

UNIVERZITET U BEOGRADU

Nemanja R. Rajković

**MODIFIKACIJA FRAKTALNE ANALIZE  
MORFOLOGIJE DIGITALNIH SLIKA NEURONA  
POJEDINIH JEDARA MOZGA ČOVEKA I  
HISTOPATOLOŠKIH UZORAKA TUMORA DOJKE**

doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE

Nemanja R. Rajković

**MODIFICATION OF FRACTAL ANALYSIS OF  
NEURON DIGITAL IMAGES MORPHOLOGY OF  
SOME HUMAN BRAIN NUCLEI AND  
HISTOPATHOLOGICAL SAMPLES OF BREAST  
TUMOR**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

## Podaci o mentorima i članovima komisije

### PODACI O MENTORIMA:

**Prof. dr Nebojša Milošević**, mentor

vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

**dr Marko Radulović**, mentor

naučni savetnik, Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Beograd

### PODACI O ČLANOVIMA KOMISIJE:

**dr Miloš Mojović**, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Fakultet za fizicku hemiju

**dr Zoran Nikolić**, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Fizički fakultet

**dr Dušica Marić**, vanredni profesor, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet

Datum odbrane: 4.7.2018.

## **Zahvalnica**

*Zahvaljujem se mentoru, prof. dr Nebojši Miloševiću, na velikom strpljenju, poverenju, nesebičnoj pomoći oko svake sitnice pri izradi ove teze i pratećih radova i na dragocenim smernicama bez kojih ova teza ne bi bila moguća. Takođe mu zahvaljujem na vođstvu i mentorstvu koje je moje prve korake u bavljenju naukom učinilo neuporedivo lakšim, na deljenju svog velikog znanja i iskustva sa mnom, prijateljskom pristupu, kao i na bezbroj zanimljivih razgovora najrazličitijih tema.*

*Zahvaljujem se komentoru dr Marku Raduloviću na velikoj pomoći pri izradi ove teze i pratećih radova, na dostupnosti i sveukupnoj srdačnosti koja je rad na tezi učinila višestruko prijatnijim.*

*Zahvaljujem se članovima komisije, pre svega prof. dr Zoranu Nikoliću na sveprisutnoj nesebičnoj pomoći koja traje još iz vremena mojih osnovnih studija, prof. dr Milošu Mojoviću na izlasku u susret usled nepredviđenih okolnosti, a posebno se zahvaljujem Prof. dr Dušici Marić na ustupljenom materijalu, razjašnjenju nedoumica oko zupčastog jedra i vrlo interesantnim i prijatnim razgovorima.*

*Mojim roditeljima Radisavu i Ljubici, bratu Ivanu i verenici Jeleni zahvaljujem na podršci, toplini i ljubavi. Njima posvećujem ovu disertaciju.*

## **Modifikacija fraktalne analize morfologije digitalnih slika neurona pojedinih jedara mozga čoveka i histopatoloških uzoraka tumora dojke**

**Sažetak:** Kompleksnost i neregularnost objekata koji se sreću u medicinskim istraživanjima pokazuju potrebu za pronalaženjem novih adekvatnih načina opisivanja i za usavršavanjem postojećih metoda. Korist ovakvih novih metoda se ističe u boljoj klasifikaciji i razumevanju funkcije različitih fizioloških pojava i tkiva, kao i u dijagnostikovanju i prognozama rizika nekih oboljenja. Fraktalna analiza se pokazala kao korisno sredstvo u ove svrhe.

Glavne teme ove teze su modifikacija i usavršavanje postojećih metoda fraktalne analize morfologije neurona i provera prognostičkog značaja monofraktalne i multifraktalne analize histopatoloških uzoraka tumora dojke. Predstavljene su modifikacije metoda brojanja kvadrata, metoda brojanja segmenata i kumulativnog metoda merenja mase. Modifikacijom metode brojanja kvadrata postignut je optimalniji zakon skaliranja i smanjen je uticaj promene rezolucije i rotacije objekta na vrednost fraktalne dimenzije. Modifikovanom metodom brojanja krugova preciznije se kvantifikuje nepravilnost dendrita. Modifikacijom kumulativnog metoda merenja mase izbegnut je problem višestruke vrednosti fraktalne dimenzije za isti objekat.

Analizirane su morfološke razlike između neurona nukleusa kaudatusa i putamena (strijatuma čoveka) i između spoljašnjih i unutrašnjih graničnih neurona zupčastog jedra. Iz rezultata se zaključuje da metoda brojanja kvadrata ne razdvaja adekvatno grupe neurona. Statistički značajne razlike su primećene za parametre lakunarnosti i fraktalne dimenzije brojanja krugova u slučaju neurona zupčastog jedra. Monofraktalnom i multifraktalnom analizom histopatoloških uzoraka tumora dojke na binarnim slikama i slikama sive skale došlo se do zaključka da monofraktalna analiza sive skale daje najbolje prognostičke rezultate.

**Ključne reči:** fraktalna analiza, metod brojanja kvadrata, slike neurona, multifraktalna analiza, tumor dojke

**NAUČNA OBLAST:** BIOFIZIKA; **UŽA NAUČNA OBLAST:** FRAKTALNA ANALIZA.

## **Modification of fractal analysis of neuron digital images morphology of some human brain nuclei and histopathological samples of breast tumor**

**Abstract:** The complexity and irregularity of objects encountered in medical research show the need for finding new and adequate ways of description and for improvement of existing methods. The use of these new methods is emphasized in better classification and understanding of the function of various physiological phenomena and tissues, as well as in the diagnosis and risk prognosis of some diseases. Fractal analysis proved to be a useful tool for this purpose.

The main themes of this thesis are the modification and improvement of existing methods of fractal analysis of neuron morphology and the verification of the prognostic importance of monofractal and multifractal analysis of histopathological breast tumor samples. Modifications of the box-count method, segment count method, and cumulative mass method are presented. By modifying the box-counting method, better scaling law has been achieved and the effects of resolution change and rotation of the object on the value of the fractal dimension have been reduced. Modified segment counting method more precisely quantifies the irregularity of dendrites. Modification of the cumulative mass method avoided the problem of multiple values of fractal dimension for the same object. Morphological differences between the neurons of the caudate nucleus and putamen (human striatum) and between the external and internal boundary neurons of the dentate nucleus were analyzed. It is concluded from the results that box-counting method does not adequately separate the groups of neurons. Statistically significant differences were observed for the parameters of lacunarity and circle-count fractal dimension in the case of dentate nucleus neurons. Monofractal and multifractal analysis were performed on binary and grayscale images of histopathological breast tumor samples. It is concluded that monofractal analysis of grayscale images achieved the best prognostic results.

**Keywords:** fractal analysis, box-count method, neuron images, multifractal analysis, breast cancer

**Scientific field:** Biophysics; **Scientific subfield:** Fractal analysis.

# Sadržaj

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. ISTORIJAT TEORIJE FRAKTALA .....	1
1.1.1. Geometrijska i statistička samosličnost .....	8
1.1.2. Skaliranost i Fraktalna dimenzija .....	10
1.2. DEFINISANJE FRAKTALNE GEOMETRIJE .....	18
1.3. DEFINISANJE FRAKTALNE ANALIZE .....	21
1.4. METOD BROJANJA KVADRATA .....	23
1.4.1. Parametri dvodimenzionalne slike .....	26
1.4.2. Lakunarnost.....	27
1.4.3. Multifraktali .....	30
<b>2. PREGLED LITERATURE.....</b>	<b>38</b>
2.1. OSNOVNI POJMOVI FRAKTALA I FRAKTALNE GEOMETRIJE .....	38
2.1.1. Definicija fraktala .....	38
2.1.1. Samosličnost.....	40
2.1.2. Fraktalna dimenzija.....	41
2.1.3. Fraktalna geometrija.....	42
2.2. METODE FRAKTALNE ANALIZE .....	43
2.3. MULTIFRAKTALI .....	48
2.4. PRIMENA MONOFRAKTALNE ANALIZE U NEURONAUKAMA .....	50
<b>3. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>53</b>
<b>4. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>54</b>
<b>5. MATERIJALI I METODE.....</b>	<b>56</b>
5.1. MATERIJALI .....	56
5.1.1. Histološka procedura .....	57
5.1.2. Izdvajanje slika uzoraka .....	58
5.1.3. Priprema slike.....	59
5.2. METOD MERENJA DUŽINE .....	60
5.3. METOD MERENJA MASE .....	64
5.4. MODIFIKOVANI METOD BROJANJA KVADRATA .....	67
5.4.1. Faktor skaliranja.....	68
5.4.2. Veličina i rezolucija slike.....	70

5.4.3. Rotacija slike .....	71
5.4.4. Priprema slike za metod brojanja kvadrata .....	73
5.5. LAKUNARNOST .....	74
5.6. MULTIFRAKTALI .....	76
5.7. OBRADA REZULATA .....	77
<b>6. REZULTATI .....</b>	<b>78</b>
6.1. PARAMETRI MONOFRAKTALNE ANALIZE MIKROSKOPSKIH SLIKA NEURONA IZ JEDARA MALOG I VELIKOG MOZGA .....	78
6.1.1. <i>Neuroni strijatuma</i> .....	78
6.1.2. <i>Neuroni zupčastog jedra</i> .....	85
6.2. PARAMETRI MONOFRAKTALNE I MULTIFRAKTALNE ANALIZE SLIKA HISTOPATOLOŠKIH PREPARATA TUMORA DOJKE .....	93
<b>7. DISKUSIJA .....</b>	<b>97</b>
7.1. NOVI METODI FRAKTALNE ANALIZE DUŽINE I MASE NEURONA .....	97
7.2. MODIFIKACIJA METODA BROJANJA KVADRATA .....	99
7.3. FRAKTALNA ANALIZA MORFOLOGIJE NEURONA ISTE FUNKCIJE .....	102
7.4. MONOFRAKTALNA I MULTIFRAKTALNA ANALIZA SLIKA HISTOPATOLOŠKIH PREPARATA .....	105
<b>8. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>109</b>
<b>9. LITERATURA .....</b>	<b>111</b>



# 1. Uvod

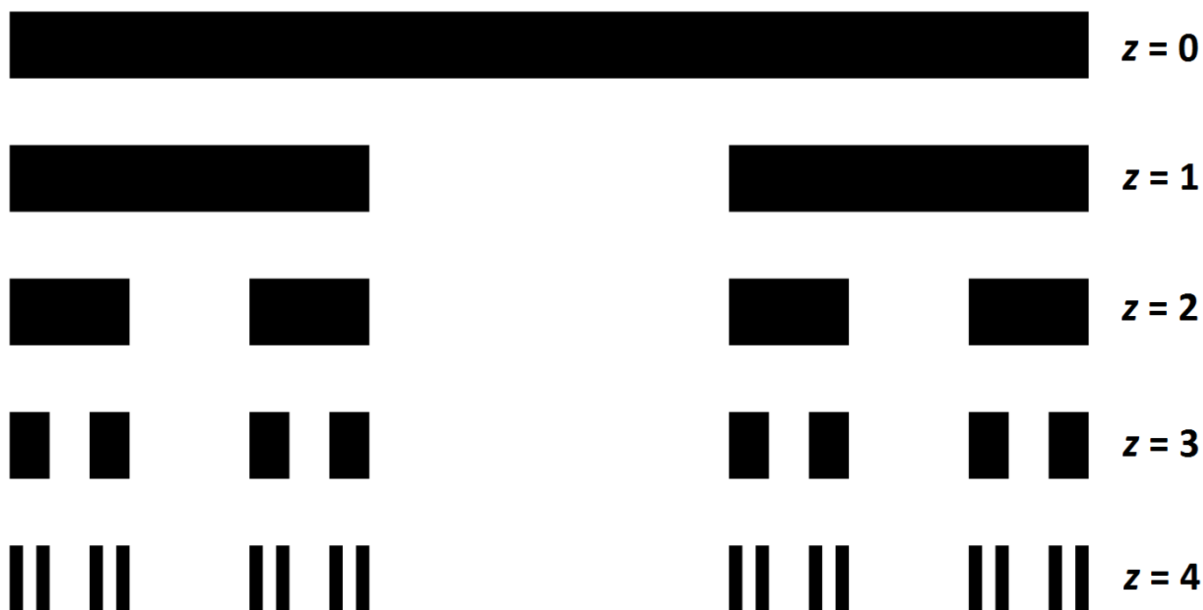
Krajem devetnaestog i početkom dvadesetog veka postalo je jasno da Euklidova geometrija, iako vrlo moćna apstrakcija stvarnosti, zapravo ne može adekvatno opisati kompleksne oblike koji se nalaze u prirodi svuda oko nas kao i u nama samima. Rečima Benoa Mandelbrota, jednog od najzaslužnijih ljudi za popularizaciju fraktalne analize, „Oblaci nisu loptasti, planine nisu kupe a munja ne putuje pravolinijski“. Ovo na prvi pogled može delovati kao suviše komplikovanje svima jasnih i očiglednih stvari, ili što se u našem narodu kaže „otkrivanje tople vode“, ali upravo se u jednoj ovakvoj konstataciji, naizgled apsurdno jasnoj, krije ključ za jednu veću tajnu univerzuma: Red u haosu. Nepravilnosti i zamršenja nekog prirodnog oblika nisu samo kvarovi na čistoti euklidske geometrije, naprotiv, često su jedini ključ suštine neke stvari [1]. Pokazalo se da se stvari koje su čovečanstvu od vitalnog značaja i sa kojima se naučnici iz svih branši susreću svakodnevno ne mogu najuspešnije opisati jakom Euklidovom apstrakcijom prave, ravni, pravilnih oblika itd. Čak se pokazuje da je to često vrlo pogrešan način prikazivanja koji ispitivaču ne daje nikakve korisne informacije. Iz takvih problema rodila se jedna nova grana nauke, *teorija haosa* a uporedo s njom se razvijala i jedna nova geometrija: *fraktalna geometrija*. Teorija fraktala, kao i sve drugo čemu bilo koji naučnik na svetu teži ma koje profesije on bio, jeste pokušaj opisivanja prirode jezikom nauke tj. matematike.

## 1.1. Istorijat teorije fraktala

Da bismo objasnili kako je došlo do nastanka fraktalne teorije počnimo prvo od istorijskih nagoveštaja njenog dolaska. Matematika s kraja 19. veka se svodila na strogu logičku analizu na inistiranje tadašnjih matematičara. Ta analiza je iziskivala da se bilo kakav dokaz započinje iz čvstih prethodno utvrđenih principa u koje matematičar ne bi imao potrebe da sumnja niti da ih proverava i koji bi

davali solidan oslonac za dalju dedukciju. Matematičare tog doba nije zanimala praktična primenljivost njihovog rada jer su želeli da matematika bude apsolutno čista. Ovakav stav je odbacivao geometriju kao nešto u šta se ne može imati apsolutno poverenje jer matematičara oči mogu prevariti. Oni su uzimali od zahteva fizike i drugih prirodnih nauka i njihovi metodi su postali strogo aksiomatski što je dovelo do toga da se matematičke teme zatvaraju same u sebe[1].

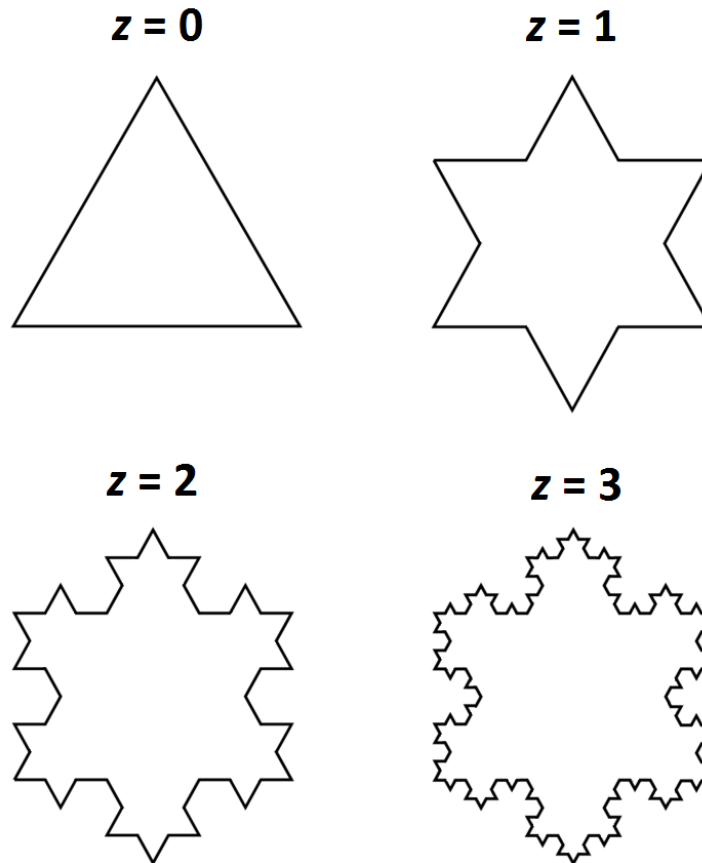
U to vreme nisu samo u prirodi postojali primeri oblika koje tadašnja matematička teorija nije mogla na adekvatan način da objasni ni jednom od poznatih metoda. Počeli su da se pojavljuju i teorijski oblici koji su bili nekakva vrsta matematičke kontradiktornosti i koje su tadašnji matematičari zaobilazili nazivajući ih „patološkim matematičkim objektima“ ili singularnostima u teoriji [2]. Nemogućnost objašnjenja ovakvih objekata će biti jedan od kamena temeljaca u formiranju fraktalne teorije. Jedan od prvih primera je „Kantorova prašina“ ili „Kantorov skup“ (Slika 1.1) koga je 1883. godine konstruisao nemački matematičar Georg Kantor. Kantorova prašina se konstruiše tako što počinjemo od jedne duži (faza  $z = 0$  na slici 1.1). U sledećoj fazi toj duži uklonimo središnju trećinu posle čega dobijamo dva jednaka pravolinijska segmenta (faza  $z = 1$  na slici 1.1). Dalje nastavljajući na identičan način u sledećoj iteraciji uklanjamo i središnje trećine dva novonastala segmenta dobijajući tako četiri identična pravolinijska segmenta (faza  $z = 2$ ). Ovaj postupak se nastavlja preko iteracija  $z = 3$  i  $z = 4$  do beskonačnosti. Posle beskonačno mnogo iteracija formira se skup tačaka grupisanih u grozdove.



**Slika 1.1.** Kantorova prašina. Formiranje prvih nekoliko međukoraka.

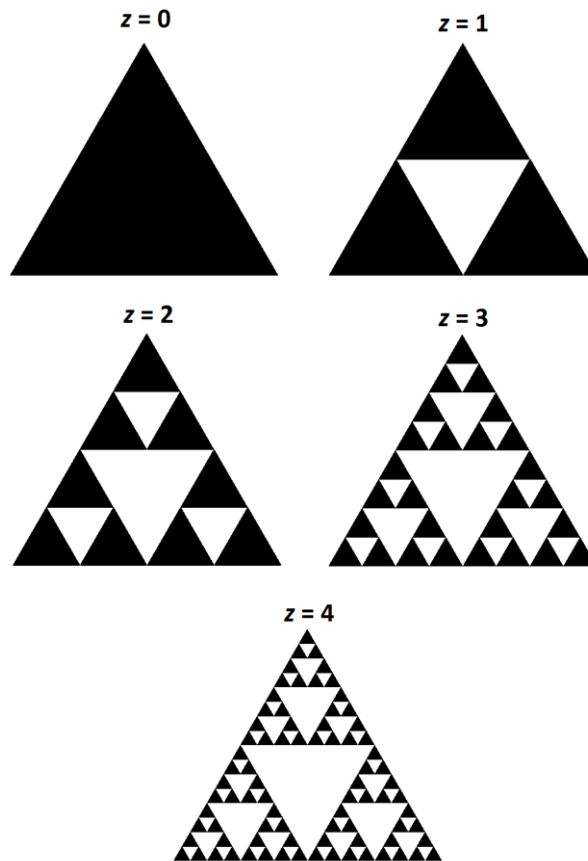
Ono što je paradoksalno u vezi sa Kantorovim skupom i što je zadavalo poteškoće matematičarima jeste činjenica da u nekom konačnom prostoru postoji beskonačno mnogo tačaka ali je njihova ukupna dužina jednaka nuli. Dakle, beskonačno mnogo beskonačno malih tačaka.

Još jedan začuđujući paradoksalni objekat je 1904. godine konstruisao švedski matematičar Koh (Nils Fabian Helg von Koh) (slika 1.2). Do njega je došao pošavši od jednog jednakostraničnog trougla ( $z = 0$  na slici 1.2). Onda je na sredini svake od njegovih stranica dodao još po jedan jednakostranični trougao tri puta manjih stranica ( $z = 1$  na slici 1.2). Dalje se ovaj postupak iterativno nastavlja u beskonačnost ( $z = 2, z = 3$ , itd). Na ovaj način se formira kriva linija beskonačne dužine jer iteracija nikada ne prestaje i kriva je svakim korakom sve duža i duža. Ali ono što je paradoksalno jeste da ta beskonačno dugačka kriva linija obuhvata jednu konačnu površinu. Ovakav objekat je matematička apstrakcija i ne možemo je verno prikazati grafički pa su na slici 1.2. date prve tri iteracije takvog objekta.



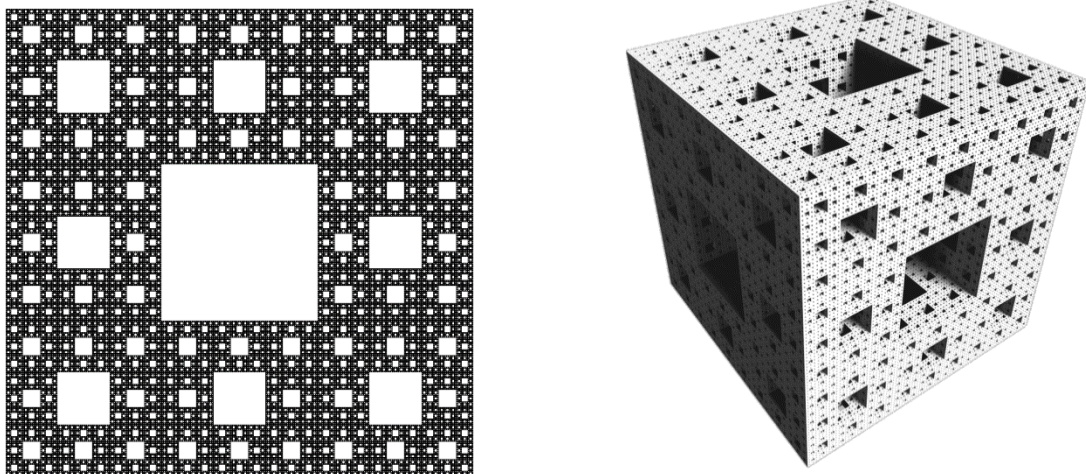
**Slika 1.2.** Kontrukcija Kohove pahulje (Kohove krive). Prikaz prve tri iteracije.

Kao primer matematičkog paradoksa takođe se može navesti i objekat koji je konstruisao poljski matematičar Vaclav Sjerpinski. Poznat kao „klin“ Sjerpinskog ili trougao Sjerpinskog (slika 1.3), objekat možemo konstruisati takođe beskonačnim brojem iteracija na sledeći način: Počnimo od jednakostraničnog trougla ( $z = 0$  na slici 1.3). Unutar trougla isecimo deo koji je takođe jednakostranični trougao (četiri puta manji) tako da svako teme tog isečenog trougla bude na sredini stranice početnog trougla (faza  $z = 1$  na slici 1.3). Primećujemo da su mesta koja su ostala popunjena ustvari tri identična jednakostranična trougla slična prvobitnom (tj. njegove četiri puta manje verzije). Dalje iterativno ponavljamo ovakav postupak do beskonačnosti (faze  $z = 2, 3, 4$  itd). Sada već naziremo paradoks ovakvog objekta. Površina ovakvog objekta posle beskonačnog broja iteracija teži nuli, ali ono što primećujemo jeste da taj objekat zauzima neki konačan deo ravni.



**Slika 1.3.** Trougao Sjerpinskog (klin Sjerpinskog). Prikaz prve četiri iteracije.

Još jedna varijacija na temu trougla Sjerpinskog je i ćilim Sjerpinskog (slika 1.4 levo) i njemu srodan trodimenzionalni objekat poznat kao Mengerov sunder (slika 1.4 desno).



**Slika 1.4.** Ćilim Sjerpinskog (levo) i Mengerov sunder (desno).

Mengerov sunđer je objekat koji poseduje beskonačnu površinu dok mu zapremina konvergira ka nuli.

Pored nemogućnosti matematike da objasni ove paradoksalne objekte još jedna stvar je stvorila plodno tle za formiranje fraktalne geometrije. Postavimo sebi jedno naizved trivijalno pitanje: Koliko je dugačka granica neke zemlje? Ovo pitanje je bio prinuđen sebi da postavi engleski naučnik Ričardson (Lewis Fry Richardson). On se prvobitno pitao koliko dužina međusobnih granica dve zemlje utiče na mogućnost ratnog sukoba između njih. Njegova hipoteza se svodila na to da što je duža zajednička granica dve zemlje to je veća verovatnoća da će one ući u rat. Počeo je da prikuplja podatke o različitim dužinama granica iz različitih izvora. Poredio je podatke koji se nalaze u španskim enciklopedijama a koji u portugalskim enciklopedijama, poredio je i belgijske i holandske i ustanovio da postoje razilaženja i do 20% u ocenama jedne i druge strane o dužini zajedničkih granica [1]. Kako je ovo bilo moguće? Da bi shvatio šta se tu zapravo dešava, krenuo je da sam proverava dužine granica sopstvenim merenjima. Snabdeo se vrlo uveličanim mapama i pomoću šestara razmernika (sa dva zašiljena kraja) dao se u merenje granica. Podesio je šestar na odgovarajuću dužinu i krenuo duž granice u tim prethodno određenim koracima. Kada bi tako prešao od početka do kraja granice zabeležio bi broj koraka ( $N$ ) i pomnožio dužinom otvora šestara ( $r$ ). Na taj način bi izračunavao dužine granice kao  $L = N \cdot r$  [3]. Ali ono što prethodno nije očekivao je da što je razmak između krakova šestara bio manji (tj. što je korak bio kraće dužine) to je izmerena vrednost dužine granice bila veća. Ovo sada deluje i logično, jer šestar sa manjim korakom može lakše da dopre i do uvala i zakrivljenja koje veći korak jednostavno preskoči. Što je granica bila krivudavija to je krajnji rezultat merenja na dve različite dužine koraka bio različitiji. Slični rezultati dobijali su se samo na pravolinijskim segmentima. Mereći dužinu zapadne obale Velike Britanije, koja je delovala veoma nepravilno, Ričardson je došao do iznenađujućeg zaključka: izmerena dužina granice zavisi od veličine otvora na šestaru [3]. Tj. dužina neke nepravilne linije zavisi od veličine lenjira koji upotrebimo pri merenju. Ričardson je usled ovoga sveo svoju polaznu hipotezu na tvrđenje da ne postoji tačan odgovor na pitanje koliko je dugačka granica neke zemlje [4].

Moguće je da bi ovaj fenomen bio zanemaren i do danas da u međuvremenu na njega nije naišao Benoit Mandelbrot u Richardsonovom radu koji je posthumno objavljen. Mandelbrot se njime pozabavio u svom, sada već monumentalnom radu „Koliko je dugačka obala Britanije?“ [5] u kome je uveo pojam necelobrojne dimenzije, fenomena statističke samosličnosti kao i nečega što će kasnije biti poznato kao *fraktalna dimenzija*.

Primetivši kao i Richardson, da obala neke zemlje ne može biti tačno određena, tj. da izmerena dužina zavisi od dužine merila, Mandelbrot je matematički dokazao da smanjivanjem razmere pri kojoj se meri dužina granice, ta dužina teži beskonačnosti [3]. Kako ova činjenica nije bila od neke praktične koristi Mandelbrot je morao da pribegne drugačijem opisivanju ovakvih krivih linija. Dakle, bilo je potrebno uvesti neke veličine, pored dužine, pomoću kojih bi krive mogle da se razlikuju po svojoj kompleksnosti. Pretpostavio je da su obale neke zemlje primeri krivih čiji su delovi, u statističkom smislu, umanjena verzija celokupne obale. Tj. da su „statistički samoslični“ [5]. Kada ovakve objekte posmatramo u različitim razmerama, jedna osobina ostaje ista, a to je stepen nepravilnosti. Koliko god se približili ili odaljili od takvog objekta, on će uvek izgledati podjednako nepravilan. Ova pomisao sada otvara put za definisanje veličine koja može kvalitativno opisivati ovako nepravilne oblike, na način koji nije dostupan Euklidovoj geometriji.

Polazeći od latinske izreke “nazvati je znati” (Nomen est numen) Mandelbrot je primetio sve veću potrebu da ovakve objekte nekako imenuje jer se njihov broj stalno uvećavao. Nazvao ih je *fraktali* po latinskom pridevu *fractus* koji znači *polomljen* i izveden je iz glagola *frangere* (lomiti, praviti nepravilne fragmente). Ovo mu je delovalo kao odlično poklapanje da uz to što znači “polomljen” *fractus* takođe znači i nepravilan (značenje koje je sadržano u reči “fragment”) [6].

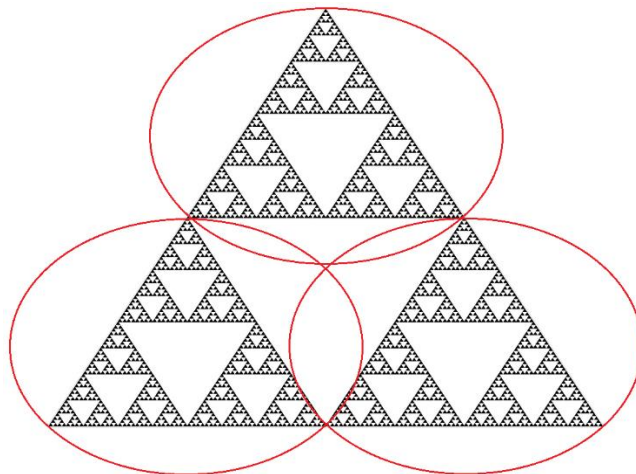
Fraktali su definisani kao geometrijski likovi (šabloni ili matematički skupovi) koji se ponavljaju u beskonačnost na različitim uvećanjima. Nepravilnog su oblika pa ih je vrlo teško (ako je uopšte i moguće) opisati Euklidovom geometrijom koja se koristi prvenstveno pravim linijama. Fraktale karakteriše

nekoliko osobina od kojih je prva i) *samosličnost* koja govori o tome da delovi datog fraktala liče na celokupan fraktal, druga ii) *skaliranost* koja govori da izmerene vrednosti zavise od razmere na kojoj je obavljeno merenje, treća je iii) *fraktalna dimenzija* koja predstavlja kvantitativnu meru kompleksnosti fraktala [7].

### 1.1.1. Geometrijska i statistička samosličnost

Samosličnost je osobina fraktala koja se manifestuje tako što svaki njegov deo na neki način predstavlja umanjenu verziju celokupnog fraktala. Razlikujemo *geometrijsku* i *statističku* samosličnost. Fraktalni šablon je geometrijski samosličan ako je svako njegovo parče identična kopija celokupnog fraktala. Dobar primer geometrijske samosličnosti jesu objekti pomenuti u prethodnom poglavlju. Oni se, između ostalog, nazivaju i matematički fraktali. Uzmimo, na primer, trougao Sjerpinskog čije je formiranje prikazano na slici 1.3. Možemo jasno videti (na slici 1.5) da su pojedinačni delovi ovog trougla verna kopija celokupnog objekta (jel iteracija ide u beskonačnost). Ovakvu samosličnost pokazuju i Kantorov skup, Kohova kriva kao i drugi apstraktni matematički objekti poput Viscekovog fraktala. Odmah je jasno da se ovakvi objekti ne sreću u prirodi. Kao što u prirodi ne vidimo apsolutno čist model kocke ili kupe tako nećemo videti ni trougao Sjerpinskog koji iterira u beskonačnost. Fraktali na koje nailazimo u prirodi su retko sastavljeni od delova koji su verne kopije celokupnog objekta. Ali opet, ogroman je broj primera gde su delovi vidno slični celokupnom objektu. Oni dakle, nisu geometrijski samoslični već su *statistički samoslični*. Tj. statističke osobine delova su proporcionalne statističkim osobinama celine [7].





**Slika 1.5.** Samosličnost trougla Sjerpinskog. (originalna nemodifikovana slika na sajtu pixabay.com)

Statističku samosličnost možemo videti, između ostalog, na primerima romanesko brokolija i munje prikazanim na slici 1.6 (levo i desno). Grananje munje je slično kod delova razičitih veličina dok je svaki deo brokolija približna verzija celokupnog objekta.



**Slika 1.6. Levo** – Romanesko brokoli (original na sajtu public-domain-image.com),  
**Desno** – Munja (original na sajtu pixabay.com).

Statistička samosličnost znači da je posmatranje neke osobine objekta na velikoj razmeri srazmerno datoj osobini posmatranoj na manjoj razmeri. Matematički ćemo ovo prikazati *relacijom samosličnosti*:

$$L(r) = k \cdot L(ar) \tag{1.1}$$

gde je kao  $L(r)$  prikazana merena veličina na razmeri (rezoluciji)  $r$ , sa  $L(ar)$  je prikazana veličina na finijoj rezoluciji  $ar$  ( $a$  je parametar koji karakteriše stepen rezolucije i manji je od 1), dok je  $k$  koeficijent proporcionalnosti (*parametar samosličnosti*) koji može zavisiti od  $a$  [7]. Recimo da merimo obim nekog objekta na različitim razmerama. Dve izmerene vrednosti obima će se međusobno odnositi preko koeficijenta  $k$  u kome se sadrži informacija o samosličnosti i kompleksnosti tog objekta. Ovaj koeficijent će biti jednak na svakoj razmeri za dati objekat [8].

Samosličnost (geometrijska i statistička) će se pokazati kao koncept koji omogućava da se okarakteriše fraktalni objekat i njegova prostorna nepravilnost. Da bi smo eksploatisali ovu pogodnost, moramo pribeći *skaliranju* datog objekta na sličan način kao što je to Ričardson svojevremeno radio mereći dužine granica. Dakle, iz osobine samosličnosti proizilazi *skaliranost*.

### 1.1.2. Skaliranost i Fraktalna dimenzija

Skaliranost predstavlja merenje date osobine objekta na različitim rezolucijama (tj. razmerama). Samoslični objekti će zadržavati vrednost te osobine posmatrali ih mi kao celinu ili se približavali malo po malo i posmatrali ih sve bliže i bliže. Iz ovoga dalje sledi da može postojati i neka relacija koja opisuje odnos date veličine i razmere posmatranja. Recimo da merimo dužinu nekog objekta  $L$  u zavisnosti od veličine merila  $r$  koje koristimo. Ovaj odnos se može opisati jednostavnim stepenim zakonom [7], koji se naziva *relacija skaliranja*:

$$L(r) = Ar^\alpha \quad (1.2)$$

Ovde je  $A$  konstanta dok je  $\alpha$  eksponent skaliranja ( $\alpha > 0$ ) i njihove vrednosti zavise od osobina posmatranog objekta. Da bismo povezali  $\alpha$  i  $a$  sa parametrom samosličnosti  $k$ , opisanom u prethodnom odeljku, izrazimo jednačinu 1.2. za veličinu merila  $ar$ :

$$L(ar) = A(ar)^\alpha \quad (1.3)$$

Iz jednačine 1.1. imamo da je:

$$L(ar) = \frac{1}{k} L(r) \quad (1.4)$$

I ako sad jednačinu 1.4. zamenimo u jednačinu 1.3. (izrazivši i  $L(r)$  iz jednačine 1.2) imamo:

$$\frac{1}{k} A \cdot r^\alpha = A \cdot a^\alpha \cdot r^\alpha \quad (1.5)$$

Skraćivanjem  $A$  i  $r^\alpha$  sa leve i desne strane dobijamo relaciju između  $k$  i  $a$ :

$$\frac{1}{k} = a^\alpha \quad (1.6)$$

koja predstavlja vezu između samosličnosti nekog objekta i razmere (rezolucije) na kojoj se posmatra taj objekat. Eksponent  $\alpha$  možemo lako izračunati logaritmovanjem jednačine 1.2. Na taj način imamo jednačinu:

$$\log L(r) = \alpha \cdot \log r + b \quad (1.7)$$

gde je  $b = \log A$ . Ako se konstruiše grafik zavisnosti  $\log L(r)$  od  $\log r$  kao rezultat se dobija prava linija čiji je koeficijent pravca u stvari eksponent skairanja  $\alpha$ . Ovako možemo okarakterisati osobinu samosličnosti koja se prožima kroz više različitih razmera posmatranja.

Pogledajmo primer izračunavanja koeficijenta  $k$  za trougao Sjerpinskog (slika 1.3) koji se odlikuje geometrijskom samosličnošću. Recimo da nam je veličina koju merimo obim objekta. U nultoj iteraciji ( $z = 0$ ) imamo jednakostraničan trougao. Ako uzmemo stranicu  $r$  kao veličinu merila vidimo da je obim u nultoj iteraciji jednak  $L(r) = 3r$ . Povećajmo razmeru dva puta ( $a = \frac{1}{2}$ ) i videćemo (iz prve iteracije,  $z = 1$ ) da sada imamo 9 koraka od po  $\frac{1}{2} \cdot r$  pa je  $L(ar) = (9/2) \cdot r$ . Izmerimo ovim manjim merilom i nultu iteraciju i imamo 6 koraka od po  $\frac{1}{2} \cdot r$  što govori da je  $L(r) = 3r$ . Iz ovoga vidimo da je  $L(ar) > L(r)$  i da je koeficijent  $k$  iz jednačine 1.1. jednak:  $k = 3/2$ . Može se proveriti da će ovaj koeficijent biti isti i na bilo koje dve susedne iteracije  $z$  i  $z+1$ .

Jednačina 1.6. nam zapravo definiše razliku posmatrane osobine objekta na dve različite razmere merenja. Ako nam je poznat parametar samosličnosti  $k$  lako je odrediti i faktor skaliranja  $\alpha$ .

Prethodno pomenuti matematički fraktali su geometrijski samoslični na svim razmerama merenja, jer usled beskonačnog broja iteracija imaju fraktalne osobine na beskonačno redova veličine. Fraktalne strukture u prirodi imaju

konačan broj dekada između najniže i najviše razmere na kojoj pokazuju fraktalne osobine. Raspon skaliranja eksperimentalno utvrđenih fraktala je ograničen, često do 5 dekada ili više [6]. Neuronauke pokazuju još negativniju situaciju. Biološki šabloni obuhvataju relativno mali opseg skaliranja, uglavnom između 0,5 i 2 dekade [9], [10].

Pojmove samosličnosti i skaliranosti trebalo je nekako kvantitativno opisati. Ova dva svojstva su pokazivala da postoji neka neregularnost u objektu koja je konstantna na različitim uvećanjima. Ta neregularnost se sadržala u veličini koja ima osobine dimenzije. Takođe, već krajem 19. veka, matematičari su primetili da pravilno razumevanje neregularnosti ili fragmentacije ne može biti zadovoljeno definisanjem dimenzije kao broja koordinata [6]. Objekti kao što su Kohova kriva ili trougao Sjerpinskog nisu nešto što se uspešno može opisati na ovaj način. Kao posledicu ovoga, Mandelbrot je uveo nešto što je ljudskom umu veoma apstraktno, a to je necelobrojna dimenzija (*fraktalna dimenzija*). Pokazao je da se u ovoj necelobrojnoj dimenzionalnosti objekta sadrži informacija o njegovoj kompleksnosti i neregularnosti.

Dimenziju nekog skupa možemo definisati na različite načine. I važno je napomenuti da različite definicije mogu dati različite vrednosti dimenzije za isti skup [11]. Za standardne objekte euklidove geometrije kao što su kocka, kupa, kvadrat itd., različite definicije dimenzije daju isti rezultat, ali ono što je problematično jeste da za kompleksne objekte opisane u ovom tekstu dimenzije mogu biti (i najčešće jesu) različite u zavisnosti od odabrane definicije.

