou. Hlavním důsledkem tohoto procesu je odchlípnutí sítnice, subretinální hemoragie, hromadění tekutin pod sítnicí a v konečném stádiu vznik disciformní jizvy. V porovnání se suchým typem VPMD se tato forma vyskytuje mnohem méně, avšak její průběh je velmi rychlý a vede k slepotě v průběhu několika měsíců.

Několik studií zkoumalo prevalenci¹ toho onemocnění s nezávislým závěrem exponenciálního růstu ve věkové skupině nad 70 let. V průběhu tří let bylo v rámci americké studie National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) vyšetřeno celkem 3056 osob. Hlavními příznaky pro stanovení VPMD byla zraková ostrost pod 20/25 společně s jedním z dalších příznaků - disciformní jizvy, drúzy, hemoragie a ztráty makulárního reflexu. Výsledky studie NHANES ukazují prevalenci u etnika bělochů ve věkové skupině 45-64 let 2,3%, ve věkové skupině 65-75 let 9,6% u mužů a 7% u žen. Prevalence u afroamerického etnika ve skupině 45-64 let

¹Počet nemocných na 100 000 obyvatel



Obr. 2.2: Ukázka fundus snímku s nálezem vlhké formy VPMD (vlevo) a nálezem suché formy VPMD (vpravo).

pak činí 2,4% u mužů a 3,8% u žen. Věková kategorie 65-75 let dosahuje hodnot 9,3% u mužů, respektive 11,4% u žen. [15]

Další významnou studií je Framingham Eye Study, u které bylo vyhodnoceno 2631 osob v časovém rozmezí dvou let. Prevalence u věkové skupiny 52-65 let činí 1,2%, v další skupině 65-74 let 6,4% a u osob starších 75 let více než 20%. [15]

2.2.2 Diabetická retinopatie

Diabetická retinopatie (DR) patří mezi nejčastější onemocnění sítnice způsobující poškození zraku a některých případech i slepotu. Hlavní příčinou vzniku je oslabení cév v důsledku vysoké hladiny cukru v krvi.

DR bývá v počátečních stádiích často bezpříznaková a může zůstat neodhalena, pokud není provedeno komplexní oční vyšetření. Proto jsou pravidelné oční prohlídky důležité pro osoby s diabetem. Včasné odhalení a léčba jsou velmi důležité z toho důvodu, že se jedná o progresivní onemocnění a jeho závažnost závisí na počtu a typech lézí.

V roce 2020 bylo množství lidí s DR vypočteno na hodnotu 103,12 milionů. Se stárnutím lidské populace dosáhne toto číslo k roku 2045 hodnoty 160,50 milionů. Globální prevalence DR činí 22,27%, přičemž nejvíce lidí trpících tímto onemocněním najdeme v Africe (35,9%). [16]

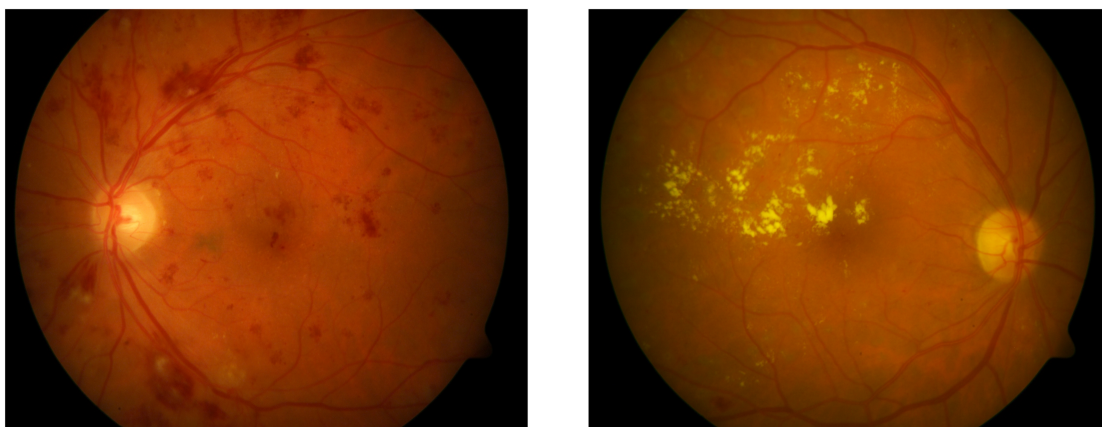
Obecně toto onemocnění dělíme na dva typy: proliferativní diabetická retinopatie a neproliferativní diabetická retinopatie.

Neproliferativní diabetická retinopatie

Neproliferativní diabetická retinopatie (NPDR) vzniká při oslabení retinálních cév a vyúsťuje v únik krve a tekutin. Únik způsobuje snížení citlivosti sítnice při jejím navlhčení a zduření. NPDR zahrnuje řadu příznaků, jako jsou hemoragie, mikroaneuryzmata nebo měkké a tvrdé exsudáty (Obr. 2.3). [17, 18]

Mikroaneuryzmata patří mezi prvotní známky DR. Jsou způsobeny fokální dilatací kapilár ve střední vrstvě sítnice v důsledku nekrotizace pericytů. Projevují se jako tmavě červené tečky s jasně definovanými okraji. Dalším projevem bývají retinální hemoragie. Hemoragie se mohou vyskytovat v rozdílné podobě dle jejich lokace. Pokud se objevují ve vrstvě nervových vláken, pozorujeme je ve formě plamenovitých kreseb, při výskytu ve středních vrstvách sítnice pak ve formě teček či skvrn [18]. Měkké exsudáty, též označovány jako vatové skvrny, vznikají při blokaci toku axoplazmy ve vrstvě nervových vláken sítnice v návaznosti na fokální ischemii [19]. Jeví se jako šedobílé kulaté oblasti se špatně definovatelnými okraji. Tvrdé exsudáty se nacházejí především v oblasti mikroaneuryzmat. Skládají se zejména z lipidů a mají žlutobílou barvu s výraznými okraji.

V závislosti na výskytu a množství lézí rozlišujeme u NPDR tři fáze - mírnou, středně pokročilou a pokročilou.



Obr. 2.3: Ukázka fundus snímku s nálezem hemoragií (vlevo) a tvrdých exsudátů (vpravo). Převzato z [20].

Proliferativní diabetická retinopatie

Proliferativní diabetická retinopatie (PDR) je nejtěžším stavem onemocnění. V průběhu nemoci se na sítnici objevuje řada patologií totožných s NPDR doprovázených i poměrně závažným projevem neovaskularizace.

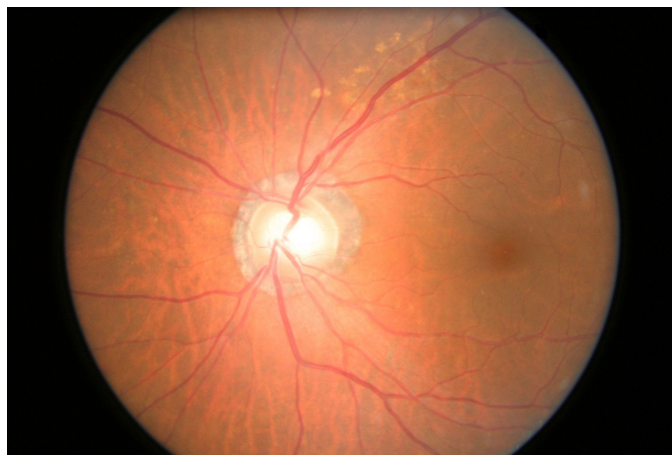
Léčba PDR obvykle zahrnuje laserovou operaci, která utěsňuje prosakující cévy a zabrání dalšímu krvácení. V závažnějších případech bývá nutný zákrok zvaný vitrektomie, při kterém dojde k odstranění zjizvené tkáně a krve ze sítnice. [18]

2.2.3 Glaukom

Glaukom je chronické neurodegenerativní onemocnění vedoucí k slepotě. Typicky se vyznačuje poškozením hlavy optického nervu (Obr. 2.4), k čemuž obvykle dochází v důsledku vysokého nitroočního tlaku (NT). Zvýšení NT bývá způsobeno abnormální akumulací vodního moku v oku vyvolaného patologickými stavami v drenážním systému oka. NT se v důsledku sycení předního segmentu postupně zvyšuje a stlačuje sklivce na sítnici. Pokud tento proces zůstává nekontrolovaný, může způsobit poškození vrstvy cév, hlavy optického nervu a nervových vláken, což vede k postupné a nevratné ztrátě zraku. [21]

Glaukom je v počátečních stádiích, kdy bývá léčba nejvíce efektivní, často bezpříznakový a může zůstat neodhalen, pokud není provedeno komplexní oční vyšetření. Proto je důležité pravidelné oční vyšetření, zejména u osob se zvýšeným rizikem výskytu. Mezi hlavní rizikové faktory patří vyšší věk, vyšší NT nebo menší centrální tloušťka rohovky. Jako prevence proti ztrátě zraku je nezbytné včasné odhalení onemocnění, nicméně více jak polovina pacientů zůstává nediodagnostikována [22].

Odhaduje se, že v roce 2013 trpělo glaukomem 64,3 milionu lidí ve věku 40-80 let, přičemž se očekává, že do roku 2040 se tento počet zvýší na 111,8 milionu. Prevalence glaukomu roste s věkem a nejčastěji se vyskytuje u lidí afrického původu. Hodnota se zvyšuje s dekádou o 1,75%. [23]



Obr. 2.4: Ukázka fundus snímku s nálezem glaukomu.

2.2.4 Další patologie sítnice

Na sítnice se mohou vyskytovat také další typická onemocnění spojené s vaskulárním systémem, která ovlivňují zrak. Jedním z takových je arteriální a venózní okluze sítnice. Arteriální sítnicová okluze vzniká v důsledku uzavření centrální sítnicové tepny nebo jedné z její větvě. Projev bývá velmi náhlý a vyznačuje se ztrátou zraku. Postihuje osoby okolo 60 let a bývá spojován s vysokým krevním tlakem nebo diabetem. Při postižení hlavní oblasti tepny dochází k úplné ztrátě vidění. U postižení některé z větví tepny se patologie projeví pouze v oblasti, která je danou větví zásobena. U venózní sítnicové okluze dochází podobně jako u arteriální k uzavřené kmenové části nebo jedné z větví. Tentokrát se však jedná o sítnicovou žílu. Riziko vzniku nastává s přibývajícím věkem nebo vysokým krevním tlakem. Patologický projev ztráty zraku přichází pomalu a jeho závažnost závisí na místě, kde se okluze objevuje. Kmenová okluze se projevuje zejména u osob starších 65 let a vzniká v důsledku uzavření sítnicové žíly v oblasti optického disku [24]. To vede ke vzniku hemoragií s následným vznikem edému retiny. K okluzi větve věny vzniká v místě křížení se sítnicovou tepnou. Závažnost projevu závisí na místě vzniku. Uzavření temporální větve způsobuje pokles zrakové ostrosti s možným výskytem hemoragií. Při neprůchodnosti nazální části věny se příznaky neobjevují.

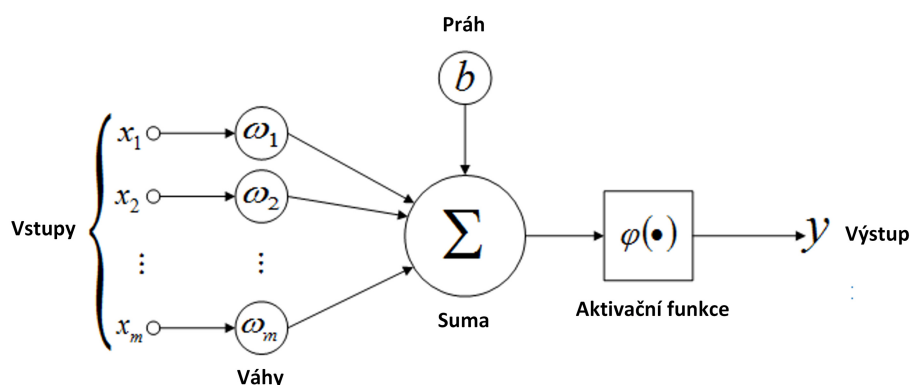
Společně s DR se na retině může objevit onemocnění, které je rovněž spjato s diabetem, diabetická makulopatie. Makulopatie se projevuje zejména zvýšenou tloušťkou sítnice a výskytem hemoragií v makulární oblasti. V prvotní fázi onemocnění dochází ke snížení prokrvení periferních částí sítnice se snahou zajistit dostatečný průtok krve v makulární oblasti. S rozvojem nemoci se však zhoršuje i prokrvení v oblasti makuly. Zrak, konkrétně zraková ostrost, je postižen až v pozdní fázi při postižení centrální části makuly. [25]

3 Umělé neuronové sítě

Inspirace pro vznik umělých neuronových sítí (NN, angl. *neural networks*) vznikla na základě podobnosti s biologickým nervovým systémem. Hlavním cílem řady algoritmů podílejících se na funkčnosti NN je snaha o rozpoznání základních vztahů v souboru dat prostřednictvím procesu napodobujícím princip lidského mozku. NN se dokáží v průběhu výpočtu měnit v závislosti na změně vstupu, čímž cílí k dosažení co nejlepšího výsledku.

3.1 Perceptron

Pojem perceptron, označení pro matematický model umělého neuronu, byl poprvé představen v 50. letech minulého století Frankem Rosenblattem, který svou prací navázal na dřívější práci Warrena McCulla a Waltera Pittse [26, 27].



Obr. 3.1: Matematický model umělého neuronu. Jednotlivé vstupní vektory jsou vynásobeny danými váhami. Hodnoty jsou sumovány a po odečtení práhu b předány do aktivační funkce φ s výstupem v podobě jedné hodnoty y . Upraveno z [28].

Umělý neuron je přibližným odhadem svého biologického protějšku. Biologický neuron lze definovat jako funkci, na jejímž vstupu se nachází několik hodnot. Tyto hodnoty jsou dále sumovány a při překročení práhu akčního potenciálu vysílá neuron výstupní signál v podobě elektrického impulsu.