Podimo od standardnog Euklidovog opisa dimenzije. Za tačku u prostoru kažemo da nema dimenziju, tj. da je njena dimenzija nula. Linija ima dimenziju jedan, jer je to ustvari sama dužina bez debljine. Linije su kontinuumi koji su deljivi na tačke, koje same po sebi nisu kontinuumi, pa kažemo da linija ima dimenziju jedan, jer je deljiva na nedeljive delove. Ravan je deljiva na linije (kontinuum dimenzije jedan) pa je njena dimenzija dva (tj. ravan možemo podeliti i na tačke i na linije ali konstituenti ravni sa najvećom dimenzijom su linije (dimenzijom 1) pa odatle ravan ima dimenziju 2). Zapremina je deljiva na ravni (kontinuum dimenzije dva) i njena dimenzija je tri. Dimenziju možemo opisati i kao minimalan broj koordinata

potreban da se opiše tačka u nekom objektu. Ovaj način opisivanja dimenzije, iako vrlo koristan, ne može adekvatno opisati nepravilne oblike kao što su trougao Sierpinskog ili Kohova kriva. Ako se pomerimo od standardnog posmatranja dimenzije matematičkog skupa i pređemo na „efektivnu“ dimenziju fizičkog objekta koji taj skup predstavlja vidimo da one ne moraju biti iste. Čak se u brojnim primerima one ne podudaraju. Iz ovog razoga je Mandelbrot bio prinuđen da pređe sa standardnog prikazivanja dimenzije (kao celobrojne) na necelobrojan prikaz dimenzije.

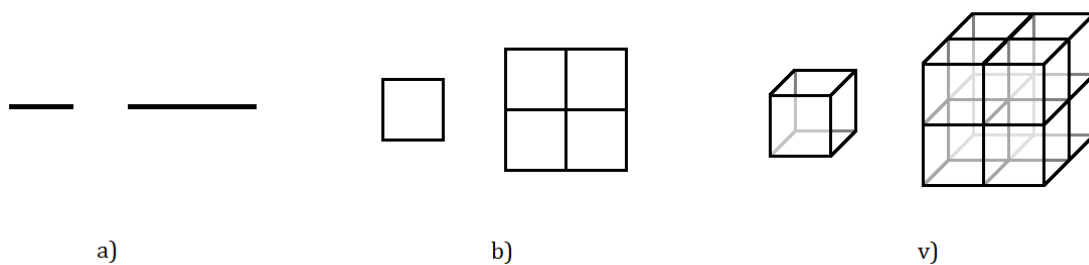
Necelobrojna ili *fraktalna* dimenzija ima više različitih definicija. Pojam necelobrojne dimenzije možemo, za početak, pokazati na primeru *dimenzije samosličnosti*:

$$N(r) = r^D \quad (1.8)$$

gde je  $N(r)$  broj delova sličnih originalu na razmeri  $r$ , dok je  $D$  dimenzija samosličnosti [7]. Iz ove jednačine sledi da je dimenzija samosličnosti jednaka:

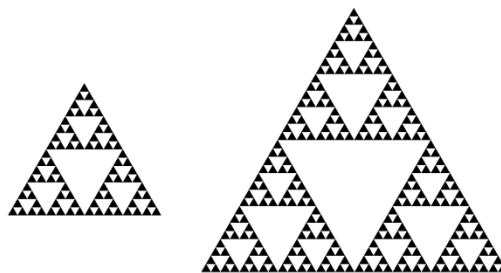
$$D = \frac{\log N(r)}{\log r} \quad (1.9)$$

Na slici (1.7. a, b, i v) vidimo primer jednodimenzionalnog, dvodimenzionalnog i trodimenzionalnog objekta (prave, kvadrata i kocke). Do dimenzije (samosličnosti) svakog od ovih objekata možemo doći na sledeći način: Ako pravu uvećamo dva puta (slika 1.7.a) njena dužina će se povećati dva puta, tako da iz relacije 1.8. zaključujemo da prava ima dimenziju jedan ( $2 = 2^1$ ). Kada kvadrat uvećamo dva puta, njegova površina će se povećati četiri puta ( $4 = 2^2$ ). Dakle, kvadrat ima dimenziju dva. Kocka uvećana dva puta (slika 1.7.v) će imati osam puta veću zapreminu, pa je kocka trodimenzionalna ( $8 = 2^3$ ).



**Slika 1.7.** Skaliranje jednodimenzionalnog, dvodimenzionalnog i trodimenzionalnog objekta.

Uzmimo sada primer nekog nepravilnijeg oblika kao što je trougao Sjerpinskog (slika 1.8). Gde on pripada?

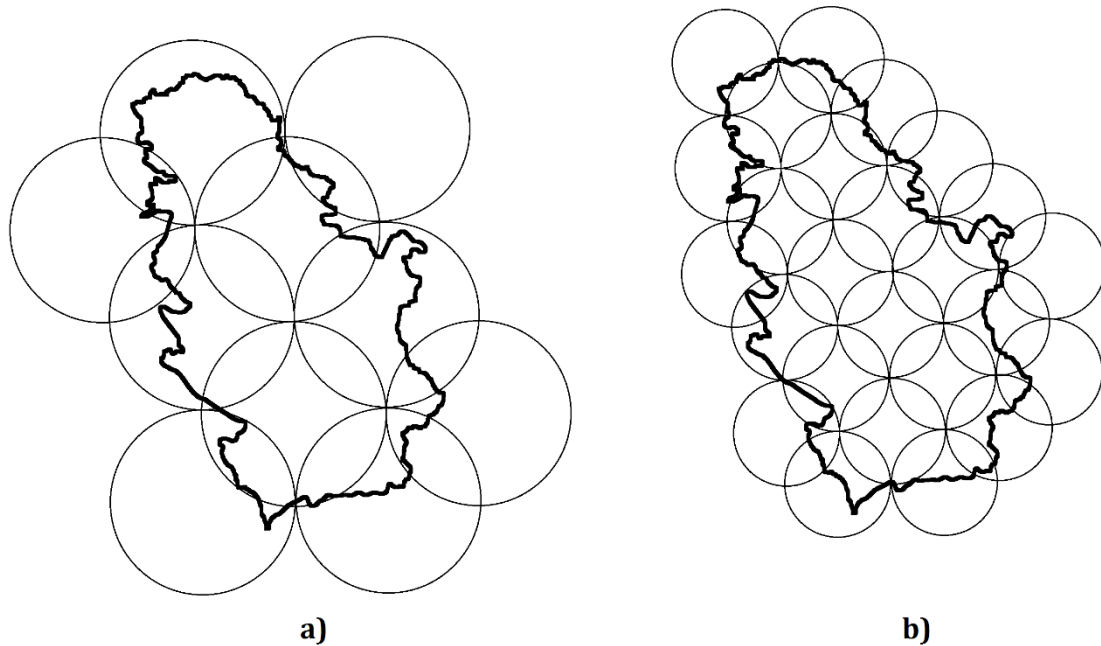


**Slika 1.8.** Skaliranje trougla Sjerpinskog.

Ako ga uvećamo dva puta njegova površina će se povećati tri puta ( $3 = 2^D$ ). Oдавde vidimo da je dimenzija samosličnosti trougla Sjerpinskog  $D = \log_3/\log_2 = 1,585$ . Ovo nam govori da je trougao Sjerpinskog dimenziono negde između linije i ravni. Ova definicija je primenjiva na geometrijski samoslične objekte i predstavlja kvalitativan opis njihove samosličnosti i skaliranosti. Ako želimo da opišemo objekte koji poseduju statističku samosličnost, moramo pribeći opštijoj formulaciji dimenzije. Jedna od njih je i Hausdorff-Besikovič dimenzija opisana u daljem tekstu.

Najzastupljenija definicija dimenzije s početka 20. veka je bila takozvana **topološka dimenzija**. Ona opisuje povezanost između tačaka u nekom skupu. Topološka dimenzija skupa je uvek ceo broj i ima vrednost 0 ako je skup totalno nepovezan, vrednost 1 ako svaka tačka ima proizvoljno malu okolinu sa granicom dimenzije 0, itd. U prevodu, tačka ima dimenziju 0, linija dimenziju 1, ravan 2, a

neko telo dimenziju 3. S obzirom da ovakva definicija dimenzije nije bila zadovoljavajuća jer je očigledno izostavljala brojne skupove koji će kasnije biti poznati kao fraktali [11], Mandelbrot se poslužio još jednom definicijom dimenzije iz radova Feliksa Hausdorfa (F. Hausdorff) i Abrama Samojloviča Besikoviča (A.S. Besikovitch) [12], [13]. Ova definicija se po njima naziva **Hausdorf-Besikovič dimenzija** i svodi na merenje razdaljine između tačaka u skupu. Recimo da je objekat definisan na metričkom prostoru (metrički prostor je skup na kome je definisan pojam razdaljine između elemenata skupa). Da bismo odredili meru veličine datog skupa, objekat ćemo prekriti unijom podskupova  $A_i$  od kojih svaki ima prečnik manji ili jednak  $r$ . Ovi podskupovi su ustvari test funkcije i mogu biti linije, kvadrati, sfere, kocke itd. Sada će  $s$ -dimenziona *Hausdorfova mera*  $H(s,r)$  biti minimalna vrednost sume prečnika podskupova za sva takva prekrivanja, podignuta na stepen  $s$ , tj.  $H(s,r) = \inf(\sum_i(\text{prečnik } A_i)^s)$  [7]. U opštem slučaju, kada  $r \rightarrow 0$ , veličine prekrivajućih podskupova teže nuli pa će  $H(s,r)$  biti ili 0 ili beskonačno u zavisnosti od izbora  $s$  – tj. *dimenzije* mere. Hausdorf-Besikovič dimenzija je kritična vrednost  $s$  pri kojoj  $H(s,r)$  prelazi iz nule u beskonačnost [14]. Hausdorf-Besikovič dimenzija intuitivno može biti jasnija ako razmotrimo njoj vrlo sličnu koncepciju poznatu kao *kapacitivna dimenzija*. Ona se svodi na prekrivanje objekta loptama radijusa  $r$ . U zavisnosti od euklidskih dimenzija u kojima se nalazi dati objekat lopte će biti linije u jednodimenzionalnom prostoru, kružnice u dvodimenzionalnom i sfere u trodimenzionalnom prostoru [7]. Posmatrajmo dvodimenzionalni primer granica Srbije (slika 1.9. a i b). Objekat prekrivamo minimalnim brojem kružnica radijusa  $r$  tako da ne postoji tačka koja nije sadržana u nekoj od kružnica. Neke tačke će zbog ovoga biti sadržane u više od jedne kružnice.



**Slika 1.9.** Procenjivanje kapacitivne dimenzije granice Srbije.

Ovako dobijamo minimalan broj kružnica  $N(r)$  koji je potreban da se prekrije objekat. Ako promenimo razmeru, tj. prekrijemo objekat manjim kružnicama (slika 1.9.b), biće potreban veći broj njih. Kapacitivna dimenzija opisana preko minimalnog broja kružnica  $N(r)$  i njihove veličine  $r$  je:

$$D_c = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\log N(r)}{\log \frac{1}{r}} \quad (1.10)$$

Vrednost Hausdorf-Besikovič dimenzije, kao i kod dimenzije samosličnosti, ne mora biti ceo broj. Za standardne oblike euklidske geometrije, topološka i Hausdorf-Besikovič dimenzija se poklapaju, ali ako posmatramo fraktalne oblike ovo nije slučaj.

Na ovom mestu bi bilo zgodno dati konkretniju definiciju fraktala. Po Mandelbrotu, fraktal je skup kome je Hausdorf-Besikovič dimenzija strogo veća od topološke dimenzije [6]. Kada je fraktalna dimenzija veća od topološke dimenzije, onda se mnoštvo novih detalja sve više pojavljuje kako posmatramo fraktal u sve finijoj i finijoj razmeri [7]. Oni se karakterišu samoličnošću i skaliranošću kao i fraktalnom dimenzijom. Mandelbrot je kao fraktalnu dimenziju uzeo Hausdorf-



Besikovič dimenziju koja je često nazivana i frakcionalna dimenzija zbog svoje osobine necelobrojnosti. Ali, za neke fraktale ova dimenzija i može biti celobrojna. Jedan primer je Braunovo kretanje kome je Hausdorff-Besikovič dimezija 2, dok mu je topološka dimenzija 1. Ona ne može biti viša od euklidske dimenzije prostora u kome se nalazi objekat, ali striktno mora biti veća od topološke dimenzije datog objekta [6].

Fraktalnu dimenziju možemo samo uslovno posmatrati kao dimenziju objekta. Naime, posmatrajući prostor u euklidove tri dimenzije, možemo reći da je svaka od tih dimenzija pravilnog oblika i da su međusobno ortogonalne. Što znači da bi objekat bio jednodimenzionalan, nužno je da bude pravolinijski, jer u protivnom „zalazi“ u drugu dimenziju. Ovo je upravo slučaj sa krivom linijom. Možemo reći da ona „pozajmljuje“ prostor od druge dimenzije pa samim tim za vrednost njene efektivne dimenzije imamo broj koji je veći od jedan. Slično je i za ravan nepravilnog oblika. Njegova topološka dimenzija jeste 2, ali samom nepravilnošću svog oblika, ravan „pozajmljuje“ prostor od treće dimenzije i na taj način, njegova efektivna dimenzija (fraktalna dimenzija) biva veća od 2. Iz ovoga sledi da fraktalnu dimenziju možemo doživljavati kao meru popunjavanja prostora datim objektom, a ne nužno kao samu dimenziju tog objekta u striktnom smislu. Dakle, fraktalna dimenzija je apstraktan pojam koji nam može dati neke informacije o stepenu neregularnosti objekta i o njegovoj "simetriji" sa samim sobom u različitim razmerama posmatranja tog objekta.

Do fraktalne dimenzije možemo doći i iz relacije skaliranja (jednačina 1.2). Pomoću ove jednačine opisujemo kako neko mereno svojstvo objekta ( $L$ ) zavisi od razmere u kojoj merimo to svojstvo ( $r$ ). Pored ovoga, fraktalna dimenzija nam govori kako se menja broj delova nekog objekta  $N$  u zavisnosti od razmere posmatranja  $r$ :

$$N(r) = B \cdot r^{-D} \quad (1.11)$$

gde je  $B$  konstanta. Iz sličnosti jednačina 1.2. i 1.11. možemo zaključiti da postoji veza između fraktalne dimenzije  $D$  i eksponenta skaliranja  $\alpha$  [7]. Recimo da imamo liniju čija je dužina po jednačini 1.2. proporcionalna sa  $r^\alpha$ , dok je broj tih segmenata po jednačini 1.11. proporcionalan sa  $r^{-D}$ . Ukupna izmerena dužina je jednaka broju

segmenata (što je proporcionalno sa  $r^D$ ) pomnoženom sa dužinom segmenta  $r$ , odakle je dužina proporcionalna sa  $r^{1-D}$ . Kako je dužina proporcionalna i sa  $r^\alpha$ , vidimo da je eksponent skaliranja ustvari jednak  $\alpha = 1-D$ . Slično se može pokazati i za slučaj ravni ili zapremine (gde je eksponent skaliranja jednak  $2-D$  i  $3-D$  respektivno). Odavde sledi da je u opštem slučaju veza između fraktalne dimenzije i eksponenta skaliranja:

$$D = E - \alpha \quad (1.12)$$

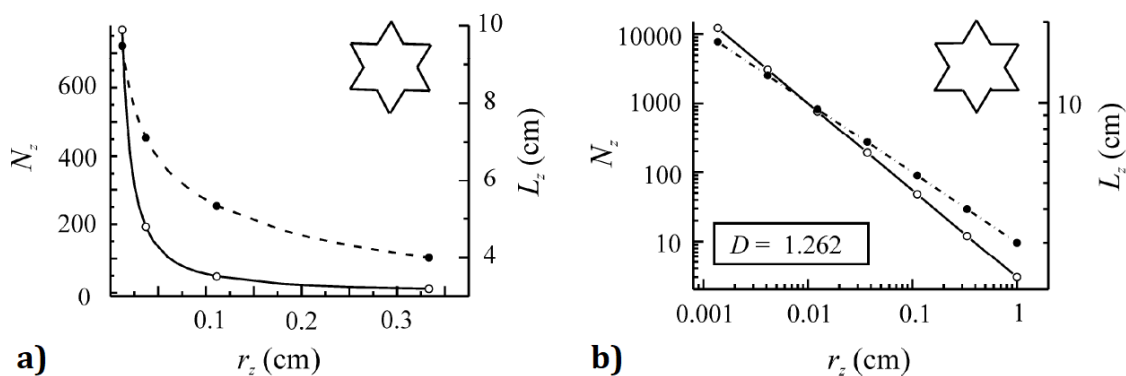
gde  $E$  predstavlja Euklidovu dimenziju prostora u kome se nalazi dati objekat [7]. Kako su skaliranost i samosličnost (pa time i fraktalna dimenzija) usko povezani pojmovi, skaliranje (tj. vršenje merenja na različitim razmerama) se pokazalo kao vrlo korisna i praktična tehnika izračunavanja fraktalne dimenzije. Pristupi ovoj problematici se mahom svode na modifikovane verzije principa opisanog Hausdorf-Besikovič dimenzijom, kao i dimenziju samosličnosti.

## 1.2. Definisanje fraktalne geometrije

Osnovna ideja fraktalne geometrije je pojam „fraktala“ i njegova definicija [6]. Svaki geometrijski fraktal smatramo beskonačnim uređenim skupom fraktalnih objekata definisanim na metričkom prostoru, sa četiri osobine [2], [7]: 1) Oblikom početnog objekta, 2) rekurzionim algoritmom (pravilom iteracije), 3) uslovima (pre svega, osobinom samosličnosti) i 4) fraktalnom dimenzijom. U ovom slučaju, objekti koji su formirani kao koraci pre formiranja finalnog geometrijskog fraktala se nazivaju *prefraktali* [8], [10]. Krajnji rezultat ovog beskonačnog iterativnog procesa je *granični fraktal* [6]. Početni objekat, prefraktali i granični fraktal predstavljaju geometrijski fraktalni skup [14]. Na slici 1.2. je prikazan primer geometrijskog fraktalnog skupa (Kohove pahulje). Prikazani su početni objekat ( $z = 0$ ) kao i prefraktali ( $z = 1, 2, 3$ ). Granični fraktal, koji je beskonačna iteracija datog procesa, je nemoguće oslikati na ovaj način.

Osnovne definicije i zakoni ravanske geometrije fraktala mogu biti demonstrirani na nekim klasičnim modelima [2], [7]. U te svrhe će biti iskorišćen primer Kohove pahulje (slika 1.2). Na slici 1.10.a je prikazan grafik zavisnosti broja

segmenata  $N_z$  (leva vertikalna osa) i obima prefraktala  $L_z$  (desna vertikalna osa) od dužine segmenta  $r_z$ , dok je na slici 1.10.b prikazan isti grafik sa logaritamskim skalama.



**Slika 1.10.** Grafik zavisnosti broja segmenata  $N_z$  i obima prefraktala  $L_z$  od dužine segmenta  $r_z$  (a – linearna skala, b – logaritamska skala).

Dužina segmenta na  $z$ -toj iteraciji ( $r_z$ ), broj segmenata na istoj toj iteraciji ( $N_z$ ) i obim datog prefraktala ( $L_z$ ) su, respektivno:

$$r_z = \frac{r_0}{3^z}; \quad N_z = 3 \cdot 4^z; \quad L_z = 3r_0 \cdot \left(\frac{4}{3}\right)^z. \quad (1.13)$$

gde je  $r_0$  stranica jednakostraničnog trougla u nultoj iteraciji (slika 1.2). Iz ovih jednačina se primećuje da obim fraktala i broj segmenata divergiraju ako iteracija  $z$  ide u beskonačnost, dok dužina segmenta  $r_z$  teži nuli. Ako se konstruiše grafik zavisnosti  $N_z$  i  $L_z$  od  $r_z$  vidi se karakteristično hiperbolično opadanje (slika 1.10.a).

Pri zasnivanju bilo kog sistema geometrije mora se početi od imenovanja određenih pojmova koji ne mogu biti definisani analitički. Prave se određene pretpostavke (aksiomi), iz kojih se, zakonima logike, dalje može razviti dosledan sistem pomoću definicija i teorema kao dedukcija iz tih aksioma [15]. Izgleda najverovatnije da se fraktalna i Euklidova geometrija oslanjaju na identične iskaze, osim jednog aksioma, koji bi trebalo dodati Euklidovoj geometriji da bi se zasnovala fraktalna geometrija.

Jednačina 1.13. daje vezu između dužine fraktalnih segmenata i njihovog broja na svakom stupnju konstrukcije prefraktala. Kvalitativna osnova ovog aksioma je

direktno opažanje [16], [17]: broj segmenata hiperbolično opada sa povećanjem dužine segmenta. Ovaj aksiom ispunjava zahtev nezavisnosti [18] jer ne može biti dedukovan iz Euklidovih aksioma. Jednačina 1.13. demonstrira odnose između tri glavne varijable ( $N_z$ ,  $L_z$  i  $r_z$ ) i stupnja konstrukcije prefraktala ( $z$ ). Odnosi između  $N_z$  i  $r_z$ , kao i između  $L_z$  i  $r_z$ , budući da su suštinske za fraktalnu teoriju, mogu biti uzete u obzir samo empirijski. Prvi par relacija 1.13. se može smatrati *parametrijskim reprezentacijama* odnosa  $N_z$  i  $r_z$ , gde se  $z$  naziva *parametrom*. Treća relacija predstavlja definiciju dužine. Ako eliminišemo parametar ( $z$ ) iz prvog para relacija i zbog jednostavnosti uzmemo da je  $r_0 = 1$ , dolazimo do relacije  $N_z = f(r_z)$  u obliku:

$$N_z = P \cdot r_z^{-D} \quad (1.14)$$

gde se  $D$  može smatrati *fraktalnom dimenzijom* a  $P$  je konstanta. Ova inverzna proporcionalnost između broja segmenata  $N_z$  i dužine segmenta  $r_z$  određuje jedan od osnovnih zakona fraktalne geometrije. Može se smatrati *aksiomom brojanja segmenata*.

Kako je dužina prefraktala, po definiciji,  $L_z = N_z \cdot r_z$ , onda korišćenjem jednačine 1.14. sledi:

$$L_z = P \cdot r_z^\alpha \quad (1.15)$$

gde je  $\alpha > 0$  i predstavlja *eksponent skaliranja*. Primećujemo da je jednačina 1.15. u stvari identična jednačini 1.2. (iz poglavlja 1.1.2) i u fraktalnoj teoriji je poznata kao *relacija skaliranja*. Može se primetiti da u geometriji postoje pojmovi kao što su „aksiom“, „teorema“, „lema“ itd. Stoga, u fraktalnoj geometriji, jednačina 1.15. (tj. 1.2) predstavlja teoremu. Obe jednačine 1.14. i 1.15. se pokazuju kao prave linije na log-log graficima zavisnosti broja segmenata  $N_z$  i obima prefraktala  $L_z$  od dužine segmenta  $r_z$  (slika 1.10.b).

### 1.3. Definisane fraktalne analize

Fraktalna analiza je matematička i eksperimentalna disciplina koja se koristi metodologijama Mandelbrotove fraktalne geometrije i Euklidove tradicionalne geometrije u cilju ispitivanja strukture, funkcije i drugih osobina realnih objekata. Svodi se na određivanje fraktalne dimenzije i dodatnih parametara i analiziranje toga šta dobijeni podaci govore o ispitivanom objektu.

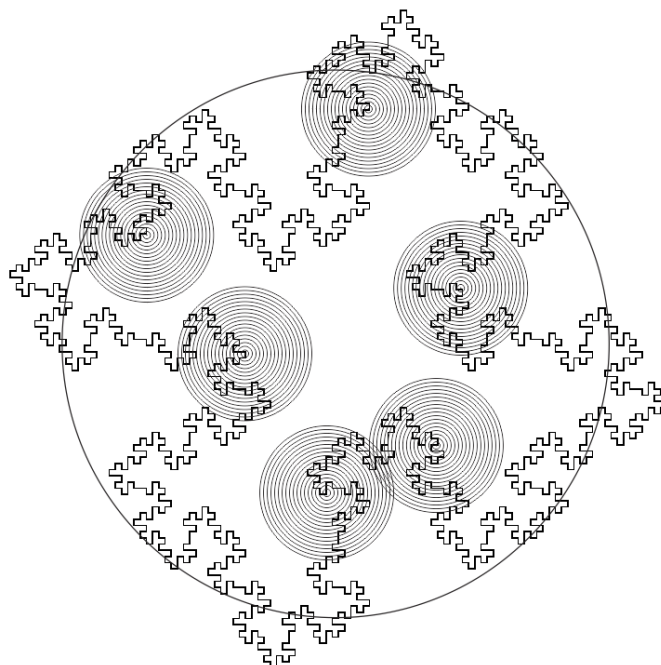
Analogno sa ispitivanjem geometrijskog fraktalnog skupa u fraktalnoj geometriji, korišćenje fraktalne analize označava preciziranje četiri stvari: 1) oblika početnog objekta (što odgovara inicijatoru fraktalnog skupa), 2) algoritma koji omogućava ponavljajuće korišćenje početnog objekta, 3) uslove (pre svega, svojstvo *skaliranja*) i 4) fraktalne dimenzije.

U fraktalnoj analizi postoje dva osnovna pristupa određivanju fraktalne dimenzije objekta u ravni [16]. Prvi i najčešće korišćeni je *metod merenja dužine* koji obuhvata pomenuti Ričardsonov metod merenja obale, metod brojanja kvadrata (box-counting metod) i metod dilatacije [19]. Drugi metod je *metod merenja mase* [16]. Kako različite metode fraktalne analize primenjene na istom objektu daju malo drugačije rezultate, njihovo međusobno poređenje je otežano.

Od svih metoda fraktalne analize jedino Ričardsonov metod merenja dužine omogućava izračunavanje dužine granice objekta ili neke nepravilne linije. Ostale metode se koriste odnosom broja koraka na datoj razmeri i veličine razmere na log-log grafiku. Iako brojanje segmenata pri ovakvoj metodi daje fraktalnu dimenziju sa visokim koeficijentom korelacije, trebalo bi napomenuti da je to jedan dugotrajan i monoton posao pa iz tog razloga proizilazi potreba za nekom elegantnijom metodom izračunavanja fraktalne dimenzije. Jedna od ovih metoda, a ujedno i najzastupljenija, jeste *metoda brojanja kvadrata* ili *box-count metoda* o kojoj će biti više reči u sledećem poglavlju. Ona se zasniva na prekrivanju slike kvadratima različitih razmera i brojanju kvadrata koji u sebi sadrže deo datog objekta. Metod dilatacije se svodi na širenje i ugađivanje granice objekta pomoću matrice konvolucije. Granica se na ovaj način širi i postaje sve deblja i deblja. Brzina kojom raste zauzimanje prostora sa prečnikom matrice konvolucije zavisi

od fraktalne dimenzije koju određujemo iz log-log grafika površine granice i prečnika matrice [16].

Metod merenja mase, poznat i kao kumulativni maseni metod (cumulative-mass method) se svodi na brojanje piksela ispitivanog objekta unutar neke oblasti uzorkovanja, najčešće koncentričnih kružnica (slika 1.11). Broj piksela se onda posmatra kao funkcija veličine kružnica. Unutar neke prethodno definisane regije na slici izabere se više nasumičnih tačaka iz kojih će krenuti konstruisanje koncentričnih kružnica. Ova regija se može odrediti na različite načine, a jedan od načina je taj da će prečnik regije biti jednak polovini rastojanja između dve najdalje tačke na objektu.



**Slika 1.11.** Kumulativni maseni metod na primeru fraktala Kohovog ostrva.

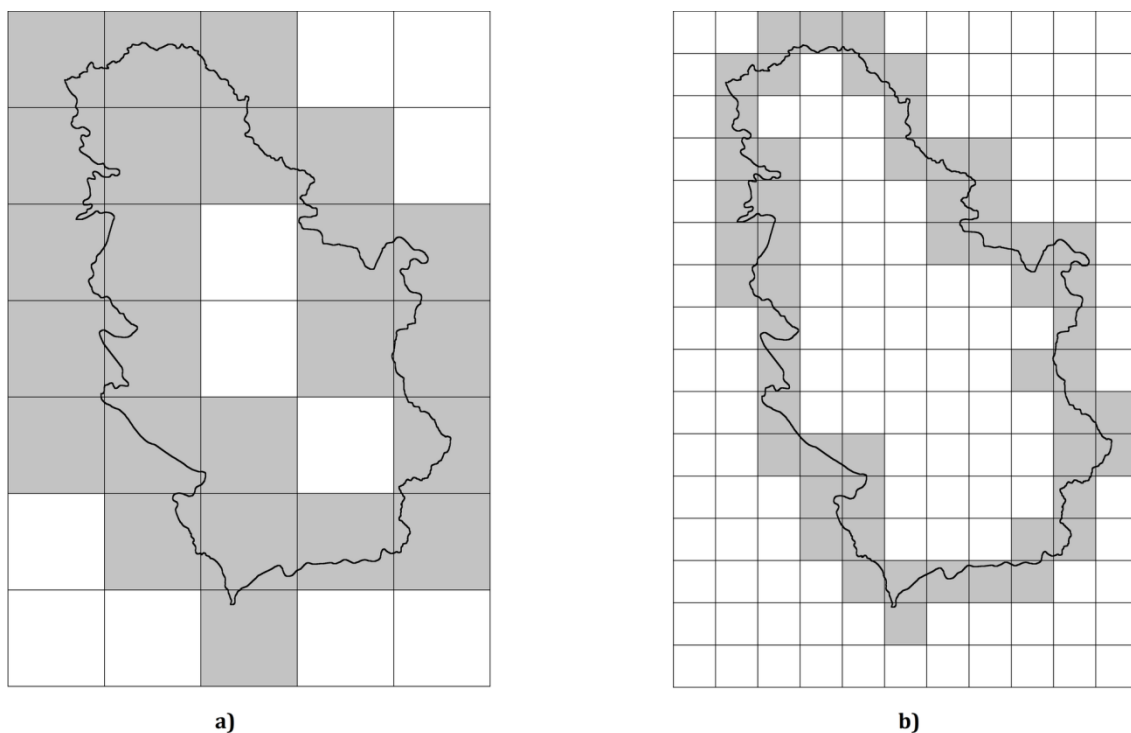
Broje se pikseli objekta sadržani unutar svake od koncentričnih kružnica. Fraktalna dimenzija se određuje iz log-log grafika broja piksela i prečnika kružnica, usrednjena za svaku od nasumičnih tačaka iz kojih je krenula konstrukcija kružnica [20]. Metod merenja mase je uveden jer daje informacije o prostornoj raspodeli piksela u objektu, dok npr. metod brojanja kvadrata daje samo grubu procenu koja ne govori ništa o distribuciji piksela [14].

Kako se u današnje vreme praktično sav rad u fraktalnoj analizi slike radi na računaru, pojavljuju se i pojedini problemi usled nesavršenosti metoda, softvera i računara. Matematički fraktali su samoslični na svim razmerama posmatranja, dok prirodni fraktali imaju konačan opseg razmera na kom ispoljavaju fraktalne osobine i poseduju gornju i donju graničnu razmeru [21]. Eksperimentalno utvrđeni fraktali su ograničeni, najčešće na pet redova veličine ili više [6]. Uz ovo, javljaju se i problemi prikaza slike na računaru. Ne-pravolinijski oblici nisu verno prikazani jer se slika sastoji od minimalnih delova konačne veličine – piksela. Ovo dovodi do toga da najzastupljenijim metodama često ne možemo precizno odrediti fraktalnu dimenziju, pa se rezultat svodi na aproksimaciju.

## 1.4. Metod brojanja kvadrata

U praksi je često vrlo teško primeniti matematičke teorijske koncepte koji dovode do izračunavanja fraktalne dimenzije. Komplikovana definicija Hausdorf-Besikovič dimenzije je u praksi neprimenljiva [22]. Zato najčešće pribegavamo aproksimaciji poznatoj kao *metod brojanja kvadrata (box-count)* ili *Minkovski-Bouligand dimenzija*.

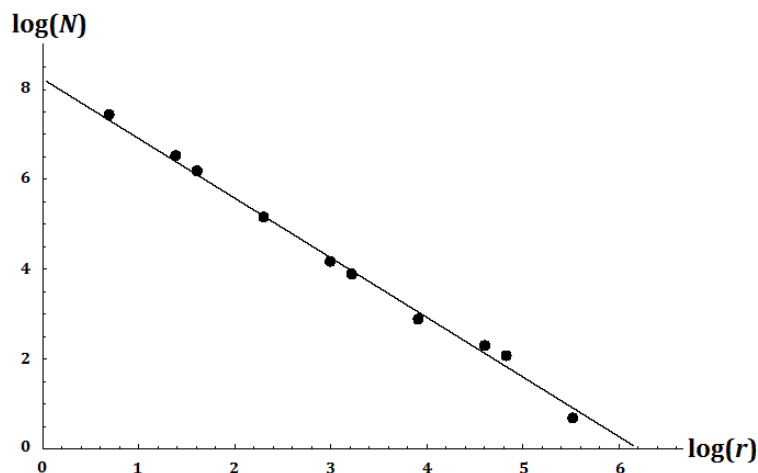
Minkovski-Bouligand metod je u suštini veoma prost. On je aproksimacija Hausdorf-Besikovič dimenzije i vrlo je sličan pomenutom metodu kapacitivne dimenzije (poglavlje 1.2.3) sa razlikom što umesto kružnica različitih razmera ovde imamo kvadrate različitih razmera. Metod se zasniva na prekrivanju objekta mrežom jednakih kvadrata određene veličine (slika 1.12. a) i prebrojavanju kvadrata koji u sebi sadrže delove datog objekta. U suštini, posmatramo koliko je kvadrata određene veličine potrebno da se prekrije objekat.



**Slika 1.12.** Metod brojanja kvadrata na primeru granica Srbije

Onda se taj isti objekat prekriva mrežama identičnih kvadrata drugih veličina (slika 1.12.b) i postupak se ponavlja. Za svaku poznatu veličinu stranice pojedinačnog kvadrata  $r$  imaćemo odgovarajući broj kvadrata  $N$  koji sadrže objekat u sebi. Ovaj postupak za cilj ima da pokaže kako se broj popunjenih kvadrata  $N$  menja u zavisnosti od veličine kvadrata  $r$ . Broj popunjenih kvadrata  $N$  se prikazuje kao funkcija od veličine kvadrata  $r$  na log-log grafiku (slika 1.13). Koeficijent pravca prave će dati vrednost Minkovski-Bouligand dimenzije tj. box-count dimenzije  $D_B$ .





**Slika 1.13.** Primer log-log grafika pri računanju Box-count dimenzije

Menjanje broja popunjenih kvadrata u zavisnosti od veličine kvadrata u sebi sadrži informaciju o kompleksnosti objekta i njegovim osobinama koje se ispoljavaju primenom skaliranja. Box-count fraktalnu dimenziju izračunavamo na sličan način kao i kapacitivnu dimenziju:

$$D_B = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\log N(r)}{\log \frac{1}{r}} \quad (1.16)$$

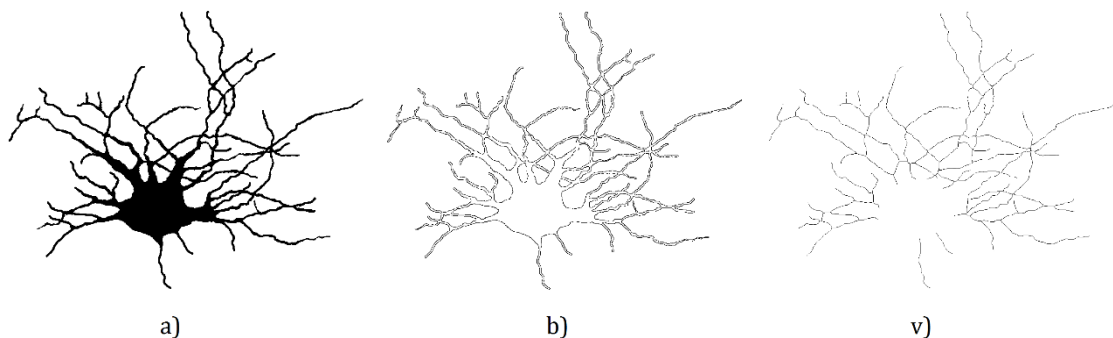
U praksi, naravno, nije izvodljivo ići u bekonačnost do apstraktnih vrednosti  $r$  koje teže nuli. Veličine kvadrata idu od vrednosti u kojoj je ceo objekat sadržan u jednom kvadratu, do neke minimalne vrednosti. Kako se postupak obavlja na kompjuteru, donja granica za veličinu kvadrata je jedan piksel.

Čini se da uz metod brojanja kvadrata idu i određene greške. Jedna od najznačajnijih je da pri velikim kvadratima broj njih koji sadrže objekat zavisi od položaja mreže kvadrata nad objektom. Dakle, rezultat je osetljiv na način raspoređivanja kvadrata nad slikom. Iz ovog razloga je potrebno usrednjiti rezultate iz više položaja mreže za svaku veličinu kvadrata [2].

### 1.4.1. Parametri dvodimenzionalne slike

Osnovna primena metoda brojanja kvadrata se odnosi na monofraktalnu analizu i na kvantifikovanje osobina dvodimenzionalnog šablona kroz nekoliko osnovnih parametara. U te parametre spadaju *binarna fraktalna dimenzija*, *fraktalna dimenzija okosnice*, *fraktalna dimenzija skeletonizovane slike* i *lakunarnost*.

**Binarna fraktalna dimenzija**  $(D_B)_{\text{bin}}$  nam daje informaciju o površinskoj gustini piksela. To je Minkovski-Bouligand dimenzija binarne slike, tj. slike na kojoj postoje samo dve boje (najčešće crna i bela). Na ovakvim slikama je šablon predstavljen jednom od boja na pozadini u drugoj boji (npr. crni šablon na beloj pozadini) (slika 1.14.a).



**Slika 1.14.** Neuron čoveka. a) Binarna slika, b) slika okosnice, v) skeletonizovana slika.

Pri formatiranju slike u ovakav tip se nužno gube neke fine informacije o obliku šablona ali se sa druge strane dobija prihvatljiva aproksimacija originalnog oblika na kojoj je lako primenjiv metod brojanja kvadrata.

**Fraktalna dimenzija okosnice**  $(D_B)_{\text{out}}$  se svodi na primenu metoda brojanja kvadrata na okosnicu (eng. *outline*) ispitivanog objekta (slika 1.14.b). U sebi sadrži informacije o složenosti oblika objekta i o nepravilnosti njegovih ivica. Ovakav tip slike se dobija iz binarizovane slike tako što se u odgovarajućem softveru ostavljaju samo spoljne ivice šablona debljine jedan piksel, dok se unutrašnji deo boji bojom pozadine.

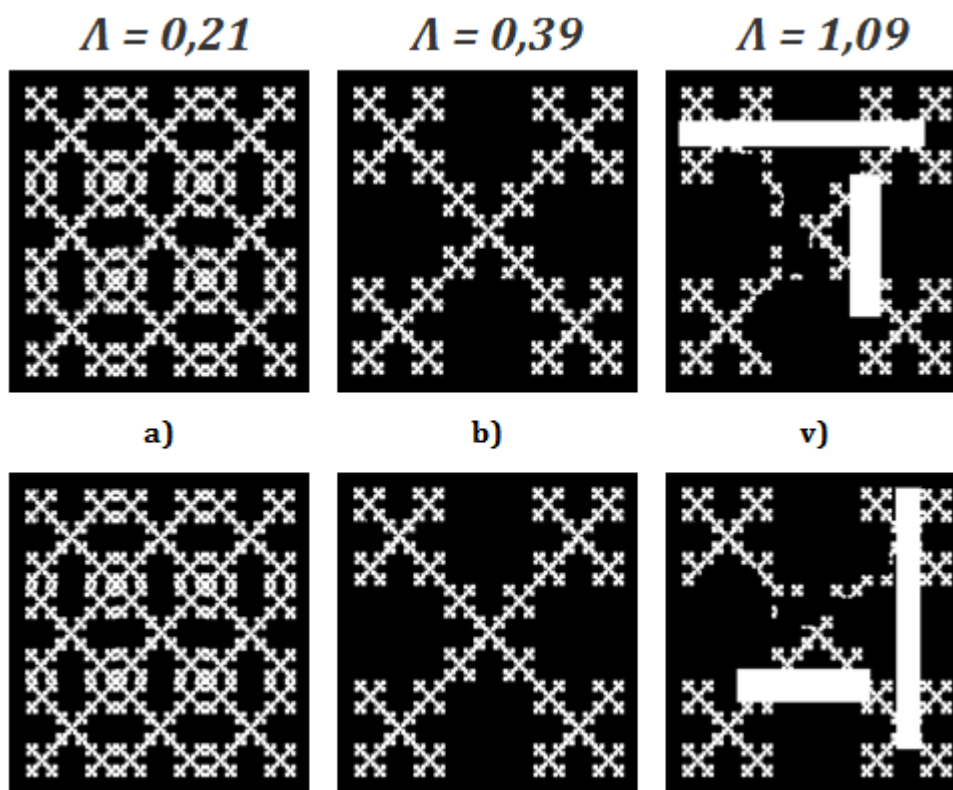
**Fraktalna dimenzija skeletonizovane slike**  $(D_B)_{skel}$  se najčešće primenjuje na šablone kao što su krvni sudovi ili dendriti neurona (slika 1.14.v). Govori o složenosti i krivudavosti razgranatog šablona. Dobija se tako što se šablon softverski „stanjuje“ dok ne dostigne debljinu od jednog piksela. U ovom primeru je prvobitno odstranjeno telo neurona i onda primenjen postupak skeletonizovanja.

Kako je fraktalna dimenzija samo jedan broj koji u sebi sadrži informacije o kompleksnosti objekta nužno se pojavljuju i neki nedostaci. Naime, postoje objekti koji su vidno različiti ali poseduju istu fraktalnu dimenziju. Ovde se već nazire potreba za dodatnim parametrima koji će „nadopuniti“ fraktalnu analizu baziranu samo na fraktalnoj dimenziji. Jedan takav parametar je i lakunarnost, opisan u daljem tekstu.

## 1.4.2. Lakunarnost

Lakunarnost se može definisati na različite načine. Ona intuitivno predstavlja „šupljicaost“ nekog objekta. Ovo se može zaključiti i iz reči lakunarnost, koja potiče od latinske reči *lacuna* što znači rupa, međuprostor ili nedostatak. Ovu veličinu možemo definisati i kao meru nedostatka rotacione invarijantnosti, tj. kao meru radijalne simetrije. Objekat koji poseduje veće nepravilno raspoređene šupljine ima i veću lakunarnost. U opštem smislu, lakunarnost je mera nehomogenosti tj. heterogenosti nekog objekta [16]. Najčešće se obeležava sa  $\lambda$  ili  $\Lambda$ .

Uzmimo primer Vicsekovog fraktala (slika 1.15.b, prvi red). Slike 1.15.a i v (u prvom redu) prikazuju modifikacije koje su izvedene na originalu da bi pojam lakunarnosti bio jasniji. Odgovarajućim softverom koji se koristi metodom brojanja kvadrata su određene vrednosti lakunarnosti i ispisane su iznad šablona na slici. Primećujemo da šablon na slici 1.15.a ima najnižu vrednost lakunarnosti. Ovo je između ostalog usled toga što ovaj šablon mnoštvo pravilno raspoređenih šupljina sličnih dimenzija. Šablon na slici 1.15.b ima veću lakunarnost a i primećujemo da su šupljine raznovrsnijih dimenzija. Poslednji šablon (slika 1.15.v) ima najizraženije šupljine i vrlo visok stepen nehomogenosti.



**Slika 1.15.** (prvi red) Viscekov fraktal (b) i modifikacije (a i v).  
 (drugi red) Iste slike rotirane za 90° u desno. (original preuzet iz rada Karperien, Jelinek, Milosević, „*Lacunarity Analysis and Classification of Microglia in Neuroscience*“, 2011, uz saglasnost autora [23])

Međutim, nisu samo šupljine u šablonu zaslužne za datu vrednost lakunarnosti. Recimo da sva tri šablona sa slike 1.15. zarotiramo za 90° u desnu stranu (slika 1.15.a, b i v drugi red). Slike prva dva šablona (a i b) se neće promeniti pri rotaciji, dok će slika trećeg šablona (v) biti znatno drugačija. Dakle, prva dva šablona su homogena i samim tim imaju nisku vrednost lakunarnosti dok je treći šablon nehomogen pa otuda i visoka vrednost lakunarnosti. Iako su šablona a i b invarijantni na rotaciju, šablon b ima šupljine raznovrsnijih dimenzija pa ima i veću lakunarnost. Dakle, vidimo da lakunarnost zavisi kako od šupljivosti objekta tako i od njegove invarijantnosti na rotaciju i homogenosti.

Pri računanju lakunarnosti korišćenjem metoda brojanja kvadrata, šablon se prekriva mrežama jednakih kvadrata u više različitih razmera (slika 1.12) kao

što je bio slučaj i pri računanju fraktalne dimenzije. Sada se određuje broj piksela unutar svakog kvadrata u cilju određivanja distribucije verovatnoće za piksele, ponekad označavane i kao distribucija mase [23]. Lakunarnost na određenoj razmeri  $\varepsilon$  se izračunava kao kvadrat koeficijenta varijacije. Kako je koeficijent varijacije količnik standardne devijacije  $\sigma$  i srednje vrednosti  $\mu$  broja piksela po kvadratu za datu razmeru  $\varepsilon$ , imamo da je lakunarnost na razmeri  $\varepsilon$ :

$$\lambda_\varepsilon = \left(\frac{\sigma}{\mu}\right)^2 \quad (1.17)$$

Da bismo izrazili lakunarnost u vidu jednog broja na svim razmerama, izračunaćemo srednju vrednost koeficijenta  $\lambda_\varepsilon$  za ukupan broj korišćenih veličina kvadrata  $E$ :

$$\bar{\lambda} = \frac{\sum \lambda_\varepsilon}{E} \quad (1.18)$$

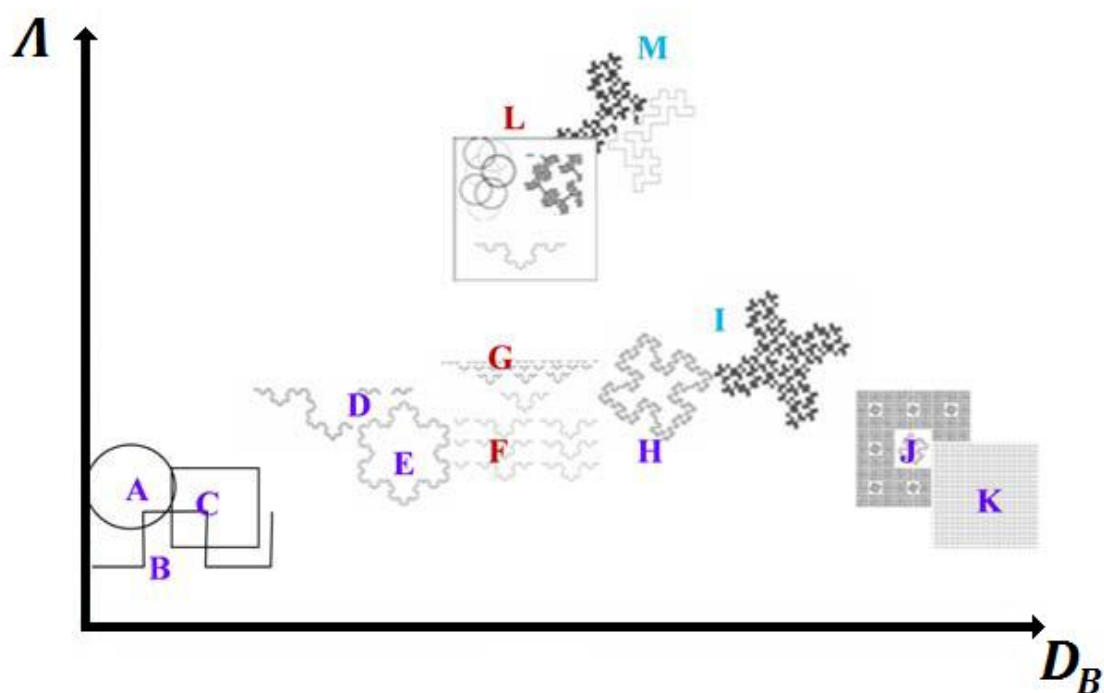
Kao što je pomenuto, pri analizi metodom brojanja kvadrata rezultat je osetljiv na položaj mreže kvadrata nad ispitivanim objektom. Zato se merenje vrši za više položaja mreže kvadrata, pa pribegavamo još jednom usrednjavanju. Pojedinačne položaje mreže ćemo označiti sa  $\gamma$ , a konačnu vrednost lakunarnosti  $\Lambda$  ćemo izračunati usrednjavanjem vrednosti iz jednačine 1.18. za ukupan broj položaja mreže  $G$ :

$$\Lambda = \frac{\sum_{\gamma=1}^G \bar{\lambda}_\gamma}{G} \quad (1.19)$$

Veće vrednosti parametra  $\Lambda$  označavaju i veću heterogenost ispitivanog objekta [23].

Lakunarnost se pokazala kao veoma koristan parametar pri razlikovanju objekata koji poseduju istu ili sličnu fraktalnu dimenziju. U neku ruku, lakunarnost

se koristi kao vid dopune fraktalnoj dimenziji. Na slici 1.16. je grafik na kom je apscisa fraktalna dimenzija (box-count dimenzija)  $D_B$ , dok je ordinata lakunarnost  $\Lambda$ . Šabloni su postavljeni u zavisnosti od relativnih vrednosti njihovih fraktalnih dimenzija i lakunarnosti.



**Slika 1.16.** Grafik lakunarnost-fraktalna dimenzija za pojedine šablone. (original preuzet iz rada Karperien, Jelinek, Milosević, „*Lacunarity Analysis and Classification of Microglia in Neuroscience*“, 2011, uz saglasnost autora [23])

Sa slike se vidi da iako se šabloni A i K mnogo razlikuju u fraktalnoj dimenziji, njihove lakunarnosti su slične zbog očigledne homogenosti šablona. Sa druge strane, šabloni L, G i F imaju istu fraktalnu dimenziju ali su različite lakunarnosti jer poseduju sličnu kompleksnost a različitu heterogenost [23].

### 1.4.3. Multifraktali

Objekti koji su do sada pomenuti u ovom tekstu su ispoljavali osobine geometrijske ili statističke samosličnosti pri skaliranju koje su mogle biti opisane

jednim parametrom – fraktalnom dimenzijom. Ova jedinstvena, globalna fraktalna dimenzija (box-count dimenzija) opisuje šablon koji je dosledno samosličan na svakom svom delu [23]. Ove šablone možemo nazvati i monofraktali. Postoje i objekti koji u sebi sadrže nesrazmernu distribuciju kompleksnosti, tj. fraktalna dimenzija se razlikuje od tačke do tačke u objektu [16]. Ovakve objekte nazivamo *multifraktali*.

Multifraktalni formalizam se zasniva na činjenici da je nesrazmerna distribucija kompleksnosti koja potiče od neuniformnosti posmatranog objekta bogata osobinama skaliranja uključujući i samosličnost [24]. Metod multifraktalne analize je u svojoj srži baziran na metodu merenja mase, tj. kako veličina kvadrata utiče na broj piksela unutar kvadrata. Jedan od načina opisan u radu [16] je da se konstruišu kvadrati različitih veličina sa centrom u datoj tački (kao što je to malopre bio slučaj sa kružnicama) i onda se posmatra zavisnost broja piksela od veličine kvadrata. Konstruišući log-log grafike zavisnosti broja piksela i veličine kvadrata za svaku polaznu tačku imaćemo više pravih linija čiji će koeficijenti pravca davati fraktalnu dimenziju za datu centralnu tačku kvadrata. Ako je objekat monofraktal, vrednosti ovog mnoštva fraktalnih dimenzija će biti vrlo malog opsega, pa se može pretpostaviti jedinstvena vrednost fraktalne dimenzije (za geometrijske fraktale ove varijacije bi teorijski trebale biti nula, ali opseg ipak postoji usled nesavršenosti digitalnog prikaza slike). Ako je objekat multifraktal, imaćemo širi opseg fraktalnih dimenzija koji ukazuje na više pravila skaliranja.

Metod brojanja kvadrata u multifraktalnoj analizi se najčešće zasniva na određenoj „distorziji“ slike u cilju iznošenja različitih skalirajućih osobina objekta u prvi plan i u primeni metoda vezanog za merenje mase. Kod monofraktala, verovatnoća da se neki broj piksela nađe u datom kvadratu ( $P_i$ ) zavisi od veličine kvadrata  $r$  preko konstantnog eksponenta  $D$ , tj. fraktalne dimenzije mase [23]. Kod multifraktala, taj eksponent nije konstantan zbog višestrukih pravila skaliranja. Ako obeležimo eksponent sa  $\alpha_i$  onda je verovatnoća  $P_i$  sada:

$$P_i(r) \sim r^{-\alpha_i} \quad (1.20)$$

Eksponent  $\alpha$  se naziva i grubi Holderov eksponent. To je lokalna veličina i može se menjati od tačke do tačke [25]. Kako imamo više pravila skaliranja unutar jednog objekta, imaćemo čitav spektar fraktalnih dimenzija koje nazivamo generalizovane dimenzije ( $D_Q$ ). Do ovog spektra dolazimo tako što objekat (sliku) podelimo na deliće veličine  $r$  i onda posmatramo kako se masa piksela ponaša ako uvedemo neku distorziju  $Q$ . U zavisnosti od vrednosti parametra  $Q$ , različite osobine objekta će doći u prvi plan, tj. imaće najviše uticaja na generalizovanu dimenziju  $D_Q$ . Do vrednosti  $D_Q$  dolazimo na sledeći način: prvo se izračunavaju takozvani momenti reda  $Q$  od verovatnoće  $P_i$ :

$$I_Q(r) = \sum_{i=1}^{N(r)} [P_i(r)]^Q \quad (1.21)$$

gde je  $N(r)$  ukupan broj kvadrata koji sadrže piksele a  $i$  je  $i$ -ti kvadrat na razmeri  $r$ . Variranjem vrednosti  $Q$  možemo karakterisati nehomogenost šablona. Na primer, momenti sa najvećim  $Q$  su pod uticajem najgušće popunjenih kvadrata (tj. kvadrata sa najvećim verovatnoćama  $P_i$ ), dok su pri negativnim vrednostima eksponenta  $Q$  dominantne male verovatnoće  $P_i$  jer je suma tada kontrolisana od strane njih [23], [25]. Dakle, eksponent  $Q$  se figurativno može zamisliti kao neka vrsta mikroskopa ili uveličavajućeg stakla kojom ističemo različite aspekte šablona, kako one dominante u pogledu mase piksela tako i one delikatnije koji se ne primećuju odmah jer su u „senci“ dominantnijih.

Bitna osobina momenta  $I_Q(r)$  iz koje možemo doći do vrednosti generalizovane dimenzije  $D_Q$  je ta da on varira sa razmerom  $r$  po zakonitosti:

$$I_Q(r) \sim r^{(Q-1) \cdot D_Q} \quad (1.22)$$

Odakle je  $D_Q$  (kada uzmemo da veličine kvadrata teže nuli) jednako:

$$D_Q = \frac{1}{Q-1} \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\ln I_Q(r)}{\ln r} \quad (1.23)$$



Možemo primetiti da pri vrednosti  $Q = 0$ , jednačina 1.23. postaje jednačina za običnu box-count fraktalnu dimenziju  $D_B$  tj. kapacitivnu dimenziju (pa se često tako i naziva  $D_{cap}$ ). Pri toj vrednosti parametra  $Q$ , iz jednačine 1.21. vidimo da je  $I_Q(r) = 1$ , pa je njihova suma po svim kvadratima određene razmere u stvari ista kao i broj tih kvadrata na datoj razmeri [23]. Generalizovane dimenzije su bile poznate i pre multifraktalnog spektra, kao dimenzije koje se baziraju na otežinjenim vrednostima za tačke u objektu i koriste se pri merenju korelacija između njih. Pri vrednosti  $Q = 1$  generalizovana dimenzija se naziva informaciona dimenzija ( $D_{info}$ ), dok se za vrednost  $Q = 2$  naziva korelaciona dimenzija ( $D_{corr}$ ). Ove tri dimenzije su u međusobnom odnosu  $D_{cap} \geq D_{info} \geq D_{corr}$  [7].

Pored spektra generalizovanih dimenzija, najčešće korišćen parametar pri multifraktalnoj analizi je  $f(\alpha)$  multifraktalni spektar. Parametar  $f(\alpha)$  predstavlja fraktalnu dimenziju skupa kvadrata čije su vrednosti eksponenta  $\alpha_i$  (iz jednačine 1.20) jednake datom  $\alpha$  [23]. Chhabra i Jensen su u svom radu [26] predložili jednostavan način za izračunavanje  $f(\alpha)$ . Objekat se prekrije kvadratima određene veličine  $r$  i određuje se verovatnoća  $P_i(r)$  za svaki kvadrat. Onda se konstruiše familija normalizovanih mera  $\mu(Q)$  kao:

$$\mu_i(Q, r) = \frac{[P_i(r)]^Q}{\sum_j [P_j(r)]^Q} \quad (1.24)$$

Odavde je eksponent  $\alpha$  koji zavisi od parametra  $Q$  jednak:

$$\alpha(Q) = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\sum_i \mu_i(Q, r) \cdot \ln P_i(r)}{\ln r} \quad (1.25)$$

Dok je parametar  $f(\alpha)$ , koji zapravo predstavlja Hausdorff-Besikovič dimenziju skupa kvadrata sa vrednostima eksponenta  $\alpha_i$  jednakim datom  $\alpha(Q)$ , jednak:

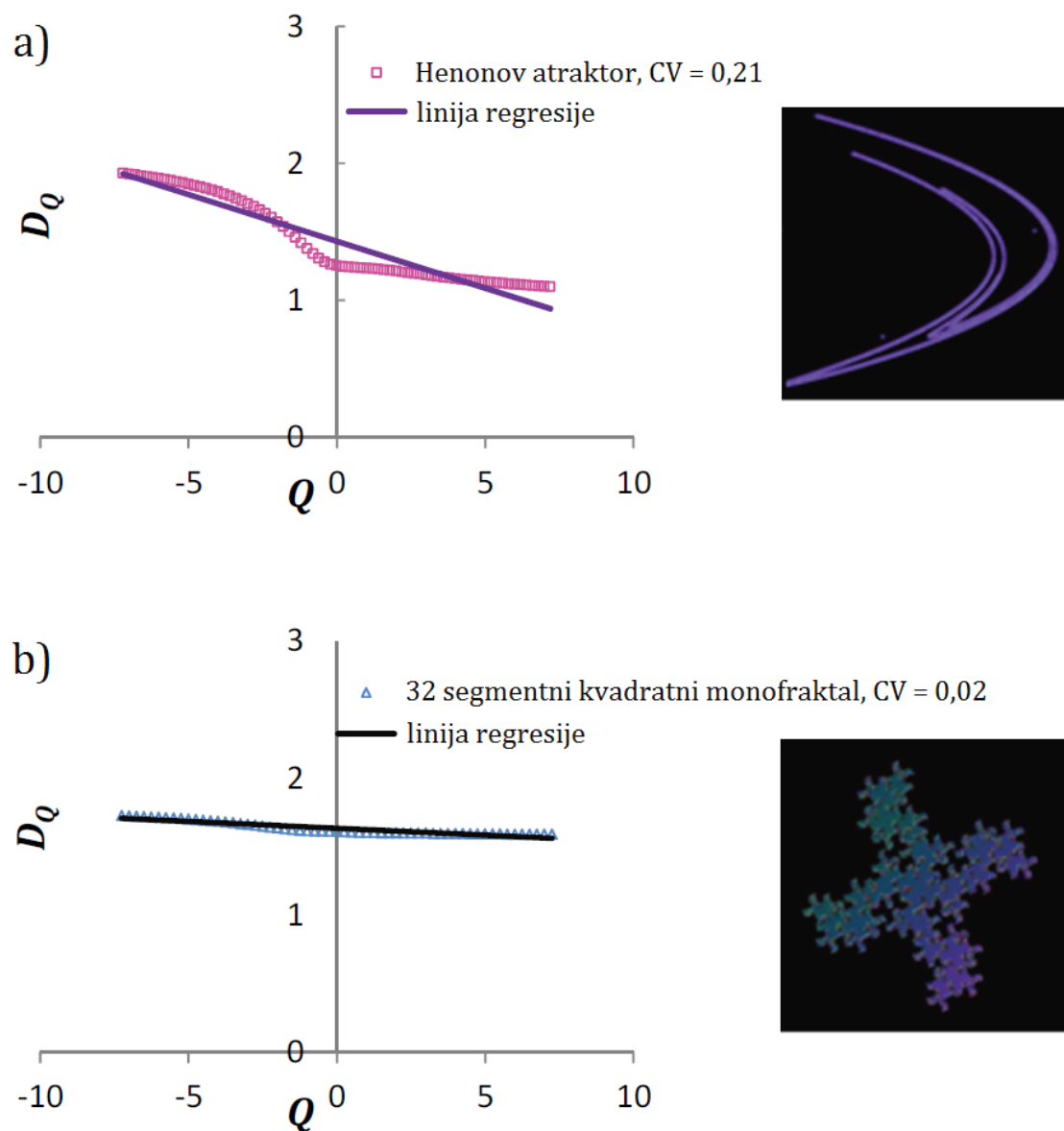
$$f(\alpha(Q)) = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\sum_i \mu_i(Q, r) \cdot \ln \mu_i(Q, r)}{\ln r} \quad (1.26)$$

Opisane veličine  $D_Q$  i  $f(\alpha)$  su povezane. Ako kažemo da su  $D_Q$  i  $f(\alpha)$  glatke funkcije od  $Q$  i  $\alpha$  respektivno, onda je veličina  $f(\alpha)$  povezana sa eksponentom iz jednačine 1.22,  $\tau(Q) = (Q - 1)D_Q$ , preko Ležandrove transformacije [24]. Teorijski posmatrano, poznavajući jednu od ove dve veličine ( $D_Q$  ili  $f(\alpha)$ ), poznajemo i drugu. U praksi to nije slučaj, jer podaci dobijeni iz eksperimenata sadrže konačan broj informacija kao i artefakte koji su posledica različitih uzroka pa korišćenje Ležandrove transformacije najčešće ne daje zadovoljavajuć rezultat [24].

Iz proračuna veličina  $D_Q$  i  $f(\alpha)$  dobijamo multifraktalne spektre ispitivanog objekta. Iz grafičkog prikaza ovih spektara mogu se intuitivno zaključiti neke osobine objekta i izvući određeni zaključci. Na slici 1.17.a i b su prikazani grafici zavisnosti  $D_Q$  od  $Q$  za multifraktalni i monofraktalni šablon respektivno.

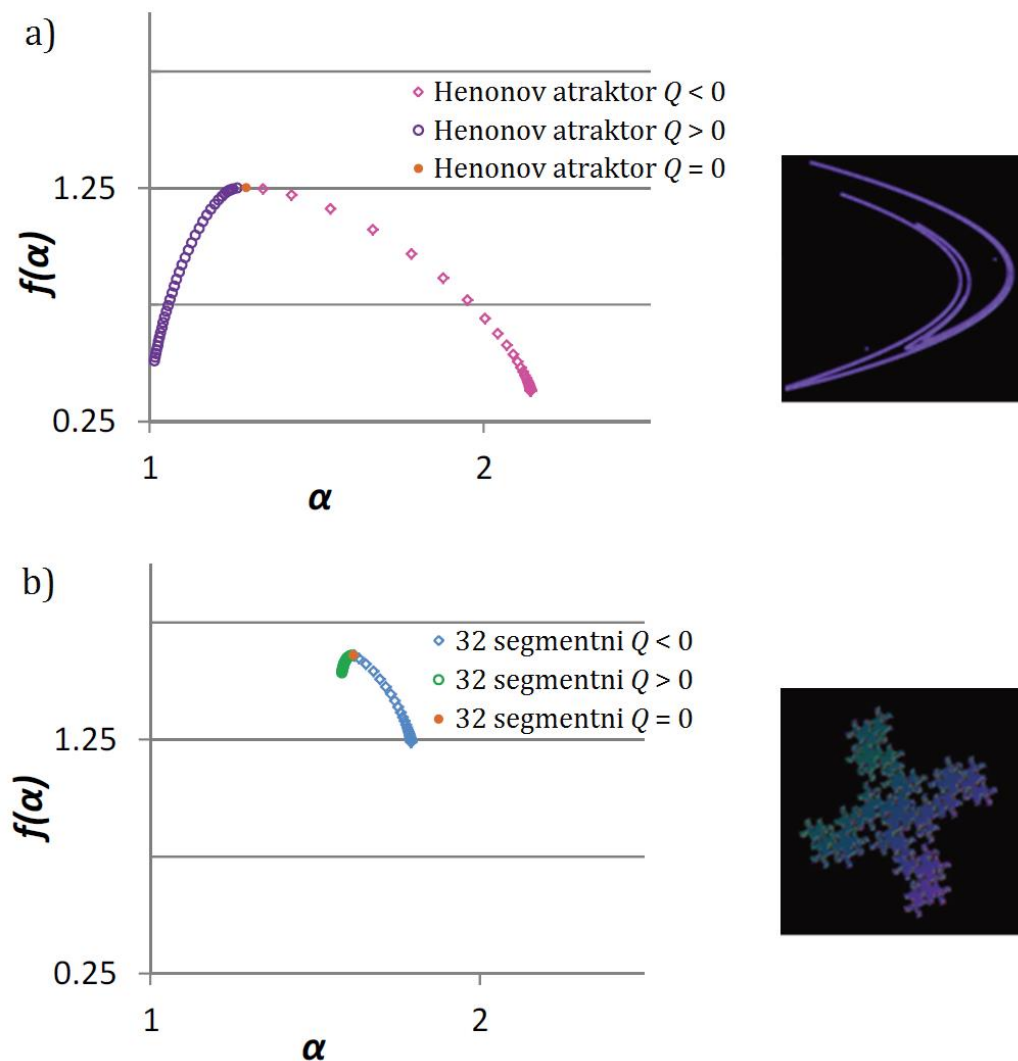
Monofraktalni šabloni (slika 1.17.b) se skaliraju uniformno, tj. izražavaju jedinstvenu zakonitost skaliranja na celom objektu pa distorzija takvog šablona ne pokazuje neka odstupanja na različitim stepenima distorzije, tako da kod njih spektar  $DQ(Q)$  poseduje mali koeficijent varijacije (CV).

Kod multifraktalnih šablona ovo nije slučaj (slika 1.17.a). Višestruke zakonitosti skaliranja ovde izlaze na videlo tako što se pri različitim distorzijama šablon drugačije ponaša. U zavisnosti od stepena distorzije, različiti aspekti šablona zauzimaju dominantno mesto u određivanju generalizovane dimenzije. Iz ovog razloga vidimo veću varijaciju na grafiku sa slike 1.17.a.



**Slika 1.17.** a) Grafik zavisnosti  $D_Q$  od  $Q$  za multifraktalni šablon Henonov atraktor, b) grafik zavisnosti  $D_Q$  od  $Q$  za monofraktalni šablon 32 segmentni kvadratni monofraktal. Slike Henonovog atraktora i 32 segmentnog kvadratnog monofraktala su sa desne strane grafika respektivno. (original preuzet iz rada Karperien A., Jelinek H., Milosević NT., „Multifractals: a Review with an Application in Neuroscience“, 2011, uz saglasnost autora [27])

Multifraktalni spektar  $f(\alpha)$  izgleda drugačije od  $D_Q$  spektra. Na slici 1.18.a i b je prikazan grafik zavisnosti  $f(\alpha)$  od  $\alpha$  za multifraktal i monofraktal respektivno. Ovi grafici su obično konkavnog oblika.



**Slika 1.18.** a) Grafik zavisnosti  $f(\alpha)$  od  $\alpha$  za multifraktalni šablon Henonov atraktor, b) grafik zavisnosti  $f(\alpha)$  od  $\alpha$  za monofraktalni šablon 32 segmentni kvadratni monofraktal. Slike Henonovog atraktora i 32 segmentnog kvadratnog monofraktala su sa desne strane grafika respektivno. (original preuzet iz rada Karperien, Jelinek, Milosević, „Multifractals: a Review with an Application in Neuroscience“, 2011, uz saglasnost autora [27])

Primećuje se da kod multifraktalnog šablona (slika 1.18.a) imamo širok opseg vrednosti  $\alpha$  na kojima vrednost parametra  $f(\alpha)$  raste i opada. Prevojna tačka na grafiku tj. maksimum, odgovara vrednosti  $Q = 0$  pa je za ovu vrednost parametar  $D_Q$  kapacitivna dimenzija, a njena vrednost će odgovarati i parametru  $f(\alpha)$  u ovoj tački [24]. Kod monofraktalnog šablona (slika 1.18.b) vidimo vrlo mali opseg

vrednosti parametra  $\alpha$  na kojima  $f(\alpha)$  raste i opada. Vrednosti  $\alpha$  su bliske jedna drugoj tj. konvergiraju ka jedinstvenoj vrednosti što implicira jedinstven zakon skaliranja.

## 2. Pregled literature

### 2.1. Osnovni pojmovi fraktala i fraktalne geometrije

#### 2.1.1. Definicija fraktala

Pojam „fraktala“ je osnova Mandelbrotove fraktalne geometrije. Ovaj pojam je posledica otkrivanja matematičkih objekata koje nije bilo moguće adekvatno opisati Euklidovom geometrijom. U svom delu „Fraktalna geometrija prirode“ [6] Mandelbrot objedinjuje nekoliko već postojećih ideja i dalje ih produbljuje formirajući jednu novu skupinu koja se može označiti kao začetak popularizacije teorije fraktala. Fraktali se u zavisnosti od zakonitosti skaliranja kojima se povinuju mogu podeliti na „geometrijske“ i „statističke“ fraktale. Geometrijski (matematički) fraktali čiji su primeri prikazani u poglavlju 1.1.1. su samoslični na svim razmerama posmatranja i misaone su apstrakcije pa se u prirodi ne mogu naći. Prirodni ili statistički fraktali su (prema Smitu i saradnicima, 1989)[19] samoslični samo unutar određenog opsega skaliranja i njihova samosličnost nije egzaktna kao kod geometrijskih fraktala već u određenoj meri odstupa od objekta na prethodnoj razmeri posmatranja. Iz ovog razloga se primećuje nepovezanost između svojstava geometrijskih fraktala i rezultata koji su realno dobijeni o fraktalnosti prirodnih objekata [9], [28]–[31]. Da bi ovo dalje istražili Pejtgen i Rihter su 1986. godine pokazali da je opseg razmera u kojem realni objekti u prirodi izražavaju osobine samosličnosti između dve i četiri dekade [32]. Panico i Sterling su 1995. godine pokazali da je situacija još nepovoljnija i da je interval još manji, tj. da iznosi samo jednu do dve dekade razmere posmatranja [9].

Po Mandelbrotu, fraktali su objekti kod kojih je Hausdorff-Besikovič dimenzija strogo veća od topološke dimenzije. Ova definicija fraktala je do danas ostala najpreciznije formulisana. Uprkos diskusiji dugoj decenijama, ne postoji jedinstvena opšte prihvaćena definicija fraktala [33]. Bilo je brojnih pokušaja da se

Mandelbrotova definicija fraktala preciznije odredi, ali se i pored toga ova definicija održala do danas u literaturi. Caserta i saradnici su 1995. godine pokušali da redefinišu prirodni fraktal tako što su ga objasnili kao objekat u prirodi kome masa raste sve više i više kako povećavamo razmeru posmatranja i to tako da je grafik zavisnosti logaritma mase i logaritma razmere prava linija na jednoj ili na više dekada. Takođe, njihova definicija nije obuhvatala nikakvo pravilo po kom bi dati objekat fraktalno „rastao“, jer fraktali mogu imati različita pravila rasta koji ne moraju biti zavisna od skale posmatranja [28]. Smit i saradnici (1989, 1996) su na sličan način pokušali da definišu ovaj pojam [16], [19]. Martinez i Džouns (1990) su kao definiciju fraktala dali da je fraktal objekat kome kapacitivna ili korelaciona dimenzija ili obe imaju konstantnu vrednost na više skala posmatranja, tj. te vrednosti su nezavisne od skale posmatranja unutar nekog opsega skaliranja [34]. Za razliku od statističkih fraktala kojima je bilo potrebno odrediti precizniju definiciju, matematički fraktali na log-log grafiku imaju pravu liniju na celokupnoj skali posmatranja.

Uz prvobitno formulisanu definiciju, fraktali poseduju i osobinu samosličnosti i globalnu osobinu nazvanu fraktalna dimenzija o kojima će biti reči u daljem tekstu. Pored ovih osobina, Mandelbrot u knjizi „Fractals and Chaos: The Mandelbrot Set and Beyond“ 2004. godine pominje da je jedna od osobina fraktala lokalna i globalna nepravilnost koja se teško opisuje Euklidovom geometrijom [35], odakle proizilazi da fraktali mogu imati osobine koje se pojavljuju kako menjamo skalu posmatranja.

Dakle, i pored nepostojanja jedinstvene sveobuhvatne definicije, kroz literaturu se sreću opšte prihvaćene osobine pri opisivanju fraktala. Za fraktale možemo reći da su objekti kojima je Hausdorff-Besikovič dimenzija veća od topološke, poseduju geometrijsku ili statističku samosličnost posmatrano na različitim razmerama i poseduju fraktalnu dimenziju čija vrednost za dati objekat ostaje ista nezavisno od razmere posmatranja.

### 2.1.1. Samosličnost

Samosličnost je od strane Mandelbrota opisana kao jedna od osnovnih osobina fraktala [36]. Smit i saradnici (1989) potvrđuju ovakav zaključak ističući da je samosličnost važna ocrtavajuća karakteristika fraktala i da su fraktali samoslični (bar statistički) na svim razmerama na kojima ispoljavaju fraktalna svojstva [19], što pojam samosličnost čini neraskidivo povezanim sa pojmom fraktalnosti.

Vest i Diring (1994) su pokušali da redefinišu pojam samosličnosti povezujući ga sa pojmom skaliranosti [2], gde su rekli da je objekat samosličan ako bilo koji njegov deo pri skaliranju za neku arbitrarnu vrednost liči na objekat viđen na prethodnoj razmeri. Džejms Glajk 1987. godine u svojoj knjizi Haos [1], koja predstavlja pregled dotadašnjeg rada različitih autora pri teoriji haosa, predstavlja samosličnost kao svojevrsnu simetriju objekta sa samim sobom na različitim razmerama posmatranja. Odavde sledi da je pojam samosličnosti identičan pojmu invarijantnosti skale, tj. promenom skale, samosličnost ostaje jedna od osobina koja se ne menja. Slično tome, Morigiva sa saradnicima (1989) govori o tome da pravilnost fraktalnih objekata potiče od njegove samosličnosti, tj. invarijantnosti skale [37]. Smit i saradnici (1989, 1996) se nadovezuju na ovo tvrđenje dodavši da su geometrijski fraktali ti koji su samoslični na svim razmerama dok prirodni fraktali imaju opseg skala na kojima ispoljavaju osobinu samosličnosti [16], [19]. Za razliku od njih, Pejtgen sa saradnicima [32], [38], razdvaja pojam samosličnosti od pojma invarijantnosti skale. Pojam samosličnosti je po njemu definisan kao sličnost između dva geometrijska objekta, relativne dužine, koji su dobijeni kao rezultat generisanja polaznog objekta kroz dve uzastopne faze, prateći određeni algoritam [38]. Sa druge strane, invarijantnost skale je osobina prirodnih objekata, unutar donje i gornje granice razlike detalja između iteracija [32].

Ova teza, između ostalog, ima za cilj i pronalaženje standardnog i preciznijeg načina skaliranja koji bi se pokazao adekvatnim pri analizi slika neurona. Na ovaj način bi se zaobišla potreba da svakom objektu pri računanju fraktalne dimenzije



bude određena njegova osobena zakonitost skaliranja, već bi svi objekti u uzorku imali standardizovan pristup.

## 2.1.2. Fraktalna dimenzija

Mandelbrot je svakom objektu koji ispoljava fraktalne osobine dodelio i pojam „fraktalna dimenzija“ [36] koji je nije originalan pojam već je preuzet od Hausdorfa i Besikoviča [12], [13], i preimenovan. Morigiva sa saradnicima (1989) pominje ovo preuzimanje definicije dimenzije od strane Mandelbrota [37].

Kroz literaturu se nailazi na veliki broj tumačenja pojma fraktalna dimenzija. Morigiva i saradnici (1989) pod pojmom fraktalne dimenzije objekta smatraju meru gustine kojom dati objekat prekriva prostor u kom se nalazi [37]. Jelinek i Fernandez (1998) daju slično tumačenje po kome je fraktalna dimenzija objekta mera popunjenosti prostora datim objektom [30]. Smit sa saradnicima pominje da vrednost fraktalne dimenzije govori o složenosti objekta pa fraktalna dimenzija može poslužiti pri opisivanju složenosti strukture fraktalnih objekata [16], [19], [39]. Fernandez-Martinez i Sančez-Granero (2012 i 2014) takođe pod pojmom fraktalne dimenzije smatraju jedinstvenu vrednost koja pruža neke informacije o složenosti objekta [40], [41]. Nil i saradnici (1993) na sličan način pominju fraktalnu dimenziju kao objektivnu meru morfološke diferencijacije između objekata [42]. Pitgen i saradnici (1992) pružaju malo precizniju tvrdnju. Po njima, fraktalna dimenzija je prosečna mera organizacije objekta koja ne daje informacije o distribuciji merenog svojstva objekta [38]. Na sličan način Vest i Diring (1994) tumače fraktalnu dimenziju. Fraktalna dimenzija je kvantitativna mera složenosti objekta koja ne zavisi od interakcije pojedinačnih delova koji sačinjavaju dati objekat [2]. Li sa saradnicima (2010) za fraktalnu dimenziju govori da je mera „hrapavosti“ ili „grubosti“ objekta [43].

U dosadašnjoj literaturi fraktalna dimenzija je definisana preko eksponenta skaliranja i to kao zbir apsolutne vrednosti eksponenta i jedinice [7], [16], [19], [40]–[42], [44]. U praksi situacija nije tako laka. Direktno izračunavanje

eksponenta skaliranja je teško izvodljivo [8]. Fernandez i saradnici (1999) ističu da je skoro nemoguće matematički strogo definisati fraktalnu dimenziju skupa tačaka dobijenog digitalizovanjem slike [45]. Usled ovih poteškoća pojavilo se mnoštvo generalizacija ovog pojma kao i definisanje multifraktala kao objekata koji poseduju više zakonitosti skaliranja [7], [16], [45], [46], a takođe su postojale i težnje da se ovakva analiza okrene brojnim nefraktalnim kvantitativnim tehnikama [8], [47]–[50]. Do današnjih dana se održalo više različitih definicija pojma fraktalna dimenzija [7], [51], a takođe se dodaju i nove definicije [52], [53], što međusobno poređenje ovih formulacija čini dodatno otežanim. Cilj ove teze je, pored unapređenja toka analize, bio i utvrđivanje najadekvatnije primene nekoliko različitih formulacija fraktalne dimenzije na određene vrste uzoraka.

### 2.1.3. Fraktalna geometrija

Mandelbrot je 1977. godine predložio da prirodni sistemi često poseduju karakterističnu geometrijsku kompleksnost na više razmera posmatranja [36]. Ova konstatacija je kasnije vodila do formulacije fraktalne geometrije koja će igrati centralnu ulogu u širenju nauke nelinarnosti i kompleksnosti [6], [54]. Mandelbrot napominje da je Euklidova geometrija, kao osnovni način opisivanja prirodnih objekata, u suštini nemogućnosti da to i uradi. Kompleksnost koja proizilazi iz takvih objekata nije čisto odstupanje od unutrašnje opšte uređenosti objekta već je samo po sebi prirodna osobina objekta koji ispoljava takav oblik. On postulira da je neregularnost fraktalnih objekata koja se primećuje na jednoj razmeri slična neregularnosti na drugoj razmeri i da u tom slučaju objekat poseduje neku vrstu karakteristične neregularnosti koja se može izmeriti [6]. Mandelbrot je pojam fraktala i njegovu definiciju uzeo kao osnovnu ideju fraktalne geometrije. Ovu novu geometriju je zasnovao i na još nekoliko ideja: Fraktali su svuda oko nas [6], [55], veliki broj objekata u prirodi ima fraktalnu strukturu [7], i prirodu ne možemo objasniti idealnim konstrukcijama baziranim na Euklidovoj geometriji jer je ona jaka apstrakcija stvarnosti [19]. Fraktalna geometrija se u

velikom broju članaka promoviše kao nova „geometrija prirode“ kojom je moguće dosta lakše opisati principe morfologije živog sveta [2], [6], [43], [56], [57]. Ova nova geometrija opisuje prirodne objekte mnogo bolje nego što je to slučaj sa Euklidovom, pa pruža i novi uvid u način funkcionisanja prirodnih fenomena [42].