Matematický neuron si můžeme představit obdobně (Obr. 3.1). Na vstup jsou přiváděny vstupní hodnoty $\mathbf{x} = x_1, x_2, \dots, x_n$, které jsou váhovány vektorem vah $\mathbf{w} = w_1, w_2, \dots, w_n$. Výsledné hodnoty se sumují a po odečtení práhu b (angl. *bias*) předány do aktivační funkce φ (AF) dle rovnice 3.1.

$$y = \varphi\left(\sum_{i=1}^N w_i x_i - b\right) \quad (3.1)$$

V závislosti na druhu úlohy NN rozlišujeme několik typů AF. Hlavním smyslem AF je transformace vstupního signálu na signál výstupní při nutnosti zanesení nelineárního vztahu mezi nimi.

Při binární klasifikaci nejčastěji využíváme skokovou funkci 3.2, která je zároveň nejjednodušší používanou. Pro aktivaci využívá prahové hodnoty t .

$$f(x) = \begin{cases} 1, & x > t \\ 0, & x \leq t \end{cases} \quad (3.2)$$

V dnešní době se nejvíce setkáváme s AF typu Rectified Liner Unit (ReLU) a Softmax, které upozadují sigmoidní funkce. ReLU 3.3 nepodléhá saturaci jako právě zmíněné sigmoidní funkce a umožňuje rychlou konvergenci.

$$f(x) = \begin{cases} x, & x > 0 \\ 0, & x < 0 \end{cases} \quad (3.3)$$

Funkce Softmax 3.4 se pak využívá v případě klasifikace do vícero tříd. Funkce převádí vektor \mathbf{z} reálných hodnot do K rozměrného vektoru pravděpodobnostního rozložení $\sigma(\mathbf{z})_j$ možných výsledků, jejichž součet je roven 1.

$$\sigma(\mathbf{z})_j = \frac{e^{z_j}}{\sum_{k=1}^K e^{z_k}} \quad (3.4)$$

3.2 Učení neuronové sítě

Pro funkčnost neuronových sítí je nezbytná jejich vlastnost učit se, k čemuž dochází změnou parametrů neuronů.

V dnešní době se nejvíce využívá metoda učení s učitelem (angl. *supervised learning*). Tento princip využívá na vstupu i výstupu anotovaná data, pomocí kterých dochází k učení sítě. Výstup je porovnáván se správnou hodnotou (angl. *ground truth*) a při neshodě výsledků se váhy jednotlivých neuronů transformují. Při práci s velkým množstvím dat umožňuje tato metoda získ kvalitních výsledků, avšak trénink může být velmi časově náročný. [29]

Druhým typem je učení bez učitele (angl. *unsupervised learning*), které nevyužívá výstupní anotovaná data a síť je tak sama nucena naučit se rozpoznávání vzorů v příznakovém prostoru.

3.2.1 Chybová funkce

Chybová funkce (angl. *loss function*) slouží ke zjištění rozdílu mezi výstupem neuronu a požadovanou hodnotou. Cílem je dosažení co nejmenší hodnoty, v ideálním případě hodnoty rovné nule. V dnešní době existuje mnoho typů chybových funkcí, na základně kterých lze ovlivnit výsledky učení neuronové sítě.

V klasifikačních úlohách se nejvíce setkáváme s chybovou funkcí křížovou entropií (CE, angl. *cross-entropy*) měřící výkonnost klasifikačního modelu na základně srovnání predikovaných pravděpodobnostních rozložení. S vysokou pravděpodobností zařazení do nesprávné třídy dochází k penalizaci a hodnota entropie se nám zvyšuje. Naopak s rostoucí podobností mezi rozloženími se hodnota entropie snižuje. Samotný vztah, kde N popisuje počet klasifikačních tříd, t_i *ground truth* hodnota a p_i pravděpodobnost pro i -tou třídu popisuje rovnice 3.5.

$$CE = \sum_{i=1}^N t_i \log(p_i) \quad (3.5)$$

3.2.2 Zpětné šíření chyby

Hlavním cílem neuronových sítí je nalezení správných vah neuronů pro optimální řešení daného problému, čehož jsou schopny dosáhnout nalezením globálního minima gradientu chybové funkce E . Pro výpočet globálního minima je využíván algoritmus zpětného šíření chyby (angl. *backpropagation*), kdy je každá váha upravována nezávisle na druhé v průběhu několika trénovacích iterací (epoch). Úprava vah probíhá zpětně, tedy od výstupu posledních neuronů po výpočtu chybové funkce ke vstupu. Chyba výstupní vrstvy 3.6 je vyjádřena pomocí výstupu neuronů y_L ve vrstvě L a vztahem $\varphi'(a^L)$ představující derivaci aktivační funkce φ dle aktivace a .

$$\delta^L = \nabla_{y_L} E \odot \varphi'(a^L) \quad (3.6)$$

Chyba se dále šíří do vrstvy $l + 1$ s vahami neuronů \mathbf{w} 3.7, výsledný gradient chybové funkce ve vrstvě l lze odvodit pomocí vstupní aktivaci neuronu a^{l-1} podle vektoru vah \mathbf{w} a chyby vstupního neuronu δ^l 3.8. [30]

$$\delta^l = ((w^{l-1})^T \delta^{l+1}) \odot \varphi'(a^l) \quad (3.7)$$

$$\nabla_{w_l} E = a^{l-1} \delta^l \quad (3.8)$$

3.2.3 Optimalizační algoritmy

Optimalizační algoritmy slouží v NN k minimalizaci chybové funkce. Využívají k tomu změny jednotlivých parametrů neuronů v průběhu učení. Úpravy jsou prováděny takovým způsobem, aby docházelo k co nejmenší chybové funkci. Prováděná aktualizace vah souvisí s rozdílnými typy optimalizačních algoritmů.

Gradietní sestup

Mezi základní optimalizační algoritmy patří gradientní sestup založený na výpočtu gradientu chybové funkce $J(\theta)$ a následné optimalizaci parametrů proti směru gradientu chybové funkce za pomoci určitého kroku učení η 3.9. Algoritmus je při použití rozsáhlého množství dat velice výpočetně náročný, jelikož se gradient funkce počítá pouze jednou za epochu. [31]

$$\theta = \theta - \eta \times \nabla J(\theta) \quad (3.9)$$

Stochastický gradientní sestup

Jedná se o upravenou variantu výše zmíněného gradientního sestupu. Parametry sítě jsou na základě aktuálního vstupu x^i a požadovaného výstupu y^i upravovány při každé iteraci 3.10.

$$\theta = \theta - \eta \times \nabla J(\theta; x^i; y^i) \quad (3.10)$$

Oproti gradientnímu sestupu dochází k rychlejší změně vah, čímž je docíleno rychlejší konvergence, jedná se tedy z hlediska optimalizace o lepší algoritmus. Pro obě zmíněné metody také platí, aby vstupní data byla náhodně seřazena k dosažení optimální konvergence, v opačném případě by mohlo nastat jisté zkreslení nebo kolísání gradientu. [31]

Adam

Adaptive Moment Estimation (Adam) patří v současnosti mezi nejvíce využívané optimalizační algoritmy. Kombinuje výhody dvou dalších optimalizačních algoritmů, Root Mean Square Propagation (RMSProp) a Momentum, a je obecně považován za lepší než tyto algoritmy.

Funguje na principu udržení exponenciálně klesajícího průměru předešlých čtvercových gradientů a exponenciálně klesajícího průměru minulých gradientů. Tyto průměry se dále používají k odhadu prvního 3.11 a druhého 3.12 momentu gradientu s jejich následným využitím k aktualizaci parametrů modelu 3.13. Parametry β_t^1 a β_t^2 ovlivňují exponenciální rychlost poklesu momentu.

Algoritmus díky automatické úpravě rychlosti učení pro každý parametr pomáhá modelu rychleji a přesněji konvergovat. [32]

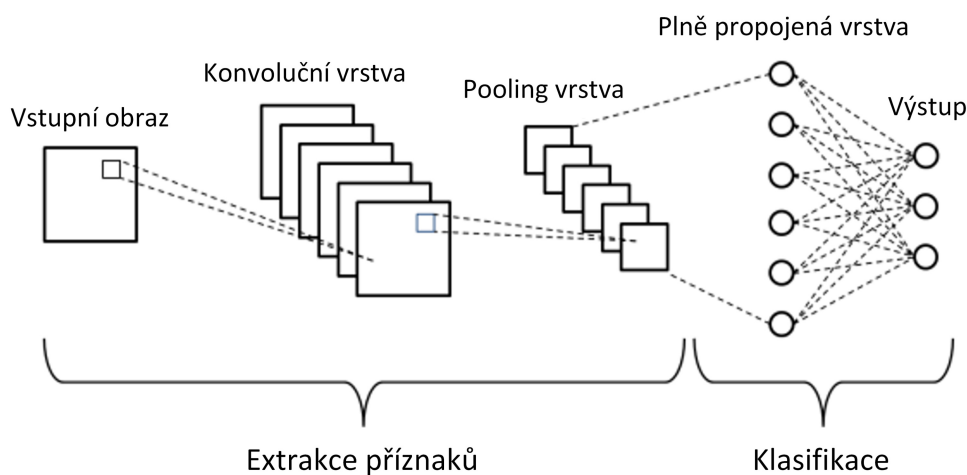
$$\hat{v}_t = \frac{v_t}{1 - \beta_t^2} \quad (3.11) \quad \hat{m}_t = \frac{m_t}{1 - \beta_t^2} \quad (3.12)$$

$$\theta_{(t+1)} = \theta t - \frac{\theta}{\sqrt{\hat{m}_t} + \epsilon} \hat{v}_t \quad (3.13)$$

4 Konvoluční neuronové sítě

Konvoluční neuronové sítě (CNN, angl. *convolutional neural networks*) představují speciální typ neuronových sítí, jež ve své architektuře obsahují alespoň jednu konvoluční vrstvu. První CNN byla vytvořena již v roce 1997, nicméně praktické využití našly až ve stoletím následujícím s implementací výpočtů na grafické procesory [33].

CNN jsou tvořeny vrstvami, z nichž každá obsahuje mnoho neuronů a je schopna zpracovávat vstupní data a vytvářet data výstupní. Díky své architektuře (Obr. 4.1) se dobře vyrovnávají s výzvami, se kterými se často setkávají při zpracování obrazových dat, jako je například schopnost zachovat geometrické vztahy mezi jednotlivými prvky obrazu nebo schopnost detekovat předměty v různých velikostech a pozicích.

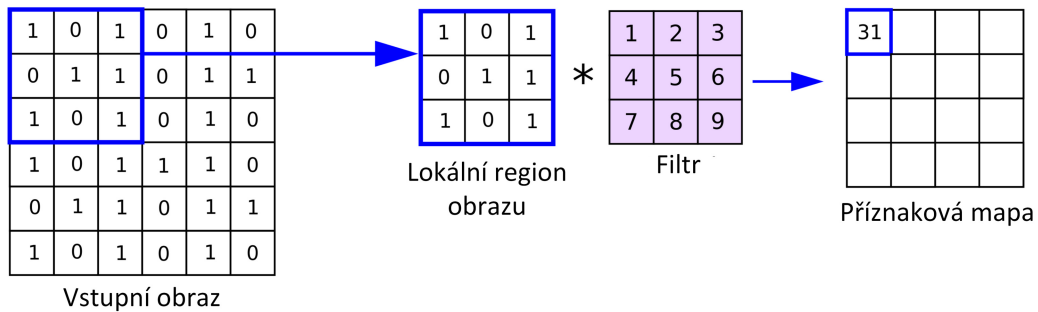


Obr. 4.1: Architektura konvoluční neuronové sítě. Ze vstupního obrazu jsou v několika blocích extrahovány příznaky pomáhající klasifikovat objekt do výsledné třídy. Upraveno z [34].

4.1 Konvoluční vrstva

Konvoluční vrstva reprezentuje základní prvek architektury CNN. Klíčovou vlastností vrstvy je extrakce příznaků ze vstupního obrazu o rozměrech $w \times h \times d$, kde w je jeho šířka, h výška a d hloubka. Vrstva obsahuje několik filtrů W (angl. *kernel*) čtvercového charakteru, které postupně procházejí vstupní data a provádějí matematickou operaci konvoluci 4.1 (Obr. 4.2), vážený součet lokální oblasti vstupního

obrazu X (angl. *receptive field*) s maticí vah filtru, která zůstává u daného obrazu stále totožná, dochází tedy ke sdílení vah.



Obr. 4.2: Vizualizace konvoluční operace. Zisk příznakové mapy po aplikaci filtru o rozměru 3×3 na vstup v rámci matematické operace konvoluce o kroku jedna. Upraveno z [35].

$$Y(i, j) = \sum_m \sum_n W(m, n)X(i - m, j - m) \quad (4.1)$$

U filtru bývají definovány další hyperparametry, které nám dokáží ovlivnit výstup vrstvy. Prvním hyperparametrem je posun filtru S (angl. *stride*), který udává posun filtru o určité množství pixelů. Dalším hyperparametrem je ohraničení P (angl. *padding*). To nám doplňuje nulové hodnoty po obvodu obrazu, čímž je docíleno stejného rozměru u vstupního a výstupního obrazu.

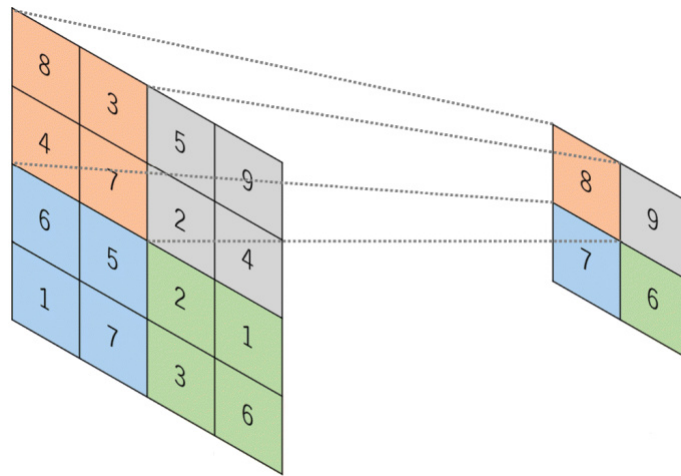
Výstupem konvoluční vrstvy je příznaková mapa, jejíž velikost 4.2 je dána rozměrem vstupního obrazu I a velikostí filtru F společně s jeho hyperparametry. Výstup je dále transformován pomocí nelineární funkce ReLU, která nám nahrazuje záporné hodnoty aktivační příznakové mapy nulou a do systému zařazuje nelinearitu.

$$I_{new} = \frac{I - F + 2P}{S + 1} \quad (4.2)$$

4.2 Pooling vrstva

Pooling vrstva slouží v CNN ke snížení prostorové velikosti vstupního snímku se snahou extrahovat a zachovat nejdůležitější příznaky, čímž se snaží snížit výpočetní náročnost. S cílem převést nejsilnější příznak je vstupní příznaková mapa pomocí

funkce *max* převedena na výstup. Nejčastěji se pro pooling využívá filtr (angl. *kernel*) o velikosti 2×2 , čímž je velikost vstupní mapy zmenšena na 25% původní velikosti (Obr. 4.3) [36].



Obr. 4.3: Ukázka operace s velikostí filtru 2×2 . Upraveno z [37].

4.3 Plně propojená vrstva

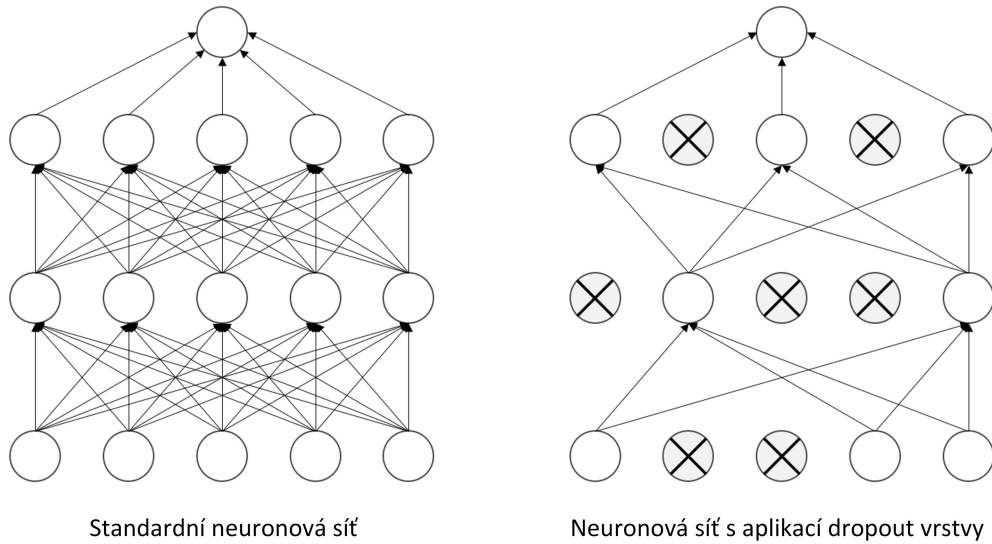
Jedná se o poslední vrstvu CNN. Každý vstupní neuron je zde propojen s každým výstupním neuronem a plně propojená (FC, angl. *fully-connected*) vrstva tak představuje tradiční neuronovou síť. Výstup této vrstvy může být v podobě vektoru pravděpodobností, který je stejně dlouhý jako počet kriteriálních tříd, nebo v podobně jedné skalární hodnoty.

FC vrstva je důležitou součástí architektury CNN, jelikož umožňuje modelu učit se složité, nelineární vztahy mezi vstupy a výstupy. Nevýhodou této vrstvy může být její výpočetní náročnost, především u velkého množství dat. Další úskalí může představovat tzv. přeučení, kdy se síť naučí predikovat na základě trénovacích dat, ale již není schopna predikovat data neznámá. Model tedy ztrácí schopnost se učit. Tomu problému se snaží předcházet další vrstva, vrstva dropout.

4.4 Dropout vrstva

Dropout vrstva je typ regularizační vrstvy, která během trénování nastavuje hodnoty některých neuronů s pravděpodobností p na nulu (Obr. 4.4). To nutí síť, aby se naučila na různorodé vstupní příznaky, místo aby se přizpůsobila pouze na určitou

podmnožinu příznaků. Dropout vrstva tedy podporuje model v učení se robustnějších a zobecnitelnějších příznaků a pomáhá zlepšit výkonnost modelu. Při vypnutí části neuronů je ale nutno ztracenou energii doplnit. Výstup každého nevypnutého neuronu je tedy vynásoben koeficientem p . Natrénované podsítě vzniklé vypnutím rozdílných neuronů v průběhu fáze učení jsou kombinovány sdílením vah v průběhu učení. Ve finální síti po ukončení trénování je vrstva vypnuta a násobením koeficientem p již není potřeba. [38]



Obr. 4.4: Princip dropout vrstvy. Upraveno z [38].

5 Klasifikace věku

Lidský věk je považován za důležitý biometrický parametr, který bývá na první pohled nelehké určit. Komplikace nastávají v důsledku složitých procesů stárnutí, na které mají vliv jak vnitřní faktory, jako jsou geny, tak faktory vnější, např. životní styl nebo životní prostředí. V oblasti strojového učení existuje řada přístupů, které mohou být využity pro stanovení věku osoby a lze je rozdělit do 3 kategorií: klasifikace, ranking metody a regrese [39] [40] [41].

5.1 Klasifikace

Jeden z přístupů pro klasifikaci věku využívá metodu založenou na nově definované chybové funkci, Mean-Variance loss. Metoda přistupuje k věku jako hodnotě Gaussova rozložení se střední hodnotou (m_i) a směrodatnou rozptylkou (v_i)

$$m_i = \sum_{j=1}^K j p_{i,j}, \quad (5.1)$$

$$v_i = \sum_{j=1}^K (c - m_i)^2 p_{i,j}, \quad (5.2)$$

kde K je počet tříd a $p_{i,j}$ pravděpodobnost přidělení snímku s indexem i do věkové třídy j [42].

Mean-Variance loss je složena z chyby, která penalizuje nejen rozdíl mezi průměrem odhadovaného rozložení a *ground truth* hodnotou, ale také variancí odhadovaného rozložení. Mean loss L_m a Variance loss L_v lze vypočítat ze vztahů 5.1, 5.2 a vyjádřit následovně:

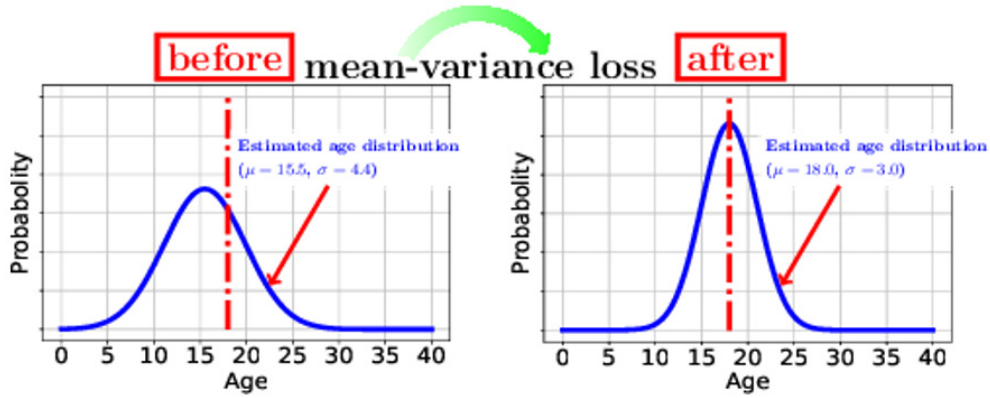
$$L_m = -\frac{1}{2N} \sum_{i=1}^N (m_i - y_i)^2, \quad (5.3)$$

$$L_v = -\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (v_i), \quad (5.4)$$

kde N je počet snímků v iteraci.

Algoritmus se snaží co nejvíce přiblížit střední hodnotou rozložení věku k reálné hodnotě a minimalizovat varianci tohoto rozložení. Predikované rozložení by mělo být ostré a úzké (Obr. 5.1), což nám umožňuje získat odhadu věku s malým intervalem přesnosti, ale vysokou spolehlivostí [42].

Samostatně použitá Mean-Variance loss přináší do klasifikačního algoritmu určitou formu ordinality, ale může při počáteční náhodné inicializování sítě dosahovat vysokých výkyvů. Z tohoto důvodu je použita ve spojení s CE, kdy nám tato



Obr. 5.1: Gaussovo rozložení věku. Pravděpodobností rozložení před aplikací Mean-Variance loss (vlevo), rozložení po použití Mean-Variance loss (vpravo). Převzato z [42].

kombinace může umožnit rychlejší konvergenci sítě. Společná chybová funkce 5.5 je vyjádřena L_{ce} zastupující ve vztahu CE a dvěma hyperparametry λ_1, λ_2 vyvažující vliv jednotlivých funkcí. [42]

$$L = L_{ce} + \lambda_1 L_m + \lambda_2 L_v, \quad (5.5)$$

5.2 Ranking metody

V posledních letech vzrostl počet tzv. ranking metod využívající přístupu k věku jako ordinálně seřazeným datům. Pracují pomocí binárních klasifikátorů, jež určují výsledný věk [43] [44].

Ordinální regrese slouží ve statistické analýze pro predikci ordinálních proměnných, jejichž hodnota leží na ordinální stupnici, kde za významné můžeme považovat pouze relativní uspořádání mezi hodnotami. Klasifikační pravidlo h mapuje každý objekt $\mathbf{x}_i \in \mathcal{X}$ do uspořádané množiny $h : \mathcal{X} \rightarrow \mathcal{Y}$, kde $\mathcal{Y} = \{x_1 < \dots < x_K\}$.

Velmi dobrých výsledků dosáhla metoda Consistent Rank Logits (CORAL), která bude představena dále v této kapitole.

Pro potřeby metody CORAL je vstupní třída do sítě y_i rozšířena do $K - 1$ binárních hodnot $y_i^{(1)}, \dots, y_i^{(K-1)}$, kde $y_i^{(k)} \in \{0, 1\}$ označuje, zda y_i překračuje třídu r_k 5.6. Tato podmínka je dále použita jako funkce $\mathbb{1}\{\cdot\}$, která vrací hodnotu 1 v případě pravdivosti podmínky, v opačném případě vrací hodnotu 0. [43]

$$y_i^{(k)} = \begin{cases} 1, & y_i > r_k \\ 0, & y_i \leq r_k \end{cases} \quad (5.6)$$

Predikovaná třída r_q je získána z binárního klasifikátoru $h(\mathbf{x}_i) = r_q$, kde index vektoru binárních hodnot q je roven součtu jedné se sumou predikcí k -tého binárního klasifikátoru $f_k(x_i) \in \{0, 1\}$ 5.7.

$$q = 1 + \sum_{k=1}^K f_k(\mathbf{x}_i) \quad (5.7)$$

Veškeré predikce f_k reflektují ordinální informaci společně s dodržением hodnotní monotónnosti popsanou vztahem 5.8. V případě věku lze vztah jednoduše vysvětlit takto: posunutí jedné pořadové hodnoty na vyšší index musí být zvýšit její skutečnou neordinární metrickou hodnotu, totéž musí platit i pro posun v opačném směru.

$$f_1(\mathbf{x}_i) \geq f_2(\mathbf{x}_i) \geq \dots \geq f_{K-1}(\mathbf{x}_i) \quad (5.8)$$

Váhové parametry s výjimkou prahů poslední vrstvy jsou dále označeny \mathbf{W} . Předposlední vrstva s jejím výstupem $g(\mathbf{x}_i, \mathbf{W})$ sdílí jedinou váhu se všemi neurony vrstvy poslední. Po přidání $K - 1$ nezávislých prahů k výstupu předposlední vrstvy vzniká vstup $\{g(\mathbf{x}_i, \mathbf{W}) + b_k\}_{k=1}^{K-1}$ pro odpovídající binární klasifikátory v poslední vrstvě. Predikovaná pravděpodobnost pro úlohu binárního klasifikátoru k je definována dle vzorce 5.9 s definovanou sigmoidní funkcí σ . [43]

$$\hat{P}(y_i^k = 1) = \sigma(g(\mathbf{x}_i, \mathbf{W}) + b_k) \quad (5.9)$$

Chybová funkce představuje váženou CE $K - 1$ binárních klasifikátorů

$$L(\mathbf{W}, \mathbf{b}) = - \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^K \lambda^k [\log(\sigma(g(\mathbf{x}_i, \mathbf{W}) + b_k)) y_i^{(k)} + \log(1 - \sigma(g(\mathbf{x}_i, \mathbf{W}) + b_k))(1 - y_i^{(k)})], \quad (5.10)$$

kde λ^k značí váhu ztráty spojenou s k -tým klasifikátorem. Toto označení zastupuje i parametr důležitosti pro úlohu k . Binární hodnoty pro predikci pořadí jsou získány pomocí rovnice 5.11. [43]

$$f_k(\mathbf{x}_i) = \mathbb{1}\{\hat{P}(y_i^{(k)} = 1) > 0.5\} \quad (5.11)$$

5.3 Retinální věková klasifikace

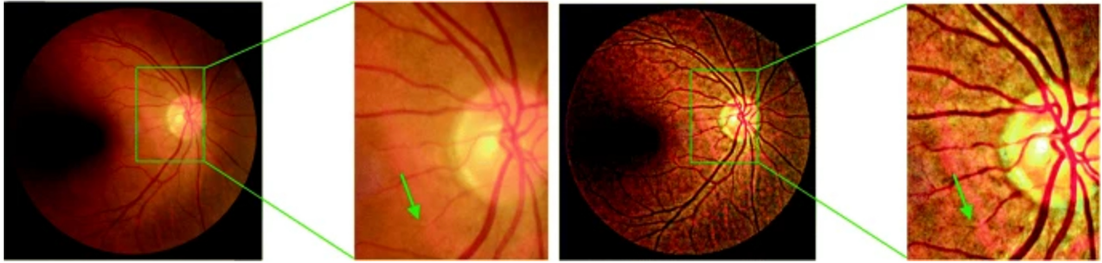
Jeden z přístupů pro retinální klasifikaci věku popisuje nový způsob předzpracování dat společně s novou chybovou funkcí [45].

Předzpracování se opírá o dřívější studii, která naznačuje vliv anatomických a fyziologických znaků v procesu stárnutí. Z tohoto důvodu došlo ke zvýraznění globálních detailů v retinálních snímcích za pomoci doménového transformačního filtru (Obr. 5.2) [46] [47].