Desetak godina nakon Mandelbrotovog formulisanja nove „geometrije prirode“ ova geometrija je pronašla primenu u više različitih sfera nauke. Basingtvajt i saradnici 1994. godine ističu da pored Euklidove postoji još jedna vrsta geometrije, fraktalna geometrija, koja potpunije opisuje prirodu od Euklidove [7]. Ali ideje na kojima se zasniva takozvana „geometrija prirode“ se mogu prihvatiti samo metaforički [8], [9], [58]. Fraktalna geometrija nije zasnovana na aksiomima pa je teško o njoj govoriti kao o novoj vrsti geometrije, jer deluje da je fraktalna geometrija u stvari samo generalizacija Euklidove geometrije [3], [8]. Na sličnu ideju dolaze i Smit i saradnici 1996. godine kada pominju da je fraktalna geometrija samo ekstenzija Euklidove geometrije [16]. Milošević i saradnici 2013. godine se nadovezuju na ovu ideju ističući da je pri formiranju fraktalne geometrije potrebno dodati jedan aksiom postojećoj Euklidovoj geometriji - aksiom „brojanja segmenata“ (poglavlje 1.2.) [59].

Iako je zaživela i našla primenu u mnogim sferama nauke, fraktalna geometrija je zbog brojnih nedostataka metodologije naišla na ograničenje u široj primeni, pa je i dalje ostala označena kao alternativni pristup. Usled toga, jedan od ciljeva ove teze jeste standardizacija ovog pristupa u primeni box-count metodologije kao i preciznije određivanje fraktalne dimenzije objekata na dvodimenzionalnim slikama.

## **2.2. Metode fraktalne analize**

Sve metode fraktalne analize za cilj imaju određivanje fraktalne dimenzije objekta ili veličine koja je povezana sa fraktalnom dimenzijom, što je slučaj sa lakunarnošću. Metode koje se primenjuju se svode na prekrivanje prostora u kome se nalazi ispitivani objekat pomoću drugih prethodno određenih identičnih

objekata [5]. Nakon ovoga su usledile mnoge formulacije metoda određivanja fraktalne dimenzije kao i programa dizajniranih u te svrhe [16], [19], [20], [28], [30], [60]. U fraktalnoj analizi postoje dva osnovna pristupa pri određivanju fraktalne dimenzije [16], a to su metode merenja dužine i metode merenja mase. Metode merenja dužine se zasnivaju na merenju rastojanja između tačaka na granici objekta, dok se metode merenja mase zasnivaju na brojanju piksela objekta unutar kružnica različitih radijusa. U metode merenja dužine spada i prva, tj. izvorna tehnika fraktalne analize – Ričardsonov metod [4], [16], [28], [30]. Pored ove metode, u metode merenja dužine spadaju i box-count metoda i metoda dilatacije piksela [19]. U metode merenja mase spada kumulativni maseni metod kao i metod kumulativnih preseka [60].

U svom radu [4], [28], Ričardson je neočekivano došao da otkrića fenomena koji će Mandelbrot iskoristiti za osnovu svoje teorije fraktala [5], [6]. Ričardsonova metoda je izvorna metoda merenja dužine a uopšte i određivanja fraktalne dimenzije i obuhvata merenje dužine dendrita lenjirima različite dužine [8], [16], [28], [30]. Zaletel i saradnici 2015. godine uvode modifikaciju ovog metoda u vidu deljenja neuronske krošnje na pojedinačne celovite dendrite i porede primenu takve metode sa opšte prihvaćenom box-count metodom [61]. U ovoj studiji oni uviđaju nedostatke primene Ričardsonovog metoda na neurone jer to vrlo dugačak i dosadan posao, a takođe se i krošnja može podeliti na više načina što dodatno komplikuje posao. Pored ovoga, uviđaju i prednost ove metode nad box-count metodom koja obuhvata rotacionu invarijantnost prilikom analize nestelatnih neurona. U dostupnoj literaturi ima malo studija koje se bave primenom Ričardsonove metode na neurone, posebno na neurone zupčastog jedra i neostrijatuma pa je to jedan od razloga primene takve vrste analize u ovoj tezi.

Metod brojanja kvadrata se samo indirektno svodi na merenje dužine, jer je jedan od faktora dužina stranice kvadrata kojima se prekriva ispitivani objekat. U literaturi se nalazi mnoštvo autora koji koriste ovaj metod [30]. 1919. godine Feliks Hausdorf daje formulaciju dimenzije čije se izračunavanje svodi na prekrivanje objekta manjim objektima (sferama ili kružnicama) čiji radijusi ne prelaze veličinu objekta ali se smanjuju ka nuli [10], [12]. Njegovu definiciju dimenzije je proširio Besikovič 1938. godine [10], [62]. Kako je u praksi

izračunavanje ove dimenzije vrlo teško, Kolmogorov 1958. godine formuliše kapacitivnu dimenziju koja se svodi na prekrivanje objekta identičnim sferama (kružnicama) [10], [63], [64]. Ovaj parametar je poseban slučaj Minkovski-Buligand dimenzije i postao je osnovna definicija fraktalne dimenzije za mnoge istraživače, a najčešće se naziva i box-count dimenzija [10], [11]. 1999. godine Odri Karperien piše softver „FracLac“ za izračunavanje fraktalne dimenzije na računaru [65], kao plug-in softvera za analizu slike image] [66]. Upotreba ovog, i sličnih softvera je učinila box-count fraktalnu dimenziju najšire korišćenom formulacijom fraktalne dimenzije [11]. Ali usled nedostatka standardizacije u radu, postoje velike varijacije u načinu primene kao i u krajnjim rezultatima. U ovoj tezi je jedan od ciljeva upravo ova standardizacija i modifikacija procesa korišćenja softvera za izračunavanje box-count fraktalne dimenzije neurona čoveka kao i priprema slike za dati proces.

Još jedan metod koji se zasniva na Minkovski-Buligand dimenziji jeste metod dilatacije piksela [10]. Ovaj metod je 1978. godine formulisao Fluk na osnovu Kantorovog pristupa ne-diferencijabilnim krivama [67]. Pristup se zasniva na zameni svakog piksela objekta krugovima varirajućih prečnika, pa od prvobitnog objekta nastaje granični sloj različite debljine [10], [16], [19], [30], [68]. Nakon toga se meri površina graničnog sloja i deljenjem sa prečnikom krugova se dobija dužina granice objekta. Implementacije datog metoda se mogu videti u radovima Smita i saradnika 1989. godine [19], Nila i saradnika 1993. godine [42] kao i Jelineka i Fernandez 1998. godine [30] i drugih.

U metode merenja mase spada takozvani kumulativni maseni metod (poznat i kao „sandbox“ metod) koji se zasniva na prebrojavanju piksela objekta unutar nasumično postavljenih koncentričnih kružnica različitog poluprečnika [10], [16], [20], [28], [30], [60]. Kaserta i saradnici 1995. godine primenjuju 2D i 3D kumulativni maseni metod na neurone retine implementirajući ga korišćenjem programskog jezika fortran [28]. Oni napominju da je ovaj metod tačniji od box-count metoda jer box-count metod analizira i „nezavršenu“ periferiju sa niskom vrednošću fraktalne dimenzije kao i „završenu“ regiju visoke fraktalne dimenzije tako unoseći artefakte, dok maseni metod analizira samo „završenu“ regiju [28]. Smit i saradnici 1996. godine primećuju da je kumulativni maseni metod varijacija

box-count metoda [16], [30], dok Jelinek i Fernandez 1998. godine napominju da iako su metodi slični, oni koriste brojanje kvadrata na suštinski različite načine. Box-count metod broji kvadrate koji sadrže objekat, dok kumulativni maseni metod broji piksele unutar kružnica (ili kvadrata). Konfort i saradnici 2002. godine karakterišu ovaj metod kao najlakši za implementaciju i razvijaju softver za izračunavanje ovog parametra pod imenom „Fractop“ [20], [60]. Primena ovog metoda ima jednu suštinsku manu a to je da usled nasumičnosti odabranih tačaka iz kojih polaze koncentrične kružnice možemo dobiti različite vrednosti masene fraktalne dimenzije za identičan objekat i to korišćenjem istog postupka. U ovoj tezi je predložena varijacija ovog metoda upravo u cilju odstranjivanja ovakve nejednoznačnosti rezultata.

Lakunarnost se u dostupnoj literaturi najčešće pominje kao parametar koji služi kao svojevrsna dopuna fraktalnoj dimenziji [10], [16], [23], [58]. Smit i saradnici 1996. godine ovu veličinu opisuju kao dodatni parametar koji omogućava da se analitički razlikuju objekti sa istom vrednošću fraktalne dimenzije [16]. Gefen i saradnici 1983. godine daju definiciju lakunarnosti opisujući je kao devijaciju od translacione invarijantnosti [69]. Na ovo se nadovezuju Alajn i Kloitre 1991. godine opisujući lakunarnost kao manjak rotacione i translacione simetrije objekta, tj. manjak radijalne simetrije [70]. Oni takođe navode da je translaciona invarijantnost vrlo zavisna od razmere posmatranja što i parametar lakunarnosti zavisnim od skaliranja. Smit i saradnici 1996. godine na ovo dodaju da je lakunarnost, u opštem smislu, mera heterogenosti strukture ili stepen strukturne varijacije unutar objekta [16]. Oni dodaju da je lakunarnost najčešće definisana u pogledu masene distribucije. Odavde se zaključuje zašto je lakunarnost dobar dopunski parametar fraktalnoj dimenziji – fraktalna dimenzija govori o popunjavanju prostora objektom dok lakunarnost daje informacije o heterogenosti datog objekta. Lakunarnost je, kao i koncept multifraktala, povezan sa fraktalnom dimenzijom mase u načinu pristupa analizi. Sva tri pristupa se zasnivaju na određivanju broja piksela unutar regije od interesa (kvadrata, ili kružnice). Karperien i saradnici 2011. i 2016. godine pružaju opis određivanja lakunarnosti box-count metodom kao računanja srednje vrednosti mase po veličini kvadrata, što za posledicu ima skup vrednosti za svaku veličinu kvadrata [23], [58]. Najčešće

spominjani algoritmi za određivanje lakunarnosti u literaturi su „klizajući kvadrat“ u kome kvadrata „kliza“ po slici preklapajući delimično prethodni položaj pri merenju [70], [71], i „fiksirani kvadrati“ gde se postavlja fiksirana rešetka na objekat i kvadrati se ne preklapaju [16], [23], [58].

Usled postojanja mnogo različitih metoda fraktalne analize, u literaturi postoji i mnogo studija koje se bave upoređivanjem određenih metoda. Smit i saradnici 1989. godine upoređuju metode merenja dužine: Ričardsonov metod, metod dilatacije piksela i metod brojanja kvadrata na primerima matematičkih fraktala i slika neurona [19]. Dolaze do zaključka da u slučaju matematičkih fraktala sve metode daju iste rezultate. U slučaju slika neurona metod dilatacije piksela i box-count metod su imali pravu liniju na log-log grafiku na većem opsegu nego što je to bio slučaj sa Ričardsonovom metodom. Kaserta i saradnici 1995. upoređuju kumulativni maseni metod i metod brojanja kvadrata [28]. Dolaze do zaključka da je metod merenja mase tačniji od box-count metoda i pored toga što se box-count metod mnogo više upotrebljava [16]. Primećuju i da se primenom različitih tehnika na identičnom objektu dobijaju različite vrednosti fraktalne dimenzije zaključujući da je metod merenja mase pogodniji za neurone čiji se dendriti radialno šire od centra i one sa „nezavršenom“ periferijom, dok je metod brojanja kvadrata pogodniji za matematičke fraktale i ne pokazuje se dobro na prirodnim. Zaključuju da ni jedan metod fraktalne analize nije najadekvatniji za sve vrste fraktalnih objekata [28]. Jelinek i Fernandez 1998. godine takođe upoređuju metode merenja dužine (Ričardsonov, box-count i metod dilatacije piksela) sa metodama merenja mase (kumulativni maseni metod i metod kumulativnih preseka) na ganglijskim ćelijama retine [30]. Ističu da su metodi dilatacije piksela i kumulativnih preseka na binarnim slikama dali najbolje rezultate pri poređenju sa ostalim prihvaćenim fraktalnim metodama klasifikacije ćelija. Ristanović i saradnici 2013. godine upoređuju dva metoda merenja dužine: Ričardsonov metod i metod brojanja kvadrata [72]. Dolaze do zaključka da je u slučaju retke dendritske krošnje Ričardsonov metod bolji izbor u odnosu na metod brojanja kvadrata, dok u suprotnom napominju da je metod brojanja kvadrata i dalje neophodan. Milošević i saradnici 2013. godine, poredivši iste dve metode, dolaze do suprotnog zapažanja i zaključuju da se box-count metod pokazao bolje od

Ričardsonovog metoda pri razdvajanju grupa neurona [59]. Ipak, napominju i da je uzorak bio mali i osvrću se na nedostatke obe metode. Zaletel i saradnici 2015. godine takođe poredi ove dve metode i zaključuju da se Ričardsonov metod pokazao bolje na njihovom uzorku pružajući veću statističku značajnost pri razdvajanju dve grupe neurona od box-count metoda [61].

Svaka od pomenutih metoda ima svoje nedostatke u praktičnoj primeni. I dalje je problem nepostojanje sveobuhvatne standardne definicije fraktalne dimenzije, kao i standardizovanog načina primene ovakvog tipa analize. Svaki od metoda ima svoje prednosti i mane pa je teško naći jedan dominantan metod, ako je uopšte i moguće. Situacija za sada zahteva da se određene metode koriste na određenim tipovima uzoraka, na kojima su se najbolje pokazale. Ova teza, pored ostalog, ima za cilj i da uporedi više metoda fraktalne analize na identičnim uzorcima i da pruži odgovor o najadekvatnijoj metodi u datom slučaju.

## 2.3. Multifraktali

Koncept multifraktala se pokazao nužnim kada je primećeno da postoje objekti koji poseduju više zakonitosti skaliranja [7], [16], [45], [46], [73]. Ovako nešto ne dolazi kao iznenađenje posmatrano sa ove vremenske distance, jer prirodni objekti, za razliku od geometrijskih fraktala, pokazuju fraktalne osobine samo u određenom rasponu razmera i to statistički, pa su kod velikog broja takvih objekata primećene multifraktalne osobine tj. višestruke zakonitosti skaliranja. Multifraktalni formalizam pre svega nalazi primenu u izučavanju turbulencije [24], [74]–[77], odakle i potiče [78], a kasnije se širi na sve više različitih domena nelinearnih sistema [79].

Postoji više definicija multifraktalnih spektara. Spektri korišćeni u ovoj tezi potiču iz informacione teorije i teorije velikih devijacija i obuhvataju Renjijeve eksponente i Ležandrov spektar [79], [80]. Spektar generalizovanih dimenzija potiče iz teorije mera i teorije velikih devijacija [81]. Renji (Alfred Rényi) 1959. godine [82] postavlja osnovu za ono što će korišćenjem formalizma teorije velikih



devijacija biti poznato kao spektar generalizovanih dimenzija (u ovoj tezi oslovljavan kao  $D_Q$  spektar) [79]. Hentšel i Prokačia (1983) demonstriraju da fraktalni objekti kao i čudni atraktori imaju bekonačno pomentih generalizovanih dimenzija [83]. Tel i saradnici 1989. godine demonstriraju korišćenje box-count metodologije pri izračunavanju generalizovanih dimenzija [84]. Takođe, teoretska osnova multifraktalnosti je razmatrana u više radova i pružene su praktične smernice pri izračunavanju generalizovanih dimenzija [26], [27], [85]–[87].

Alternativni multifraktalni spektar je  $f(\alpha)$  spektar tj. Ležandrov multifraktalni spektar [86]–[89]. Hali i saradnici su 1986. godine pokazali da ako su  $f(\alpha)$  i  $D_Q$  glatke funkcije parametara  $\alpha$  i  $Q$ , onda su  $f(\alpha)$  i  $D_Q$  povezani preko Ležandrove transformacije [88]. Nakon više formulacija spektra  $f(\alpha)$ , Čabra i Džensen 1989. godine primećuju njihovu nepraktičnost u primeni i opisuju novi pristup direktne procene  $f(\alpha)$  bez potrebe za Ležandrovim transformacijama [26]. Ovaj račun otvara put ka lakšem računanju pomenutih spektara i formiranju odgovarajućih softvera koji se koriste box-count algoritmima [27], [89], [90].

U postojećoj literaturi se vidi da fraktalna analiza nalazi svoju primenu u izučavanju patološke arhitekture tumora kao i mehanizama njihovog razvoja [91]. Analiza digitalnih slika histomorfologije se promovira kao novi alat koji nadopunjuje postojeće metode mikroskopskog histopatološkog ispitivanja i molekularne metode u detekciji, dijagnozi i prognozi u onkologiji [92]–[95]. Dijagnostička i prognostička vrednost analize tekstura medicinskih slika je eksperimentalno utvrđena za mamografe [96], [97], ultrazvuk dojke [98], teksturalne GLCM analize histologije tumora dojke [99], kao i za monofraktalnu analizu histologije tumora dojke [100]–[102]. Iz ovog razloga u cilju dopune postojećim metodama, u ovoj tezi fokus je na primeni multifraktalne analize na histopatološkim uzorcima tumora dojke i proveru prognostičkog značaja ovakve analize.

## 2.4. Primena monofraktalne analize u neuronaukama

Jedno od osnovnih načela neuronauka jeste to da funkcija nervnih ćelija u velikoj meri zavisi od njihove morfologije [10]. Iz ovog razloga ne dolazi kao iznenađenje činjenica da se korišćenje fraktalne analize vremenom proširilo i na izučavanje morfologije neurona.

Pre formulacije fraktalne analize studije o morfološkoj strukturi neurona su se mahom zasnivale na merenjima dimenzija neurona ili delova neurona [103], kao i na Šolovoj metodi [104] koja se sastoji od konstruisanja koncentričnih kružnica iz centra tela neurona i prebrojavanjem preseka tih kružnica sa dendritima. Na ovakav način se procenjuje vrsta i oblik dendritske krošnje. Iako se primena ovih metoda održala i do danas, fraktalna analiza se pokazala kao adekvatan metod za objektivnu kvantitativnu analizu neuronskih struktura [10], [105].

Basingtvajt i saradnici 1994. godine ističu da neuroni predstavljaju fraktale na dva različita načina [7]. Prvi je taj da su neuroni prostorni fraktali po svom geometrijskom obliku, pa se fraktalna dimenzija u ovom slučaju koristi pri klasifikaciji različitih oblika neurona kao i pri formulaciji mehanizma njihovog razvoja. Drugi način je da su neuroni vremenski fraktali ako se posmatraju vremenski intervali između akcionih potencijala. Fraktalna dimenzija pri izučavanju ove „vremenske“ fraktalnosti neurona može služiti kao parametar za klasifikaciju neurona prema funkciji.

U velikom broju studija o primeni fraktalne analize u neuronaukama je dokazana hipoteza da neuroni ispoljavaju fraktalne osobine samo u određenim granicama i da predstavljaju statističke fraktale [16], [19], [28], [30], [31], [37], [42], [48], [106]. Pokazano je da fraktalna analiza neurona može da selektuje neurone određene vrste iz populacije ostalih pomoću vrednosti fraktalne dimenzije [19], [28], [30], [37], i da izvrši klasifikaciju neurona [3], [10], [107]–[111].

Primitivši u svojim istraživanjima da neuroni vidno drugačije strukture mogu imati istu vrednost fraktalne dimenzije Smit i saradnici 1989. godine

pokušavaju da odgonetnu šta zapravo predstavlja fraktalna dimenzija. Zaključuju da fraktalna dimenzija u sebi sadrži informacije o nepravilnosti ivice dendrita neurona i njihovoj razgranatosti [19]. Takođe se u diskusiji pozivaju na raniji zaključak Majer-Kresa iz 1985. godine u kojem on navodi da sistemi koji imaju više stepeni slobode su uopšteno kompleksniji pa samim tim imaju i višu vrednost fraktalne dimenzije [112]. Odavde Smit i saradnici nastavljaju sa hipotezom da je fraktalna dimenzija odraz stepena sinaptičke konekcije. Što je veća fraktalna dimenzija veća je i neregularnost granice dendrita, pa je veća i mogućnost ostvarivanja sinaptičkih kontakata. Na sličan način Valiszevski i Konarski 2002. godine pominju da se formiranje sinapsi odvija u prostoru i vremenu sa određenom fraktalnom dimenzijom [113].

Paniko i Sterling 1995. godine, u studiji o neuronima retine, dolaze do zaključka da pomenuti neuroni ispoljavaju fraktalne osobine na vrlo malom opsegu skaliranja što ih ne čini fraktalima već prostorno-popunjavajućim objektima [9]. Oni takođe navode da biološki šabloni uopšte iskazuju fraktalne osobine na malom opsegu skaliranja, od jedne do dve dekade što situaciju čini veoma nepovoljnom. Fernandez i Jelinek 2001. godine ističu nedostatke u metodologiji rada Panika i Sterlinga, jer se, kako navode, osetljivost metoda menjala tokom eksperimenta što primenjeni metod čini subjektivnim, pa se za neurone ipak može konstatovati da ispoljavaju fraktalne osobine na više dekada razmere [10]. I pored toga što se fraktalna analiza pokazala kao vrlo korisna tehnika kvantitativne analize [28], primećeni su brojni nedostaci o kojima se mora voditi računa pri tumačenju dobijenih rezultata [8], [9], [28]–[31], [43], [114]. Usled ovih nedostataka, pored fraktalne analize predložene su i metode nefraktalne analize morfologije neurona [8], [47]–[50].

Smit i saradnici 1996. godine pominju da pojedine ispitivane neuronske ćelije ispoljavaju multifraktalna svojstva i ističu da je to prva demonstracija multifraktalnih svojstava bioloških struktura [16]. Nasuprot ovome, Karperien i saradnici 2011. godine napominju da je u njihovom uzorku broj ćelija koje ispoljavaju multifraktalna svojstva relativno mali i čak nazivaju takve ćelije „pseudomultifraktali“ [27]. Ovo ukazuje na sumnju u multifraktalnost pojedinačnih neuronskih ćelija.

U literaturi ima malo studija koje koriste Ričarsonov metod [4], [16], [19] pri analizi neuronskih ćelija. Ovo je najverovatnije posledica toga što je ovaj metod vremenski zahtevan i dosadan posao [61]. Ristanović i saradnici 2002. godine primenjuju Ričarsonov metod pri analizi arborizacije dendritske krošnje neurona [8] i ukazuju na pojedine nedostatke. 2013. godine Ristanović i saradnici dolaze do zaključka da se za neurone sa retkom dendritskom krošnjom Ričarsonov metod pokazao bolje u odnosu na box-count metod, dok u suprotnom, box-count metod ipak odnosi prevagu [115]. Zaletel i saradnici 2015. godine ukazuju da je prednost ovakvog tipa analize u tome što, za razliku od box-count metoda, nema varijacija pri rotaciji slike za ne-stelatne neurone. Oni takođe podsećaju da je, usled vremenske zahtevnosti ovakvog metoda, rešenje u vidu kompjuterskog programa nužno ali i dalje veoma izazovno [61].

U dostupnoj literaturi se može naći mnoštvo pristupa kvantifikaciji kompleksnosti neurona, ali i dalje ne postoji sveobuhvatni standardizovani metod ovakve analize. Primena različitih metoda varira i usled dostupnosti većeg broja softvera koji se zasnivaju na drugačijim algoritmima pa samim tim ne daju iste rezultate na identičnim objektima. Iz ovog razloga, jedna od tema ove teze jeste upravo pokušaj standardizacije nekoliko metoda fraktalne analize počevši od pripreme slike pa sve do modifikacije korišćenih metoda i krajnjeg dobijanja rezultata. Na ovaj način bi se izbeglo mnoštvo nedostataka i unapredila bi se preciznost metoda u cilju verodostojnijih i međusobno uporedivih rezultata.

### 3. Hipoteze istraživanja

Fraktalna analiza digitalnih slika uzoraka u ovoj doktorskoj tezi zasnovana je na proveru sledećih hipoteza:

1. Postojeće tehnike fraktalne analize procene dužine dendrita i mase neurona mogu se unaprediti da određuju precizniju fraktalnu dimenziju.
2. Postojeći metod brojanja kvadrata može se unaprediti odgovarajućom pripremom slike i obradom različitih vrsta iste slike.
3. Monofraktalna analiza morfologije slika neurona iste funkcije i različite topologije, određenih jedara mozga čoveka, razlikuje njihovu morfologiju.
4. Morfologija slika histoloških preparata tumora dojke preciznije se kvantifikuje parametrima multifraktalne analize.

## 4. Ciljevi istraživanja

Provera prethodno navedenih hipoteza je obavljena realizacijom ciljeva istraživanja koji se odnose na formulisanje novih metoda fraktalne analize kao i unapređivanje postojećih metoda i njihovu primenu na digitalne slike neurona strijatuma čoveka, neurona dentatusa čoveka i histoloških preparata tumora dojke.

Provera prve hipoteze ostvaruje se realizacijom sledećih ciljeva:

- objašnjava se metod brojanja krugova slike neurona bez tela i modifikovana tehnika fraktalne analize mase slike celog neurona,
- na primerima konstruisanih slika neurona pokazuje se razlika između vrednosti fraktalne dimenzije metoda brojanja kvadrata i fraktalne dimenzije metoda brojanja krugova,
- na primerima slika neurona zupčastog jedra i strijatuma čoveka pokazuje se razlika između aktuelne i modifikovane metode procene mase neurona.

Provera druge hipoteze ostvaruje se realizacijom sledećih ciljeva:

- kroz prikazivanje modifikovanog metoda brojanja kvadrata na primerima generisanih slika stelatnih i asimetričnih neurona objašnjava se kvalitetan izbor dužine stranice kvadrata,
- na primerima slika asimetričnih neurona dentatusa objašnjava se uticaj rotacije slike na vrednost izračunate fraktalne dimenzije,
- na primerima asimetričnih neurona dentatusa pokazuje se kako fraktalna dimenzija kvantifikuje različita morfometrijska svojstva neurona,
- na primerima slika asimetričnih neurona dentatusa demonstrira se izračunavanje lakunarnosti na osnovu metoda brojanja kvadrata.

Provera treće hipoteze ostvaruje se realizacijom sledećih ciljeva:

- izračunava se 6 parametara slika asimetričnih neurona grupe 1 neostrijatuma. Statistička analiza srednjih vrednosti parametara odgovoriće na pitanje da li postoji razlika u morfologiji neurona putamena i neurona kaudatusa,
- izračunava se 6 parametara slika graničnih neurona zupčastog jedra. Statistička analiza srednjih vrednosti parametara odgovoriće na pitanje da li postoji razlika u morfologiji između spoljnih i unutrašnjih graničnih neurona.

Provera četvrte hipoteze ostvarena je realizacijom sledećih ciljeva:

- na 393 slike histopatoloških preparata tumora dojke izračunava se 3 parametra monofraktalne analize i 12 parametara multifraktalne analize,
- statističkom analizom prognostičkog značaja svakog parametra fraktalne analize, odnosno njihovom asocijacijom sa rizikom od pojave metastaza, pokazuje se koji parametri predstavljaju potencijalno upotrebljiv prognostički faktor.

# 5. Materijali i metode

## 5.1. Materijali

U ovoj studiji korišćen je materijal iz tri različita uzorka, neurona strijatuma čoveka, neurona zupčastog jedra (nucleus dentatus) čoveka i histopatološki preparati tumora dojke.

Materijal uzorka neurona strijatuma prikupljan je tokom 2008. i 2009. godine u Centru za sudsku medicinu, toksikologiju i molekularnu genetiku, Kliničkog centra Vojvodine. Uzorak je sačinjavalo 30 mozgova uzetih sa 26 leševa muškog pola i 4 leša ženskog pola, starosti od 32 do 88 godina, bez podataka o lateralizaciji. Sakupljanje materijala je odobreno od strane Komisije za etičnost ispitivanja na ljudima Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu (broj dokumenta: 01-39/57/1). Mozgovi su dobijeni u toku uobičajenih obdukcija, bez vidljivog oštećenja nervnog tkiva, kao i bez prethodno dijagnostikovanih neuroloških i kardiovaskularnih oboljenja. Isecci tkiva prekomisuralnog dela glave repatog jedra (nucleus caudatus) i prekomisuralnog dela ljske sočivastog jedra (putamen), veličine 15 x 15 mm, uzimani su iz obe hemisfere velikog mozga u toku prva 24 časa nakon smrti [116].

Materijal uzorka neurona zupčastog jedra je uzet sa 30 obostranih isečaka zupčastog jedra čoveka, od kojih je 7 osoba ženskog pola i 23 osobe muškog pola, starosti od 23 do 75 godina. Sakupljanje materijala je odobreno od strane Komisije za etičnost ispitivanja na ljudima Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu (broj dokumenta: 01-39/57/1). Posle uobičajenog obdukcionog postupka na Zavodu za sudsku medicinu u Novom Sadu, sa svežeg lešnog materijala uzimani su isecci levog i desnog zupčastog jedra veličine 2,5 x 2,5 cm koja odgovara dimenziji zupčastog jedra čoveka. Isecci tkiva uzimani su isključivo sa mozgova bez vidljivog oštećenja nervnog i kardiovaskularnog sistema i u vremenu manjem od 6 sati nakon smrti do početka fiksacije tkiva [107].



Materijal uzorka histopatoloških preparata tumora dojke je uzet iz biopsija 51 pacijenta koje su obavljene pre primene hemoterapije na pacijentima kojima je dijagnostikovao tumor dojke na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije, u periodu od januara 2008. do decembra 2010. godine. Sakupljanje materijala je odobreno od strane Etičkog odbora Instituta za Onkologiju i Radiologiju Srbije (broj dokumenta: 2794-01; broj odluke: 4428/2-01). Uzorci predstavljaju tumorno tkivo bez kože. Starost pacijenata prilikom dijagnoze je bila između 28 i 77 godina sa srednjom starosti od 57 godina [99], [117].

### 5.1.1. Histološka procedura

Isečci prekomisuralnog dela glave nukleusa kaudatusa i prekomisuralnog putamena kao i uzorci tkiva zupčastog jedra obrađeni su modifikovanom Goldžijevom (Golgi) metodom impregnacije srebrom po Kopš-Bubenetu (Kopsch-Bubenaite). Fiksirani su u 10% rastvoru formalin-natrijum-hlorida tokom 2 do 4 dana, na sobnoj temperaturi. Nakon fiksacije, isečci su „postfiksirani“ u 2,5% rastvoru kalijum-bihromata na temperaturi od 34 °C tokom 2 dana, a onda su stavljeni u 2% rastvor srebro-nitrata na istoj temperaturi i čuvani 2 dana u mračnoj komori. Impregnisani isečci su dehidrirani u rastućim serijama etil-alkohola (70%, 80%, 96% i 100%), na sobnoj temepraturi u trajanju od 24 sata u svakoj od koncentracija, a zatim su isprani u tri promene ksilola, svake u trajanju od 10 minuta. Nakon toga su prebačeni u tri promene parafina, u svakoj po 24 sata, na temperaturi od 56-58 °C, i kalupljeni u parafinu. Parafinski kalupi tkiva strijatuma su serijski sečeni kliznim mikrotomom na isečke debljine 100 µm, u frontalnoj (koronalnoj) ravni u odnosu na anatomske položaj strijatuma. Parafinski kalupi sa tkivom zupčastog jedra su sečeni na isečke debljine 90 µm, u horizontalnoj ravni u odnosu na anatomske položaj zupčastog jedra. Preseci tkiva su zatim deparafinisani u ksilolu, postavljeni na pločicu i pokriveni staklenom ljspicom uz kapjicu dibutil-ftalat-ksilena (dibutyl-phthalate-xylene, DPX) [107], [116].

Tkiva tumora dojke prikupljena biopsijom su fiksirana u formalinu, zatopljena u parafin i odmah sečena tako da su proizvedeni isečci debljine 4  $\mu\text{m}$  koji su postavljeni na pločice od čistog stakla. Bojenje hematoksilinom i eozinom je obavljeno unutar 48 sati nakon sečenja. Isečci su zatim deparafinisani i hidrirani sa dve promene ksilola, rastućim serijama etil-alkohola i vode. Majerov rastvor hematoksilina je pripremljen sa 1g hematoksilina, 0,2 g natrijum jodida, 50 g aluminijum kalijum sulfata, 50 g hloral hidrata i 1 g limunske kiseline u 1000 ml vode. Smeša je rastvorena ključanjem u trajanju od 5 minuta a zatim hlađena i filtrirana. Jedra ćelija su bojena ovim rastvorom u vremenskom intervalu od 5 minuta, dok su citoplazma, kolagen, mišićna vlakna i eritrociti bojani 2% eozinom u trajanju od 3 minuta. Zatim su dehidrirani u dve promene rastućih serija etanola i čistog etanola, pa su isprani u ksilolu i optočeni kanadskim balzamom. Na ovaj način je dobijeno pet isečaka tkiva iz biopsije tumora koji sadrže različitu proporciju malignih ćelija. Jedan reprezentativni slajd svakog tumora koji je slikan i digitalizovan je izabran od strane patologa [99], [117].

### 5.1.2. Izdvajanje slika uzoraka

Isečci sa tkivom strijatuma i zupčastog jedra analizirani su optičkim mikroskopom „LEICA DC 100“ (proizvođač: Leica Microsystem Wetzlar GmbH, Germany; korisnik: Zavod za anatomiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu) pri uvećanju sistema od 400x (od toga uvećanje objektiva je 40x a uvećanje okulara je 10x). Neuron su slikani digitalnom kamerom „LEICA DC 100“ uz korišćenje odgovarajućeg kompjuterskog programa „Digital Camera System“ (proizvođač: Leica Microsystem Wetzlar GmbH, Germany; korisnik: Zavod za anatomiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu).

U cilju prikazivanja celokupnog tela neurona i njegove dendritske krošnje svaki impregnisan neuron je slikan u više horizontalnih optičkih rezova. Kod uzoraka strijatuma bilo je 20 horizontalnih optičkih rezova dok je kod uzoraka zupčastog jedra bilo 18. Razmak između rezova je iznosio 5  $\mu\text{m}$ . Ovo je za posedicu imalo uočavanje kompletnog neurona na slici. U zavisnosti od veličine tela i

dendritskog polja neurona slikan je različit broj horizontalnih optičkih preseka za svaki neuron. Za neurone strijatuma broj slika optičkih rezova je bio između 4 i 20, dok je za neurone zupčastog jedra taj broj iznosio od 3 do 12 slika. Pri slikanju su izostavljeni neuroni kod kojih se nije jasno razlikovalo telo i dendriška arborizacija od okolnih struktura, drugih neurona, glija ćelija i krvnih sudova [107], [116].

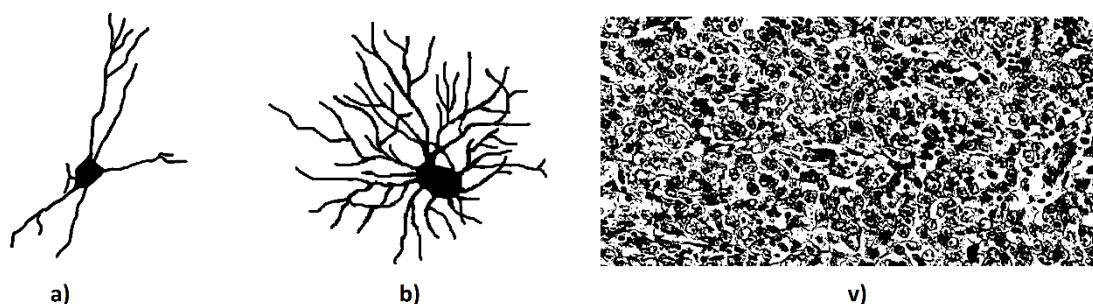
Kod uzoraka tumora dojke, isečci izabrani od strane patologa su skenirani pomoću NanoZoomer Hamamatsu-XR C12000 digitalnog skenera slajdova visoke rezolucije (proizvođač: Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu, Japan). Na ovaj način su dobijeni veliki fajlovi na kojima se nalazi slika celokupnog tkiva sa slajda [99], [117].

### 5.1.3. Priprema slike

Da bi bile pripremljene za dalju analizu kao kompaktni pojedinačni fajlovi, digitalne slike optičkih rezova neurona učitane su u javno dostupan program za analizu i obradu slike, zasnovan na programskom jeziku Java, *ImageJ* (proizvođač: National Institutes of Health, USA, <http://imagej.nih.gov/ij/>) [118]. Pomoću potprograma (*Z Project*), slike pojedinačnih optičkih rezova neurona su projektovane duž ose normalne na ravan slika. Na ovaj način se dobija binarna digitalna slika neurona na kojoj su prikazani svi vidljivi dendriti zajedno sa telom neurona. Korišćenjem alata istog programa digitalno su uklonjeni aksoni i okolni artefakti sa slika. Prethodno opisanim postupkom izdvojeno je ukupno 652 neurona strijatuma, od toga 351 neuron prekomisuralnog dela glave nukleusa kaudatusa i 301 neuron prekomisuralnog putamena, kao i 320 slika neurona zupčastog jedra [107], [116]. Iz ovog uzorka je za potrebe teze izabrano 24 reprezentativne slike neurona strijatuma (10 slika prekomisuralnog dela glave nukleusa kaudatusa i 14 slika prekomisuralnog putamena) i 23 reprezentativne slike neurona zupčastog jedra.

Za slike uzoraka tumora dojke, je nakon skeniranja izabranih isečaka izdvojeno do 20 manjih regija sa velike slike tkiva uz pomoć softvera *NDP.view 2*

(proizvođač: Hamamatsu Photonics) pri uvećanju od 400x. Opet su od strane patologa izabrane regije koje sadrže tkivo sa velikim brojem malignih ćelija sa tipičnim šablonom rasta za svaki pojedinačni tumor. Slike regija koje su većinom sadržale ne-maligne ćelije, netipičan rast ili artefakte su izbrisane. Veličina piksela je bila 210 nm. Na prethodno opisani način je izdvojeno 393 slika tkiva tumora dojke [99], [117]. Slike su sačuvane u originalu, sivoj skali (grayscale) i binarnom formatu.



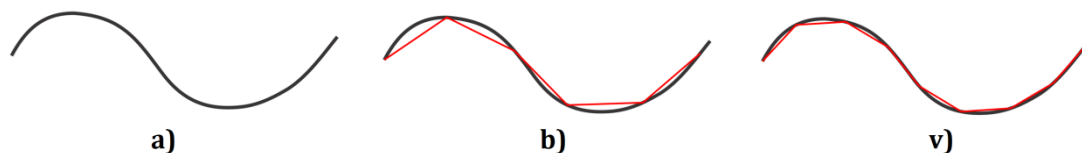
**Slika 5.1.** Primer pripremljenih binarnih slika a) neurona stijatuma, b) neurona zupčastog jedra i v) histopatološkog uzorka tumora dojke.

## 5.2. Metod merenja dužine

U Euklidovoj geometriji je rastojanje između dve tačke definisano kao dužina prave linije između njih, jer dve bilo koje tačke u prostoru definišu samo jednu pravu liniju. Pri računanju dužine krive linije koristi se diferencijalna geometrija koja se zasniva na infinitezimalnom računu. Dužina neprekidne krive linije se u diferencijalnoj geometriji računa uz pomoć integrala i pod pretpostavkom da poznajemo jednačinu date krive linije u određenom koordinatnom sistemu. Jednačine krivih linija sa kojima se najčešće susrećemo u fraktalnoj analizi, kao što su dendriti neurona, nam nisu poznate pa je potrebno pribеći drugačijem metodu određivanja njihove dužine.

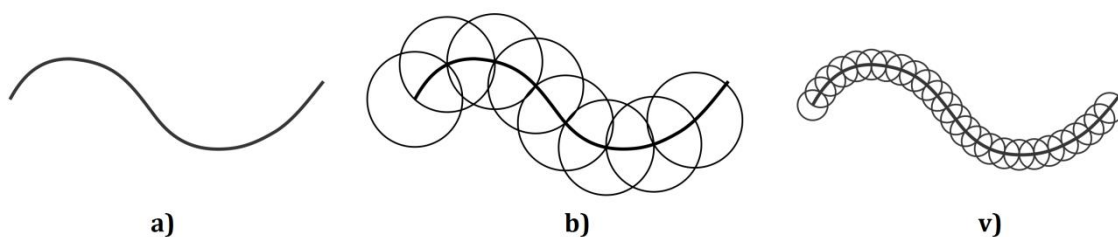
Jedan takav metod predstavlja Ričardsonov metod merenja dužine. Metod se zasniva na rektifikaciji krive linije konstruisanjem poligonalne krive unutar nje

(slika 5.2). Dužina ove poligonalne krive je uvek manja od dužine ispitivane krive linije (slike 5.2. b i v). Što je dužina jednog segmenta poligonalne linije manja, to je veći broj segmenata koji se mogu upisati, pa je i dužina ove linije sve bliža konačnoj tačnoj dužini ispitivane linije (slika 5.2.v).