Nejprve byl RGB snímek převeden do CIE Lab barevného prostoru, ze kterého byl extrahován kanál L představující světlost snímku. Na tento kanál byl následně použit doménový transformační filtr, s jehož pomocí došlo k získání jemnějších verzí snímku $\tilde{L}_0, \tilde{L}_1, \tilde{L}_2$. Dále došlo ke spojení nově vzniklých verzí do jedné 5.12 za pomoci sigmoidní funkce S .

$$L_{man} = \tilde{L}_2 + S(\tilde{L}_1 - \tilde{L}_2) + S(\tilde{L}_0 - \tilde{L}_1) \quad (5.12)$$

Nově vytvořený kanál L_{man} je v původním spektru vyměněn za originální kanál L a celý CIE Lab barevný prostor je převeden zpět do RGB.



Obr. 5.2: Porovnání retinálních snímků před (vlevo) a po (vpravo) aplikaci filtru pro zvýraznění detailů. Převzato z [45].

Základním principem nové ztrátové funkce je transformace jedné predikované hodnoty do Gaussova rozložení se středem v ground-truth hodnotě s ohraničením omezeným věkovým rozsahem. Tato část chybová funkce je popsána vztahem:

$$\mathcal{L}_s(\chi) = -\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^K d_i^k \log p_i^k, \quad (5.13)$$

kde d_i^k reprezentuje k -tou dimenzi odpovídajícího Gaussova rozložení pro danou věkovou hodnotu.

Další částí funkce je Error-Tolerated Weighted Kappa loss κ_ω . Ta vzniká derivací Cohenovy vážené Kappy, která představuje míru neshody mezi dvěma hodnotami. Výstupem je v tomto případě pravděpodobnostní vektor

$$\kappa_\omega = 1 - \frac{\sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^K \omega_{y_i, k} p_i^k}{\sum_{m=1}^K \frac{N_m}{N} \sum_{n=1}^K (\omega_{m, n} \sum_{i=1}^K p_i^k)}, \quad (5.14)$$

kde N_m je počet vzorků obrazových snímků s hodnotou věku m , κ matice o velikosti $K \times K$ reprezentující váhy penalizace mezi označeným a predikovaným věkem. Cílem definované chybové funkce je vylepšení robustnosti modelu na reálné prostředí, čehož je docíleno tolerancí chyb v povoleném rozsahu. Pro tento případ byla navržena vážená matice $\omega_{m,n}$ 5.15 s toleranční chybou ε značící nulovou penalizaci při chybné klasifikaci menší než ε , v opačném případě se penalizace zvyšuje s danou chybou. [45]

$$\omega_{m,n} = \begin{cases} \frac{(m-n)^2}{K^2}, & |m-n| > \varepsilon \\ 0, & |m-n| \leq \varepsilon \end{cases} \quad (5.15)$$

Optimalizace chyby zpravidla představuje minimalizační problém, v tomto případě se však s větším κ_ω jedná o problém maximalizační. Chybovou funkci je tedy ještě nejprve nutno transformovat 5.16.

$$\mathcal{L}_\kappa(\chi) = \log(1 - \kappa_\omega) \quad (5.16)$$

Finální chybová funkce pak vzniká spojením distribuční softmax chybové funkce a chybové funkce Kappa s váženou tolerovanou chybou 5.17 s kompromisním faktorem λ mezi $\mathcal{L}_s(\chi)$ a $\mathcal{L}_\kappa(\chi)$. [45]

$$\mathcal{L}_{overall}(\chi) = \lambda \mathcal{L}_s(\chi) + (1 + \lambda) \mathcal{L}_\kappa(\chi), \quad (5.17)$$

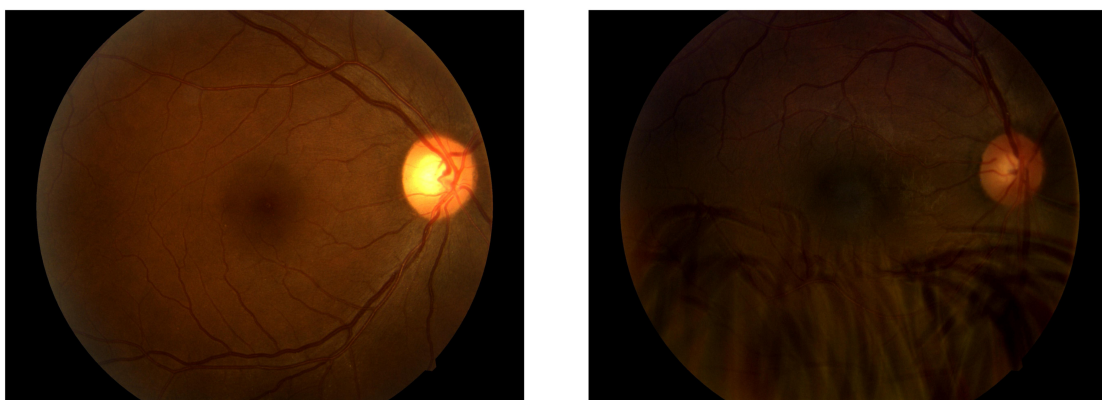
6 Implementace algoritmu

Tato kapitola se zabývá popisem nezbytných kroků provedených v rámci stanovení věku z obrazových dat sítnice.

Návrh a implementace algoritmu probíhala v programovacím jazyce Python¹ ve verzi 3.9 společně s volně dostupnou knihovnou pro hluboké učení Pytorch² 1.12.0. Trénování a testování bylo prováděno s využitím grafické karty NVIDIA GeForce GTX 1650.

6.1 Dataset

Pro tuto práci byl poskytnut dataset společností Aireen³, která se specializuje na detekci chronických onemocnění ze snímků sítnice. K jednotlivým snímkům bylo k dispozici široké spektrum metadat s hodnotami dle konkrétní vyšetřené osoby. Přiřazena je vždy její věková třída, přičemž rozsah celého datasetu je v rozmezí 1-89 let, dále pak pohlaví, místo původu vybrané z několika možných kategorií (např. Latinská Amerika, Evropa, Indický subkontinent, Asie, Afrika apod.) a typ případné patologie sítnice - různé typy a stádia DR, glaukom, makulopatie atd. Následně je snímek zařazen do odpovídajícího stupně kvality - excelentní, dobrý, adekvátní.



Obr. 6.1: Ukázka kvalitního fundus snímku s označením excelentní (vlevo) a nekvalitního fundus snímku s označením adekvátní (vpravo).

Ze zpřístupněné databáze bylo na základě předem definovaných parametrů vybráno 67 951 retinálních snímků. Stanovená kritéria byla věkové rozmezí 21-70 let a původ pacienta z Latinské Ameriky. Navíc tento pacient nesměl trpět žádným

¹<https://www.python.org/>

²<https://pytorch.org/>

³<https://www.aireen.com/>

onemocněním projevujícím se v obrazovém snímku a kvalita snímku musela být dostatečná (Obr. 6.1).

V našem případě připadaly v úvahu 2 přípustné varianty kvality - kvalita snímku excelentní, kdy snímek neobsahuje žádné artefakty, a kvalita snímků dobrá, při které může mít snímek drobné nedostatky v podobě lehkého přexponování apod. Dále bylo nezbytné, aby snímky obsahovaly důležité anatomické struktury jako je úplný optický disk, makula a většinová část krevního řečiště.

Po splnění všech těchto podmínek byly snímky podrobeny tzv. *in-house* klasifikaci, kdy bylo eliminováno další velké procento snímků, které nesplňovaly svou kvalitou námi stanovené požadavky. Ve většině případů se ve snímcích objevovaly poměrně rozsáhlé artefakty v podobě očních řas, rozsáhlých šumových ložisek nebo nekvalitního světelného zobrazení.

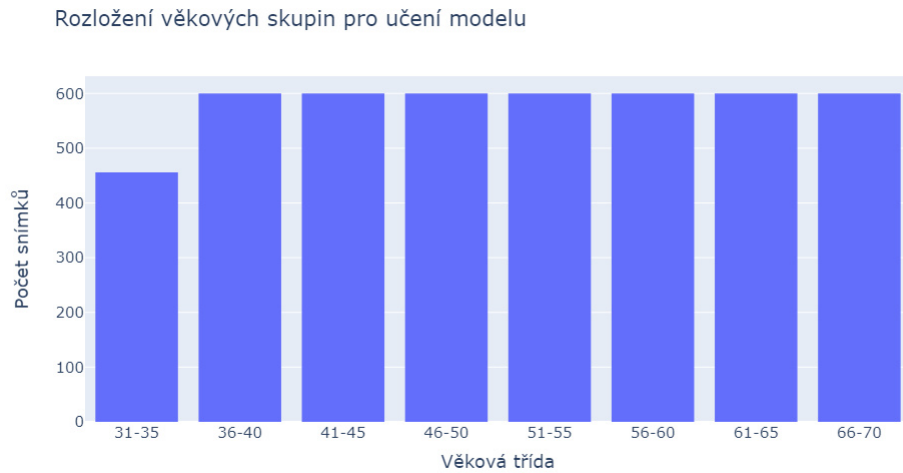
Po všech provedených krocích zůstalo k dispozici 11 722 snímků (Obr. 6.2). Sada byla následně zredukována o věkové skupiny, které nedosahovaly dostatečného množství snímků, konkrétně se jednalo o věkovou skupinu 21-25 let, společně se skupinou 26-30 let.



Obr. 6.2: Histogram rozložení věkových tříd.

Dataset obsahoval ve velké míře pacienty ve věkovém rozmezí 41-65 let, proto byl náhodným výběrem počet zmenšen z důvodu, aby nedošlo k přeučení modelu na vybrané věkové třídy, čímž by se zvyšovala chyba klasifikace snímků patřících do třídy s nižším množstvím dat.

Zbylé snímky byly rozděleny do sad v závislosti na tom, kdy byly modelem použity - trénovací fáze ($N_{snímků}=4656$), validační fáze ($N_{snímků}=1956$) s průměrným věkem 51.07 ± 11.25 a 53.23 ± 9.52 let. Pro trénink modelu byl stanoven limit 120 snímků pro daný věk (Obr. 6.3). Snahou bylo zachovat rovnoměrný počet snímků i pro konkrétní věk. Příkladem necht' je skupina v rozmezí 46-50 let, ve které je obsaženo shodně 120 retinálních snímků pro osoby ve věku 46, 47, 48, 49 a 50 let (Obr. 6.4).



Obr. 6.3: Histogram věkových tříd pro trénovací fázi modelu.



Obr. 6.4: Histogram rozložení věku pro věkovou skupin 46-50 let.

6.2 Předzpracování snímků

Předzpracování retinálních snímků hraje důležitou roli při jejich následné klasifikaci nebo segmentaci. Slouží převážně k odstranění nežádoucích artefaktů či zvýraznění základních anatomických struktur, především cévního řečiště.

Předešlé studie poukazují na anatomické a fyziologické procesy v průběhu stárnutí [4, 46]. Na základě těchto studií byla učiněna hypotéza, že vhodné předzpracování zvyšující kontrast anatomických struktur může přispět ke zlepšení výsledků navržených metod. Následně tedy byly testovány dvě metody předzpracování retinálních snímků.

CLAHE

Kontrastem limitovaná adaptivní ekvalizace histogramu (CLAHE, angl. *contrast limited adaptive histogram equalization*) vychází z adaptivní ekvalizace histogramu a eliminuje její nedostatky v podobě zesílení šumu v homogenních oblastech obrazu. Jedná se o lokální operaci pracující s předem definovaným parametrem limitu intenzity pixelu. Při nalezení hodnot intenzity pixelu přesahující daný parametr, dochází ke snížení její hodnoty a rozprostření mezi hodnoty s nižší intenzitou ve vybrané oblasti (Obr. 6.5).



Obr. 6.5: Ukázka snímku před (vlevo) a po (vpravo) aplikaci operace CLAHE.

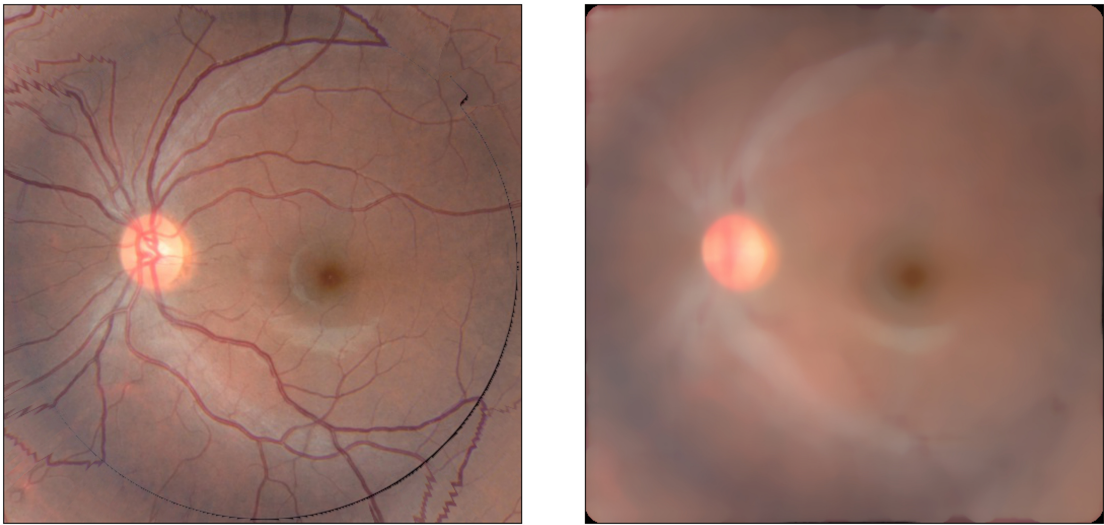
Navržená metoda zvýraznění detailů

Metoda vznikla spojením algoritmu již publikovaného článku [48] a algoritmu poskytnutém vedoucím této bakalářské práce. Výsledkem spojení je algoritmus od-

straňující nedostatky obou uvedených přístupů. U [48] dochází ke zkreslení snímků v důsledku výskytu okrajových jevů způsobených zorným polem kamery. Naopak zde nedochází k výrazné změně barevného spektra u výsledného snímku jako v případě propůjčené metody.

V prvotní fázi složeného přístupu byla získána binární maska $Y(x, y)$ retinálního snímku metodou prahování vstupního obrazu $X(x, y)$ prahem T 6.1.

$$Y(x, y) = \begin{cases} 1, & X(x, y) \geq T \\ 0, & X(x, y) < T \end{cases} \quad (6.1)$$



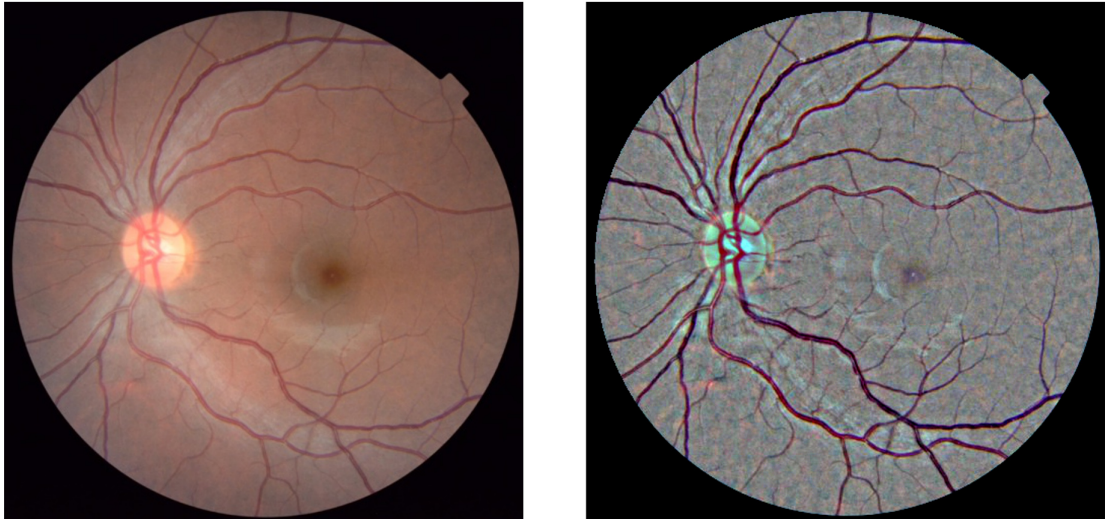
Obr. 6.6: Ukázka zrcadleného snímku (vlevo) a jeho podoby po aplikaci mediánového filtru (vpravo).

Postupným použitím konvoluce a interpolace obrazu byl získán rozšířený zrcadlený snímek $M(x, y)$ bez nežádoucího černého pozadí. Aplikací mediánového filtru na zrcadlený snímek bylo dosaženo zisku nové podoby $S(x, y)$ (Obr. 6.6). Získaný snímek byl dále prolnut se zrcadleným obrazem dle rovnice

$$W(x, y) = \alpha M(x, y) + \beta S(x, y) + \gamma, at \quad (6.2)$$

kde $W(x, y)$ je výstupní obraz operace, α a β představují váhy, které jsou přiřazeny k jednotlivým snímkům. Čím větší je velikost váhy, tím více je snímek neprůhledný. Parametr γ pak zastupuje gamma korekci pro úpravu celkového jasu obrazu. Výsledný snímek $F(x, y)$ (Obr. 6.7) zvyšující kontrast anatomických struktur vychází z aplikace binární masky na obraz $W(x, y)$ 6.3.

$$F(x, y) = Y(x, y)W(x, y) \quad (6.3)$$

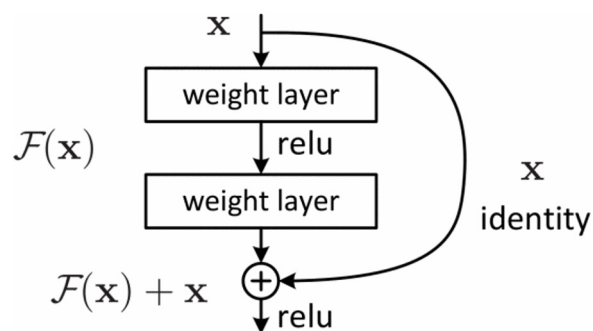


Obr. 6.7: Ukázka snímku před (vlevo) a po (vpravo) úpravě kontrastu.

6.3 Architektura neuronové sítě

Pro potřebu extrakce příznaků byla zvolena residuální CNN ResNet-34, která je využita v klasifikační metodě CORAL [43].

Residuální síť představuje řešení, díky kterému jsme schopni zabránit problému týkajícího se učení sítě, tzv. mizejícímu gradientu (angl. *vanishing gradient*). Potíž nastává při dosažení určité hloubky sítě, kdy při zpětném šíření chyby můžeme dospět k velmi nízké hodnotě gradientu, který způsobí monotónnost chybové funkce a tedy přerušování učení sítě.



Obr. 6.8: Residuální blok zabraňující eliminující tzv. mizející gradient. Převzato z [49].

Eliminace je docílena tzv. residuálním blokem (Obr. 6.8) [49]. Residuální blok vytváří novou příznakovou mapu $\mathcal{H}(x)$ připojením výstupu z konvoluční vrstvy $\mathcal{F}(x)$ k jejímu vstupu x , identitě 6.4.

Architektura ResNet-34 je tvořena 34 vrstvami společně s několika takovými residuálními bloky. Úvodní konvoluční vrstva sítě má velikost filtru 7×7 s krokem 2. Další část modelu se skládá ze 4 bloků, z nichž každý obsahuje konvoluční vrstvu s velikostí filtru 3×3 . První blok obsahuje 64 filtrů, druhý 128, třetí 256 a čtvrtý společně s pátým shodně 512 filtrů. Pro potřeby metody CORAL byla dále výstupní vrstva sítě nahrazena odpovídající binární úlohou.

$$\mathcal{H}(x) = \mathcal{F}(x) + x \quad (6.4)$$

6.4 Trénování a vyhodnocení

Pro vyhodnocení modelů byly zvoleny dvě metriky, průměrná absolutní chyba (MAE, angl. *mean absolute error*) 6.5 a střední kvadratická chyba (RMSE, angl. *root mean square error*) 6.6.

$$MAE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |y_i - h(\mathbf{x}_i)|, \quad (6.5)$$

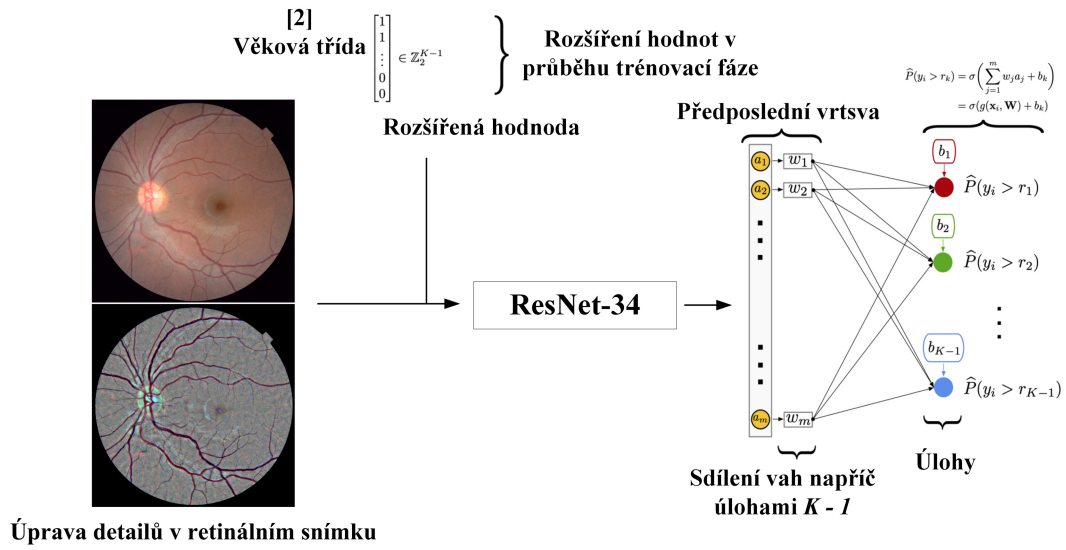
$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - h(\mathbf{x}_i))^2}, \quad (6.6)$$

kde y_i je *ground truth* hodnota i -tého testovacího vzorku a h_i predikovaná hodnota.

Na trénování sítě byl použit poupravený model ResNet-34, kdy výchozí vstupní rozměry dat $128 \times 128 \times 3$ byly změněny na $256 \times 256 \times 3$. Toto navýšení vstupních rozměrů znamená pro síť mnohem větší zátěž na výpočetní kapacitu. Jako chybová funkce byla použita vážená křížová entropie $K - 1$ binárních klasifikátorů popsaná v rovnici 5.10

Před trénovací a testovací fází byly všechny retinální snímky ořezány na požadovanou velikost modelu se zachováním hlavní části retinálního snímku obsahující optický disk, makulu a většinou část krevního řečiště. Ve snaze vyhnout se přeučení sítě, bylo použito několik metod augmentace dat, náhodné horizontální a vertikální převrácení, rotace v intervalu 0° - 360° , náhodný jas s deltou 0.3 určující míru maximální změny kontrastu a náhodná saturace s deltou 0.1 určující maximální míru saturace.

V takto upravené podobě vstupují snímky do modelu hlubokého učení, který vrací pravděpodobnostní vektor věkové třídy (Obr. 6.9). Získaný vektor je prahován hodnotou 0.5 dle rovnice 5.11 a poté sumován do odhadované věkové třídy. Výsledná věková skupina je získána sečtením spodní hranice věkových tříd a odhadované věkové třídy.



Obr. 6.9: Postup při klasifikaci do věkových tříd. Ze získaných pravděpodobností jsou získány binární hodnoty dle rovnice 5.11 a ty následně převedeny do výsledné predikce pomocí rovnice 5.7. Upraveno z [43].

Model byl trénován s využitím optimalizačního algoritmu Adam. Krok učení byl nastaven na hodnotu 0.0007. Trénovací proces probíhal po dobu 100 epoch s *batch size* 32. Nejlepší model byl vybrán v průběhu těchto 100 epoch na základě dosažených výsledků MAE na validačním datasetu. Pro vybraný model byly dále stanoveny hodnoty MAE a RMSE. Parametry modelu byly trénovány zcela od začátku, tudíž nebyly využity již předtrénované váhy neuronové sítě.

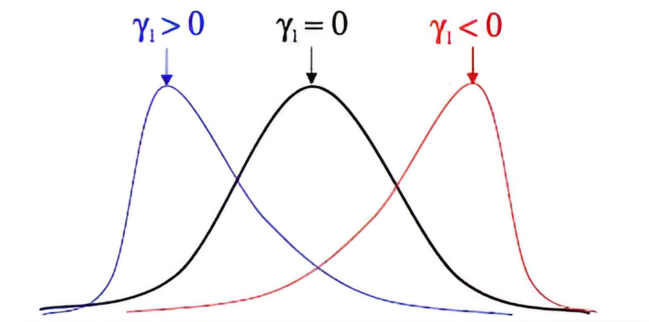
Pro komplexní zhodnocení výsledků klasifikace byly, kromě směrodatné odchylky, také použity momenty vyšších řádů. Konkrétně se jedná o třetí a čtvrtý normovaný moment, oba vycházející z centrálního momentu 6.7, který využívá naměřenou hodnotou x_i , střední hodnotu \bar{x} a směrodatnou odchylku σ .

$$M_k = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i - \bar{x}}{\sigma} \right)^k, \quad (6.7)$$

Šikmost

Koeficient šikmosti (angl. *skewness*) 6.10 měří asymetrii rozložení prvků sledované veličiny a jeho výsledek může nabývat libovolného reálného čísla. Při nulové hodnotě daný soubor vykazuje symetrické rozdělení, tedy četnost malých hodnot je v souboru stejná jako četnost hodnot vysokých. Kladný výsledek koeficientu nám poukazuje na zešikmení doprava. V tomto případě je četnost nízkých hodnot v souboru vyšší než

četnost hodnot vysokých. Vychází-li šikmost záporně, má dané rozložení charakter zešikmení doleva. Četnost malých hodnot je v souboru naopak menší než u hodnot vysokých (Obr. 6.8). [50]

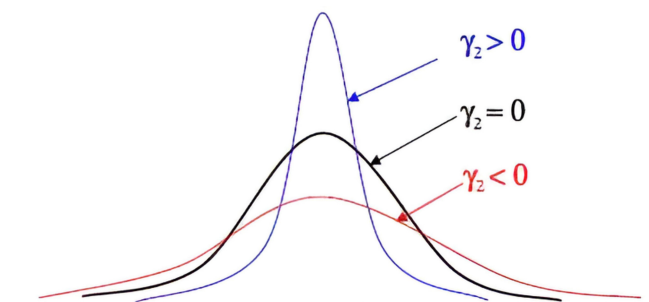


Obr. 6.10: Rozložení s rozdílným koeficientem šikmosti.

$$\gamma_1 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^3}{n\sigma^4} \quad (6.8)$$

Špičatost

Koeficient špičatosti (angl. *kurtosis*) 6.11 popisuje plochost a špičatost hustoty rozložení dle četnosti hodnot okolo střední hodnoty. Vyšší hodnota koeficientu ukazuje na vyšší špičatost rozložení (Obr. 6.9). V takovém případě se hodnoty rozložení vyskytují ve vyšší míře okolo střední hodnoty. Při záporné hodnotě koeficientu se nám rozložení jeví jako plošší. Nulová hodnota pak ukazuje na normální rozložení. [50]

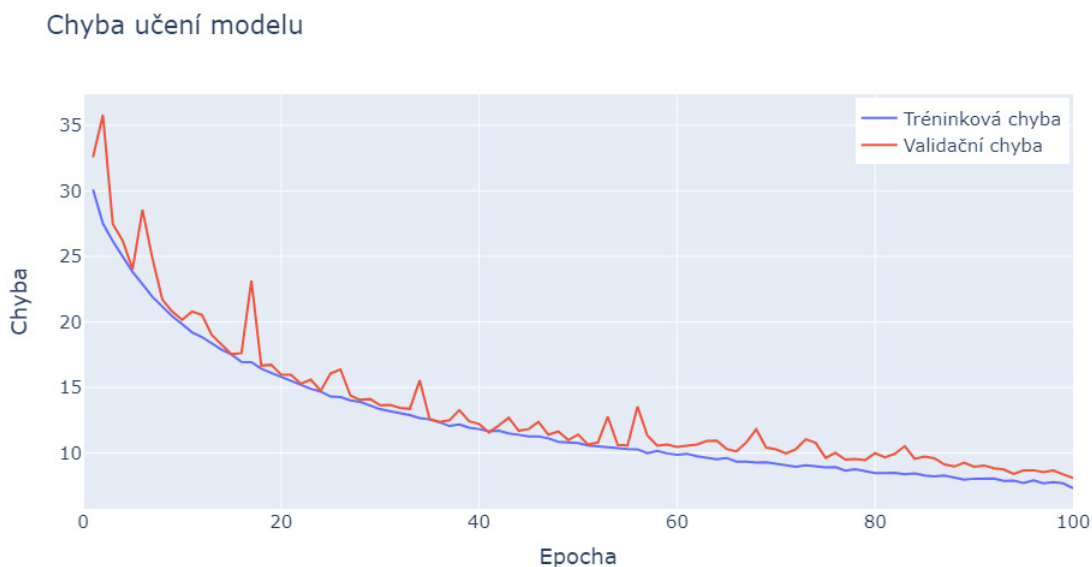


Obr. 6.11: Rozložení s rozdílným koeficientem špičatosti.