**Slika 5.2.** Rektifikacija krive linije. a) Merena kriva linija, b) rektifikacija dužim segmentima, v) rektifikacija kraćim segmentima.

*Metod brojanja krugova* je u suštini modifikacija Ričardsonovog metoda merenja dužine (slika 5.3). Formulisana je u cilju prilagođavanja Ričardsonovog metoda kompjuterskom korišćenju [119]. Duž ispitivane krive linije se konstruišu krugovi određenog poluprečnika  $r$  i određuje se broj  $N$  krugova koji potreban da se prekrije linija (slike 5.3 b i v). Centar prvog kruga se postavlja na početak krive linije, dok se centar sledećeg kruga postavlja na preseku prethodnog kruga i krive linije.

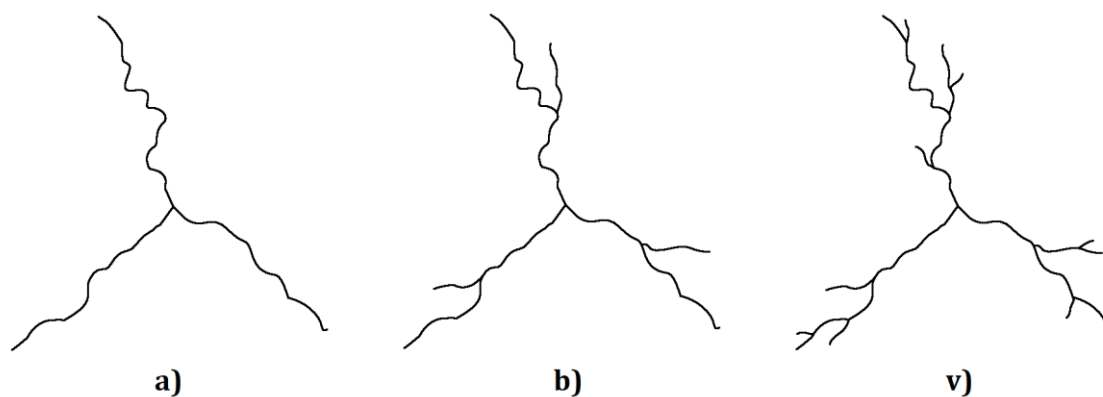


**Slika 5.3.** Metod brojanja krugova. a) Merena kriva linija, b) prekrivanje krugovima većeg poluprečnika, v) prekrivanje krugovima manjeg poluprečnika.

Ovaj postupak se ponavlja sve dok postoji mogućnost presecanja kruga i date linije. Dužina krive linije će biti jednaka  $L = N \cdot r$ . Metod brojanja krugova u slučaju razgranatih linija se obavlja tako što se i na linije koje „izviru“ iz glavne linije konstruišu krugovi počevši od tačke grananja. Onda se broje svi konstruisani krugovi datog poluprečnika na slici. Jasno je da je vrednost poluprečnika kruga

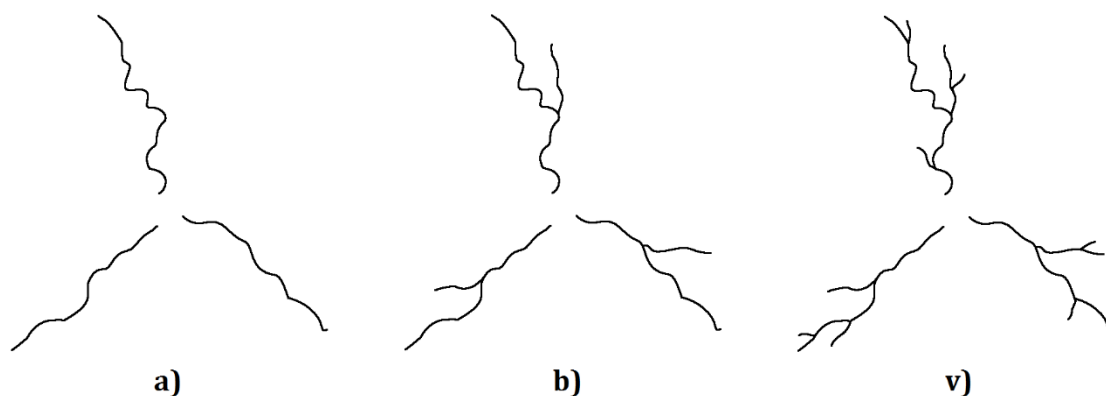
obrnuto proporcionalna broju krugova na datoj liniji. Dužina  $L$  će biti sve veća sa odabirom sve manjeg poluprečnika  $r$ . Promena  $N$  sa promenom poluprečnika  $r$  će nam otkriti osobine skaliranja date linije. Fraktalna dimenzija dužine se određuje iz koeficijenta pravca prave log-log grafika  $N(r)$ .

Na slici 5.4. a, b i v su prikazane kompjuterski generisane skeletonizovane slike neurona. U ovom slučaju je na izvornoj slici odmah urađena skeletonizacija bez prethodnog odstranjivanja tela neurona. Ovo je najčešći način pripreme slike pri računanju box-count fraktalne dimenzije skeletonizovane slike ( $D_{skel}$ ). Prvobitni neuron na slici 5.4.a postaje kompleksniji dodavanjem dodatnih grananja dendrita na slikama 5.4. b i v.



**Slika 5.4.** Kompjuterski generisane skeletonizovane slike neurona. Radi jasnijeg prikaza dendriti na ovoj slici su podebljani u odnosu na korišćene slike gde je debljina linije iznosila 1 piksel.

Na slici 5.5. a, b i v prikazane su slične skeletonizovane kompjuterski generisane slike neurona sa razlikom što ove slike predstavljaju slučaj pri kome je pre skeletonizacije odstranjeno odstranjeno telo neurona. Na ovaj način će na vrednost fraktalne dimenzije uticati isključivo razgranatost i krivudavost dendrita bez uticaja dela koji predstavlja telo neurona. Deo skeletonizovane slike koji je proistekao iz tela neurona nije samo posledica morfologije neurona već mahom i algoritma skeletonizacije korišćenog softvera. Usled ovoga je poželjno ukloniti telo pre skeletonizacije zarad veće verodostojnosti rezultata.



**Slika 5.5.** Kompjuterski generisane skeletonizovane slike neurona sa odstranjenim telom. Radi jasnijeg prikaza dendriti na ovoj slici su podebljani u odnosu na korišćene slike gdje je debljina linije iznosila 1 piksel.

U tabeli 5.1. su prikazane vrednosti box-count fraktalne dimenzije koje su određene za slike 5.4. a, b i v ( $D_B$ ), kao i vrednosti fraktalne dimenzije dobijene metodom brojanja krugova koje su određene za slike 5.5. a, b i v ( $D_{bk}$ ).

**Tabela 5.1.** Vrednosti box-count fraktalne dimenzije ( $D_B$ ) i fraktalne dimenzije brojanja krugova ( $D_{bk}$ ) za kompjuterski generisane slike neurona.

Slika	$D_B$	$D_{bk}$
Neuron A	1,025	1,112
Neuron B	1,070	1,164
Neuron V	1,089	1,196

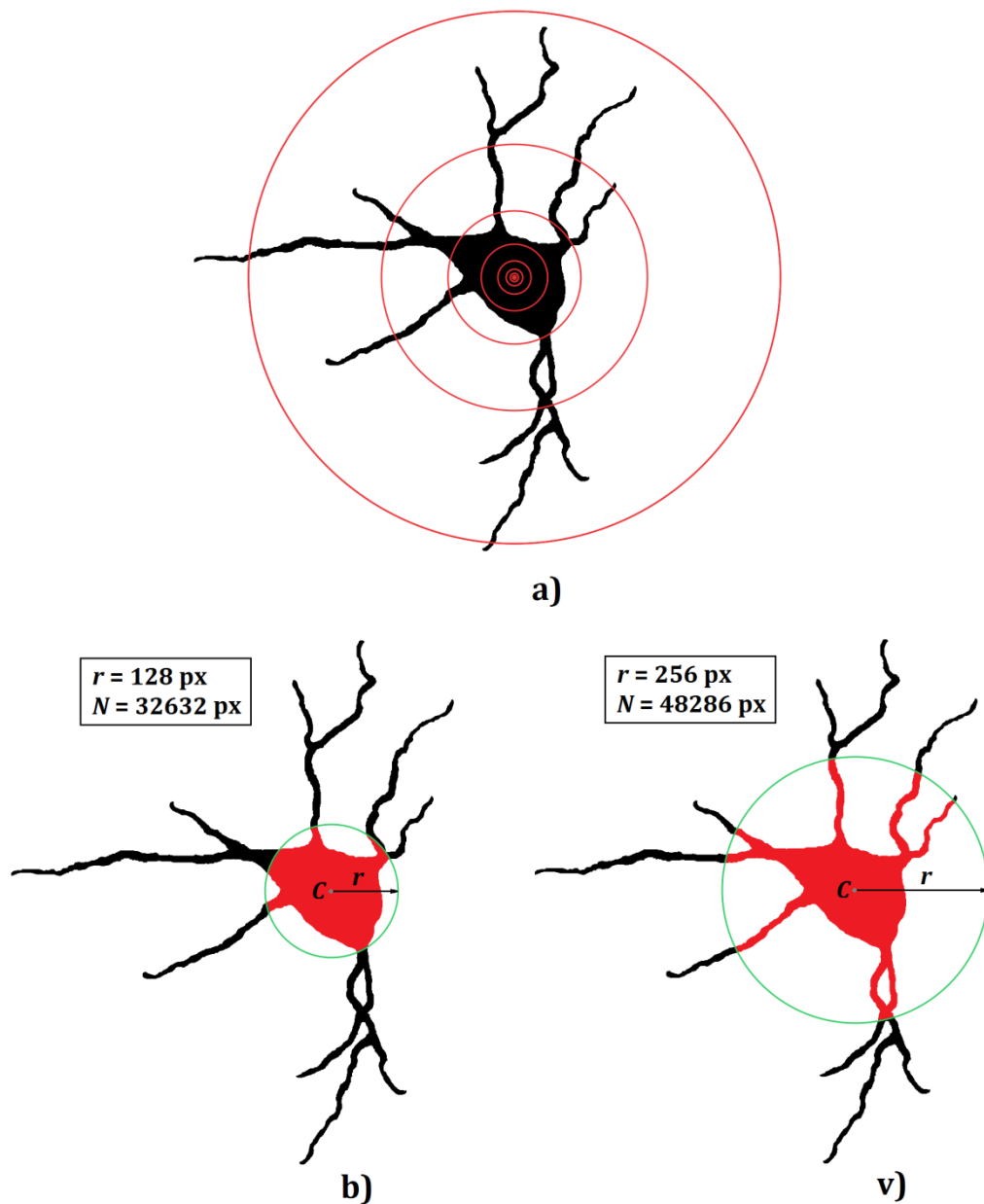
Vrednosti box-count fraktalnih dimenzija su manje od vrednosti fraktalnih dimenzija brojanja krugova za iste slike. Takođe, međusobne razlike vrednosti box-count fraktalnih dimenzija između slika su manje od odgovarajućih međusobnih razlika fraktalnih dimenzija brojanja krugova.

### 5.3. Metod merenja mase

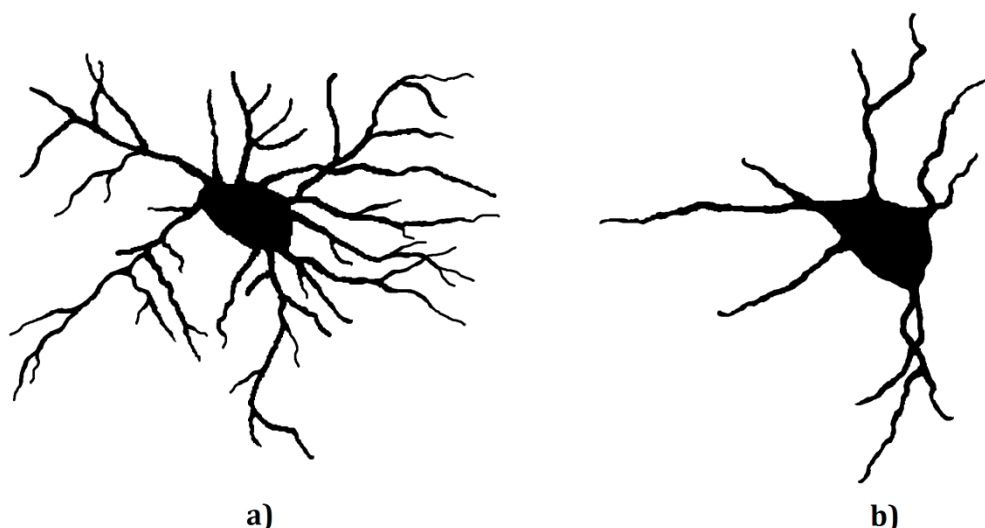
Kumulativni maseni metod opisan u poglavlju 1.3. pokazuje jedan bitan nedostatak: nasumični odabir određenog broja tačaka iz kojih će krenuti konstruisanje koncentričnih kružnica utiče na krajnji rezultat. Na ovaj način će dva uzastopna merenja masene fraktalne dimenzije, odabirom različitih setova nasumičnih tačaka, dati dve različite vrednosti fraktalne dimenzije na istom objektu. Ovaj problem se može rešiti na dva načina. Prvi način je da svaki piksel unutar definisane regije (slika 1.11) mora postati polazna tačka iz koje će se konstruisati koncentrične kružnice. U ovom slučaju će rezultat za dati objekat uvek biti isti, ali problem se javlja pri slikama veće rezolucije gde će vreme procesuiranja biti znatno uvećano. U ovoj tezi, pored pomenutog prvobitnog rešenja, predlažem i drugi način. On se svodi na odabir jedinstvene polazne tačke za konstruisanje koncentričnih kružnica i to u geometrijskom centru tela neurona (slika 5.6.a). Vrednosti poluprečnika ovih kružnica su izabrane tako da se povinuju geometrijskoj progresiji, jer će na ovaj način tačke na log-log grafiku biti ekvidistantne, o čemu će biti više reči u narednom poglavlju. Na slikama 5.6. b i v su prikazani primeri dve ovakve kružnice koje su konstruisane u geometrijskom centru tela neurona  $C$ , zajedno sa brojem zahvaćenih piksela ispitivanog neurona, respektivno. Fraktalna dimenzija mase se izračunava kao koeficijent pravca prave iz log-log grafika broja piksela  $N$  i poluprečnika kružnica  $r$ .

Geometrijski centar tela neurona je određen pomoću programa *ImageJ* i funkcije pod komandom *Analyze* → *Measure*, koja ispisuje, između ostalih odabranih parametara, i koordinate centra mase u izabranoj regiji na slici (parametri za ispisivanje se biraju opcijom *Analyze* → *Set Measurements*). Kao regija od značaja pri određivanju centra mase je selektovano telo neurona alatom *Poligon Selections* od strane specijaliste anatomije ili histologije.





**Slika 5.6.** Modifikovani kumulativni maseni metod. a) Koncentrične kružnice u geometrijskoj progresiji konstruisane u geometrijskom centru tela neurona, b) kružnica konstruisana u geometrijskom centru tela neurona  $C$ , poluprečnika  $r = 128$  piksela i pikseli zahvaćeni njom (označeni crvenom bojom)  $N = 32632$  piksela, v) kružnica konstruisana na isti način, poluprečnika  $r = 256$  piksela i pikseli zahvaćeni njom,  $N = 48286$  piksela.



**Slika 5.7.** Reprezentativni primeri neurona a) dentatusa i b) strijatuma čoveka.

Na slici 5.7. su prikazani reprezentativni primeri neurona dentatusa (slika 5.7.a) i neurona strijatuma (slika 5.7.b) čoveka. U tabeli 5.2. su izražene vrednosti fraktalne dimenzije mase dobijene postojećim i modifikovanim kumulativnim masenim metodom.

**Tabela 5.2.** Vrednosti fraktalne dimenzije mase postojećim kumulativnim masenim metodom ( $D_{mass}$ ) i modifikovanim metodom ( $D_{mod\ mass}$ ).

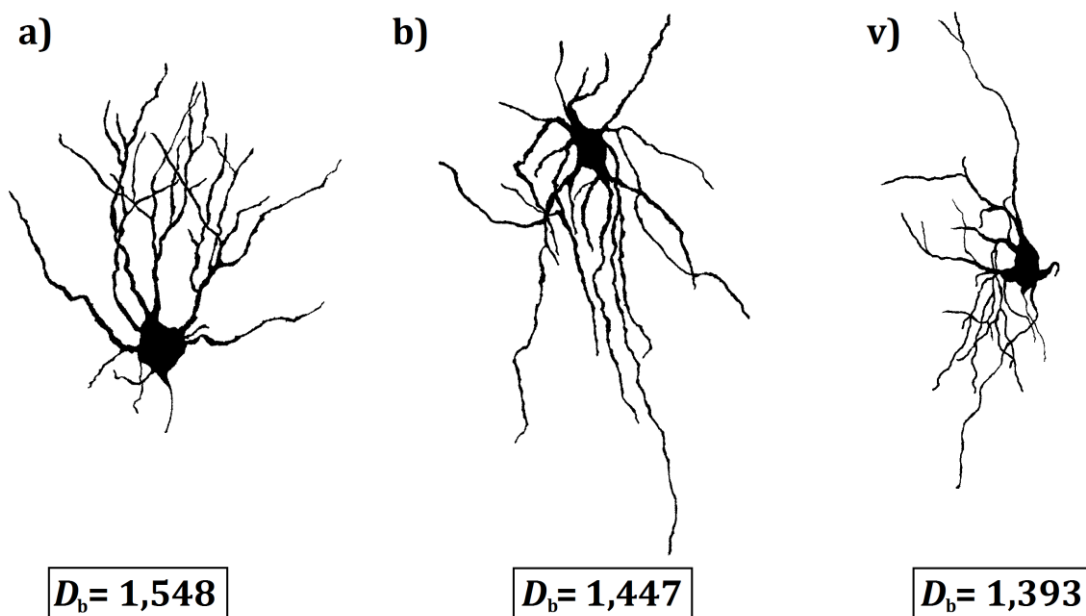
Slika	$D_{mass}$	$D_{mod\ mass}$
Neuron A	1,371	1,606
Neuron B	1,160	1,542

Vrednosti fraktalnih dimenzija dobijenih postojećom metodom su manje od vrednosti fraktalnih dimenzija dobijenih modifikovanom metodom za iste slike. Pošto se usled nasumičnog odabira početnih tačaka pri korišćenju postojeće metode vrednost  $D_{mass}$  menja od merenja do merenja, u ovoj tabeli su prikazane vrednosti u jednom od slučajeva. U ovom slučaju, međusobne razlike vrednosti  $D_{mass}$  između slika su veće od odgovarajućih međusobnih razlika fraktalnih dimenzija brojanja krugova, ali ovo ne mora nužno biti slučaj ako se merenje ponovi. Pri modifikovanom metodu, vrednosti  $D_{mod\ mass}$  prikazane u tabeli su nepromenljive za date objekte respektivno.

## 5.4. Modifikovani metod brojanja kvadrata

Analiza metodom brojanja kvadrata je izvršena pomoću programa *ImageJ*, tj. potprograma „*FracLac*“ izrađenog od strane Odri Karperien sa Čarls Sturt Univerziteta u Australiji [120]. Potprogram je konfigurisan za analizu binarnih slika odabirom opcije „Use Binary“ u glavnom meniju. Takođe, s obzirom da su sve slike bile izrađene u beloj pozadini na kojoj je ispitivani objekat isrcetan crnim pikselima, odbrana je opcija „Lock White Background“. Ovo je učinjeno u cilju izbegavanja grešaka koje bi mogle nastati ukoliko je objekat suviše kompleksan i slika sadrži više crnih nego belih piksela tj. program bi mogao „videti“ preovlađujuće crne piksele objekta kao pozadinu a bele piksele kao objekat.

Na primeru tri neurona dentatusa sa slika 5.8.a, b i v, vidimo kako fraktalnom dimenzijom možemo razlikovati slične objekte u zavisnosti od njihovih morfoloških osobina.



**Slika 5.8.** Primeri neurona dentatusa sa njihovim respektivnim box-count fraktalnim dimenzijama

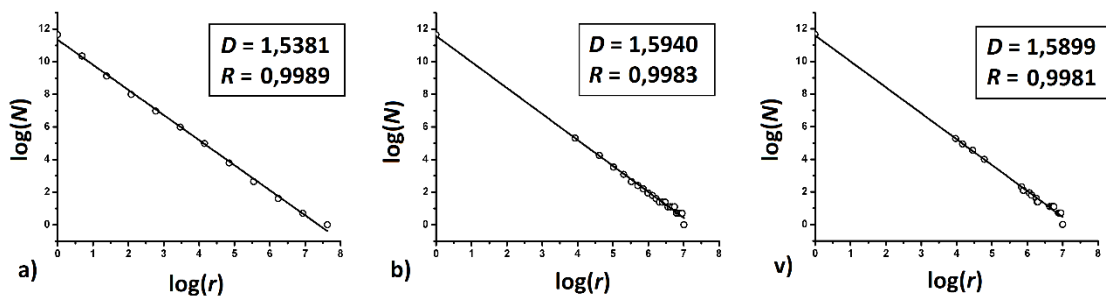
Neuron sa slike 5.8.a poseduje najveću fraktalnu dimenziju usled najveće razgranatosti dendritske krošnje i najvećeg tela pa tako i najveće efektivne popunjenosti prostora u kojem se nalazi. Sa druge strane vidimo neuron sa slike

5.8.v koji poseduje manje telo i čiji tanji i manje razgranati dentriti slabije popunjavaju okolni prostor što rezultuje manjom vrednošću fraktalne dimenzije. Neuron u sredini (slika 5.8.b) predstavlja slučaj između prethodna dva, jer poseduje i krivudave i manje krivudave dendrite koji se ne granaju u velikoj meri.

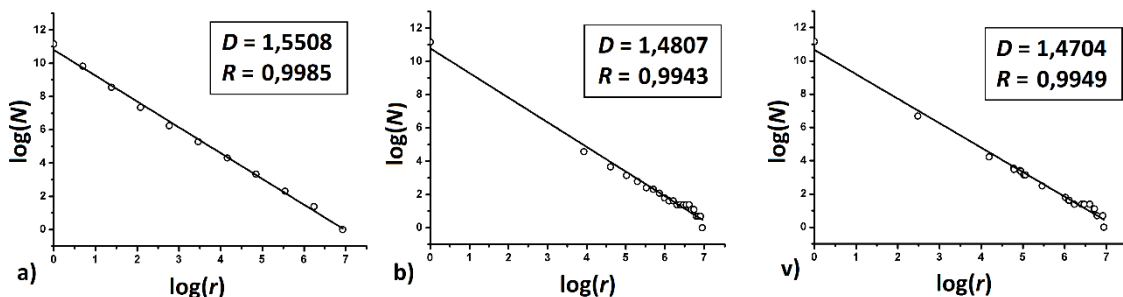
Metod brojanja kvadrata kao aproksimizacija Hausdorf-Besikovič dimenzije, u praktičnoj primeni pokazuje brojne poteškoće koje mogu bitno uticati na krajnji rezultat analize. Da bi se uticaj nesavršenosti metode u najvećoj meri smanjio, trebalo bi obratiti pažnju na nekoliko aspekata pri analizi. Kako odabir veličina kvadrata utiče na ishod merenja bitno je odrediti optimalan faktor skaliranja. Takođe, ulogu igraju veličina i rezolucija slike, a ako slika ne poseduje jaku radijalnu simetriju, ugaoni položaj slike će biti od važnosti u finalnom rezultatu. Iz ovih razloga potrebno je modifikovati metod brojanja kvadrata određenim pripremama slike, kao i odabirom optimalne konfiguracije softvera.

#### 5.4.1. Faktor skaliranja

Matematički fraktali ispoljavaju fraktalna svojstva na beskonačno redova veličine dok različite strukture u prirodi, ako uopšte poseduju fraktalna svojstva, njih ispoljavaju samo na konačnom broju dekada između najviše i najniže granice [59]. Studija [121] promovise hipotezu da se dvodimenzionalne slike neurona mogu smatrati fraktalima na više dekada skaliranja ako se veličine kvadrata menjaju stepenovanjem broja 2. Ovakav niz predstavlja konačnu geometrijsku progresiju  $\{r_n\}$  i po definiciji je  $r_{n+1}/r_n = q$  za svako  $n$ , gde je  $q$  konstanta odnosa. Problem se u suštini svodi na pronalaženje linije na log-log grafiku koja poseduje najbolji fit. Na slikama 5.9. i 5.10. su prikazani primeri log-log grafika  $N(r)$  za neurone dentatusa i strijatuma sa slika 5.7.a. i 5.7.b., respektivno. Ako se veličine kvadrata  $r$  menjaju geometrijskom progresijom, tačke na  $r$ -osi log-log grafika će biti ekvidistantne, tj. pokazivaće aritmetičku progresiju (slike 5.9.a i 5.10.a). Na slikama 5.9.b i 5.10.b veličine kvadrata su izabrane da budu u aritmetičkoj progresiji, dok su na slikama 5.9.v i 5.10.v veličine kvadrata u proizvoljnoj progresiji.



**Slika 5.9.** log-log grafici zavisnosti broja kvadrata  $N$  i veličine kvadrata  $r$  na primeru neurona dentatusa sa slike 5.7.a. Veličine kvadrata su izabrane da budu a) u geometrijskoj progresiji, b) aritmetičkoj progresiji i c) nasumične.  $D$  je box-count fraktalna dimenzija a  $R$  je koeficijent korelacije koji je u sva tri slučaja bio značajno različit od nule na visokom nivou pouzdanosti ( $p < 0,0001$ ).



**Slika 5.10.** log-log grafici zavisnosti broja kvadrata  $N$  i veličine kvadrata  $r$  na primeru neurona strijatuma sa slike 5.7.b. Veličine kvadrata su izabrane da budu a) u geometrijskoj progresiji, b) aritmetičkoj progresiji i c) nasumične.  $D$  je box-count fraktalna dimenzija a  $R$  je koeficijent korelacije koji je u sva tri slučaja bio značajno različit od nule na visokom nivou pouzdanosti ( $p < 0,0001$ ).

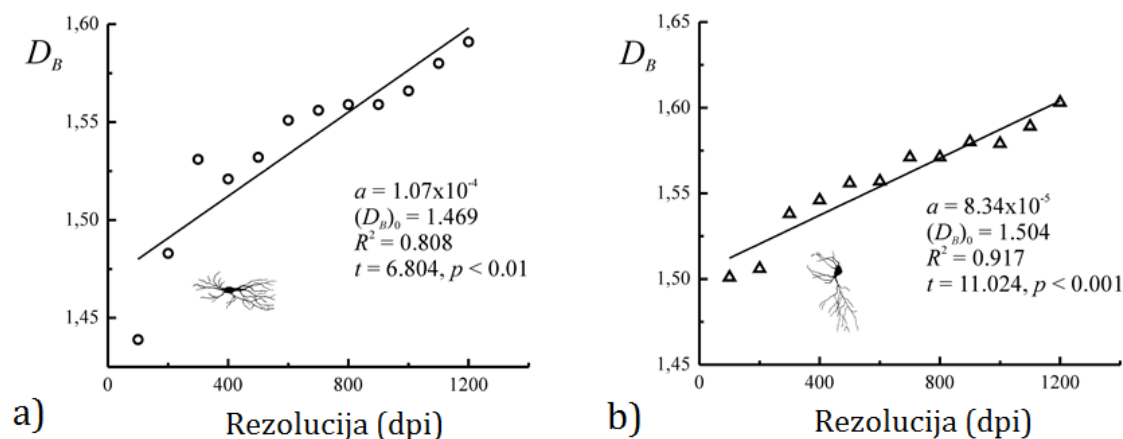
Vidi se da je fit prave linije sa tačkama podataka najbolji pri geometrijskoj progresiji (koeficijenti korelacije su  $R = 0,9989$  i  $R = 0,9985$  naspram manjih vrednosti za aritmetičku i nasumičnu progresiju, respektivno). Dakle, vrednost koeficijenta korelacije utiče na vrednost fraktalne dimenzije za isti šablon [121]. Prilikom korišćenja metoda brojanja kvadrata odabir geometrijske progresije veličina kvadrata predstavlja bolje rešenje u odnosu na aritmetičku progresiju, jer će u ovom slučaju početni objekat ispuniti sve uslove fraktalne analize [59]. Veličine kvadrata pri geometrijskoj progresiji idu do neke konačne vrednosti. Pri upotrebi metode brojanja kvadrata, veličine kvadrata bi trebalo da budu od  $2^0$  do

$2^k$  piksela, gde je  $k$  vrednost na kojoj je broj kvadrata  $N$  koji prekrivaju šablon jednak jedan. U ovom slučaju odnos  $\log(N)$  i  $\log(r)$  je linearan na više od dve dekade razmere [122]. U protivnom, ako uzmemo da se povećavanje  $k$  ne zaustavlja na vrednosti za koju je  $N$  jednako jedan, dobićemo još tačaka koje imaju identičnu vrednost  $N$  (jedan) ali različitu (sve veću) vrednost  $r$ , što će menjati koeficijent pravca prave na log-log grafiku a samim tim i uticati na vrednost izračunate box count fraktalne dimenzije ( $D_B$ ).

U potprogramu *FracLac* veličine kvadrata pri skaliranju se podešavaju u padajućem meniju „Series“, gde je prilikom monofraktalne analize odabrana opcija „Power Series“ koja predstavlja geometrijsku progresiju. Minimalna i maksimalna veličina kvadrata se podešavaju u odeljku „Sizes“ gde je za minimalnu veličinu odabran 1 piksel dok je maksimalna veličina kvadrata 45% veličine slike. Na ovaj način se izbegava pojavljivanje više uzastopnih tačaka na log-log grafiku kojima je vrednost  $N$  jednaka 1, naravno, pod uslovom da je objekat na slici odgovarajuće veličine, tj. da nije premali.

#### 5.4.2. Veličina i rezolucija slike

Pokazalo se da rezolucija slike utiče na vrednost  $D_B$  pri primeni metoda brojanja kvadrata. Skenirajući iste ćelije na različitim rezolucijama dobijane su različite vrednosti  $D_B$  čak i kad su svi ostali parametri bilo konstantni [10]. Na slici 5.11.a i b je primer grafika zavisnosti  $D_B$  i rezolucije slike (u tačkama po inču) za asimetrične neurone zupčastog jedra. Slike su štampane na A4 papiru zadržavajući njihovu veličinu u formatu A5 i skenirane na rezolucijama od 100 dpi do 1100 dpi.



**Slika 5.11.** Primer grafika zavisnosti  $D_B$  od rezolucije slike za dva asimetrična neurona zupčastog jedra.

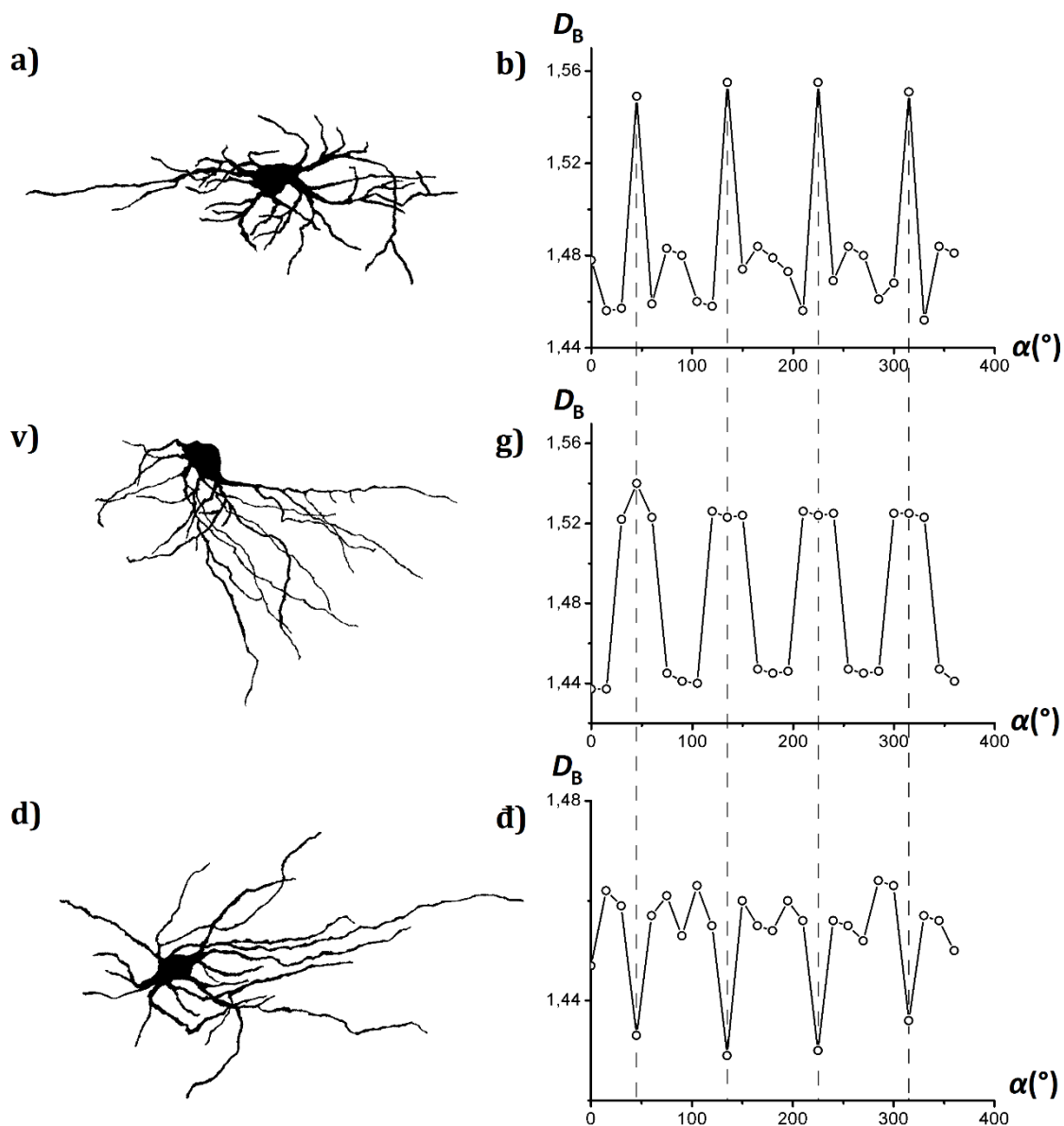
Kao što se primećuje, postoji porast vrednosti  $D_B$  sa porastom rezolucije i najveća vrednost je dobijena pri najvećoj rezoluciji, što sugeriše da je pri maksimalnoj rezoluciji sličnost digitalne i originalne slike najveća [109]. Pri maksimalnoj rezoluciji slike sadrže najviše detalja pa je moguće da se smanjuju eksperimentalne greške pri fraktalnim merenjima [121]. Sa druge strane, iz koeficijenta pravca prave se primećuje slab porast  $D_B$  sa rezolucijom, što nekoga može navesti na zaključak da rezolucija ne utiče na vrednost fraktalne dimenzije slike [109]. Zaključak je da bi sve slike u određenoj analizi trebale da budu u istoj rezoluciji što je važnije od visine rezolucije same po sebi. Na taj način se ostvaruje standardizacija pri analizi i rezultati međusobnih poređenja  $D_B$  različitih slika bivaju validniji.

### 5.4.3. Rotacija slike

Slika poseduje rotacionu simetriju ako se njenim rotiranjem za određeni ugao oko neke centralne ose slika vraća u početnu konfiguraciju [123] i razumno je pretpostaviti da će  $D_B$  slike u tim pozicijama imati istu vrednost.

U knjizi [109] je predložen mogući način za izračunavanje tačnije vrednosti box-count fraktalne dimenzije. Na početku, tačka rotacije se određuje kao centar duži koju dobijamo spajanjem dvaju najdaljih tačaka dendritskog polja koje

oivičava neuron [124]. Zatim se sve slike rotiraju od  $0^\circ$  do  $360^\circ$  sa koracima ugla od  $15^\circ$  (slike 5.12.b, g i đ).



**Slika 5.12.** Primer zavisnosti  $D_B$  od rotacije slike (za ugao  $\alpha$  od  $0^\circ$  do  $360^\circ$ ). Neuronima sa slika a, v, d, odgovaraju grafici sa slika b, g, i đ, respektivno.

Fraktalna dimenzija ili raste ili opada od  $0^\circ$  do  $45^\circ$ , a posle tog ugla opada (tj. raste) do ugla od  $90^\circ$ . Sličan proces se ponavlja i u intervalima ugla od  $90^\circ$  do  $180^\circ$ , od  $180^\circ$  do  $270^\circ$  i od  $270^\circ$  do  $360^\circ$ , sa malim odstupanjima. Maksimalne ili minimalne vrednosti  $D_B$  su primećene na uglovima od  $45^\circ, 135^\circ, 225^\circ$  i  $315^\circ$ , a finalna  $D_B$  se



izračunava kao srednja vrednost ove četiri vrednosti. Sa slike 5.12. se može uočiti da neuroni sa slika 5.12.a i v imaju maksimume na datim uglovima, dok neuron sa slike 5.12.d ima minimume na datim uglovima.

Za ne-stelatne neurone, svaka slika bi trebalo da bude analizirana za simetriju. Trebalo bi konstruisati tačku rotacije slike, rotirati sliku za 4 ugla ( $\pi/4 + k\pi/2$ , gde je  $k = 0, 1, 2$  i  $3$ ) i za njih odrediti  $D_B$ . Tačnija vrednost box-count fraktalne dimenzije će biti srednja vrednost ove četiri izmerene vrednosti.