$$\gamma_2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^4}{n\sigma^4} \quad (6.9)$$

7 Výsledky

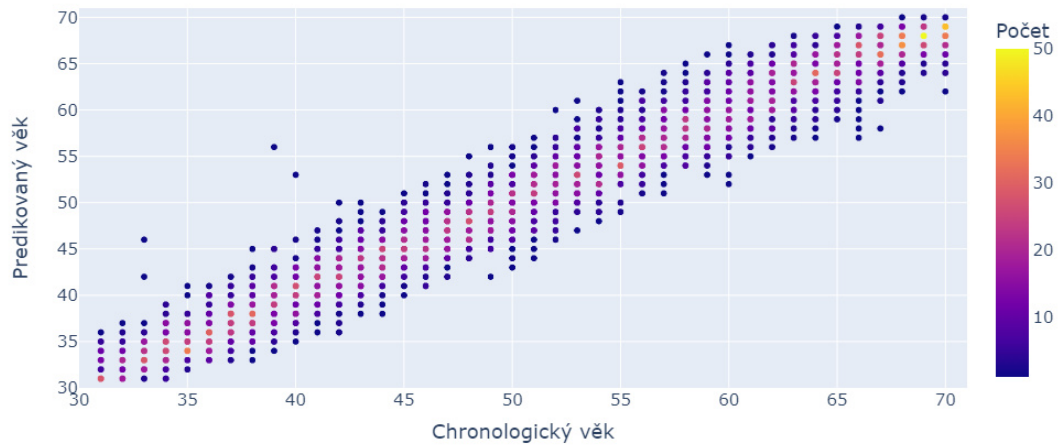
Na vytvořeném datasetu byl natrénován model hlubokého učení se třemi rozdílnými principy, kterými jsou síť bez zahrnutí předzpracování dat z hlediska úpravy kontrastu, síť s předzpracováním dat pomocí metody CLAHE a síť využívající námi navrženou metodu pro zvýraznění detailů (DE). Naučený model byl dále testován na dostupné sadě retinálních snímků ($N_{snímků}=3258$) s průměrným věkem 52.14 ± 9.46 let. Nejlepších výsledků dosáhl model využívající nově navrženou metodu předzpracování retinálních snímků s výslednou hodnotou MAE 3.42 roku a RMSE 4.62. Průběh učení tohoto modelu lze pozorovat na Obr. 7.1. Predikovaný a chronologický věk mají v námi definovaném věkovém rozmezí téměř lineární závislost (Obr. 7.2). Pouze pro nejnižší a nejvyšší věkovou skupinu, tedy 31-35 a 66-70 let, je patrná určitá saturace a tedy zřejmě i větší chyba odhadu. Naopak nejhůře v porovnání se zbylými přístupy si vedl algoritmus bez využití jakékoliv obrazové úpravy, což nám potvrzuje hypotézu o přítomnosti markerů stárnutí v anatomických strukturách sítnice. Při nevyužití jakékoliv metody pro zvýraznění detailů tak pravděpodobně dochází k potlačení pro nás důležitých informací, které mohou představovat dané markery. Veškeré výsledky jsou zobrazeny v Tab.7.1.



Obr. 7.1: Trénovací a validační chyba v průběhu učení modelu využívající novou metodu předzpracování retinálních snímků.

Pro lepší porozumění výsledků byl také definován retinální věkový rozdíl, tedy rozdíl mezi predikovaným věkem sítnice pomocí modelu hlubokého učení a chronologickým věkem. Kladný věkový rozdíl poukázal na starší vzhled sítnice, zatímco

Výsledky modelu hlubokého učení na testovacím datasetu



Obr. 7.2: Graf zobrazující výsledky modelu hlubokého učení na testovacím datasetu využívající barevnou škálu pro zobrazení nejčastěji predikovaných hodnot.

Tab. 7.1: Tabulka dosažených výsledků metod s rozdílným způsobem předzpracování snímků

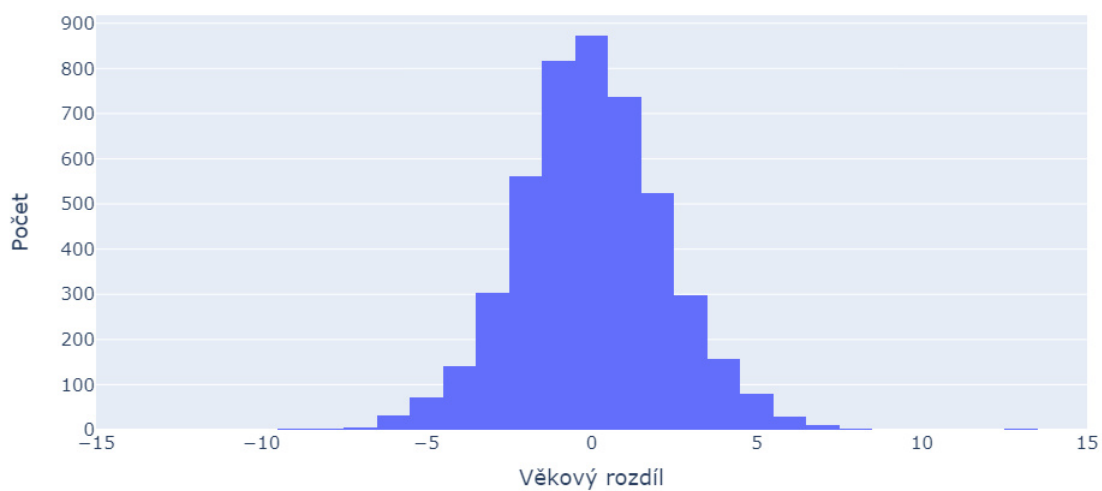
	MAE [roky]	RMSE
ResNet-34	4.02	5.26
ResNet-34 + CLAHE	3.78	5.12
ResNet-34 + DE	3.42	4.62

záporný věkový rozdíl znamenal mladší vzhled sítnice. Rozložení věkového rozdílu bylo zjištěno pro testovací dataset (Obr. 7.3) a jednotlivě pro věkové skupiny o velikosti 5 let (Obr. 7.4). Dále byly pro každou věkovou skupinu stanoveny koeficienty šikmosti a špičatosti, které nám lépe umožnily pochopit predikci modelu a porozumět případným chybám klasifikace. Samotné výsledky koeficientů pro testovací dataset jsou zobrazeny v Tab. 7.2 a pro věkové skupiny v Tab. 7.3.

Tab. 7.2: Tabulka dosažených hodnot koeficientu šikmosti a špičatosti pro testovací dataset

	Koeficient šikmosti	Koeficient špičatosti
Testovací dataset	0.21	1.33

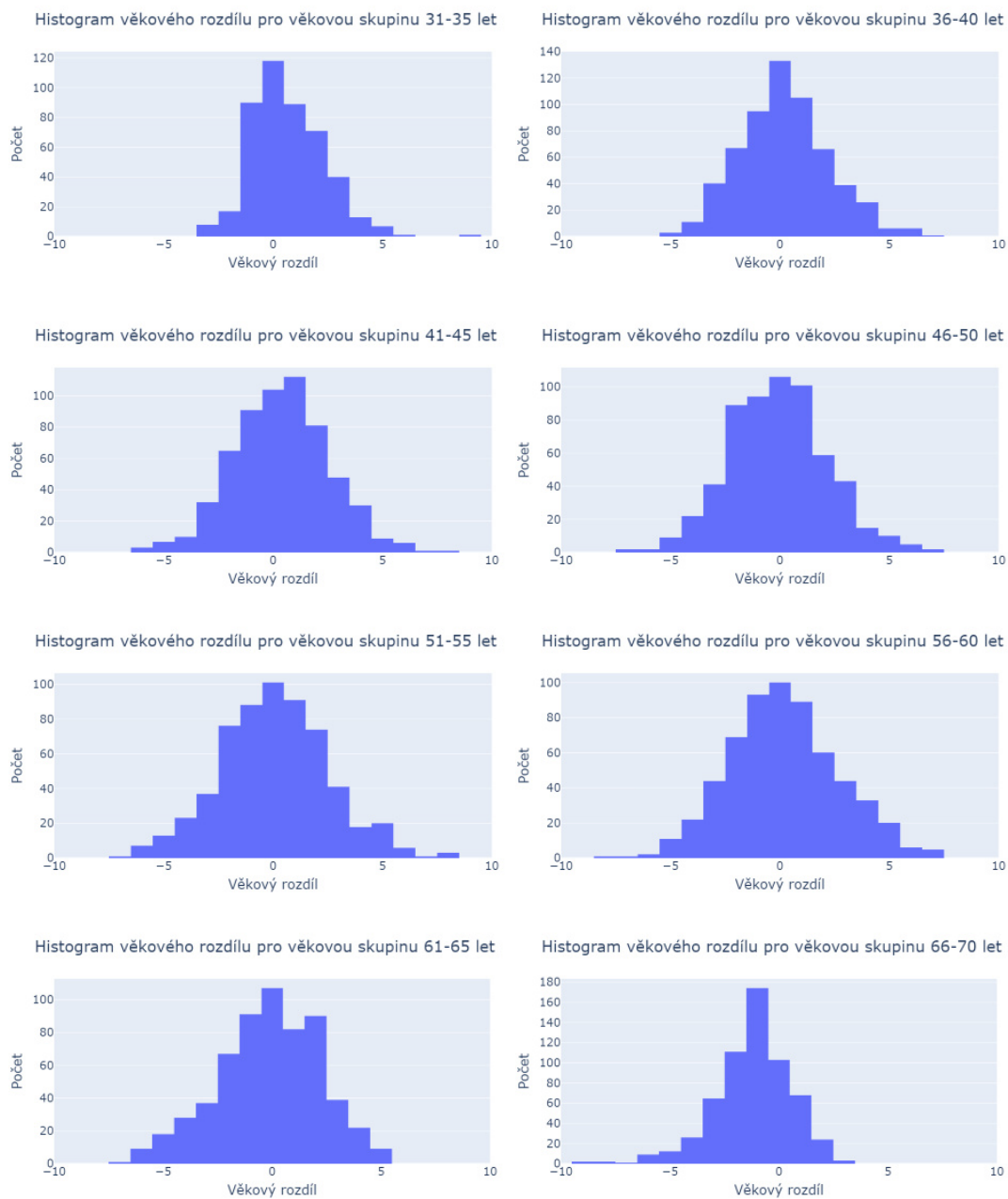
Histogram věkového rozdílu pro testovací dataset



Obr. 7.3: Rozložení věkového rozdílu pro testovací dataset.

Tab. 7.3: Tabulka dosažených hodnot koeficientu šikmosti a špičatosti u daných věkových skupin

Věková skupina	Koeficient šikmosti	Koeficient špičatosti
31-35 let	1.22	5.46
36-40 let	1.19	6.48
41-45 let	0.05	0.17
46-50 let	0.14	0.19
51-55 let	0.12	0.19
56-60 let	0.14	-0.05
61-65 let	-0.27	-0.22
66-70 let	-0.73	1.60



Obr. 7.4: Chybové rozložení predikovaného věku pro dané věkové skupiny.

8 Diskuze

V této kapitole jsou vyhodnoceny získané výsledky, které jsou porovnány s vybranými publikacemi na odhad věku ze snímků sítnice společně s výsledky určení věku z jiných tkání lidského těla. Dále jsou navržena možná rozšíření navazující práce.

8.1 Dosažené výsledky

Výsledky dosažené vytvořeným postupem byly porovnány s výsledky, které byly publikovány jinými autory. Jedná se o práce, jež se většinou zabývaly nejen odhadem věku ze snímků sítnice, ale byly také doplněny o další zajímavé prvky. Metoda popsaná v podkapitole 5.3 této práce popisuje nově přijatou metodu zpracování retinálních snímků společně s novou chybovou funkcí algoritmu hlubokého učení, práce [51] se zase snaží predikovat riziko úmrtí z retinálních dat na základě odchylek mezi predikovaným a chronologickým věkem. Další práce [48] kromě určení věku ze sítnice predikuje systémové biomarkery lidského organismu jako jsou váha, výška, systolický a diastolický tlak atd. Poukázala tak na možnost predikce potencionálních kardiovaskulárních obtíží.

Námi dosažené výsledky odhadu věku ze snímků retiny se s výše zmíněnými publikace dají srovnat a dokonce svými hodnotami dané publikace překonávají. Toho bylo docíleno i přes skutečnost, že pro učení modelu bylo využito mnohem méně retinálních snímků v širším věkovém rozmezí. Porovnání jednotlivých modelů a výsledků je přehledně sumarizováno v Tab. 8.1. Publikované metody ve většině případů využívaly metodu *transfer learning*¹, která učení modelu urychluje a v mnoha případech dosahuje i lepších výsledků. Samotný přístup byl v průběhu bakalářské práce také otestován, ale i přes menší časovou náročnost v rámci učení modelu nedosáhl lepších výsledků.

Tab. 8.1: Porovnání modelů a dosažených výsledků

Model	Zdroj	Věkové rozmezí [roky]	Snímky	MAE [roky]
ResNet-34 + DE	-	31-70	4656	3.42
Xception	[51]	40-69	27424	3.50
VGG-16	[48]	40-69	86994	3.78
VGG-19	[45]	50-94	12000	3.67

¹Metoda využívající předtrénovaný model naučený na obrovském množství dat

Sítnice představuje pouze jednu z potenciálních možností pro určení lidského věku z lidských tkání. Existuje několik dalších studií predikující věk z orgánů jako je mozek, játra nebo slinivka [2, 52].

Stárnutí se na mozku odráží v podobě strukturálních změn, kdy abnormální atrofie může znamenat ohrožení ve formě různých neuropatologií. Mezi aspekty ohrožující zdraví člověka patří například úbytek kognitivních funkcí a demence [53]. Odhad věku ze snímků mozku by tedy mohl predikovat potenciální neurodegenerativní onemocnění související s věkem.