#### 5.4.4. Priprema slike za metod brojanja kvadrata

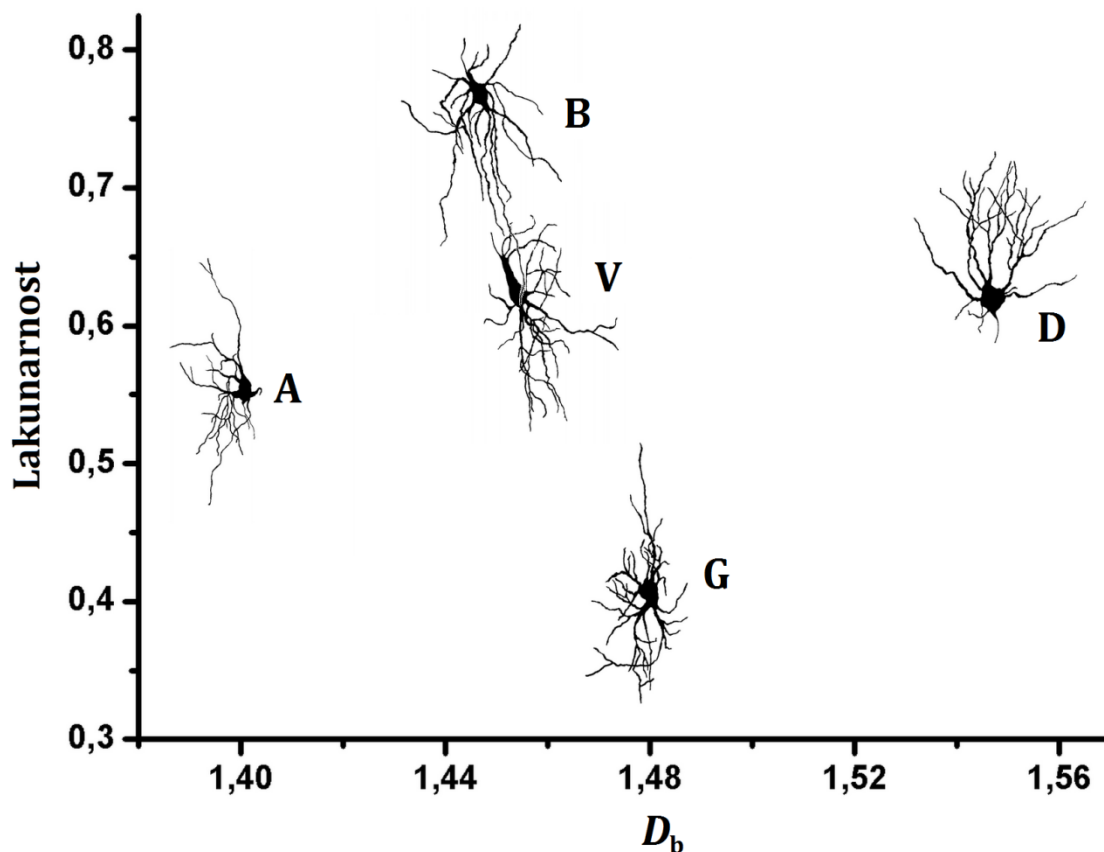
U cilju pripreme slika za dalju analizu i dobijanja vrednosti za parametre opisane u poglavlju 1.4.1., digitalne slike uzoraka su učitane program *ImageJ* koji je specijalizovan za obradu digitalnih slika. Originalne slike su prebačene u binarni (crno beli) format komandom Process → Binary → Make Binary (primer je na slici 1.14.a). Na ovakvoj slici piksel može imati samo dve vrednosti 0 ili 255, što predstavlja crnu i belu boju na 8-bitnoj skali. Iz binarnih slika su u istom softveru izrađene i slike okosnice komandom Process → Binary → Outline (slika 1.14.b). Ovom komandom program ostavlja samo ivice objekta debljine jedan piksel dok unutrašnjost objekta popunjava bojom pozadine. Ono što se primećuje na ovakvim slikama je da su na mestima prevoja linije ostavljeni pikseli koji predstavljaju višak, jer na taj način linija biva efektivno deblja na tom mestu. Ovo je rešeno primenom komande Process → Binary → Skeletonize, kojom se dolazi do linije okosnice koja na svim mestima ima debljinu od jedan piksel. Poslednji tip slike poznat i kao „skeletonizovana“ slika je korišćen samo pri analizi slika neurona. Ovaj tip slike se u osnovi svodi na crtež neurona kamerom lucidom gde se linije povlače kroz sredinu dendrita. U programu *ImageJ* moguće je „skeletonizovati“ samo binarnu sliku i to komandom Process → Binary → Skeletonize (slika 1.14.v). Pre korišćenja ove funkcije se sa binarne slike uklanja telo neurona [116], [122], [125]. Dendriti se softverski stanjuju do debljine od jednog piksela. Nakon toga se uklanjaju artefakti nastali nesavršenošću softvera, kao što su dodatne linije na

mestima gde je malo veća širina dendrita od ostatka. Na ovaj način se dobija slika dendrita čijom fraktalnom analizom možemo dobiti informacije o razgranatosti i krivudavosti dendrita.

## 5.5. Lakunarnost

Potprogram *FracLac* poseduje i opciju izračunavanja lakunarnosti na slici. Ovo izračunavanje se vrši automatski pri standardnoj box-count analizi i rezultati analize se ispisuju u istom izlaznom fajlu kao i box-count podaci. Analiza lakunarnosti je vršena na binarnim slikama. Softver izračunava lakunarnost za pojedinačne veličine kvadrata pomoću formule 1.17., a zatim i srednju vrednost za sve korišćene veličine kvadrata (formula 1.18.). Zbog osetljivosti rezultata na položaj mreže kvadrata, vrši se više merenja za različite položaje ove mreže i iz jednačine 1.19. se dobija konačna vrednost lakunarnosti za datu sliku. Više položaja mreže kvadrata daje tačniji rezultat, ali sa druge strane, vreme procesuiranja se uvećava. Kompromis između tačnosti rezultata i vremena procesuiranja je postignut tako što je za svako merenje u odeljku „Grid Design – Positions“ odabrano 12 različitih položaja mreže kvadrata.

Na slici 5.13. je grafik sa neuronima na kom je apscisa fraktalna dimenzija (box-count dimenzija)  $D_B$ , dok je ordinata lakunarnost. Neuronu su postavljeni u zavisnosti od relativnih vrednosti njihovih fraktalnih dimenzija i lakunarnosti. U tabeli 5.3. su date vrednosti box-count fraktalne dimenzije i lakunarnosti za neurone sa slike 5.13. Neuronu A, B i D odgovaraju neuronima sa slika 5.8. v, b i a, respektivno.



Slika 5.13. Grafik lakunarnost-fraktalna dimenzija za nekoliko primera neurona.

Tabela 5.3. Vrednosti box-count fraktalne dimenzije i lakunarnosti za neurone prikazane na slici 5.12.

	neuron A	Neuron B	Neuron V	Neuron G	Neuron D
$D_B$	1,393	1,447	1,454	1,478	1,548
Lakunarnost	0,570	0,759	0,631	0,406	0,643

Neuron G poseduje najviše zatvorenih šupljina sličnih dimenzija u dentritskoj krošnji pa ga tako i program „vidi“ kao najhomogeniji objekat i otuda i najniža vrednost lakunarnosti. Na primeru neurona B i V se pokazuje značajnost parametra lakunarnosti. Ovi neuroni su vizuelno slični i poseduju približne vrednosti fraktalne dimenzije, ali neuron V poseduje više zatvorenih šupljina slične veličine u dentritskoj krošnji pa je donekle homogeniji pri analizi lakunarnosti i ima manju vrednost ovog parametra. Tako da, pri analizi, pomoću ovog dodatnog

parametra možemo razdvojiti i neurone slične ili iste fraktalne dimenzije. Slika neurona D je „šupljikav“ dvodimenzionalni objekat čije šupljine dosta variraju u veličini odakle proizilazi slaba homogenost i veća vrednost lakunarnosti.

## 5.6. Multifraktali

Pri multifraktalnoj analizi korišćen je poseban odeljak *FracLac* potprograma, specijalizovan za ovu vrstu analize. Broj položaja mreže kvadrata je iz istih razloga kao i pri monofraktalnoj analizi podešen na 12. Veličine kvadrata su bile od 10 piksela do 60% veličine slike. U odeljku „Multifractal Options“ podešene su vrednosti parametra  $Q$ . One su bile od -10 do 10,75 sa korakom od 0,25, što je izabrano kao optimalna rezolucija podataka pri prihvatljivom vremenu procesuiranja. Nakon skeniranja softver pomoću jednačine 1.21. izračunava momente  $I_Q(r)$ , a zatim do spektra generalizovanih dimenzija dolazi koristeći se jednačinom 1.23. Prilikom proračuna za multifraktalni spektar  $f(\alpha)$  od  $\alpha$  se polazi od familije normalizovanih mera  $\mu(Q)$  (jednačina 1.24). Onda se pomoću jednačine 1.25. izračunava Holderov eksponent a pomoću jednačine 1.26. parametar  $f(\alpha)$ . U izlaznom fajlu se ispisuju vrednosti ovih veličina zajedno sa odgovarajućim vrednostima parametra  $Q$ .

Pored binarnih slika predmet analize su i slike sa sivom skalom (grayscale). I za njih je mehanizam, pomenut u pogavlju 1.4.3., identičan, osim mehanizma uzimanja mere iz određenog kvadrata. Za razliku od binarnih slika, grayscale slikama su svi pikseli bitni, pa imamo još jednu važnu informaciju a to je intenzitet piksela ili, drugačije rečeno, nijansu sive boje. Odatle se za slike sa sivom skalom za meru koristi jednačina:

$$I(r) = \sum_{i=1}^{N(r)} [1 + \delta_{i,j,r}] \quad (5.1)$$

gde je  $\delta_{i,j,r}$  razlika između maksimalnog i minimalnog intenziteta piksela u datom kvadratu (intenziteti su u intervalu od 0 do 255 za slike sa sivom skalom).  $N(r)$  je broj kvadrata veličine  $r$ . Broj 1 je dodat veličini  $\delta_{i,j,r}$  u cilju izbegavanja „zamrzavanja“ programa pri logaritamskim kalkulacijama ako se desi da vrednost

razlike intenziteta bude 0 [126]. Pri računanju parametara za slike sa sivom skalom pomoću potprograma *FracLac*, u odeljku „Image Type“ je podešena opcija „Gray 1: Differential“ koja se odnosi na slike sa sivom skalom.

## 5.7. Obrada rezultata

Statistička analiza srednjih vrednosti parametara za neurone neostrijatuma i zupčastog jedra je izvedena korišćenjem parametrijskog Studentovog *t* testa i neparametrijskog Man-Vitni *U* testa. Analiza i tabelarni prikaz podataka dobijenih za neurone strijatuma i zupčastog jedra su urađeni uz pomoć programa *Excel* programskog paketa *Microsoft Office* 2013, kompanije *Microsoft*.

Statistička analiza monofraktalnih i multirfaktalnih parametara za histopatološke uzorke tumora dojke je izvedena korišćenjem površine ispod ROC krive označene kao AUC (area under the curve) koja je služila kao kvantitativna mera efikasnosti diskriminacije korišćenih parametara. Preoptimističnost je korigovana pomoću „*bootstrap*“ interne validacije sa 1000 resemplovanja podataka [127], za *p*-vrednosti i intervale poverenja od 95%. Pomenuta statistička analiza je izvedena uz pomoć programskog paketa *SPSS* verzije 20 (*IBM Corporation*). Za određivanje optimalne tačke razdvajanja dve grupe pri kategorizaciji vrednosti prilikom izračunavanja parametra tačnosti klasifikacije je korišćen Log-rang test (Mantel-Koks test). Ovaj test je primenjen uz pomoć *X-tile* 3.6.1 programa (Jejl Univerzitet, Nju Hejven, Konektikat).

# 6. Rezultati

## 6.1. Parametri monofraktalne analize mikroskopskih slika neurona iz jedara malog i velikog mozga

### 6.1.1. Neuron strijatuma

U tabeli 6.1. su prikazani rezultati modifikovane monofraktalne analize neurona nukleusa kaudatusa strijatuma čoveka.

**Tabela 6.1.** Rezultati modifikovane monofraktalne analize 10 neurona nukleusa kaudatusa strijatuma čoveka. Prikazane su vrednosti četiri box-count parametra: binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{bin}$ , fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{out}$ , fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$  i lakunarnosti  $\Lambda$ , kao i modifikovane fraktalne dimenzije mase  $D_{mass}$  i brojanja krugova  $D_{bk}$ .

NUKLEUS KAUDATUS						
neuron	$(D_B)_{bin}$	$(D_B)_{out}$	$(D_B)_{skel}$	$\Lambda$	$D_{mass}$	$D_{bk}$
Neuron NK1	1,460	1,163	1,060	0,327	1,352	1,127
Neuron NK2	1,441	1,205	1,077	0,348	1,330	1,202
Neuron NK3	1,493	1,211	1,111	0,385	1,393	1,203
Neuron NK4	1,499	1,256	1,129	0,431	1,581	1,221
Neuron NK5	1,423	1,168	1,028	0,406	1,459	1,227
Neuron NK6	1,404	1,156	1,028	0,467	1,459	1,090
Neuron NK7	1,499	1,183	1,029	0,402	1,440	1,170
Neuron NK8	1,425	1,178	1,032	0,501	1,382	1,140
Neuron NK9	1,443	1,187	1,041	0,499	1,399	1,189
Neuron NK10	1,370	1,128	1,003	0,481	1,423	1,104
<b>srednja vrednost</b>	1,446	1,184	1,054	0,425	1,422	1,167
<b>standardna devijacija</b>	0,043	0,035	0,040	0,062	0,071	0,049
<b>standardna greška</b>	0,014	0,011	0,013	0,020	0,022	0,016

Vrednosti binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{bin}$  se nalaze u intervalu od 1,370 do 1,499. Iz tabele 6.1. se vidi da neuroni NK4 i NK7 imaju istu vrednost ovog parametra (1,499) ali im se ostali parametri znatno razlikuju. Ovaj parametar poseduje najvišu srednju vrednost u odnosu na ostale parametre.

Vrednosti fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{out}$  su u intervalu od 1,128 do 1,256. Nema neurona koji poseduju istu vrednost ovog parametra. Standardna greška srednje vrednosti je najniža za ovu fraktalnu dimenziju.

Vrednosti fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$  se nalaze u intervalu od 1,003 do 1,129. Neuroni NK5 i NK6 imaju istu vrednost ovog parametra (1,028) dok neuron NK7 ima približnu vrednost (1,029). Pomenutim neuronima vrednosti ostalih parametara se primetno razlikuju, osim parametra modifikovane fraktalne dimenzije mase koji takođe ima istu vrednost za neurone NK5 i NK6.

Parametar lakunarnosti  $\Lambda$  poseduje vrednosti u intervalu od 0,327 do 0,501 bez neurona sa istom vrednošću ovog parametra. Standardna devijacija i standardna greška lakunarnosti imaju višu vrednost posmatrajući relativno na ostale parametre.

Vrednosti modifikovane fraktalne dimenzije mase  $D_{mass}$  su u opsegu od 1,330 do 1,581. Dva pomenuta neurona NK5 i NK6 poseduju istu vrednost ovog parametra. Ovaj parametar poseduje najvišu vrednost standardne devijacije i standardne greške srednje vrednosti u odnosu na ostale parametre.

Parametar fraktalne dimenzije brojanja krugova  $D_{bk}$  ima vrednosti u intervalu od 1,090 do 1,227. Nema neurona koji poseduju istu vrednost ovog parametra, iako neuroni NK2 i NK3 imaju vrlo bliske vrednosti (1,202 i 1,203, respektivno).

U tabeli 6.2. su prikazani rezultati uobičajene (nemodifikovane) box-count monofraktalne analize neurona nukleusa kaudatusa neostrijatuma čoveka. Na istom uzorku od 10 neurona određene su vrednosti tri box-count parametra: fraktalne dimenzije binarne slike  $(D_B)_{bin}$ , slike okosnice neurona  $(D_B)_{out}$  i skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$ .

Vrednosti parametra binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{bin}$  su u intervalu od 1,320 do 1,462. Srednja vrednost ovog parametra (1,400) je niža od srednje vrednosti

odgovarajućeg parametra u tabeli 6.1. dobijene modifikovanom metodom (1,446). Standardna devijacija je neznatno viša u poređenju sa modifikovanom metodom, dok je standardna greška identična.

**Tabela 6.2.** Rezultati uobičajene (nemodifikovane) monofraktalne analize 10 neurona nukleusa kaudatusa neostrijatuma čoveka. Prikazane su vrednosti tri box-count parametra: binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{bin}$ , fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{out}$ , fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$ .

NUKLEUS KAUDATUS			
neuron	$(D_B)_{bin}$	$(D_B)_{out}$	$(D_B)_{skel}$
Neuron NK1	1,411	1,218	1,110
Neuron NK2	1,398	1,259	1,121
Neuron NK3	1,450	1,278	1,129
Neuron NK4	1,462	1,308	1,179
Neuron NK5	1,374	1,214	1,077
Neuron NK6	1,358	1,213	1,073
Neuron NK7	1,451	1,236	1,094
Neuron NK8	1,381	1,239	1,086
Neuron NK9	1,399	1,243	1,094
Neuron NK10	1,320	1,173	1,032
<b>srednja vrednost</b>	1,400	1,238	1,100
<b>standardna devijacija</b>	0,045	0,038	0,039
<b>standardna greška</b>	0,014	0,012	0,012

Vrednosti fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{out}$  su u intervalu od 1,173 do 1,308. Za ovaj parametar, srednja vrednost od 1,238 je viša od srednje vrednosti odgovarajućeg parametra u tabeli 6.1. dobijene modifikovanom metodom koja iznosi 1,184. Standardna devijacija i standardna greška srednje vrednosti su više u poređenju sa modifikovanom metodom.

Vrednosti fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$  se nalaze u intervalu od 1,032 do 1,179. Srednja vrednost ovog parametra (1,100) je veća od odgovarajućeg parametra u tabeli 6.1. (1,054). Standardna devijacija i standardna greška srednje vrednosti su niže u poređenju sa modifikovanom metodom.

Tabela 6.3. prikazuje rezultate modifikovane monofraktalne analize putamena neostrijatuma čoveka.



**Tabela 6.3.** Rezultati modifikovane monofraktalne analize 16 neurona putamena neostrijatuma čoveka. Prikazane su vrednosti četiri box-count parametra: binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{bin}$ , fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{out}$ , fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$  i lakunarnosti  $\Lambda$ , kao i modifikovane fraktalne dimenzije mase  $D_{mass}$  i brojanja krugova  $D_{bk}$ .

PUTAMEN						
neuron	$(D_B)_{bin}$	$(D_B)_{out}$	$(D_B)_{skel}$	$\Lambda$	$D_{mass}$	$D_{bk}$
Neuron P1	1,510	1,198	1,035	0,554	1,465	1,103
Neuron P2	1,388	1,166	1,035	0,523	1,427	1,153
Neuron P3	1,514	1,157	1,001	0,363	1,540	1,163
Neuron P4	1,490	1,186	1,037	0,611	1,447	1,104
Neuron P5	1,450	1,222	1,088	0,408	1,391	1,224
Neuron P6	1,397	1,206	1,089	0,374	1,462	1,114
Neuron P7	1,396	1,200	1,091	0,414	1,449	1,143
Neuron P8	1,343	1,135	1,023	0,348	1,374	1,174
Neuron P9	1,472	1,229	1,090	0,319	1,369	1,084
Neuron P10	1,424	1,164	1,021	0,341	1,351	1,178
Neuron P11	1,472	1,211	1,094	0,283	1,411	1,207
Neuron P12	1,482	1,202	1,073	0,275	1,378	1,163
Neuron P13	1,499	1,214	1,071	0,354	1,415	1,121
Neuron P14	1,454	1,198	1,067	0,490	1,546	1,148
Neuron P15	1,518	1,220	1,080	0,457	1,457	1,235
Neuron P16	1,480	1,242	1,108	0,440	1,424	1,228
<b>srednja vrednost</b>	1,456	1,197	1,063	0,410	1,432	1,159
<b>standardna devijacija</b>	0,052	0,029	0,032	0,097	0,056	0,047
<b>standardna greška</b>	0,013	0,007	0,008	0,024	0,014	0,012

Vrednosti binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{bin}$  se nalaze u intervalu od 1,343 do 1,518. Iz tabele 6.2. se vidi da neuroni P9 i P11 imaju istu vrednost ovog parametra (1,472) ali im se ostali parametri razlikuju. Neuron P13 ima istu vrednost ovog parametra kao i neuroni NK4 i NK7 iz tabele 6.1. Parametar  $(D_B)_{bin}$  poseduje najvišu srednju vrednost u odnosu na ostale parametre iz tabele 6.2. Srednja vrednost binarne fraktalne dimenzije neurona putamena je veća od odgovarajuće vrednosti za neurone nukleusa kaudatusa iz tabele 6.1.

Vrednosti fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{out}$  su u intervalu od 1,135 do 1,242. Neuroni P1 i P14 poseduju istu vrednost ovog parametra (1,198) dok su im ostali parametri приметно različiti. Neuron P11 i neuron NK3 imaju istu vrednost ove

fraktalne dimenzije (1.211) dok su im ostali parametri različiti. Srednja vrednost fraktalne dimenzije okosnice neurona putamena je viša od odgovarajuće srednje vrednosti za neurone nukleusa kaudatusa iz tabele 6.1. Standardna greška srednje vrednosti je najniža za ovu fraktalnu dimenziju.

Vrednosti fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$  se nalaze u intervalu od 1,001 do 1.108. Neuroni P1 i P2 imaju istu vrednost ovog parametra (1,035) dok im se vrednosti ostalih parametara razlikuju. Srednja vrednost  $(D_B)_{skel}$  putamena je nešto viša u poređenju sa odgovarajućom srednjom vrednosti za neurone nukleusa kaudatusa. Standardna greška srednje vrednosti za ovaj parametar je takođe niska u poređenju sa ostalim parametrima.

Parametar lakunarnosti  $\Lambda$  poseduje vrednosti u intervalu od 0,275 do 0,611 bez neurona sa istom vrednošću ovog parametra. Srednja vrednost lakunarnosti neurona putamena je nešto niža od srednje vrednosti za neurone nukleusa kaudatusa. Lakunarnost poseduje najvišu vrednost standardne devijacije i standardne greške srednje vrednosti u odnosu na ostale parametre.

Vrednosti modifikovane fraktalne dimenzije mase  $D_{mass}$  su u opsegu od 1,351 do 1,546. Nema neurona koji poseduju istu vrednost ovog parametra. Srednja vrednost ovog parametra je uz  $(D_B)_{bin}$  znatno viša u poređenju sa ostalim parametrima.

Parametar fraktalne dimenzije brojanja krugova  $D_{bk}$  poseduje vrednosti u intervalu od 1,084 do 1,235. Nema neurona koji poseduju istu vrednost ovog parametra, iako neuroni P1 i P4 imaju vrlo bliske vrednosti (1,103 i 1,104, respektivno). Srednja vrednost ove fraktalne dimenzije za neurone putamena je nešto niža u odnosu na odgovarajuću srednju vrednost za neurone nukleusa kaudatusa.

U tabeli 6.4. su prikazani rezultati uobičajene (nemodifikovane) box-count monofraktalne analize neurona putamena neostrijatuma čoveka. Na istom uzorku od 16 neurona određene su vrednosti tri box-count parametra: fraktalne dimenzije binarne slike  $(D_B)_{bin}$ , slike okosnice neurona  $(D_B)_{out}$  i skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$ .

**Tabela 6.4.** Rezultati uobičajene (nemodifikovane) monofraktalne analize 16 neurona putamena neostrijata čoveka. Prikazane su vrednosti tri box-count parametra: binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{bin}$ , fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{out}$ , fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$ .

PUTAMEN			
neuron	$(D_B)_{bin}$	$(D_B)_{out}$	$(D_B)_{skel}$
Neuron P1	1,468	1,259	1,111
Neuron P2	1,340	1,212	1,083
Neuron P3	1,463	1,210	1,075
Neuron P4	1,445	1,251	1,107
Neuron P5	1,411	1,282	1,132
Neuron P6	1,360	1,262	1,128
Neuron P7	1,356	1,254	1,130
Neuron P8	1,292	1,177	1,058
Neuron P9	1,435	1,296	1,145
Neuron P10	1,375	1,221	1,072
Neuron P11	1,428	1,273	1,171
Neuron P12	1,439	1,263	1,138
Neuron P13	1,459	1,276	1,144
Neuron P14	1,412	1,251	1,129
Neuron P15	1,477	1,287	1,158
Neuron P16	1,443	1,307	1,164
<b>srednja vrednost</b>	1,413	1,255	1,122
<b>standardna devijacija</b>	0,053	0,035	0,034
<b>standardna greška</b>	0,013	0,009	0,009

Vrednosti parametra binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{bin}$  su u intervalu od 1,292 do 1,477. Srednja vrednost ovog parametra (1,413) je niža od srednje vrednosti odgovarajućeg parametra u tabeli 6.3. dobijene modifikovanom metodom (1,456). Standardna devijacija je neznatno viša u poređenju sa modifikovanom metodom, dok je standardna greška identična.

Vrednosti fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{out}$  su u intervalu od 1,177 do 1,307. Za ovaj parametar, srednja vrednost od 1,255 je viša od srednje vrednosti odgovarajućeg parametra u tabeli 6.3. dobijene modifikovanom metodom koja iznosi 1,197. Standardna devijacija i standardna greška srednje vrednosti su više u poređenju sa modifikovanom metodom.

Vrednosti fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$  se nalaze u intervalu od 1,058 do 1,171. Srednja vrednost ovog parametra (1,122) je veća od

odgovarajućeg parametra u tabeli 6.3. (1,063). Standardna devijacija i standardna greška srednje vrednosti su neznatno više u poređenju sa modifikovanom metodom.

U tabeli 6.5. su prikazane srednje vrednosti svih izračunatih parametara fraktalne analize za nukleus kaudatus i putamen strijatuma čoveka, sa odgovarajućim standardnim greškama, kao i statistička značajnost razlike ovih srednjih vrednosti.

**Tabela 6.5.** Rezultati statističke analize razlike srednjih vrednosti parametara za nukleus kaudatus i putamen strijatuma čoveka. Prikazane su srednje vrednosti izračunatih parametara (iz tabela 6.1., 6.2., 6.3., i 6.4.) sa odgovarajućim standardnim greškama. Parametri su određeni modifikovanom i uobičajenom metodom. Statistička značajnost razlike srednjih vrednosti nezavisnih uzoraka je prikazana pomoću  $p$  vrednosti parametrijskog Studentovog  $t$  testa i neparametrijskog Man-Vitni  $U$  testa.

STRIJATUM				
Modifikovana metoda				
parametar	srednja vrednost		Studentov T test (one tail) $p$ vrednost	Man-Vitni U test $p$ vrednost
	nukleus kaudatus	putamen		
$(D_B)_{bin}$	1,45 ± 0,02	1,46 ± 0,02	0,302	0,230
$(D_B)_{out}$	1,18 ± 0,02	1,197 ± 0,007	0,163	0,094
$(D_B)_{skel}$	1,05 ± 0,02	1,063 ± 0,008	0,282	0,215
$\Lambda$	0,43 ± 0,02	0,41 ± 0,03	0,317	0,281
$D_{mass}$	1,42 ± 0,03	1,43 ± 0,02	0,356	0,318
$D_{bk}$	1,17 ± 0,02	1,16 ± 0,02	0,335	0,376
Uobičajena metoda				
$(D_B)_{bin}$	1,40 ± 0,02	1,41 ± 0,02	0,268	0,215
$(D_B)_{out}$	1,24 ± 0,02	1,255 ± 0,009	0,133	0,103
$(D_B)_{skel}$	1,10 ± 0,02	1,122 ± 0,009	0,080	0,057

Parovi srednjih vrednosti su analizirani pomoću parametrijskog Studentovog  $t$  testa i neparametrijskog Man-Vitni  $U$  testa. Primenjujući testove nisu primećene značajne razlike između srednjih vrednosti parametara ni za jednu od dve metode (na nivou značajnosti od  $p = 0,05$ ). Studentov  $t$  test za parametar  $(D_B)_{skel}$  dobijen uobičajenom metodom daje  $p$  vrednost od 0,08 koja je najbliža datom nivou

značajnosti od  $p = 0,05$ . Za parametre box-count fraktalne analize  $(D_B)_{\text{bin}}$  i  $(D_B)_{\text{out}}$ ,  $p$  vrednosti dobijene primenom uobičajene metode su nešto niže od vrednosti dobijenih modifikovanom metodom, dok je  $p$  vrednost parametra  $(D_B)_{\text{skel}}$  dosta niža za uobičajenu metodu.

Primena neparametrijskog Man-Vitni  $U$  testa pokazuje nešto bolju situaciju sa nižim  $p$  vrednostima za sve parametre osim za fraktalnu dimenziju brojanja krugova  $D_{\text{bk}}$  kojoj neparametrijski test daje višu  $p$  vrednost od parametrijskog  $t$  testa. Najniže  $p$  vrednosti imaju parametri  $(D_B)_{\text{out}}$  dobijen modifikovanom metodom (0,094) i  $(D_B)_{\text{skel}}$  dobijen uobičajenom metodom (0,057) i ovi rezultati su najbliži statistički značajnim.

## 6.1.2. Neuronu zupčastog jedra

U tabeli 6.6. su prikazani rezultati modifikovane monofraktalne analize unutrašnjih graničnih neurona zupčastog jedra čoveka.

Vrednosti binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{\text{bin}}$  se nalaze u intervalu od 1,499 do 1,645. Nema neurona koji poseduju istu vrednost ove fraktalne dimenzije. Posle  $D_{\text{mass}}$ , ovaj parametar poseduje najvišu srednju vrednost u odnosu na ostale parametre.

Vrednosti fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{\text{out}}$  su u intervalu od 1,299 do 1,397. Neuronu DU4 i DU12 poseduju istu vrednost ovog parametra. Za ove neurone, ostali parametri se razlikuju sa tim da parametri lakunarnosti i  $D_{\text{bk}}$  pokazuju najveću razliku. Standardna greška srednje vrednosti je, pored  $(D_B)_{\text{skel}}$ , najniža za ovu fraktalnu dimenziju.

Vrednosti fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{\text{skel}}$  se nalaze u intervalu od 1,188 do 1,280. Nema neurona koji imaju istu vrednost ovog parametra dok neuronu DU1 i DU3, kao i neuronu DU7 i DU8 imaju približnu vrednost. Neuronima DU1 i DU3 se vrednosti ostalih parametara donekle razlikuju, dok se neuronima DU7 i DU8 ostali parametri primetno razlikuju. Standardna greška srednje vrednosti je, pored pomenute  $(D_B)_{\text{out}}$ , najniža za ovu fraktalnu dimenziju.

**Tabela 6.6.** Rezultati modifikovane monofraktalne analize 12 unutrašnjih neurona graničnog dela zupčastog jedra čoveka. Prikazane su vrednosti četiri box-count parametra: binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{bin}$ , fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{out}$ , fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$  i lakunarnosti  $\Lambda$ , kao i modifikovane fraktalne dimenzije mase  $D_{mass}$  i brojanja krugova  $D_{bk}$ .

UNUTRAŠNJI NEURONI GRANIČNOG DELA ZUPČASTOG JEDRA						
neuron	$(D_B)_{bin}$	$(D_B)_{out}$	$(D_B)_{skel}$	$\Lambda$	$D_{mass}$	$D_{bk}$
Neuron DU1	1.613	1.368	1.244	0.475	1.589	1.305
Neuron DU2	1.608	1.378	1.258	0.457	1.579	1.249
Neuron DU3	1.624	1.372	1.243	0.452	1.593	1.345
Neuron DU4	1.616	1.381	1.263	0.388	1.571	1.387
Neuron DU5	1.645	1.397	1.270	0.408	1.711	1.253
Neuron DU6	1.599	1.390	1.280	0.420	1.659	1.368
Neuron DU7	1.603	1.366	1.238	0.474	1.577	1.223
Neuron DU8	1.561	1.350	1.237	0.453	1.629	1.315
Neuron DU9	1.499	1.299	1.188	0.432	1.544	1.347
Neuron DU10	1.581	1.369	1.259	0.448	1.637	1.285
Neuron DU11	1.618	1.357	1.235	0.476	1.580	1.205
Neuron DU12	1.621	1.381	1.256	0.464	1.594	1.286
<b>srednja vrednost</b>	1.599	1.367	1.248	0.446	1.605	1.297
<b>standardna devijacija</b>	0.038	0.025	0.023	0.028	0.046	0.058
<b>standardna greška</b>	0.011	0.007	0.007	0.008	0.013	0.017

Parametar lakunarnosti  $\Lambda$  poseduje vrednosti u intervalu od 0,388 do 0,476 bez neurona sa istom vrednošću ovog parametra. Standardna devijacija i standardna greška lakunarnosti imaju jedne od nižih vrednosti posmatrajući relativno na ostale parametre.

Vrednosti modifikovane fraktalne dimenzije mase  $D_{mass}$  su u opsegu od 1,544 do 1,711. Nema neurona sa istom vrednošću ovog parametra dok neuroni DU2 i DU11 kao i neuroni DU3 i DU12 imaju vrlo bliske vrednosti. Ostali parametri za date neurone se donekle razlikuju.

Parametar fraktalne dimenzije brojanja krugova  $D_{bk}$  ima vrednosti u intervalu od 1,205 do 1,387. Nema neurona koji poseduju istu vrednost ovog parametra, iako neuroni DU10 i DU12 imaju vrlo bliske vrednosti (1,285 i 1,286, respektivno). Pomenutim neuronima i parametar  $(D_B)_{skel}$  takođe poseduje bliske vrednosti dok se ostali parametri razlikuju.

U tabeli 6.7. su prikazani rezultati uobičajene (nemodifikovane) box-count monofraktalne analize unutrašnjih graničnih neurona zupčastog jedra čoveka. Na istom uzorku od 12 neurona određene su vrednosti tri box-count parametra: fraktalne dimenzije binarne slike  $(D_B)_{bin}$ , slike okosnice neurona  $(D_B)_{out}$  i skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$ .

**Tabela 6.7.** Rezultati uobičajene (nemodifikovane) monofraktalne analize 12 unutrašnjih graničnih neurona zupčastog jedra čoveka. Prikazane su vrednosti tri box-count parametra: binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{bin}$ , fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{out}$ , fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$ .

<b>UNUTRAŠNJI NEURONI GRANIČNOG DELA ZUPČASTOG JEDRA</b>			
<b>neuron</b>	<b><math>(D_B)_{bin}</math></b>	<b><math>(D_B)_{out}</math></b>	<b><math>(D_B)_{skel}</math></b>
Neuron DU1	1,591	1,444	1,328
Neuron DU2	1,590	1,459	1,335
Neuron DU3	1,605	1,452	1,320
Neuron DU4	1,595	1,460	1,337
Neuron DU5	1,627	1,481	1,353
Neuron DU6	1,578	1,456	1,344
Neuron DU7	1,584	1,446	1,314
Neuron DU8	1,536	1,414	1,301
Neuron DU9	1,469	1,356	1,238
Neuron DU10	1,557	1,434	1,318
Neuron DU11	1,596	1,434	1,308
Neuron DU12	1,604	1,464	1,340
<b>srednja vrednost</b>	1,578	1,442	1,320
<b>standardna devijacija</b>	0,041	0,032	0,030
<b>standardna greška</b>	0,012	0,009	0,009

Vrednosti parametra binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{bin}$  su u intervalu od 1,469 do 1,627. Srednja vrednost ovog parametra (1,578) je niža od srednje vrednosti odgovarajućeg parametra u tabeli 6.6. dobijene modifikovanom metodom (1,599). Standardna devijacija i standardna greška su neznatno više u poređenju sa modifikovanom metodom.

Vrednosti fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{out}$  su u intervalu od 1,356 do 1,481. Za ovaj parametar, srednja vrednost od 1,442 je viša od srednje vrednosti

odgovarajućeg parametra u tabeli 6.6. dobijene modifikovanom metodom koja iznosi 1,367. Standardna devijacija i standardna greška srednje vrednosti su više u poređenju sa modifikovanom metodom.

Vrednosti fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$  se nalaze u intervalu od 1,238 do 1.353. Srednja vrednost ovog parametra (1,320) je veća od odgovarajućeg parametra u tabeli 6.1. (1,248). Standardna devijacija i standardna greška srednje vrednosti su više u poređenju sa modifikovanom metodom.

Tabela 6.8. prikazuje rezultate modifikovane monofraktalne analize spoljašnjih graničnih neurona zupčastog jedra čoveka.

**Tabela 6.8.** Rezultati modifikovane monofraktalne analize 11 spoljašnjih neurona graničnog dela zupčastog jedra čoveka. Prikazane su vrednosti četiri box-count parametra: binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{bin}$ , fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{out}$ , fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$  i lakunarnosti  $\Lambda$ , kao i modifikovane fraktalne dimenzije mase  $D_{mass}$  i brojanja krugova  $D_{bk}$ .

SPOLJAŠNJI NEURONI GRANIČNOG DELA ZUPČASTOG JEDRA						
neuron	$(D_B)_{bin}$	$(D_B)_{out}$	$(D_B)_{skel}$	$\Lambda$	$D_{mass}$	$D_{bk}$
Neuron DS1	1,588	1,351	1,226	0,429	1,694	1,370
Neuron DS2	1,644	1,405	1,277	0,414	1,581	1,367
Neuron DS3	1,617	1,391	1,265	0,355	1,557	1,249
Neuron DS4	1,603	1,370	1,243	0,408	1,559	1,138
Neuron DS5	1,631	1,385	1,267	0,276	1,551	1,183
Neuron DS6	1,645	1,405	1,280	0,473	1,622	1,216
Neuron DS7	1,589	1,333	1,207	0,479	1,680	1,285
Neuron DS8	1,579	1,310	1,200	0,324	1,526	1,176
Neuron DS9	1,630	1,380	1,258	0,424	1,695	1,240
Neuron DS10	1,582	1,375	1,263	0,424	1,645	1,224
Neuron DS11	1,609	1,382	1,256	0,427	1,570	1,176
<b>srednja vrednost</b>	1,611	1,372	1,249	0,403	1,607	1,239
<b>standardna devijacija</b>	0,024	0,029	0,027	0,061	0,062	0,076
<b>standardna greška</b>	0,007	0,009	0,008	0,018	0,019	0,023



Vrednosti binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{bin}$  se nalaze u intervalu od 1,579 do 1,645. Iz tabele 6.8. se vidi da neuroni DS2 i DS6 imaju približnu vrednost ovog parametra (1,644 i 1,645, respektivno) kao i da su im vrednosti  $(D_B)_{out}$  iste a vrednosti  $(D_B)_{skel}$  približne. Ostali parametri se za ove neurone vidno razlikuju. Takođe, neuroni DS5 i DS9 imaju približne vrednosti (1,631 i 1,630, respektivno) i donekle približne vrednosti parametara  $(D_B)_{out}$  i  $(D_B)_{skel}$  dok im se ostali parametri razlikuju. Neuron DS6 iz tabele 6.8. ima istu vrednost  $(D_B)_{bin}$  kao i neuron DU5 iz tabele 6.6. (1,645). Ovo je takođe slučaj i sa neuronima DS4 i DU7 (iz tabele 6.8. i 6.6., respektivno). Zanimljivo je da prethodno pomenuti neuroni mogu da se upare i po sličnim vrednostima parametra lakunarnosti (0,408 i 0,473 (0,474)) s tim što neuroni koji imaju isti parametar  $(D_B)_{bin}$  imaju različitu lakunarnost, i obrnutno. Parametar  $(D_B)_{bin}$  poseduje najvišu srednju vrednost u odnosu na ostale parametre iz tabele 6.8. Srednja vrednost binarne fraktalne dimenzije spoljašnjih neurona graničnog dela zupčastog jedra je veća od odgovarajuće vrednosti za unutrašnje neurone iz tabele 6.6. Standardna greška srednje vrednosti je najniža za ovu fraktalnu dimenziju.

Vrednosti fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{out}$  su u intervalu od 1,310 do 1,405. Neuroni DS2 i DS6 poseduju istu vrednost ovog parametra koja je ujedno i maksimalna (1,405). Druge dve fraktalne dimenzije su im približne, dok su ostali parametri različiti. Srednja vrednost fraktalne dimenzije okosnice spoljašnjih neurona graničnog dela zupčastog jedra je viša od odgovarajuće srednje vrednosti za unutrašnje neurone iz tabele 6.6.

Vrednosti fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$  se nalaze u intervalu od 1,200 do 1,280. Posmatrajući vrednosti ovog parametra iz tabele 6.8. i 6.6. primećuje se pet parova neurona sa istom vrednošću ove fraktalne dimenzije. Neuroni DS4 i DU3 (1,243), DS6 i DU6 (1,280), DS9 i DU2 (1,258), DS10 i DU4 (1,263) i DS11 i DU12 (1,256) iz tabele 6.8. i 6.6., respektivno. Vrednosti ostalih parametara za ove neurone se manje ili više razlikuju. Srednje vrednosti  $(D_B)_{skel}$  spoljašnjih i unutrašnjih neurona graničnog dela zupčastog jedra su približne (1,249 i 1,248, respektivno). Standardna greška srednje vrednosti za ovaj parametar je niska u poređenju sa ostalim parametrima.

Parametar lakunarnosti  $\Lambda$  poseduje vrednosti u intervalu od 0,276 do 0,479. Neuroni DS9 i DS10 imaju istu vrednost ovog parametra (0,424), dok su im ostali parametri u manjoj ili većoj meri različiti. Neuron DS4 ima istu vrednost ovog parametra kao i neuron DU5 iz tabele 6.6. (0,408), ali su im ostali parametri vidno različiti. Srednja vrednost lakunarnosti spoljašnjih neurona graničnog dela zupčastog jedra je niža od srednje vrednosti za unutrašnje neurone iz tabele 6.6.

Vrednosti modifikovane fraktalne dimenzije mase  $D_{\text{mass}}$  su u opsegu od 1,526 do 1,695. Nema neurona koji poseduju istu vrednost ovog parametra. Srednja vrednost ovog parametra za spoljašnje neurone je približna srednjoj vrednosti koju poseduju unutrašnji neuroni graničnog dela zupčastog jedra iz tabele 6.6. (1,607 i 1,605, respektivno).

Parametar fraktalne dimenzije brojanja krugova  $D_{\text{bk}}$  poseduje vrednosti u intervalu od 1,138 do 1,370. Spoljašnji neuron DS7 ima istu vrednost ovog parametra sa unutrašnjim neuronom DS10 iz tabele 6.6. (1,285). Srednja vrednost ove fraktalne dimenzije za spoljašnje neurone graničnog dela zupčastog jedra je niža u odnosu na odgovarajuću srednju vrednost za unutrašnje neurone iz tabele 6.6.

U tabeli 6.9. su prikazani rezultati uobičajene (nemodifikovane) box-count monofraktalne analize spoljašnjih graničnih neurona zupčastog jedra čoveka. Na istom uzorku od 11 neurona određene su vrednosti tri box-count parametra: fraktalne dimenzije binarne slike  $(D_{\text{B}})_{\text{bin}}$ , slike okosnice neurona  $(D_{\text{B}})_{\text{out}}$  i skeletonizovane slike bez tela  $(D_{\text{B}})_{\text{skel}}$ .

Vrednosti parametra binarne fraktalne dimenzije  $(D_{\text{B}})_{\text{bin}}$  su u intervalu od 1,548 do 1,630. Srednja vrednost ovog parametra (1,590) je niža od srednje vrednosti odgovarajućeg parametra u tabeli 6.8. dobijene modifikovanom metodom (1,611). Standardna devijacija i standardna greška srednje vrednosti su više u poređenju sa modifikovanom metodom.

Vrednosti fraktalne dimenzije okosnice  $(D_{\text{B}})_{\text{out}}$  su u intervalu od 1,379 do 1,494. Za ovaj parametar, srednja vrednost od 1,499 je viša od srednje vrednosti odgovarajućeg parametra u tabeli 6.8. dobijene modifikovanom metodom koja iznosi 1,372. Standardna devijacija i standardna greška srednje vrednosti su više u poređenju sa modifikovanom metodom.

**Tabela 6.9.** Rezultati uobičajene (nemodifikovane) monofraktalne analize 11 spoljašnjih graničnih neurona zupčastog jedra čoveka. Prikazane su vrednosti tri box-count parametra: binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{bin}$ , fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{out}$ , fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$ .

<b>SPOLJAŠNJI NEURONI GRANIČNOG DELA ZUPČASTOG JEDRA</b>			
neuron	$(D_B)_{bin}$	$(D_B)_{out}$	$(D_B)_{skel}$
Neuron DS1	1,564	1,426	1,301
Neuron DS2	1,630	1,494	1,358
Neuron DS3	1,599	1,469	1,334
Neuron DS4	1,582	1,447	1,317
Neuron DS5	1,609	1,463	1,333
Neuron DS6	1,629	1,489	1,366
Neuron DS7	1,561	1,405	1,278
Neuron DS8	1,548	1,379	1,260
Neuron DS9	1,611	1,460	1,332
Neuron DS10	1,560	1,440	1,332
Neuron DS11	1,592	1,462	1,334
<b>srednja vrednost</b>	1,590	1,449	1,322
<b>standardna devijacija</b>	0,029	0,035	0,032
<b>standardna greška</b>	0,009	0,010	0,010

Vrednosti fraktalne dimenzije skeletonizovane slike bez tela  $(D_B)_{skel}$  se nalaze u intervalu od 1,260 do 1.366. Srednja vrednost ovog parametra (1,322) je veća od odgovarajućeg parametra u tabeli 6.8. (1,249). Standardna devijacija i standardna greška srednje vrednosti su više u poređenju sa modifikovanom metodom.

U tabeli 6.10. su prikazane srednje vrednosti svih izračunatih parametara fraktalne analize za unutrašnje i spoljašnje granične neurone zupčastog jedra čoveka. U tabeli su i odgovarajuće standardne greške, kao i statistička značajnost razlike pomenutih srednjih vrednosti.

Parovi srednjih vrednosti su analizirani pomoću parametrijskog Studentovog  $t$  testa i neparametrijskog Man-Vinti  $U$  testa. Primenjujući testove primećene su značajne razlike između srednjih vrednosti parametara lakunarnosti  $\Lambda$  i fraktalne dimenzije brojanja krugova  $D_{bk}$  (na nivou značajnosti od  $p = 0,05$ ). Studentov  $t$  test za parametar lakunarnosti  $\Lambda$  daje  $p$  vrednost od 0,027, dok neparametrijski Man-

Vitni  $U$  test daje sličnu  $p$  vrednost od 0,028. Za parametar fraktalne dimenzije brojanja krugova  $D_{bk}$   $p$  vrednost dobijena Studentovim  $t$  testom iznosi 0,026, dok je  $p$  vrednost dobijena neparametrijskim Man-Vitni  $U$  testom najniža i iznosi 0,024. Parametri dobijeni box-count metodom nisu pokazali značajne razlike između srednjih vrednosti za unutrašnje i spoljašnje neurone (na nivou značajnosti od  $p = 0,05$ ). Za parametar box-count fraktalne analize  $(D_B)_{bin}$  dobijenog modifikovanom metodom, Studentov  $t$  test daje nešto nižu  $p$  vrednost od vrednosti dobijene za uobičajenu metodu (0,195 i 0,215, respektivno). Za ovaj parametar, neparametrijski  $U$  test daje nižu  $p$  vrednost uobičajenoj metodi u odnosu na modifikovanu metodu (0,249 i 0,290, respektivno).

**Tabela 6.10.** Rezultati statističke analize razlike srednjih vrednosti parametara za unutrašnje i spoljašnje granične neurone zupčastog jedra čoveka. Prikazane su srednje vrednosti izračunatih parametara (iz tabela 6.6., 6.7., 6.8., i 6.9.) sa odgovarajućim standardnim greškama. Parametri su određeni modifikovanom i uobičajenom metodom. Statistička značajnost razlike srednjih vrednosti nezavisnih uzoraka je prikazana pomoću  $p$  vrednosti parametrijskog Studentovog  $t$  testa i neparametrijskog Man-Vitni  $U$  testa.

<b>DENTATUS</b>				
<b>Modifikovana metoda</b>				
<b>parametar</b>	<b>srednja vrednost</b>		<b>Studentov T test (one tail) <math>p</math> vrednost</b>	<b>Man-Vitni U test <math>p</math> vrednost</b>
	unutrašnji	spoljašnji		
$(D_B)_{bin}$	1,60 ± 0,02	1,611 ± 0,007	0,195	0,290
$(D_B)_{out}$	1,367 ± 0,007	1,372 ± 0,009	0,359	0,178
$(D_B)_{skel}$	1,248 ± 0,007	1,249 ± 0,008	0,438	0,269
$\Lambda$	0,446 ± 0,008	0,40 ± 0,02	0,027	0,028
$D_{mass}$	1,61 ± 0,02	1,61 ± 0,02	0,460	0,356
$D_{bk}$	1,30 ± 0,02	1,24 ± 0,03	0,026	0,024
<b>Uobičajena metoda</b>				
$(D_B)_{bin}$	1,58 ± 0,02	1,590 ± 0,009	0,215	0,249
$(D_B)_{out}$	1,442 ± 0,009	1,45 ± 0,01	0,313	0,194
$(D_B)_{skel}$	1,320 ± 0,009	1,32 ± 0,01	0,421	0,451

Studentov  $t$  test daje niže  $p$  vrednosti i za parametre  $(D_B)_{out}$  i  $(D_B)_{skel}$  dobijene uobičajenom metodom (0,313 i 0,421, respektivno) u odnosu na odgovarajuće

vrednosti istih parametara dobijenih modifikovanom metodom (0,359 i 0,438, respektivno). Primena neparametrijskog Man-Vitni  $U$  testa pokazuje suprotnu situaciju. Parametri  $(D_B)_{out}$  i  $(D_B)_{skel}$  dobijeni modifikovanom metodom imaju niže  $p$  vrednosti (0,178 i 0,269, respektivno) od odgovarajućih vrednosti za parametre dobijene uobičajenom metodom (0,194 i 0,451, respektivno).

## 6.2. Parametri monofraktalne i multifraktalne analize slika histopatoloških preparata tumora dojke

U tabeli 6.11. prikazani su statistički rezultati multifraktalne analize binarnih slika i slika sive skale histopatoloških uzoraka tumora dojke po parametrima. Monofraktalni parametri su fraktalna dimenzija  $D$ , fraktalna dimenzija okosnice  $D_{outline}$ , i lakunarnost  $\Lambda$ . Multifraktalni parametri obuhvataju maksimalnu generalizovanu dimenziju  $D_{Qmax}$ , maksimalnu vrednost parametra  $f(\alpha)$ , vrednost  $\alpha$  koje odgovara maksimalnom  $f(\alpha)$ , minimalnu vrednost parametra  $f(\alpha)$ , vrednost  $\alpha$  koje odgovara minimalnom  $f(\alpha)$ , nagib zavisnosti  $D_Q$  od  $Q$ , nagib zavisnosti  $f(\alpha)$  od  $Q$ , nagib zavisnosti  $D_Q$  od  $Q$  u intervalu vrednosti  $Q$  od -1 do 3, vrednosti parametra  $f(\alpha)$  sumirane za  $Q > 0$ , i razliku parametara  $f(\alpha)_{max}$  i  $f(\alpha)$  za  $Q = 0$ .

Diskriminacija je sposobnost prognostičkog klasifikatora da razdvoji pacijente koji su doživeli ispitivani događaj od onih koji to nisu. Površina ispod ROC<sup>1</sup> krive označena kao AUC (Area Under the Curve) je korišćena kao kvantitativna mera efikasnosti diskriminacije. Parametar AUC može imati vrednosti u intervalu od 0,5 (nasumična tačnost) do 1,0 (savršena tačnost), sa međukoracima od 0,6 (opravdana), 0,7 (dobra), 0,8 (odlična) i 0,9 (skoro savršena tačnost). U tabeli su prikazani i njeni intervali poverenja od 95% (95% IP) i  $p$ -vrednosti.

---

<sup>1</sup> ROC – receiver operating characteristic. ROC kriva potiče iz analize radarskih slika (odatle i ovakav naziv), a sredinom sedamdesetih godina 20. veka je našla primenu u medicini pri tumačenju rezultata medicinskih testova.

**Tabela 6.11.** Rezultati statističke analize razlike srednjih vrednosti parametara monofraktalne i multifraktalne analize binarnih i grayscale slika histopatoloških preparata tumora dojke. Prikazane su vrednosti površine ispod ROC krive (ROC – receiver operating characteristic) i označene su kao AUC (AUC – area under the curve), intervala poverenja od 95% (označeno kao 95% IP),  $p$  vrednosti, i tačnosti. Parametri su određeni za binarne i slike sive skale.

Parametar	AUC	95% IP	$p$ vrednost	Tačnost (%)	AUC	95% IP	$p$ vrednost	Tačnost (%)
<b>Binarne</b>					<b>Siva skala (grayscale)</b>			
<b>Monofraktalni parametri</b>								
$D$	-0,55	0,39 - 0,71	0,50	54	<b>0,76</b>	0,60 - 0,88	0,002	73
$D_{\text{outline}}$	0,62	0,46 - 0,77	0,15	61	-	-	-	-
$\Lambda$	0,57	0,41 - 0,73	0,41	58	<b>0,63</b>	0,51 - 0,70	0,01	67
<b>Multifraktalni parametri</b>								
$D_{Q_{\text{max}}}$	-0,60	0,44 - 0,76	0,23	64	0,51	0,33 - 0,65	0,63	51
$f(\alpha)_{\text{max}}$	-0,54	0,38 - 0,70	0,60	52	0,53	0,38 - 0,69	0,84	51
$\alpha$ od $f(\alpha)_{\text{max}}$	0,51	0,35 - 0,67	0,91	54	0,51	0,35 - 0,67	0,91	55
$f(\alpha)_{\text{min}}$	0,64	0,49 - 0,80	0,08	67	0,64	0,49 - 0,79	0,09	68
$\alpha$ od $f(\alpha)_{\text{min}}$	-0,60	0,44 - 0,76	0,23	58	0,52	0,34 - 0,65	0,73	51
Nagib $D_Q(Q)$	0,57	0,41 - 0,73	0,38	55	0,57	0,41 - 0,73	0,38	54
Nagib $f(\alpha)$ od $Q$	-0,60	0,44 - 0,75	0,24	62	-0,60	0,44 - 0,75	0,24	69
Nagib $D_Q(Q)$ za $-1 \leq Q \leq 3$	-0,54	0,38 - 0,70	0,65	51	-0,54	0,38 - 0,70	0,65	54
$f(\alpha)$ sumirano za $Q > 0$	-0,57	0,41 - 0,73	0,38	62	-0,57	0,41 - 0,73	0,38	61
$f(\alpha)_{\text{max}} - f(\alpha)$ za $Q = 0$	0,61	0,45 - 0,76	0,19	68	-0,61	0,45 - 0,77	0,19	59

Negativne vrednosti AUC su usled obrnute proporcionalnosti između ispitivanog parametra i poznatog ishoda. Vrednosti AUC su izračunate za svaku varijablu nasuprot ishoda metastaze korišćenjem kontinualnih vrednosti.

Preoptimističnost je korigovana pomoću „*bootstrap*“ interne validacije sa 1000 resemplovanja podataka [127], za  $p$ -vrednosti i intervale poverenja od 95%.

Tačnost klasifikacije je korišćena kao dodatna prognostička mera, i predstavlja procenat u kom su se stvaran i prognoziran rezultat poklopili [128]. Za razliku od AUC, pri određivanju tačnosti su korišćene kategoričke vrednosti. Izmerene kontinualne vrednosti parametara su prebačene u kategoričke vrednosti u cilju grupisanja pacijenata u dve prognostičke grupe, tj. u dva sloja rizika (sa i bez pojave metastaze u posmatranom vremenskom intervalu) da bi se posle toga uporedilo poklapanje prognoziranih grupa i stvarnih grupa. Kategorizacija dobijenih kontinualnih vrednosti je urađena korišćenjem ishod-orijentisanog pristupa. Log-rang test (Mantel-Koks test) je primenjen za pronalaženje optimalne tačke preseka između dve grupe. Kao optimalna tačka preseka je uzeta tačka na kojoj je  $p$ -vrednost minimalna. Ovaj test je primenjen korišćenjem X-tile 3.6.1 softvera (Jejl Univerzitet, Nju Hejven, Konektikat).

Samo dva parametra (fraktalna dimenzija  $D$  i lakunarnost  $\Lambda$  rađena za slike sive skale) su dala statistički značajan prognostički rezultat. Ostali parametri nisu imali statistički značajne vrednosti.

Monofraktalni parametar fraktalne dimenzije  $D$  na binarnim slikama nije imao rezultat koji je statistički značajan, dok mu je tačnost bila nešto bolja od nasumične (54%). Na slikama sive skale pak, ovaj parametar pokazuje mnogo bolju situaciju. Vrednost AUC je 0,76 na intervalu poverenja od 95% (na nivou značajnosti  $p < 0,05$ ), što spada u opravdanu tačnost (na skali od 0,5 do 1,0) i najviša je vrednost u poređenju sa vrednostima AUC za sve ostale parametre. Parametar tačnosti je takođe imao najvišu vrednost od 73%.

Parametar lakunarnosti  $\Lambda$  je, slično parametru fraktalne dimenzije, imao bolji rezultat za slike sive skale. Na binarnim slikama nije dao statistički značajan prognostički rezultat ali je za slike sive skale rezultat bio značajan (na nivou značajnosti  $p < 0,05$ ). Imao je AUC vrednost od 0,63 na intervalu poverenja od 95%. Tačnost ovog parametra je iznosila 67%.

Parametri multifraktalne analize zajedno sa monofraktalnim parametrom  $D_{\text{outline}}$  nisu pokazali statističku značajnost ni za jedan tip slika.



# 7. Diskusija

## 7.1. Novi metodi fraktalne analize dužine i mase neurona

Primena konceptata fraktalne geometrije u biomedicinskim naukama je dovela do značajnog napretka u razumevanju kompleksnih funkcionalnih svojstava i strukturnih karakteristika [7]. Fraktalna analiza je procena fraktalnih osobina podataka [16] i sastoji se od više metoda koje za cilj imaju dodeljivanje fraktalne dimenzije datom skupu podataka. Nakon formulisanja fraktalne geometrije, mnogi neurolozi su prihvatili fraktalnu analizu kao prikladan metod za objektivnu kvantitativnu analizu neuronskih struktura [59], [122]. Jedna od prednosti pri korišćenju fraktalne analize (tj. fraktalne dimenzije) je njena sposobnost da razlikuje neurone koji imaju drugačiju kompleksnost dendritskih i aksonskih šablona grananja [16], [129].

Fraktalna analiza u neuronaukama se najčešće svodi na softversku primenu metoda brojanja kvadrata, što sa sobom nosi brojne nedostatke koji su prikazani u poglavlju 5.4. i u narednom poglavlju. Pored standardnog načina ispitivanja svojstva skaliranosti, pomenuti su i drugačiji pristupi. Jedan od njih je posmatranje dužine dentrita u zavisnosti od razmere merenja koji se bazira na Ričardsonovom metodu [59]. Za ove potrebe razvijen je metod merenja dužine, tj. metod brojana krugova [119] opisan u poglavlju 5.3. Ovakav metod je neposredniji u odnosu na metod brojanja kvadrata jer se direktno meri dužina ispitivanog objekta i na osnovu toga donosi sud o dužini i dimenziji. Svi dendriti neurona se međusobno izoluju i na njima se prebrojavaju krugovi date veličine. Celoukupan broj krugova iste veličine se onda sabira za sve dendrite. Veličina i broj krugova predstavljaju koordinate jedne tačke na log-log grafiku odakle se izračunava fraktalna dimenzija. Potrebno je osvrnuti se i na činjenicu da se ovakvim pristupom donekle gubi informacija o kompleksnosti dendritske krošnje jer se sabiranjem krugova iste veličine ne vodi računa o međusobnoj prostornoj raspodeli dendrita. Iz ovoga sledi

da je metod brojanja krugova suštinski metod koji se ograničava na opisivanje krivudavosti dendrita, dok je razgranatost dendritske krošnje ostala zanemarena. Odavde se nameće zaključak da bi parametar fraktalne dimenzije brojanja krugova trebalo da bude posmatran kao dopuna skupu ostalih parametara dobijenih drugačijim metodama. Takav skup onda sadrži dovoljno informacija o morfologiji ispitivanog neurona i možemo reći da ga jednoznačno opisuje.

Ono što ne ide u prilog primeni ovakve analize jeste činjenica da je vremenski veoma zahtevna, pa iziskuje razvoj adekvatnog softvera koji bi drastično ubrzao proces. Pri izradi ovakvog softvera potrebno je voditi računa o pripremi slike jer bi se dati softver mogao „zbuniti“ kada naiđe na grananje dendrita. Potrebno je razdvojiti pojedinačne dendrite i zasebno ih meriti. Takođe, dendriti sa velikim zakrivljenjem bi mogli potencijalno da predstavljaju problem jer može doći do situacije u kojoj jedan krug određene veličine seče dendrit na više mesta. Stvari koje je od situacije do situacije lakše rešiti ručnim prebrojavanjem, će u softverskom kodu morati da budu standardizovane i rešenje će morati da bude unapred određeno.

Parametar fraktalne dimenzije brojanja krugova  $D_{bk}$  je pokazao različit učinak za neurone strijatuma i zupčastog jedra čoveka (tabele 6.5. i 6.10). Pri analizi neurona strijatuma nije primećena statistički značajna razlika između srednjih vrednosti ovog parametra za neurone nukleusa kaudatusa i neurone putamena (tabela 6.5). Ovo može biti posledica morfološke sličnosti između dentritskih krošnji datih neurona, ali je moguće i posledica malog uzorka na kome je urađena analiza. Veći uzorak bi dao odgovor na ovo pitanje. Neuroni zupčastog jedra pokazuju drugačiju situaciju. Parametrijski i neparametrijski test za parametar  $D_{bk}$  pokazuju statistički značajnu razliku između unutrašnjih i spoljašnjih neurona zupčastog jedra (na nivou značajnosti  $p < 0,05$ ) (tabela 6.10). Ovo govori da su dendritske krošnje spoljašnjih i unutrašnjih neurona u ispitivanom uzorku morfološki različite što može ukazivati na razliku u funkciji datih neurona. Naravno, i u ovom slučaju je potrebno spovesti obuhvatniju studiju u kojoj bi uzorak bio veći. Na većem uzorku ovaj efekat može biti izraženiji, ali se takođe može pokazati i suprotno, da je razlika ipak manja nego što je to slučaj na ovom uzorku.

Metod merenja mase je uz pomenuti metod merenja dužine takođe alternativa metodu merenja kvadrata. Svodi se na posmatranje promene broja piksela objekta posmatrajući sve veću regiju oko centra datog objekta. U poglavlju 1.3. je predstavljen kumulativni maseni metod [20], dok je u poglavlju 5.3. predloženo modifikovano rešenje za ovu vrstu analize.

Konstruisanjem kružnica iz više početnih tačaka bi trebalo da dovede do tačnijeg rešenja. Ali činjenica da dobijeni rezultat nije uvek isti za dati objekat čini ovakav pristup neadekvatnim. Metod prikazan u ovoj tezi jednoznačno određuje svaki analizirani objekat. Na ovaj način je moguće međusobno uporediti vrednosti ovog parametra za različite uzorke, a i ostvaruje se standardizovani pristup svim ispitivanim slikama.

Informacija koja se sadrži u parametru fraktalne dimenzije mase  $D_{\text{mass}}$  jeste radijalna promena „mase“ tj. prostorne popunjenosti ispitivanog objekta. Drugim rečima, kako se odaljavamo od centra tela neurona, varijacije u debljini dendrita i razgranatosti dendritske krošnje će bitno uticati na vrednost ovog parametra. Zbog informacija o neuronu koje sadrži ovaj parametar korisno je dodati ga postojećem setu parametara u cilju što preciznijeg određivanja morfološkog karaktera datog objekta.

Analizom parova srednjih vrednosti parametra fraktalne dimenzije mase  $D_{\text{mass}}$  pomoću parametrijskog i neparametrijskog testa (tabele 6.5. i 6.10) nije primećena statistički značajna razlika ni za jednu grupu neurona. Grupe neurona strijatuma (nukleusa kaudatusa i putamena), kao i zupčastog jedra (unutrašnjih i spoljašnjih graničnih neurona) imale su vrlo približne srednje vrednosti ovog parametra, respektivno (tabele 6.5. i 6.10). Ovakav rezultat može biti posledica malog uzorka. Takođe, moguće je i da su upoređivane grupe neurona međusobno morfološki slične po pomenutim osobinama, pa ovaj parametar ne može kvalitativno da razdvoji date grupe. Na ovo pitanje bi mogla da odgovori buduća studija u kojoj bi trebalo primeniti metodu na značajno većem uzorku.

## **7.2. Modifikacija metoda brojanja kvadrata**

Metod brojanja kvadrata spada u najčešće korišćene metode fraktalne analize. Mahom zbog toga što se rezultati dobijaju prilično brzo i lako uz pomoć računara i specijalizovanih softvera. Ali i pored toga što je zgodan za korišćenje i dalje postoje brojni nedostaci ovog metoda. U ovoj tezi je predložen niz koraka (ili modifikacija) koji ima za cilj unapređivanje metode brojanja kvadrata na način na koji bi preciznost izračunavanja fraktalne dimenzije bila povećana.

Merenje fraktalne dimenzije najčešće nije namenjeno određivanju činjenice da li je objekat fraktal ili ne, već davanju mere kompleksnosti objekta ili svojstva skaliranja objekta [10]. Pri analizi prirodnih fraktala, poput neurona, nije moguće tačno odrediti zakonitost skaliranja, posebno zato što ona varira od objekta do objekta. Iz ovog razloga je bilo nužno formulirati najefikasniji način da se ovaj problem zaobiđe. Takođe, poželjno je da postoji i standard u vršenju date analize koji bi sa dovoljnom preciznošću bio primenjiv na sve objekte u ispitivanom uzorku. Kao što je pokazano u poglavlju 5.4.1. način koji pri izračunavanju fraktalne dimenzije najbolje fituje podatke jeste skaliranje veličina kvadrata geometrijskom progresijom. Ovako su tačke na  $r$  osi log-log zavisnosti ekvidistantne [121]. Kako zakon skaliranosti varira od objekta do objekta, ovakav pristup pruža standard koji je primenjiv na sve objekte i pri tom je najprecizniji od konkurentnih načina.

Varijacija u veličinama i rezolucijama slika predstavlja faktor na koji je potrebno obratiti pažnju u primeni metode brojanja kvadrata na kompjuteru. Promena veličine slike primetno utiče na vrednost izračunate fraktalne dimenzije za dati objekat [10]. U poglavlju 5.4.2. je pokazano da povećanjem rezolucije slike dolazi do povećanja vrednosti fraktalne dimenzije. Iz ovog razloga je pri pripremi slika za analizu potrebno voditi računa o rezolucijama i veličinama svih slika u uzorku. Važno je da sve slike budu iste rezolucije da bi se ostvarila potrebna standardizacija. Na ovaj način će verodostojnost i preciznost rezultata upoređivanja morfologije različitih objekata će biti unapređena.

U studiji [123] je pokazano da se fraktalna dimenzija asimetričnih neurona kontinualno menja sa rotacijom slike datog neurona. Najverovatniji uzrok ovakve promene vrednosti fraktalne dimenzije jeste činjenica da kompjuterski sistemi

„posmatraju“ entitet piksela kao diskretnu jednoznačno određenu veličinu u bilo kom pravcu posmatranja. To znači da će kompjuter dužinu stranice datog piksela poistovetiti sa dužinom njegove dijagonale. Za kompjuter je dužina od jednog piksela ista u bilo kom pravcu. S druge strane, geometrijski posmatrano, piksel je kvadrat određene veličine i jasno je da je dijagonala kvadrata duža od stranice datog kvadrata. Ovde dolazimo do problema pri konverziji objekata u digitalne slike i potom rotiranja datog objekta. U idealnom slučaju, objekat bi trebalo da ima identičnu vrednost fraktalne dimenzije nezavisno od ugla u kom se nalazi pri analizi. Iz prethodno opisanog razloga ovo nije slučaj, tako da vrednost fraktalne dimenzije zavisi i od ugla pod kojim je objekat slikan i analiziran. Da bi se ovaj efekat ublažio, u ovoj tezi je uz pomenute modifikacije predložena i dodatna modifikacija opisana u poglavlju 5.4.3. kojom bi se dodatno unapredila preciznost dobijenih rezultata za asimetrične neurone. Na ovaj način se u konačnu vrednost fraktalne dimenzije inkorporira i rotaciona varijacija usled neadekvatne reprezentacije slike.

Parametar binarne fraktalne dimenzije  $(D_B)_{bin}$ , određen modifikovanom metodom, imao je višu srednju vrednost u odnosu na dati parametar određen uobičajenom metodom za sve grupe neurona analizirane u ovoj tezi. Uvođenje dodatne tačke na log-log grafiku koja predstavlja veličinu kvadrata od 1 piksela menja koeficijent pravca prave a time i vrednost fraktalne dimenzije. Kako je 1 piksel najmanja veličina konstituenta slike, ne ići do ove najniže granice značilo bi zanemarivanje dodatnih informacija koje se nalaze na slici. Viša vrednost binarne fraktalne dimenzije insinuira da posmatranjem objekta u širem opsegu skaliranja uzimamo u obzir i dodatnu kompleksnost datog objekta koja nije mogla biti primećena ako se skaliranjem zaustavimo na veličini kvadrata od 2 piksela.

Parametar fraktalne dimenzije okosnice  $(D_B)_{out}$  je imao niže vrednosti korišćenjem modifikovane metode u odnosu na uobičajenu metodu, za sve grupe neurona. Ovo se može objasniti činjenicom da je pri modifikovanoj metodi predložen dodatni korak skeletonizovanja slike opisan u poglavlju 5.4.4. u cilju odstranjivanja viška piksela. Na ovaj način je osigurano da je debljina okosnice tačno jedan piksel, što znači da pikseli ostavljeni nesavršenošću softvera pri formiranju okosnice neće

uticati na izračunatu vrednost fraktalne dimenzije. Ovo za posledicu ima i nižu vrednost ovog parametra.

Fraktalna dimenzija skeletonizovane slike  $(D_B)_{skel}$  takođe ima niže vrednosti primenom modifikovane metode, za sve obrađene neurone. Ovakav ishod je očekivan, jer je pri modifikovanoj metodi pre analize uklonjeno telo neurona. Skeletonizovana slika predstavlja samo dentritsko grananje i uvijanje, bez ostalih osobina kompleksnosti poput debljine dendrita i hrapavosti njihovih ivica [8], [10], [121], pa ovaj parametar i zavisi samo od toga. Ako se pre skeletonizacije na binarnoj slici ostavi telo neurona, proces skeletonizacije će i na tom delu formirati linije koje su posledica rada softvera. Ove linije unose grešku u rezultat jer njihove osobine ne potiču od ispitivanog neurona već od softvera i samim tim nisu cilj analize. Odstranjivanjem tela neurona u pripremi slike se ovakva greška izbegava, a na ovaj način se i dovodi do niže vrednosti ovog parametra.

Analiza parova srednjih vrednosti pomoću parametrijskog Studentovog  $t$  testa i neparametrijskog Man-Vitni  $U$  testa nije pokazala statistički značajne razlike ni za jedan parametar u obe metode (tabele 6.5. i 6.10). Parametar  $(D_B)_{skel}$  iz tabele 6.5. je imao rezultat najbliži statističkoj značajnosti, ali se mora uzeti u obzir i da je telo takođe bilo skeletonizovano. Moguće je da je ovakav rezultat posledica male veličine uzorka i da bi u većem uzorku situacija bila drugačija. S druge strane, moguće je i da date grupe neurona ne ispoljavaju statistički značajne morfološke razlike koristeći ova tri parametra čak i na velikom uzorku. Zaključak je da bi u budućoj studiji trebalo analizirati veći uzorak.

### **7.3. Fraktalna analiza morfologije neurona iste funkcije**

Složenost oblika i strukture neurona usko je povezana sa njegovom funkcijom [130]. Grananje dendrita neurona za posledicu ima bolju povezanost neurona sa okolnim neuronima, a na njega utiče i starost neurona koja dovodi do promene veličine neuronske krošnje [107]. Iz ovih razloga, ispitivanje morfologije neurona nam pruža određeni uvid u funkciju datog neurona.

Neostrijatum je bazalno jedro koje obuhvata putamen (ljsku sočivastog jedra) koji čini više od polovine neostrijatuma i nukleus kaudatus (repatno jedro) koje čini oko 35% ukupne zapremine neostrijatuma. Struktura koju zajedno čine putamen i nukleus kaudatus se naziva i dorzalni strijatum. Putamen ima skoro identične embrionalne, histološke i funkcionalne osobine sa nukleusom kaudatusom [108]. Putamen i nukleus kaudatus pripadaju ulaznom sistemu bazalnih jedara jer primaju ekcitatorne glutamatergičke informacije iz kore velikog mozga i intralaminarnih jedara talamusa. Neostrijatum se pored standardnog dovođenja u vezu sa motornim funkcijama, dovodi u vezu i sa kontrolom izvođenja pokreta, radnom memorijom, strategijom planiranja i izvršavanja pokreta kao jedinstvenog mehanizma sastavljenog iz niza radnji koje su uklopljene tako da se nastavljaju jedna na drugu [108].

Na uzorku koji je korišćen u ovoj tezi, ni jedan od primenjenih metoda nije dao statistički značajnu razliku između neurona putamena i nukleusa kaudatusa bilo da je reč o parametrijskom ili neparametrijskom testu (tabela 6.5). Kako funkcionalna sličnost ova dva jedra kao posledicu ima i morfološku sličnost njihovih neurona, ovo može biti jedno od objašnjenja ovakvih rezultata analize. Modifikovani i uobičajeni metod brojanja kvadrata nisu dali statistički značajne razlike za dati uzorak jer je sličnost neurona u uzorku bila tolika da je osetljivost metoda nije bila dovoljna da uoči razlike. Spoljašnji i unutrašnji granični neuroni na korišćenim slikama imaju približnu veličinu, razgranatost krošnje i krivudavost dendrita, kao i određenu sličnost u radialnoj simetriji pa ni parametri lakunarnosti, fraktalne dimenzije mase i fraktalne dimenzije brojanja krugova nisu bili u stanju da kvalitativno razdvoje ove dve grupe. Sa druge strane, uzorak je sadržao mali broj neurona što takođe može biti uzrok ovakvih rezultata. Veći uzorak bi mogao dati bolje rezultate pa bi u budućnosti studiju trebalo proširiti na ovakav način.

Zupčasto jedro je najveća pojedinačna struktura koja povezuje mali mozak sa ostatkom mozga [131]. Veliki neuroni unutar ove strukture su prema položaju podeljeni u dve podklase: centralni i granični neuroni, dok su granični neuroni podeljeni na spoljašnje i unutrašnje, u zavisnosti od toga da li se nalaze bliže spoljašnjoj ili unutrašnjoj granici jedra [107]. Uzorci korišćeni u ovoj tezi su sadržali spoljašnje i unutrašnje granične neurone. Spoljašnji granični neuroni

formiraju sloj od jednog reda neurona koji se u obliku izuvijane trake nalazi duž spoljne četvrtine sive mase obe lamine zupčastog jedra [107]. Unutrašnji granični neuroni formiraju sloj od jednog reda neurona koji su na sličan način raspoređeni unutrašnje četvrtine sive mase obe lamine zupčastog jedra. Obe vrste neurona imaju veoma slično telo, broj primarnih dendrita i oblik dendritske krošnje [107]. Funkcija velikih neurona zupčastog jedra je najverovatnije slanje informacija u produženu moždinu, srednji mozak i talamus. Pored vrlo slične morfologije, jedina razlika između spoljašnjih i unutrašnjih graničnih neurona je u tome što je aksonski brežuljak unutrašnjih neurona okrenut ka u beloj masi u unutrašnjosti zupčastog jedra. Spoljašnji granični neuroni primaju ulazne inhibitorne informacije od Purkinjeovih ćelija i ka njima šalju povratne informacije dok istovremeno preko svojih dendrita stupaju u sinaptički kontakt sa malim inhibitorским i velikim ekscitatorskim neuronima [107].

Zbog velike morfološke sličnosti ove dve podvrste neurona, ne dolazi kao iznenađenje činjenica da modifikovan i uobičajen metod brojanja kvadrata nisu pokazali statistički značajne razlike između grupa (tabela 6.10) na datom uzorku. Metod merenja mase takođe ne daje statistički značajne razlike što je moguće posledica sličnog oblika tela i broja primarnih dendrita pa se ovaj metod ne pokazuje kao adekvatan pri razdvajanju datih grupa neurona na ovom uzorku. Parametri lakunarnosti i fraktalne dimenzije brojanja krugova pokazuju statistički značajne razlike kako parametrijskim tako i neparametrijskim testom. Niže vrednosti parametara lakunarnosti i fraktalne dimenzije brojanja krugova za spoljašnje granične neurone ukazuju na male razlike u radijalnoj simetriji i homogenosti, što spoljašnje granične neurone čini neznatno homogenijim u odnosu na unutrašnje neurone. Takođe, male razlike postoje i u krivudavosti dendrita gde se uviđa neznatno veća krivudavost dendrita unutrašnjih graničnih neurona. Ovakvo zapažanje takođe može biti i posledica malog uzorka, pa bi studiju trebalo proširiti na veći uzorak što bi pokazalo da li ove razlike ostaju značajne i u takvim uslovima, i da li metodi brojanja kvadrata i merenja mase na većem uzorku daju bolje rezultate.

Na uzorcima korišćenim u ovoj tezi parametrijska i neparametrijska statistika su dale vrlo slične rezultate. Trebalo bi ipak napomenuti da se u slučaju ovako malih



uzoraka preporučuje korišćenje neparametrijske statistike, jer je teško sa sigurnošću proveriti normalnost raspodele podataka koja je uslov za adekvatno korišćenje Studentovog  $t$  testa.

## **7.4. Monofraktalna i multifraktalna analiza slika histopatoloških preparata**

Jedna od glavnih tema ove teze je pronalaženje optimalnog pristupa primeni fraktalne analize na digitalne slike bioloških struktura. Ispitivanje ovakve analize za njenu primenu na histopatološkim preparatima tumora dojke, u suštini predstavlja pokušaj optimizacije zarad veće prognostičke vrednosti date metode. Korak koji se nameće pri ovakvom zadatku jeste poređenje različitih vrsta fraktalne analize kao i poređenje njihove primene na različitim vrstama slika. U ove svrhe su ispitivane prognostičke vrednosti većeg broja monofraktalnih i multifraktalnih varijabli.

Fraktalna geometrija je razvijena kao alat za kvantitativno opisivanje nepravilnih oblika u prirodi koji se nisu mogli adekvatno opisati Euklidovom geometrijom [6]. Primena ovog novog tipa geometrije na medicinske nauke se pokazala kao sve prihvaćenija kao izabrani metod za analizu histomorfoloških slika [101], [102], [132]. Fraktalna geometrija je takođe s uspehom testirana u analizi mamografa, [96], [133]–[135], ultrazvuka dojke [136], i slika sa magnetne rezonance dojke [137]. Stoga dolazi kao iznenađenje činjenica da su, od ukupno 13 primenjenih parametara fraktalne analize, samo dva monofraktalna parametra na slikama sive skale dala statistički značajan rezultat.

Fraktalna svojstva su na digitalnoj slici prikazana kao mera popunjavanja slike pikselima na različitim razmerama. Za fraktalnu dimenziju se smatra da opisuje morfološku kompleksnost kao posledicu činjenice da su pravi fraktali matematička idealizacija koja sadrži beskonačnu kompleksnost i detalje [39]. Međutim, ispitivane slike su ograničene u veličini i nedostaje im beskonačnost detalja usled gubljenja informacija prikazivanjem slika pikselima, koji predstavljaju najmanji mogući element slike. Kao posledica toga, slike ne mogu ispuniti kriterijume

matematičkih fraktala [56], [138]. U slučaju takvih nematematičkih fraktala, morfološka kompleksnost se procenjuje fraktalnom dimenzijom koja se zasniva na statističkim proračunima stope dodavanja dodatnih strukturnih detalja pri uvećavanju datog objekta, unutar opsega na kojem objekat pokazuje fraktalne osobine [139]. Još jedno ograničenje monofraktalne analize je to što se parametri izračunati na ovaj način odnose na celokupnu sliku, bez pružanja bilo kakvog uvida u varijacije u pojedinačnim regionima slike. Na primeru slika histopatoloških preparata tumora ovakav pristup monofraktalnoj analizi postaje opravdan, jer bi izdvajanje pojedinačnih ćelija tumora unosilo dodatnu grešku usled subjektivnosti. Takođe, proces izdvajanja pojedinačnih ćelija je težak i vremenski zahtevan posao. Sa druge strane, multifraktalna analiza, kao proširena verzija monofraktalne analize, prevazilazi ovo ograničenje pružajući informacije o regijama slike pomoću višestrukih pravila skaliranja [140]. Uzimajući ove činjenice u obzir, iznenađujuće je da multifraktalna analiza nije ispoljila značajno bolje prognostičke performanse od monofraktalne analize u ovoj tezi.

Rezultati dobijeni na binarnim slikama nisu ispoljili statističku značajnost ni za jedan parametar, bilo da se radi o monofraktalnoj ili multifraktalnoj analizi. Razlog za ovakvo opažanje može biti to što postoji još jedno ograničenje pri ovakvoj vrsti fraktalne analize. Naime, standardni box-count metod zahteva binarizaciju slike, što vodi gubitku informacija jer se ne uzima u obzir intenzitet sive skale svakog piksela [141]. Na slikama sive skale su parametri monofraktalne analize (fraktalna dimenzija  $D$  i lakunarnost  $A$ ) pokazali statističku značajnost u prognostičkom smislu dok ni jedan parametar multifraktalne analize, iznenađujuće, nije bio u domenu statističke značajnosti. Monofraktalna analiza slika sive skale je uspešno razdvojila dve prognostičke grupe, tj. dva sloja rizika (sa i bez pojave metastaze u posmatranom vremenskom intervalu) pa, budući da je predviđanje ishoda ovako daleko u budućnost vrlo težak zadatak, ovi rezultati pružaju nadu u uspešnost ovakvog vida analize. Na osnovu dobijenih rezultata se može zaključiti da bi prognostički korisne informacije iz slika histopatoloških uzoraka bilo najbolje predstavljati slikama sive skale, jer se na taj način obezbeđuje najmanji gubitak informacija.