S věkem dochází také ke změnám tkání v oblasti břicha. Změny pozorujeme u jater v objemu hepatocytů, snížení hladkého endoplazmatického retikula nebo snížení počtu mitochondrií, v tomto případě se jedná o změny buněčné. Makroskopické změny pak představují snížení objemu jater o 20-40% nebo snížení průtoku krve o 35% [52]. S věkem také roste pravděpodobnost nákazy jaterní cirhózou nebo hepatitidou typu C [54]. Slinivka břišní se v průběhu života též mění. Dochází k její atrofii, hromadění tuků a stoupá náchylnost k nálezům jako je cukrovka nebo rakovina [55].

Akvizice snímků pomocí systémů magnetické rezonance (MRI) daných lidských orgánů však představuje značné negativum, kdy je časová a finanční náročnost jejich vyšetření poměrně vysoká. Z tohoto důvodu vzniká preference určení věku při rychlém a neinvazivním pořízení snímků sítnice.

Srovnání výsledků modelů hlubokého učení pro odhad věku z rozdílných tkání je přehledně zobrazeno v Tab. 8.2. Z tabulky je patrné, že hodnoty získané z MRI jsou srovnatelné s hodnotami dosažených ze snímků retiny pořízených fundus kamerou. Nejlepší hodnoty pak dosahuje model hlubokého učení predikující věk z MRI snímků jater s výslednou hodnotou MAE 3.24 roku, odlišující se s výsledkem bakalářské práce pouze v necelých dvou desetínách. Zmíněné metody odhadují věk zvláště na základě změn ve strukturálních a funkčních charakteristikách orgánů. Metoda zkoumající věk ze snímků sítnice se zaměřuje především na mikrovaskulární síť, zatímco odhad věku z MRI snímků se soustředí zejména na morfologické struktury daných orgánů. Důležité je však poznamenat, že přesnost výsledků z obou typů obrazových dat závisí na jejich kvalitě, použitých metodách analýzy a velikosti a různorodosti trénovacích souborů dat.

Na základě dosažených hodnot vyšších centrálních momentů retinálního věkového rozdílu pro testovací dataset a jednotlivé věkové skupiny došlo k jejich vhodnému okomentování. Retinální věkový rozdíl testovacího datasetu (Tab. 7.2) vykazuje dle výsledku koeficientu šikmosti téměř rovnoměrné rozložení hodnot okolo jejich střední hodnoty, koeficient špičatosti pak poukazuje na vyšší četnost výsledků okolo střední hodnoty rozložení. U jednotlivých věkových skupiny (Tab. 7.3) se rovnoměrnému rozložení dle koeficientu šikmosti blíží skupiny v rozmezí 41-65 let s téměř shodným

Tab. 8.2: Porovnání dosažených výsledků odhadu lidského věku pro rozdílné biologické tkáně

Biologická tkáň	Modalita	Zdroj	MAE [roky]
Sítnice	Fundus kamera	-	3.42
Sítnice	Fundus kamera	[51]	3.50
Mozek	MRI	[2]	4.16
Játra	MRI	[52]	3.24
Slinivka	MRI	[52]	3.30

poměrem hodnot vlevo a vpravo okolo střední hodnoty. Rozložení skupin v rozmezí 31-40 let je podle koeficientu lehce posunuto doleva a poukazuje tak na lehké nadhodnocení chyb, kdežto u skupiny 66-70 let na posunutí doprava s chybami spíše podhodnocenými. Žádné ze získaných rozložení nevykazuje podle koeficientu špičatosti ploché rozložení. Největší hodnoty pozorujeme u věkové skupiny 31-35 let a 36-40 let, kde koeficient dosahuje hodnot 5.46 a 6.48 a rozložení má tak vysokou četnost hodnot okolo střední hodnoty. V důsledku vysoké hodnotě koeficientů se nám daná rozložení retinální věkového rozdílu jeví jako špičatější v porovnání s ostatními.

Ze získaných hodnot koeficientů byla pomocí Testu D'Agostino K^2 testována nulová hypotéza H_0 o normálním rozložení dat. O platnosti nulové hypotézy rozhoduje p -hodnota vyjadřující pravděpodobnost za platnosti H_0 , s níž bychom získali stejnou nebo extrémnější hodnotu testové statistiky T . Spočítaná p -hodnota je srovnána se zvolenou hladinou významnosti α . V případě, kdy p -hodnota testu klesá pod hladinu významnosti α , je nulová hypotéza zamítnuta. Při zamítnutí nulové hypotézy vstupuje v platnost alternativní hypotéza H_A , která informuje o rozložení lišícím se od normálního rozložení daného souboru dat. Získané výsledky p -hodnot společně s výsledky přijetí nulové hypotézy jsou přehledně zobrazeny v Tab. 8.3 pro testovací dataset a pro dané věkové skupiny v Tab. 8.4.

Z tabulky lze vyčíst, že nulová hypotéza byla přijata pro věkové skupiny 41-45, 46-50, 51-55 a 56-60 let, kdy p -hodnota převyšuje hladinu významnosti $\alpha=0.05$. Ve zbylých případech včetně rozložení pro testovací dataset byla nulová hypotéza zamítnuta a přijata hypotéza alternativní, která informuje o rozložení odlišném vůči rozložení normálnímu. Pro hodnocení normality rozložení se častěji využívá Shapirův-Wilkův test, ten ale v tomto případě nebylo vhodné použít z důvodu výskytu odlehlých hodnot, které danou statistiku zkreslují.

Tab. 8.3: Tabulka dosažených výsledků normality rozložení pro testovací dataset na základě Testu D'Agostino K^2

	<i>p</i>-hodnota	H_0: Normalita rozložení
Testovací dataset	3.23e-27	Zamítnuta

Tab. 8.4: Tabulka dosažených výsledků normality rozložení pro dané věkové skupin na základě Testu D'Agostino K^2

Věková skupina	<i>p</i>-hodnota	H_0: Normalita rozložení
31-35 let	1.27e-30	Zamítnuta
36-40 let	9.28e-41	Zamítnuta
41-45 let	0.54	Nezamítnuta
46-50 let	0.22	Nezamítnuta
51-55 let	0.26	Nezamítnuta
56-60 let	0.33	Nezamítnuta
61-65 let	0.01	Zamítnuta
66-70 let	1.03e-15	Zamítnuta

8.2 Možnosti navazující práce

Odhad věku ze snímků sítnice reprezentuje zajímavý a perspektivní výzkumný směr, který nabízí mnoho možností pro další rozvoj. Přesné určení věku pacienta na základě analýzy sítnice může poskytnout cenné informace pro diagnostiku a sledování průběhu různých onemocnění. Potencionálních možností pro navazující práce, které mohou přispět k rozšíření a zlepšení přesnosti odhadu věku z fundus snímků, existuje hned několik.

Jednou z možností navazující práce je integrace s multimodálními daty. Odhad věku z retiny lze vylepšit integrací s dalšími multimodálními daty, např. kombinací informací z MRI snímků mozku, či jinou biologickou tkání, s retinálními snímky. Výsledkem by mohlo být poskytnutí komplexnější a přesnější predikce věku pacienta. Spojení více modalit by potencionálně umožnilo odhalení skrytých vztahů mezi změnami v mozku a sítnici a přispět k lepšímu porozumění procesům stárnutí. Na druhou stranu získání všech potřebných dat pro učení by znamenal poměrně náročný úkol.

Další možné rozšíření představuje vytvoření robustnějšího algoritmu ve smyslu standardizovaného datasetu. Dataset by měl obsahovat dostatečný počet vzorků, které pokrývají různé věkové skupiny a rozmanitost populace z hlediska pohlaví a etnik, kdy se jednotlivé snímky liší svou pigmentací nebo barevností. Vytvoření takového datasetu by následně umožnilo aplikaci algoritmu na větší procento světové populace.

Změny by mohly proběhnout také v oblasti akvizice dat, kdy lze potenciálně využít tzv. *red-free* snímků. Při ozáření retiny bílým světlem má sítnice převážně červený odstín, s filtrem produkujícím zelené světlo jsou delší vlnové délky v červeném spektru světla blokovány. Snímek ozářený tímto zářením pak poskytuje lepší kontrast mezi cévami a pozadím. Barva cév navíc dosáhne vyšší sytosti, na světle bez červené barvy se jeví téměř černě. Využití nalzáme například u detekce patologií spojených s arteriální hypertenzí. Světelný filtr také umožňuje rychlejší a snadnější odhalení poškození vrstvy nervových vláken sítnice. Její úbytek může značit podezření na glaukom, jehož prevalence se zvyšuje s rostoucím věkem a může tak být dobrým markerem stárnutí

S pokrokem umělé inteligence a nově vznikajících přístupů extrakce příznaků z obrazových dat se rozšíření práce týká i této oblasti. Jednou z nabízejících se změn je výměna architektury modelu CNN. Architekturu ResNet-34 lze vyměnit za jiný z dostupných *state-of-the-art* typů, např. za jednu z variant Visual Geometry Group (VGG), VGG16 nebo VGG19, lišících se v počtu vrstev, nebo za architekturu typu Xception. Jednotlivé úpravy jsme schopni provádět i na úrovni učicích parametrů, kdy změnou učicího kroku, optimalizačního algoritmu nebo chybové funkce dokážeme ovlivnit výsledky neuronové sítě.

Navazující práce mají potenciál přinést další pokrok a zdokonalení v oblasti odhadu věku ze snímků sítnice. Získané výsledky mohou přispět k lepšímu porozumění vztahu mezi stavem sítnice a věkem pacienta, což by mělo pozitivní dopad nejenom na diagnostiku, sledování a léčbu očních onemocnění, ale také léčbu jiných systémových onemocnění.

Závěr

Určení věku ze snímků sítnice představuje potencionální techniku pro neinvazivní určení lidského věku. Retina je vysoce specializovanou a metabolicky aktivní tkání, která v průběhu stárnutí prochází strukturálními a metabolickými změnami.

Tato bakalářská práce se zabývala odhadem věku z retinálních snímků. Cílem bylo seznámení se s procesy stárnutí se zaměřením na stárnutí sítnice lidského oka společně s jeho patologiemi a dále seznámení s úvodem do konvolučních neuronových sítí se zaměřením na stanovení věku z obrazových dat.

První kapitoly se věnují provedené rešerši na anatomii sítnice lidského oka, mechanismy stárnutí retiny a dále nemocněním s typickými patologické stavy vyskytujícími se na fundus snímcích. Prevalence těchto onemocnění roste s věkem a zvedá tak postižené osobě biologický věk, který může poukazovat na předčasné úmrtí. Dále jsou kapitoly věnovány úvodu do neuronových sítí s rozšířením o konvoluční neuronové sítě. Finální část se zabývá klasifikačním metodám pro stanovení věku z obrazových dat retiny, implementací vybraného algoritmu a interpretací výsledků.

Klasifikační algoritmus využívá poznatky z metody CORAL stavějící svůj přístup k věku jako ordinální proměnné. Pro extrakci příznaků je využita residuální konvoluční neuronová síť ResNet-34. Vstupní data do sítě jsou vhodně předzpracována pomocí tří rozdílných principů, snímky bez využití předzpracování z hlediska úpravy kontrastu, snímky předzpracované pomocí metody CLAHE a snímky předzpracované nově navrženou metodou pro zvýraznění detailů představenou v této práci. Hlavním smyslem předzpracování bylo zvýraznění důležitých anatomických struktur v retinálním snímku. Veškeré kroky implementace byly prováděny v programovacím jazyce Python.

Přesnost našich modelů dosáhla velmi dobrých výsledků a naznačuje korelaci mezi změnami na sítnici a stárnutím jednotlivců. Nejlepších výsledků dosáhl algoritmus využívající nově navrženou metodou předzpracování snímků s výslednou MAE 3.42 roku a RMSE 4.62. Celková střední absolutní chyba navrženého algoritmu byla nižší v porovnání s nedávno publikovány odbornými články a práce tak poukazuje na možnost dalšího zkoumání potencionálního určení věku ze snímků sítnice. To může následně sloužit k odhalení predispozic k předčasnému úmrtí. Nicméně, je třeba si uvědomit, že tato metoda není zcela spolehlivá a může být ovlivněna různými faktory, jako je například kvalita snímků, individuální variabilita nebo přítomnost očních onemocnění.

Bakalářská práce poukazuje na možný rozvoj v oblasti analýzy snímků sítnice v biometrii a očním lékařství a ukazuje potenciál, jaký mohou moderní technologie a hlubokého učení přinést do oblasti medicíny.

Literatura

- [1] HORVATH, Steve a Kenneth RAJ. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nature Reviews Genetics*. 2018, **19**(6), 371-384. ISSN 1471-0056. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0004-3>
- [2] COLE, James H., Rudra P.K. POUDEL, Dimosthenis TSAGKRASOULIS, Matthan W.A. CAAN, Claire STEVES, Tim D. SPECTOR a Giovanni MONTANA. Predicting brain age with deep learning from raw imaging data results in a reliable and heritable biomarker. *NeuroImage*. 2017, **163**, 115-124. ISSN 10538119. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.059>
- [3] FLAMMER, Josef, Katarzyna KONIECZKA, Rosa M. BRUNO, Agostino VIRDIS, Andreas J. FLAMMER a Stefano TADDEI. The eye and the heart. *European Heart Journal*. 2013, **34**(17), 1270-1278. ISSN 1522-9645. Dostupné z: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs023>
- [4] LONDON, Anat, Inbal BENHAR a Michal SCHWARTZ. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2013, **9**(1), 44-53. ISSN 1759-4758. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nrneuro1.2012.227>
- [5] WONG, Tien Yin, Ronald KLEIN, David J COUPER, Lawton S COOPER, Eyal SHAHAR, Larry D HUBBARD, Marion R WOFFORD a A Richey SHARRETT. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *The Lancet*. 2001, **358**(9288), 1134-1140. ISSN 01406736. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06253-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06253-5)
- [6] LA MORGIA, Chiara, Fred N. ROSS-CISNEROS, Alfredo A. SADUN a Valerio CARELLI. Retinal Ganglion Cells and Circadian Rhythms in Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, and Beyond. *Frontiers in Neurology*. 2017, **8**. ISSN 1664-2295. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00162>
- [7] FONTANA, Luigi, Linda PARTRIDGE a Valter D. LONGO. Extending Healthy Life Span—From Yeast to Humans. *Science*. 2010, **328**(5976), 321-326. ISSN 0036-8075. Dostupné z: <https://doi.org/10.1126/science.1172539>
- [8] YU, Ming, William D. HAZELTON, Georg E. LUEBECK a William M. GRADY. Epigenetic Aging: More Than Just a Clock When It Comes to Cancer.

- Cancer Research*. 2020, **80**(3), 367-374. ISSN 0008-5472. Dostupné z: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-092410.1158/0008-5472.CAN-19-0924>
- [9] Retinal Detachment Surgery: Diagnosis And Treatment At Centre For Sight. *About Centre for Sight* [online]. 2020 Dostupné z: <https://www.centreforsight.net/blog/retinal-detachment-surgery-diagnosis-and-treatment-at-centre-for-sight/>
- [10] BONNEL, Sébastien, Saddek MOHAND-SAID a José-Alain SAHEL. The aging of the retina. *Experimental Gerontology*. 2003, **38**(8), 825-831. ISSN 05315565. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(03\)00093-7](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(03)00093-7)
- [11] GAO, Hua a Joe G. HOLLYFIELD. Aging of the human retina. Differential loss of neurons and retinal pigment epithelial cells. *Investigative ophthalmology visual science*. 1992, **33**(1), 11-17, ISSN 1552-5783. Dostupné z: https://arvojournals.org/arvo/content_public/journal/iovs/933163/1.pdf
- [12] CURCIO, Christine A. a David N. DRUCKER. Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. *Annals of Neurology*. 1993, **33**(3), 248-257. ISSN 03645134. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/ana.410330305>
- [13] RAMIREZ, José M, Ana I RAMIREZ, Juan J SALAZAR, Rosa DE HOZ a Alberto TRIVIÑO. Changes of Astrocytes in Retinal Ageing and Age-related Macular Degeneration. *Experimental Eye Research*. 2001, **73**(5), 601-615. ISSN 00144835. Dostupné z: <https://doi.org/10.1006/exer.2001.1061>
- [14] CURCIO, Christine A., Leigh C. MILLICAN, Tammy BAILEY a Howard S. KRUTH. Accumulation of Cholesterol with Age in Human Bruch's Membrane. *Investigative ophthalmology visual science*. 2001, **42**(1), 265-274, ISSN 1552-5783 Dostupné z: https://arvojournals.org/arvo/content_public/journal/iovs/933218/7g010100265.pdf
- [15] KOLÁŘ, Petr. *Věkem podmíněná makulární degenerace*. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-2605-2.
- [16] TEO, Zhen Ling, Yih-Chung THAM, Marco YU, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045. *Ophthalmology* 2021, **128**(11), 1580-1591. ISSN 01616420. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>
- [17] DUH, Elia J., Jennifer K. SUN a Alan W. STITT. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017, **2**(14). ISSN 2379-3708. Dostupné z: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93751>

- [18] NAWAZ, Imtiaz M., Sara REZZOLA, Anna CANCARINI, Andrea RUSSO, Ciro COSTAGLIOLA, Francesco SEMERARO a Marco PRESTA. Human vitreous in proliferative diabetic retinopathy: Characterization and translational implications. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2019, **72**. ISSN 13509462. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.03.002>
- [19] LECHNER, Judith, Olivia E. O'LEARY a Alan W. STITT. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Research*. 2017, **139**, 7-14. ISSN 00426989. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.04.003>
- [20] KAUPPI, T., V. KALESNYKIENE, J.-K. KAMARAINEN, et al. The DIARETDB1 diabetic retinopathy database and evaluation protocol. *Proceedings of the British Machine Vision Conference 2007*. British Machine Vision Association, 2007, 2007, 15.1-15.10. ISBN 1-901725-34-0. Dostupné z: <https://doi.org/10.5244/C.21.15>
- [21] RAZEGHINEJAD, Reza, Michael M. LIN, Daniel LEE, L. Jay KATZ a Jonathan S. MYERS. Pathophysiology and management of glaucoma and ocular hypertension related to trauma. *Survey of Ophthalmology*. 2020, **65**(5), 530-547. ISSN 00396257. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2020.02.003>
- [22] PROKOFYEVA, Elena a Eberhart ZRENNER. Epidemiology of Major Eye Diseases Leading to Blindness in Europe: A Literature Review. *Ophthalmic Research*. 2012, **47**(4), 171-188. ISSN 0030-3747. Dostupné z: <https://doi.org/10.1159/000329603>
- [23] THAM, Yih-Chung, Xiang LI, Tien Y. WONG, Harry A. QUIGLEY, Tin AUNG a Ching-Yu CHENG. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology*. 2014, **121**(11), 2081-2090. ISSN 01616420. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2014.05.013>
- [24] SAXENA, Sandeep. *Optical coherence tomography in retinal disease*. New York, NY: McGraw-Hill Medical, 2008. ISBN 978-0-07-160187-0
- [25] ROZSÍVAL, Pavel. *Oční lékařství*. Praha: Galén, c2006, ISBN 80-726-2404-0
- [26] ROSENBLATT, F. The perceptron: A probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological Review*. 1958, **65**(6), 386-408. ISSN 1939-1471. Dostupné z: <https://doi.org/10.1037/h0042519>

- [27] MCCULLOCH, Warren S. a Walter PITTS. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *The Bulletin of Mathematical Biophysics*. 1943, **5**(4), 115-133. ISSN 0007-4985. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/BF02478259>
- [28] OLIVEIRA, Rodrigo M. S. de, Ramon C. F. ARAÚJO, Fabrício J. B. BARROS, Adriano Paranhos SEGUNDO, Ronaldo F. ZAMPOLO, Wellington FONSECA, Victor DMITRIEV a Fernando S. BRASIL. A System Based on Artificial Neural Networks for Automatic Classification of Hydro-generator Stator Windings Partial Discharges. *Journal of Microwaves, Optoelectronics and Electromagnetic Applications*. 2017, **16**(3), 628-645. ISSN 2179-1074. Dostupné z: <https://doi.org/10.1590/2179-10742017v16i3854>
- [29] LECUN, Yann, Yoshua BENGIO a Geoffrey HINTON. Deep learning. *Nature*. 2015, **521**(7553), 436-444. ISSN 0028-0836. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nature14539>
- [30] NIELSEN, Michael. *Neural Networks and Deep Learning*. 2019. Dostupné z: <http://neuralnetworksanddeeplearning.com/index.html>
- [31] RUDER, Sebastian. An overview of gradient descent optimization algorithms. *arXiv preprint*. arXiv: 1609.04747, 2017. Dostupné z: <https://arxiv.org/abs/1609.04747>
- [32] KINGMA, Diederik P. a Jimmy BA Adam: A Method for Stochastic Optimization *arXiv preprint*. arXiv: 1412.6980, 2017. Dostupné z: <https://arxiv.org/abs/1412.6980>
- [33] BENGIO, Y. a Yann LECUN *Convolutional Networks for Images, Speech, and Time-Series*. 1997. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/216792820_Convolutional_Networks_for_Images_Speech_and_Time-Series
- [34] GURUCHARAN, M. *Basic CNN Architecture: Explaining 5 Layers of Convolutional Neural Network*. 2022. Dostupné z: <https://www.upgrad.com/blog/basic-cnn-architecture/>
- [35] Reynolds, Ang H., M. *Convolutional Neural Networks (CNNs)*. 2019. Dostupné z: <https://anhreynolds.com/blogs/cnn.html>
- [36] O'SHEA, Keiron a Ryan NASH An Introduction to Convolutional Neural Networks *arXiv preprint*. arXiv: 1511.08458, 2015. Dostupné z: <https://arxiv.org/abs/1511.08458>

- [37] Max Pooling in Convolutional Neural Network and Its Features. *Analytics India Magazine* [online]. 2020. Dostupné z: <https://analyticsindiamag.com/max-pooling-in-convolutional-neural-network-and-its-features/>
- [38] SRIVASTAVA, Nitish, Geoffrey HINTON, Alex KRUZHEVSKY, Ilya SUTSKEVER a Ruslan SALAKHUTDINOV. Dropout: A Simple Way to Prevent Neural Networks from Overfitting *Journal of Machine Learning Research*.2015, **15**(56), 1929-1958. ISSN 2179-1074. Dostupné z: <http://jmlr.org/papers/v15/srivastava14a.html>
- [39] FU, Yun a Thomas S. HUANG. Human Age Estimation With Regression on Discriminative Aging Manifold. *IEEE Transactions on Multimedia*. 2008, **10**(4), 578-584. ISSN 1520-9210. Dostupné z: <https://doi.org/10.1109/TMM.2008.921847>
- [40] CHEN, Shixing, Caojin ZHANG, Ming DONG, Jialiang LE a Mike RAO. Using Ranking-CNN for Age Estimation. *2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. IEEE, 2017, 2017, 742-751. ISBN 978-1-5386-0457-1. Dostupné z: <https://doi.org/10.1109/CVPR.2017.86>
- [41] LANITIS, A., C. DRAGANOVA a C. CHRISTODOULOU. Comparing Different Classifiers for Automatic Age Estimation. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics, Part B (Cybernetics)*. 2004, **34**(1), 621-628. ISSN 1083-4419. Dostupné z: <https://doi.org/10.1109/TSMCB.2003.817091>
- [42] PAN, Hongyu, Hu HAN, Shiguang SHAN a Xilin CHEN. Mean-Variance Loss for Deep Age Estimation from a Face. *2018 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*. IEEE, 2018, 2018, 5285-5294. ISBN 978-1-5386-6420-9. Dostupné z: <https://doi.org/10.1109/CVPR.2018.00554>
- [43] CAO, Wenzhi, Vahid MIRJALILI a Sebastian RASCHKA. Rank consistent ordinal regression for neural networks with application to age estimation. *Pattern Recognition Letters*. 2020, **140**, 325-331. ISSN 01678655. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2020.11.008>
- [44] NIU, Zhenxing, Mo ZHOU, Le WANG, Xinbo GAO a Gang HUA. Ordinal Regression with Multiple Output CNN for Age Estimation. *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. IEEE, 2016, 2016, 4920-4928. ISBN 978-1-4673-8851-1. Dostupné z: <https://doi.org/10.1109/CVPR.2016.532>
- [45] LIU, Chi, Wei WANG, Zhixi LI, Yu JIANG, Xiaotong HAN, Jason HA, Wei MENG a Mingguang HE. Biological Age Estimated from Retinal Imaging: A

- Novel Biomarker of Aging. *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention – MICCAI 2019*. Cham: Springer International Publishing, 2019, 2019-10-10, 138-146. Lecture Notes in Computer Science. ISBN 978-3-030-32238-0. Dostupné z: https://doi.org/10.1007/978-3-030-32239-7_16
- [46] CHEUNG, Carol Yim-lui, M. Kamran IKRAM, Christopher CHEN a Tien Yin WONG. Imaging retina to study dementia and stroke. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2017, **57**, 89-107. ISSN 13509462. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.01.001>
- [47] GASTAL, Eduardo S. L. a Manuel M. OLIVEIRA. Domain transform for edge-aware image and video processing. *ACM SIGGRAPH 2011 papers*. New York, NY, USA: ACM, 2011, 2011-07-25, 1-12. ISBN 9781450309431. Dostupné z: <https://doi.org/10.1145/1964921.1964964>
- [48] RIM, Tyler Hyungtaek, Geunyoung LEE, Youngnam KIM, et al. Prediction of systemic biomarkers from retinal photographs: development and validation of deep-learning algorithms. *The Lancet Digital Health*. 2020, **2**(10), e526-e536. ISSN 25897500. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30216-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30216-8)
- [49] HE, Kaiming, Xiangyu ZHANG, Shaoqing REN, et al. Deep Residual Learning for Image Recognition: development and validation of deep-learning algorithms. *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*. IEEE, 2016, 2016, **2**(10), 770-778. ISBN 978-1-4673-8851-1. ISSN 25897500. Dostupné z: <https://doi.org/10.1109/CVPR.2016.90>
- [50] HENDL, Jan. *Přehled statistických metod*. 4., rozš. vyd. Praha: Portál, 2012. ISBN 978-802-6202-004
- [51] ZHU, Zhuoting, Danli SHI, Peng GUANKAI, et al. Retinal age gap as a predictive biomarker for mortality risk: development and validation of deep-learning algorithms. *British Journal of Ophthalmology*. IEEE, 2023, 2016, **107**(4), 547-554. ISBN 978-1-4673-8851-1. ISSN 0007-1161. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-319807>
- [52] LE GOALLEC, Alan, Samuel DIAI, Sasha COLLIN, Jean-Baptiste PROST, Théo VINCENT a Chirag J. PATEL. Using deep learning to predict abdominal age from liver and pancreas magnetic resonance images. *Nature Communications*. 2022, **16**(1). ISSN 2041-1723. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29525-9>

- [53] TUCKER-DROB, Elliot M. Neurocognitive functions and everyday functions change together in old age. *Neuropsychology*. 2011, **25**(3), 368-377. ISSN 1931-1559. Dostupné z: <https://doi.org/10.1037/a0022348>
- [54] KIM, In Hee, Tatiana KISSELEVA, David A. BRENNER, Jean-Baptiste PROST, Théo VINCENT a Chirag J. PATEL. Aging and liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2015, **31**(3), 184-191. ISSN 0267-1379. Dostupné z: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000176>
- [55] LÖHR, J.-M., N. PANIC, M. VUJASINOVIC a C. S. VERBEKE. The ageing pancreas: a systematic review of the evidence and analysis of the consequences. *Journal of Internal Medicine*. 2018, **283**(5), 446-460. ISSN 0954-6820. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/joim.12745>

Seznam symbolů a zkratek

Adam	Adaptive Moment Estimation
AF	Aktivační funkce
CE	Cross-Entropy
CLAHE	Contrast Limited Adaptive Histogram Equalization
CNN	Convolutional Neural Network
CORAL	Consistent Rank Logits
DE	Zvýraznění detailů
DR	Diabetická retinopatie
FC	Fully-connected
MAE	Mean Absolute Error
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NN	Neural Network
NPDR	Neproliferativní diabetická retinopatie
NT	Nitrooční tlak
PDR	Proliferativní diabetická retinopatie
ReLU	Rectified Liner Unit
RMSE	Root Mean Square Error
RMSProp	Root Mean Square Propagation
RPE	Retinální pigmentový epitel
VGG	Visual Geometry Group
VPMD	Věkem podmíněná makulární degenerace