Jedan od mogućih razloga lošeg učinka multifraktalne analize je činjenica da je samom ekstrakcijom pojedinačnih parametara iz multifraktalnih spektara izgubljen značajan deo informacija o multifraktalnim osobinama datih objekata. U narednim studijama bi bilo korisno posmatrati dosta veći broj tačaka na multifraktalnom spektru ili čak celokupne multifraktalne spektre i videti da li njihov oblik i relativni položaj imaju veze sa posmatranim ishodom. Takođe, moguće je i da je ovakav rezultat ograničen na ovaj uzorak pa bi sličnu analizu trebalo uraditi i na drugačijim uzorcima uz dodavanje drugačijih metoda kao što je metoda teksturalne GLCM analize (GLCM - gray-level co-occurrence matrix). Na taj način bi moglo preciznije da se kaže koja metoda daje najbolje rezultate a takođe i unapredi prognostički značaj ovakvog tipa analize histopatoloških uzoraka. Optimizacija fraktalne analize fokusirane na poboljšanje prognostičke tačnosti bi u budućim studijama trebalo da bude urađena kroz procenu različitih analitičkih uslova, uključujući varijacije u formatu slike, obradi slike, rezoluciji, uvećanju pri dobijanju slika kao i samim algoritmima fraktalne analize.

Prednosti ovakve vrste analize se ogledaju u ranoj prognozi rizika od pojave metastaza kod inflamatornog tumora dojke putem analize slike dobijene iz prve dijagnostičke biopsije tkiva tumora, dobijene pre primene hemoterapije. Rana prognoza je važna za procenu terapijskog režima inflamatornog tumora dojke, jer glavni prognostički indikator odgovora na hemoterapiju dolazi prilično kasno, nakon završetka hemoterapije [142], [143]. Još jedna prednost je mogućnost analize celokupne teksture slike histoloških preparata tumora, bez ograničenja na bilo koje predefinisane morfološke karakteristike kao što je to slučaj u tradicionalnoj patološkoj analizi [144]–[146]. Tip studije opisan u ovoj tezi ima za cilj obuhvatanje celokupnih histomorfoloških informacija iz uzorka, uključujući ne samo strukture formirane od strane malignih epitelnih ćelija nego i nemalignih stromalnih ćelija. Ovo je od velikog značaja usled činjenice da strukture formirane od strane malignih i normalnih ćelija ne mogu biti analizirane drugim metodama. Na osnovu ovakvog nediskriminišućeg pristupa u vezi sa malignim i normalnim ćelijama, rezultat dobijen monofraktalnom analizom sive skale podržava prethodne indikacije da normalne ćelije i/ili nepoznate strukturne zavisnosti između tumora i normalnih ćelija pružaju važne teksturalne informacije sa

prognostičkim značajem [146]. Analiza uzoraka bojenih hematoksilinom i eozinom takođe pruža prednost i u ceni usled činjenice da se takvi histološki uzorci pripremaju u rutinskoj kliničkoj praksi nakon operacije vađenja primarnog tumora za standardnu patološku analizu. Ovi uzorci su obojeni standardnom jeftinom hematoksilin-eozinskom bojom, bez potrebe za neuporedivo skupljim imunohistohemijskim bojenjem i dodatnim troškovima za hemikalije.

Ova studija je imala nekoliko ograničenja koja bi trebalo pomenuti. Korišćeno uvećanje od 400x je vrlo visoko i na taj način je obuhvatalo samo mali deo celokupne površine tkiva. Niže uvećanje bi moglo da bude testirano u budućnosti jer bi na taj način slika sadržala dodatne strukture višeg nivoa koje mogu sadržati dragocene prognostičke informacije koje nije moguće videti pod velikim uvećanjem.

Analiza slike bi, u teoriji, mogla da pruži objektivan metod za predviđanje prognoze pacijenta direktno iz podataka sa slike. Međutim, trenutni način na koji je rađena analiza u tezi nije u potpunosti objektivan, jer je patolog subjektivno morao da uzorkuje najreprezentativnije delove tkiva. Iako je ova studija bila međusobno poređenje parametara na istom setu slika, bila je ograničena samo na jednu grupu pacijenata sa tumorom dojke. Buduće studije bi, dakle, trebalo da prošire poređenje na dodatne nezavisne grupe pacijenata.

## 8. Zaključak

Na osnovu postavljenih hipoteza i rezultata kvalitativne i kvantitativne analize korišćenih uzoraka neurona čoveka i histopatoloških uzoraka tumora dojke, izvedeni su sledeći zaključci:

- Prilikom upoređivanja binarnih fraktalnih dimenzija različitih objekata metodom brojanja kvadrata potrebno je da sve slike budu u istoj rezoluciji.
- Rotacijom digitalne slike objekta i određivanjem srednje vrednosti binarnih fraktalnih dimenzija metodom brojanja kvadrata na četiri ključna ugla dobija se tačnija vrednost fraktalne dimenzije objekta.
- Odstranjivanjem tela neurona pri skeletonizaciji slike se izbegava uticaj tela na skeletonizovane box-count dimenzije čime se dobija tačnija vrednost fraktalne dimenzije krivudavosti i složenosti dendrita.
- Modifikovanje metode brojanja krugova daje precizniju informaciju o krivudavosti dendrita bez informacija o razgranatosti dendritske krošnje.
- Modifikovana metoda brojanja kvadrata, kao i uobičajena metoda, nije pokazala statistički značajne razlike između unutrašnjih i spoljašnjih neurona zupčastog jedra kao ni između neurona nukleusa kaudatusa i putamena čoveka.
- Kvantitativna analiza neurona zupčastog jedra pokazuje statistički značajne razlike između unutrašnjih i spoljašnjih neurona pomoću dva parametra: lakunarnosti i fraktalne dimenzije brojanja krugova. To upućuje na zaključak da se topološke grupe graničnih neurona zupčastog jedra razlikuju po svojoj homogenosti i, primarno, po krivudavosti dendrita.

- Kvantitativnom analizom neurona strijatuma nisu utvrđene statistički značajne razlike između neurona nukleusa kaudatusa i neurona putamena.
- Modifikacijom metode merenja mase se dovodi do jednoznačnog određivanja fraktalne dimenzije mase neurona za razliku od postojeće kumulativne metode merenja mase.
- Binarizacijom slika histopatoloških preparata tumora dojke se gubi značajan deo prognostičkih informacija. Na ovakvom tipu slika ni jedan od parametara monofraktalne i multifraktalne analize nije pokazao statistički značajan prognostički rezultat.
- Prognostičku analizu slika histopatoloških uzoraka bi trebalo raditi na slikama sive skale a ne na binarnim slikama, jer se na taj način obezbeđuje najmanji gubitak informacija.
- Multifraktalna analiza slika histoloških preparata tumora dojke nije pružila statistički značajne prognostičke rezultate ni na binarnim slikama ni na slikama sive skale.
- Monofraktalna analiza celokupnih slika sive skale histopatoloških preparata tumora dojke se pokazala kao dobar prognostički pokazatelj pomoću parametara fraktalne dimenzije i lakunarnosti. Analiza celokupnih slika odstranjuje subjektivne greške koje mogu nastati izdvajanjem pojedinačnih objekata sa slike i znatno olakšava postupak određivanja parametara.

## 9. Literatura

- [1] J. Gleick, "Chaos, Making a New Science," *American Journal of Physics*, vol. 56, no. 11. p. 1053, 1988.
- [2] B. J. West and W. Deering, "Fractal physiology for physicists: Lévy statistics," *Physics Reports*, vol. 246, no. 1–2. pp. 1–100, 1994.
- [3] N. T. Milošević, "Fraktalna analiza morfologije dendritske razgranatosti neurona zadnjih rogova kičmene moždine," Univerzitet u Novom Sadu, 2005.
- [4] L. F. Richardson, "The problem of contiguity: An appendix to Statistic of Deadly Quarrels," *Gen. Syst. Yearb. Soc. Adv. Gen. Syst. Theory*, vol. 6, pp. 139–187, 1961.
- [5] B. B. Mandelbrot, "How Long Is the Coast of Britain? Statistical Self-Similarity and Fractional Dimension," *Science (80-. )*, vol. 156, no. 3775, pp. 636–638, 1967.
- [6] B. B. Mandelbrot, *The Fractal Geometry of Nature*, vol. 51, no. 3. 1983.
- [7] J. B. Bassingthwaighe, L. S. Liebovitch, and B. J. West, *Fractal Physiology*, 1st ed. New York: Springer-Verlag New York, 1994.
- [8] D. Ristanović, V. Nedeljkov, B. D. Stefanović, N. T. Milošević, M. Grgurević, and V. Štulić, "Fractal and nonfractal analysis of cell images: Comparison and application to neuronal dendritic arborization," *Biol. Cybern.*, vol. 87, no. 4, pp. 278–288, 2002.
- [9] J. Panico and P. Sterling, "Retinal neurons and vessels are not fractal but space-filling," *J. Comp. Neurol.*, vol. 361, no. 3, pp. 479–490, 1995.
- [10] E. Fernández and H. F. Jelinek, "Use of fractal theory in neuroscience: methods, advantages, and potential problems.," *Methods*, vol. 24, no. 4, pp. 309–21, 2001.
- [11] K. Falconer, *Fractal Geometry: Mathematical Foundations and Applications*, vol. 46, no. 3. 2003.
- [12] F. Hausdorff, "Dimension und äußeres Maß," *Math. Ann.*, vol. 79, no. 1–2, pp. 157–179, Mar. 1918.
- [13] A. S. Besicovitch and H. D. Ursell, "Sets of Fractional Dimensions (V): on

- Dimensional Numbers of Some Continuous Curves," *J. London Math. Soc.*, vol. s1-12, no. 1, pp. 18–25, 1937.
- [14] J. Feder, *Fractals*, 1st ed. Springer US, 1998.
- [15] D. M. Y. Sommerville, *The Elements of Non-Euclidean Geometry*. Dover Publications, New York, 1958.
- [16] T. G. Smith, G. D. Lange, and W. B. Marks, "Fractal methods and results in cellular morphology - Dimensions, lacunarity and multifractals," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 69, no. 2. pp. 123–136, 1996.
- [17] D. Ristanović, B. D. Stefanovic, N. T. Milošević, M. Grgurević, and J. B. Stanković, "Mathematical modeling and computational analysis of neuronal cell images: Application to dendritic arborization of Golgi-impregnated neurons in dorsal horns of the rat spinal cord," *Neurocomputing*, vol. 69, no. 4–6, pp. 403–423, 2006.
- [18] D. Hilbert and P. Bernays, *Grundlagen der Geometrie*. Teubner, Stuttgart, 1956.
- [19] T. G. Smith, W. B. Marks, G. D. Lange, W. H. Sheriff, and E. A. Neale, "A fractal analysis of cell images," *J. Neurosci. Methods*, vol. 27, no. 2, pp. 173–180, 1989.
- [20] H. F. Jelinek and D. Cornforth, "Fractal analysis in clinical screening and investigation," in *Classification and Application of Fractals: New Research*, Nova Science Publishers, Inc., 2012, pp. 277–301.
- [21] N. T. Milošević, B. Krstonošić, G. N. Elston, and N. Rajković, "Box-count analysis of two dimensional images: methodology, analysis and classification," in *Proceedings of 19th International Conference on Control Systems and Computer Science, Vol. 2: Interdisciplinary approaches in fractal analysis IAFA 2013*, 2013, pp. 306–312.
- [22] H. F. Jelinek, C. L. Jones, M. D. Warfel, C. Lucas, C. Depardieu, and G. Aurel, "Understanding fractal analysis? The case of fractal linguistics," in *Complexus*, 2006, vol. 3, no. 1–3, pp. 66–73.
- [23] A. L. Karperien, H. F. Jelinek, and N. T. Milošević, "Lacunarity Analysis and Classification of Microglia in Neuroscience," *Esmtb*, no. June, 2011.
- [24] A. B. Chhabra, C. Meneveau, R. V. Jensen, and K. R. Sreenivasan, "Direct



- determination of the  $f()$  singularity spectrum and its application to fully developed turbulence,” *Phys. Rev. A*, vol. 40, no. 9, pp. 5284–5294, 1989.
- [25] D. Sornette, *Critical Phenomena in Natural Sciences*, 2nd ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006.
- [26] A. B. Chhabra, C. Meneveau, R. V. Jensen, and K. R. Sreenivasan, “Direct determination of the  $f_\alpha$  singularity spectrum,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 62, no. 9, pp. 5284–5294, 1989.
- [27] A. L. Karperien, H. F. Jelinek, and N. T. Milošević, “Multifractals: a review with an application in neuroscience,” in *CSCS18-18th International Conference on Control Systems and Computer Science: Fifth Symposium on Interdisciplinary Approaches in Fractal Analysis IAFA*, 2011, pp. 888–893.
- [28] F. Caserta *et al.*, “Determination of fractal dimension of physiologically characterized neurons in two and three dimensions,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 56, no. 2, pp. 133–144, 1995.
- [29] J. D. Murray, “Use and abuse of fractal theory in neuroscience,” *J. Comp. Neurol.*, vol. 361, no. 3, pp. 369–371, 1995.
- [30] H. F. Jelinek and E. Fernández, “Neurons and fractals: How reliable and useful are calculations of offractal dimensions?,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 81, no. 1–2, pp. 9–18, 1998.
- [31] D. A. Cameron, H. Vafai, and J. A. White, “Analysis of dendritic arbors of native and regenerated ganglion cells in the goldfish retina,” *Vis. Neurosci.*, vol. 16, no. 2, pp. 253–261, 1999.
- [32] H.-O. Peitgen and P. H. Richter, *The Beauty of Fractals*, 1st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1986.
- [33] L. A. Smith, *Chaos: A Very Short Introduction*. 2007.
- [34] V. J. Martinez and B. J. T. Jones, “Why the universe is not a fractal,” *Mon. Not. R. Astron. Soc.*, vol. 242, pp. 517–521, 1990.
- [35] B. B. Mandelbrot, *Fractals and Chaos*. Springer New York, 2004.
- [36] B. B. Mandelbrot, *Fractals: Form, Chance, and Dimension*. Freeman. San Francisco, 1977.
- [37] K. Morigiwa, M. Tauchi, and Y. Fukuda, “Fractal analysis of ganglion cell dendritic branching patterns of the rat and cat retinae,” *Neurosci. Res. Suppl.*,

- vol. 10, pp. S131--S139, 1989.
- [38] H.-O. Peitgen, H. Jürgens, and D. Saupe, *Fractals for the Classroom, Part One Introduction to Fractals and Chaos*, 1st ed. Springer-Verlag New York, 1992.
- [39] K. Rajković, G. Bačić, D. Ristanović, and N. T. Milošević, "Mathematical model of neuronal morphology: Prenatal development of the human dentate nucleus," *Biomed Res. Int.*, vol. 2014, 2014.
- [40] M. Fernández-Martínez and M. A. Sánchez-Granero, "Fractal dimension for fractal structures: A Hausdorff approach," *Topol. Appl.*, vol. 159, no. 7, pp. 1825–1837, 2012.
- [41] M. Fernández-Martínez and M. A. Sánchez-Granero, "Fractal dimension for fractal structures," *Topol. Appl.*, vol. 163, pp. 93–111, 2014.
- [42] E. A. Neale, L. M. Bowers, and T. G. Smith, "Early dendrite development in spinal cord cell cultures: A quantitative study," *J. Neurosci. Res.*, vol. 34, no. 1, pp. 54–66, 1993.
- [43] W. L. Lee and K. S. Hsieh, "A robust algorithm for the fractal dimension of images and its applications to the classification of natural images and ultrasonic liver images," *Signal Processing*, vol. 90, no. 6, pp. 1894–1904, 2010.
- [44] H. F. Jelinek, D. J. Maddalena, and I. Spence, "Application of artificial neural networks to cat retinal ganglion cell categorization," in *Proc. 5th Australian Conference on Neural Networks*, 1994, pp. 177–180.
- [45] E. Fernández, J. A. Bolea, G. Ortega, and E. Louis, "Are neurons multifractals?," *J. Neurosci. Methods*, vol. 89, no. 2, pp. 151–157, 1999.
- [46] G. Biella, G. Salvadori, and M. L. Sotgiu, "Multifractal analysis of wide dynamic range neuron discharge profiles in normal rats and in rats with sciatic nerve constriction.," *Somatosens. Mot. Res.*, vol. 16, no. 2, pp. 89–102, 1999.
- [47] J. C. Russ, *Practical Stereology*. Springer US, 1986.
- [48] R. Marcondes Cesar Jr and L. Da Fontoura Costa, "Neural cell classification by Wavelets and multiscale curvature," *Biol. Cybern.*, vol. 79, no. 4, pp. 347–360, 1998.
- [49] L. da F. Costa, A. G. Campos, and E. T. M. Manoel, "An integrated approach to

- shape analysis: results and perspectives,” in *International conference on quality control by artificial vision*, 2001, vol. 8, pp. 23–34.
- [50] D. Chappard, I. Degasne, G. Huré, E. Legrand, M. Audran, and M. F. Baslé, “Image analysis measurements of roughness by texture and fractal analysis correlate with contact profilometry,” *Biomaterials*, vol. 24, no. 8, pp. 1399–1407, 2003.
- [51] S. N. Rasband, *Chaotic dynamics of nonlinear systems*. Wiley, 1990.
- [52] Y. Jin, Y. Wu, H. Li, M. Zhao, and J. Pan, “Definition of fractal topography to essential understanding of scale-invariance,” *Sci. Rep.*, vol. 7, p. 46672, 2017.
- [53] M. Fernández-Martínez and M. A. Sánchez-Granero, “A new fractal dimension for curves based on fractal structures,” *Topol. Appl.*, vol. 203, pp. 108–124, 2016.
- [54] M. J. Ostwald, J. Vaughan, and C. Tucker, “Characteristic Visual Complexity: Fractal Dimensions in the Architecture of Frank Lloyd Wright and Le Corbusier,” in *Architecture and Mathematics from Antiquity to the Future: Volume II: The 1500s to the Future*, Cham: Springer International Publishing, 2015, pp. 339–354.
- [55] M. F. Barnsley, *Fractals Everywhere*. Academic Press, 1988.
- [56] E. R. Weibel, “Fractal geometry: a design principle for living organisms,” *Am. J. Physiol.*, vol. 261, no. 6 Pt 1, pp. L361-9, 1991.
- [57] A. Di Ieva, F. J. Esteban, F. Grizzi, W. Klonowski, and M. Martín-Landrove, “Fractals in the Neurosciences, Part II,” *Neurosci.*, vol. 21, no. 1, pp. 30–43, 2015.
- [58] A. Di Ieva, “The Fractal Geometry of the Brain,” *Springer*, p. 585 P., 2016.
- [59] N. T. Milošević, N. Rajković, H. F. Jelinek, and D. Ristanović, “Richardson’s Method of Segment Counting versus Box-Counting,” in *2013 19th International Conference on Control Systems and Computer Science*, 2013, pp. 299–305.
- [60] D. Cornforth, H. F. Jelinek, and L. Peichl, “Fractop: A Tool for Automated Biological Image Classification,” in *The sixth Australia-Japan Joint Workshop on Intelligent and Evolutionary Systems*, N. Namatame, Ed. Australia: University of New South Wales, 2002, pp. 1–8.

- [61] I. Zaletel, D. Ristanović, B. D. Stefanović, and N. Puškaš, “Modified Richardson’s method versus the box-counting method in neuroscience,” *J. Neurosci. Methods*, vol. 242, pp. 93–96, 2015.
- [62] A. S. Besicovitch, “On the fundamental geometrical properties of linearly measurable plane sets of points (II),” *Math. Ann.*, vol. 115, no. 1, pp. 296–329, Dec. 1938.
- [63] A. N. Kolmogorov, “A new metric invariant of transient dynamical systems and automorphisms in Lebesgue spaces,” in *Dokl. Akad. Nauk SSSR (NS)*, 1958, vol. 119, no. 861–864, p. 2.
- [64] A. N. Kolmogorov, “Entropy per unit time as a metric invariant of automorphisms,” in *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1959, vol. 124, no. 4, pp. 754–755.
- [65] A. L. Karperien, “FracLac for ImageJ.” Charles Sturt University, 2013.
- [66] C. A. Schneider, W. S. Rasband, and K. W. Eliceiri, “NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis,” *Nat Meth*, vol. 9, no. 7, pp. 671–675, Jul. 2012.
- [67] A. G. Flook, “The use of dilation logic on the quantimet to achieve fractal dimension characterisation of textured and structured profiles,” *Powder Technol.*, vol. 21, no. 2, pp. 295–298, 1978.
- [68] A. G. Flook, “The use of dilation logic on the quantimet to achieve fractal dimension characterisation of textured and structured profiles,” *Powder Technol.*, vol. 21, no. 2, pp. 295–298, 1978.
- [69] Y. Gefen, Y. Meir, B. B. Mandelbrot, and A. Aharony, “Geometric implementation of hypercubic lattices with noninteger dimensionality by use of low lacunarity fractal lattices,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 50, no. 3, pp. 145–148, 1983.
- [70] C. Allain and M. Cloitre, “Characterizing the lacunarity of random and deterministic fractal sets,” *Phys. Rev. A*, vol. 44, no. 6, pp. 3552–3558, 1991.
- [71] R. E. Plotnick, R. H. Gardner, W. W. Hargrove, K. Prestegard, and M. Perlmutter, “Lacunarity analysis: A general technique for the analysis of spatial patterns,” *Phys. Rev. E*, vol. 53, no. 5, pp. 5461–5468, 1996.
- [72] D. Ristanović, B. D. Stefanović, and N. Puskas, “Fractal analysis of dendrites morphology using modified Richardson’s and box counting method,” in

- Theoretical biology forum*, 2013, vol. 106, no. 1–2, pp. 157–168.
- [73] I. Reljin, B. Reljin, I. Pavlovic, and I. Rakocevic, “Multifractal analysis of gray-scale images,” *2000 10th Mediterr. Electrotech. Conf. Inf. Technol. Electrotechnol. Mediterr. Countries. Proceedings. MeleCon 2000 (Cat. No.00CH37099)*, vol. 2, pp. 490–493, 2000.
- [74] B. B. Mandelbrot, “Intermittent turbulence in self-similar cascades: divergence of high moments and dimension of the carrier,” *J. Fluid Mech.*, vol. 62, no. 2, pp. 331–358, 1974.
- [75] R. Benzi, G. Paladin, G. Parisi, and A. Vulpiani, “On the multifractal nature of fully developed turbulence and chaotic systems,” *J. Phys. A. Math. Gen.*, vol. 17, no. 18, pp. 3521–3531, 1984.
- [76] B. B. Mandelbrot, “Negative fractal dimensions and multifractals,” *Phys. A Stat. Mech. its Appl.*, vol. 163, no. 1, pp. 306–315, 1990.
- [77] V. Climenhaga, “The thermodynamic approach to multifractal analysis,” *Ergod. Theory Dyn. Syst.*, vol. 34, no. 5, pp. 1409–1450, 2014.
- [78] R. H. Riedi, “Introduction to Multifractals.” Technical Report, ECE Dept., Rice University, Unpublished material, 1998.
- [79] D. Harte, *Multifractals: Theory and Applications*. Chapman and Hall/CRC, 2001.
- [80] J. Lévy Véhel, “Introduction to the multifractal analysis of images,” in *Fractal Image Encoding and Analysis*, vol. 159, 1998, pp. 299–341.
- [81] M. Abadi and E. Grandchamp, “Legendre Spectrum for texture classification,” in *International Conference on Signal Processing Proceedings, ICSP*, 2007, vol. 2.
- [82] A. Rényi, “On the dimension and entropy of probability distributions,” *Acta Math. Acad. Sci. Hungarica*, vol. 10, no. 1–2, pp. 193–215, 1959.
- [83] H. G. E. Hentschel and I. Procaccia, “The infinite number of generalized dimensions of fractals and strange attractors,” *Phys. D Nonlinear Phenom.*, vol. 8, no. 3, pp. 435–444, 1983.
- [84] T. Tél, Á. Fülöp, and T. Vicsek, “Determination of fractal dimensions for geometrical multifractals,” *Phys. A Stat. Mech. its Appl.*, vol. 159, no. 2, pp. 155–166, 1989.

- [85] A. Block, W. Von Bloh, and H. J. Schellnhuber, "Efficient box-counting determination of generalized fractal dimensions," *Phys. Rev. A*, vol. 42, no. 4, pp. 1869–1874, 1990.
- [86] T. Vicsek, *Fractal growth phenomena*, 2nd ed. World Scientific Publishing Company Incorporated, 1992.
- [87] F. Jestczemski and M. Sernetz, "Multifractal approach to inhomogeneous fractals," *Phys. A Stat. Mech. its Appl.*, vol. 223, no. 3, pp. 275–282, 1996.
- [88] T. C. Halsey, M. H. Jensen, L. P. Kadanoff, I. Procaccia, and B. I. Shraiman, "Fractal measures and their singularities: The characterization of strange sets," *Phys. Rev. A*, vol. 33, no. 2, pp. 1141–1151, Feb. 1986.
- [89] P. Stanczyk and P. Sharpe, "Classification of Natural Texture Images from Shape Analysis of the Legendre Multifractal Spectrum," in *Fractals: Theory and Applications in Engineering*, M. Dekking, J. L. Véhel, E. Lutton, and C. Tricot, Eds. London: Springer London, 1999, pp. 67–79.
- [90] Q. Cheng, "Multifractal Modeling and Lacunarity Analysis," *Math. Geol.*, vol. 29, no. 7, pp. 919–932, 1997.
- [91] J. W. Baish and R. K. Jain, "Fractals and cancer," *Cancer Res.*, vol. 60, no. 14, pp. 3683–3688, 2000.
- [92] J. M. Dunn *et al.*, "Comparison of nuclear texture analysis and image cytometric DNA analysis for the assessment of dysplasia in Barrett's oesophagus," *Br. J. Cancer*, vol. 105, no. 8, pp. 1218–1223, 2011.
- [93] A. Laurinavicius *et al.*, "Digital image analysis in pathology: Benefits and obligation," *Anal. Cell. Pathol.*, vol. 35, no. 2, pp. 75–78, 2012.
- [94] H. K. Angell, N. Gray, C. Womack, D. I. Pritchard, R. W. Wilkinson, and M. Cumberbatch, "Digital pattern recognition-based image analysis quantifies immune infiltrates in distinct tissue regions of colorectal cancer and identifies a metastatic phenotype," *Br. J. Cancer*, vol. 109, no. 6, pp. 1618–24, 2013.
- [95] A. Laurinavicius, B. Plancoulaine, P. Herlin, and A. Laurinaviciene, "Comprehensive Immunohistochemistry: Digital, Analytical and Integrated," *Pathobiology*, vol. 83, no. 2–3, pp. 156–163, 2016.
- [96] A. Mohd. Khuzi, R. Besar, W. M. D. Wan Zaki, and N. N. Ahmad, "Identification

- of masses in digital mammogram using gray level co-occurrence matrices," *Biomed. Imaging Interv. J.*, vol. 5, no. 3, 2009.
- [97] R. M. Rangayyan and T. M. Nguyen, "Fractal Analysis of Contours of Breast Masses in Mammograms," *Journal of Digital Imaging*, vol. 20, no. 3. New York, pp. 223–237, Sep-2007.
- [98] D.-R. Chen *et al.*, "Classification of breast ultrasound images using fractal feature.," *Clin. Imaging*, vol. 29, no. 4, pp. 235–45, 2005.
- [99] D. Kolarević, Z. Tomasevic, R. Dzodic, K. Kanjer, D. N. Vukosavljevic, and M. Radulovic, "Early prognosis of metastasis risk in inflammatory breast cancer by texture analysis of tumour microscopic images," *Biomed. Microdevices*, vol. 17, no. 5, p. 92, 2015.
- [100] M. Tambasco and A. M. Magliocco, "Relationship between tumor grade and computed architectural complexity in breast cancer specimens," *Hum. Pathol.*, vol. 39, no. 5, pp. 740–746, 2008.
- [101] M. Tambasco, M. Eliasziw, and A. M. Magliocco, "Morphologic complexity of epithelial architecture for predicting invasive breast cancer survival.," *J. Transl. Med.*, vol. 8, no. 1, p. 140, 2010.
- [102] J. Pribic *et al.*, "Fractal dimension and lacunarity of tumor microscopic images as prognostic indicators of clinical outcome in early breast cancer.," *Biomark. Med.*, vol. 9, no. 12, pp. 1277–1279, 2015.
- [103] H. B. M. Uylings, A. Ruiz-Marcos, and J. van Pelt, "The metric analysis of three-dimensional dendritic tree patterns: a methodological review," *J. Neurosci. Methods*, vol. 18, no. 1–2, pp. 127–151, 1986.
- [104] D. A. Sholl, "Dendritic organization in the neurons of the visual and motor cortices of the cat," *Journal of Anatomy*, vol. 87, no. Pt 4. p. 387–406.1, Oct-1953.
- [105] A. Di Ieva, F. Grizzi, H. F. Jelinek, A. J. Pellionisz, and G. A. Losa, "Fractals in the Neurosciences, Part I: General Principles and Basic Neurosciences," *Neurosci.*, vol. 20, no. 4, pp. 403–417, 2014.
- [106] F. Bernard, J. L. Bossu, and S. Gaillard, "Identification of living oligodendrocyte developmental stages by fractal analysis of cell morphology," *J. Neurosci. Res.*, vol. 65, no. 5, pp. 439–445, 2001.

- [107] D. L. Marić, "Kvantitativna i kvalitativna analiza neurona zupčastog jedra kod čoveka," Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 2010.
- [108] B. Krstonošić, "Morfološka analiza neurona dvodimenzionalne projekcije neostrijatuma kod čoveka," Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 2013.
- [109] N. T. Milošević, "The Morphology of the Brain Neurons: Box-Counting Method in Quantitative Analysis of 2D Image," in *The Fractal Geometry of the Brain*, A. Di Ieva, Ed. New York, NY: Springer New York, 2016, pp. 109–126.
- [110] N. T. Milošević, D. Ristanović, R. Gudović, K. Rajković, and D. L. Marić, "Application of fractal analysis to neuronal dendritic arborisation patterns of the monkey dentate nucleus," *Neurosci. Lett.*, vol. 425, no. 1, pp. 23–27, 2007.
- [111] N. Puškaš, I. Zaletel, B. D. Stefanović, and D. Ristanović, "Fractal dimension of apical dendritic arborization differs in the superficial and the deep pyramidal neurons of the rat cerebral neocortex," *Neurosci. Lett.*, vol. 589, pp. 88–91, 2015.
- [112] G. Mayer-Kress, "Introductory Remarks," in *Dimensions and Entropies in Chaotic Systems*, 1st ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1985, p. 257.
- [113] P. Waliszewski and J. Konarski, "Neuronal differentiation and synapse formation occur in space and time with fractal dimension," *Synapse*, vol. 43, no. 4, pp. 252–258, 2002.
- [114] M. Fernández-Martínez and M. A. Sánchez-Granero, "Fractal dimension for fractal structures: A Hausdorff approach revisited," *J. Math. Anal. Appl.*, vol. 409, no. 1, pp. 321–330, 2014.
- [115] D. Ristanović, B. D. Stefanović, and N. Puškaš, "Fractal analysis of dendrites morphology using modified Richardson's and box counting method," in *Theoretical biology forum*, 2013, vol. 106, no. 1–2, pp. 157–168.
- [116] B. Krstonošić, N. T. Milošević, R. Gudović, D. L. Marić, and D. Ristanović, "Neuronal images of the putamen in the adult human neostriatum: A revised classification supported by a qualitative and quantitative analysis," *Anat. Sci. Int.*, vol. 87, no. 3, pp. 115–125, 2012.
- [117] N. Rajković, D. Kolarević, K. Kanjer, N. T. Milošević, D. Nikolić-Vukosavljević, and M. Radulovic, "Comparison of Monofractal, Multifractal and gray level



- Co-occurrence matrix algorithms in analysis of Breast tumor microscopic images for prognosis of distant metastasis risk," *Biomed. Microdevices*, vol. 18, no. 5, 2016.
- [118] C. A. Schneider, W. S. Rasband, and K. W. Eliceiri, "NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis," *Nat Meth*, vol. 9, no. 7, pp. 671–675, Jul. 2012.
- [119] N. T. Milošević, D. Ristanović, J. B. Stanković, and V. Nedeljkov, "Morfometrijska analiza neurona marginalnog i želatinoznog sloja kičmene moždine čoveka: klasifikacija prema laminarnoj organizaciji dendrita," *Vojnosanit. Pregl.*, vol. 62, no. 2, pp. 125–131, 2005.
- [120] A. L. Karperien, "FracLac for ImageJ." Charles Sturt University, 2013.
- [121] N. T. Milošević and D. Ristanović, "Fractality of dendritic arborization of spinal cord neurons," *Neurosci. Lett.*, vol. 396, no. 3, pp. 172–176, 2006.
- [122] N. T. Milošević, "Fractal Analysis of Two Dimensional Images: Parameters of the Space-Filling and Shape," in *2015 20th International Conference on Control Systems and Computer Science*, 2015, pp. 539–544.
- [123] D. Ristanović, B. D. Stefanović, and N. Puškaš, "Fractal analysis of dendrite morphology of rotated neuronal pictures: the modified box counting method.," in *Theoretical biology forum*, 2014, vol. 107, no. 1–2, pp. 109–121.
- [124] N. T. Milošević, D. Ristanović, H. F. Jelinek, and K. Rajković, "Quantitative analysis of dendritic morphology of the alpha and delta retinal ganglion cells in the rat: A cell classification study," *J. Theor. Biol.*, vol. 259, no. 1, pp. 142–150, 2009.
- [125] B. Krstonošić, N. T. Milošević, D. L. Marić, and S. S. Babović, "Quantitative analysis of spiny neurons in the adult human caudate nucleus: can it confirm the current qualitative cell classification?," *Acta Neurol. Belg.*, vol. 115, no. 3, pp. 273–280, Sep. 2015.
- [126] A. L. Karperien, "FracLac user's guide," 2012. [Online]. Available: <http://rsb.info.nih.gov/ij/plugins/fraclac/FLHelp/Introduction.htm>.
- [127] B. Efron, "Bootstrap Methods: Another Look at the Jackknife," *Ann. Stat.*, vol. 7, no. 1, pp. 1–26, 1979.
- [128] A. C. Justice, K. E. Covinsky, and J. A. Berlin, "Assessing the generalizability of prognostic information," *Ann. Intern. Med.*, vol. 130, no. 6, pp. 515–524, 1999.

- [129] T. G. Smith Jr and G. D. Lange, "Fractal Studies of Neuronal and Glial Cellular Morphology," in *Fractal Geometry in Biological Systems: An Analytical Approach*, New York: CRC Press, 1995, pp. 173–86.
- [130] M. S. Barbosa, L. Da Fontoura Costa, and E. De Sousa Bernardes, "Neuromorphometric characterization with shape functionals.," *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear Soft Matter Phys.*, vol. 67, no. 6 Pt 1, p. 61910, 2003.
- [131] F. Sultan, S. Hamodeh, and J. S. Baizer, "The human dentate nucleus: a complex shape untangled," *Neuroscience*, vol. 167, no. 4, pp. 965–968, 2010.
- [132] A. Kurakin, "The self-organizing fractal theory as a universal discovery method: the phenomenon of life," *Theor. Biol. Med. Model.*, vol. 8, no. 1, p. 4, 2011.
- [133] B. Sahiner, H.-P. Chan, N. Petrick, M. A. Helvie, and L. M. Hadjiiski, "Improvement of mammographic mass characterization using spiculation measures and morphological features," *Med. Phys.*, vol. 28, no. 7, pp. 1455–1465, 2001.
- [134] S. Banik, R. M. Rangayyan, and J. E. L. Desautels, "Detection of Architectural Distortion in Prior Mammograms," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 30, no. 2, pp. 279–294, Feb. 2011.
- [135] Y. Zheng *et al.*, "Parenchymal texture analysis in digital mammography: A fully automated pipeline for breast cancer risk assessment," *Med. Phys.*, vol. 42, no. 7, pp. 4149–4160, 2015.
- [136] W. Gomez, W. C. A. Pereira, and A. F. C. Infantosi, "Analysis of Co-Occurrence Texture Statistics as a Function of Gray-Level Quantization for Classifying Breast Ultrasound," *IEEE Trans. Med. Imaging*, vol. 31, no. 10, pp. 1889–1899, 2012.
- [137] K. Holli *et al.*, "Characterization of breast cancer types by texture analysis of magnetic resonance images," *Acad Radiol*, vol. 17, no. 2, pp. 135–141, 2010.
- [138] G. Landini, "Fractals in microscopy," *J. Microsc.*, vol. 241, no. 1, pp. 1–8, 2011.
- [139] J. E. Cutting and J. J. Garvin, "Fractal curves and complexity," *Percept. Psychophys.*, vol. 42, no. 4, pp. 365–370, Jul. 1987.
- [140] B. Braverman and M. Tambasco, "Scale-specific multifractal medical image analysis," *Comput. Math. Methods Med.*, vol. 2013, 2013.

- [141] F. Normant and C. Tricot, "Method for evaluating the fractal dimension of curves using convex hulls," *Phys. Rev. A*, vol. 43, no. 12, pp. 6518–6525, 1991.
- [142] N. T. Ueno *et al.*, "Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center," *Cancer Chemother. Pharmacol.*, vol. 40, no. 4, pp. 321–329, Jun. 1997.
- [143] D. Kolarević, Z. Tomasevic, R. Dzodic, D. Gavrilovic, and M. Zegarac, "Clinical and pathological response to induction chemotherapy used as a prognostic factor in inflammatory breast cancer. Single institution experience," *J. BUON*, vol. 17, pp. 21–26, 2012.
- [144] H. J. G. Bloom and W. W. Richardson, "Histological Grading and Prognosis in Breast Cancer: A Study of 1409 Cases of which 359 have been Followed for 15 Years," *British Journal of Cancer*, vol. 11, no. 3, pp. 359–377, Sep-1957.
- [145] C. W. Elston and I. O. Ellis, "Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. C. W. Elston & I. O. Ellis. *Histopathology* 1991; 19; 403–410," *Histopathology*, vol. 41, no. 3a, p. 151, 2002.
- [146] A. H. Beck *et al.*, "Systematic Analysis of Breast Cancer Morphology Uncovers Stromal Features Associated with Survival," *Sci. Transl. Med.*, vol. 3, no. 108, p. 108ra113--108ra113, 2011.

# Biografija autora

Nemanja Rajković rođen je 23.6.1986. godine u Beogradu, gde je završio osnovnu školu „Majka Jugovića“ i srednju elektrotehničku školu „Nikola Tesla“ (smer elektrotehničar radio i video tehnike). Po završetku srednje škole upisuje Fizički Fakultet u Beogradu, smer primenjena fizika i informatika, koji završava 2012. godine sa prosečnom ocenom 8,60.

Po završetku studija 2012. godine upisuje multidisciplinarne doktorske studije Biofizike na Univerzitetu u Beogradu i ujedno započinje naučnu saradnju sa Institutom za Biofiziku Medicinskog Fakulteta u Beogradu. U međuvremenu radi kao profesor fizike u osnovnim i srednjim školama. U februaru 2014. godine zapošljava se na Medicinskom Fakultetu u Beogradu, kao saradnik u zvanju asistenta. Uporedo sa radom na doktorskim studijama Biofizike, na Medicinskom fakultetu učestvuje u nastavi biofizike na srpskom i engleskom jeziku u predmetima Medicinska fiziologija, Medicinska biohemija i Radiologija, kao i u dva izborna predmeta prve i treće godine studija medicine (Humana biomehanika i Merenje u medicini 1).

Nakon završetka studija počinje saradnju sa Instiutom za biofiziku Medicinskog fakulteta, gde se bavi istraživanjima u oblasti fraktalne analize i kompjuterske analize medicinskih slika. Od primanja u radni odnos na Medicinskom fakultetu postaje aktivni član Laboratorije za analizu slike. Od 2015. godine, član je Društva biofizičara Srbije i aktivno učestvuje u radu međunarodnog skupa interdisciplinarnih pristupa u fraktalnoj analizi, u organizaciji Fakulteta za Automatsko Upravljanje i Kompjutere u Bukureštu. Autor je više radova u međunarodnim časopisima i na međunarodnim naučnim skupovima, kao i poglavlja u monografiji i udžbenicima.

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Немања Рајковић

Број индекса 02/12 БФ

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

„Модификација фракталне анализе морфологије дигиталних слика неурона појединих једара мозга човека и хистопатолошких узорака тумора дојке“

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

**Потпис аутора**

У Београду, 17.5.2018.

---

## Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Немања Рајковић

Број индекса 02/12 БФ

Студијски програм Биофизика

Наслов рада „Модификација фракталне анализе морфологије дигиталних слика  
неурона појединих једара мозга човека и хистопатолошких узорака тумора дојке“

Ментор проф. др Небојша Милошевић, др Марко Радуловић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, 17.5.2018.

---

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

„Модификација фракталне анализе морфологије дигиталних слика неурона појединих једара мозга човека и хистопатолошких узорака тумора дојке“

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

**Потпис аутора**

У Београду, 17.5.2018.

---

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.