

Estimation of variability of retinal vessel network caused by pathology

Ocena zmienności sieci naczyń siatkówki w związku z patologią

Iwona Liberek¹, Sławomir Chaberek², Stanisława Kwiecień³, Jerzy Szaflik³,
Kazimierz Ostrowski⁴

¹Warsaw Eye Bank, Warsaw, Poland (Bank Tkanek Oka w Warszawie)

²Independent Clinical Hospital, Otwock, Poland (Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny w Otwocku)

³Ophthalmology Clinic, Second Medical Faculty, University School of Medicine, Warsaw, Poland
(Klinika Okulistyczna Drugiego Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie)

⁴Department of Histology, Centre of Biostructure, University School of Medicine, Warsaw, Poland
(Zakład Histologii Akademii Medycznej w Warszawie)

Abstract

Background. The present study shows the plasticity of retinal vessel networks connected with pathology. It seems that even in adults, retinal vessel networks can change their shape and arborisation under the influence of angiogenic factors connected with pathological processes.

Material and methods. Fractal analysis of photographs of vascular networks revealed significant differences between controls and diabetic retinopathy, hypertensive retinopathy and AMD (age related macular degeneration). The results are based on the analysis and calculations of fractal dimensions of 173 pathological and control photographs of retinal vessels. The following patients were included in the study: 38 diabetic retinopathy, 31 hypertensive retinopathy, 32 open-angle glaucoma, 39 AMD patients and 33 controls. The fractal dimension is the mathematical parameter describing the complexity of the analysed network. The obtained images of retinal vessel networks were digitised, normalised and processed mathematically. The box counting method was used for calculation of fractal dimensions.

Conclusions. This analysis allows not only for description of the plasticity and complexity of retinal network as the effect of pathological conditions but also contains the potential to use this kind of analysis for diagnostic purposes.

Key words: fractal dimensions, retinal vessel network, plasticity of retinal angiogenesis

Streszczenie

Wstęp. W niniejszej pracy omówiono zagadnienie zmienności, czyli plastyczności sieci naczyń krwionośnych siatkówki, związane ze stanami patologicznymi. Wydaje się, że nawet wykształcona w rozwoju osobniczym sieć naczyń siatkówki może ulec zmianom kształtu, a zwłaszcza stopnia rozgałęzienia, zapewne pod wpływem czynników angiogennych wytwarzanych w przebiegu procesów patologicznych.

Materiał i metody. Analiza fraktalna fotografii dna oka pozwoliła na wykazanie znamienych różnic pomiędzy grupą kontrolną a chorymi na retinopatię cukrzycową, retinopatię nadciśnieniową oraz zmiany degeneracyjne plamki żółtej związane z wiekiem (AMD). Wyniki i analizę statystyczną oparto na obliczeniu wymiarów fraktalnych 173 fotografii dna oka pacjentów oraz osób z grupy kontrolnej. Przebadano 38 pacjentów z retinopatią cukrzycową, 31 osób z retinopatią nadciśnieniową, 32 chorych z jaskrą otwartego kąta, 39 pacjentów z AMD oraz 33 osoby z grupy kontrolnej. Wymiar fraktalny jest matematycznym parametrem opisującym stopień skomplikowania analizowanej sieci. Fotografie dna oka przetworzono cyfrowo, znormali-

Address for correspondence (Adres do korespondencji):

Prof. Kazimierz Ostrowski, Zakład Histologii i Embriologii AM
ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa, Polska
Tel./faks: (+48 22) 629 52 82
e-mail: kostrows@ib.amwaw.edu.pl

zowano i opracowano matematycznie. Zastosowano box counting method w celu obliczenia wymiarów fraktalnych.

Wnioski. Taka analiza pozwala nie tylko na ocenę plastyczności i zmienności oraz stopnia skomplikowania sieci naczyniowej związanej ze stanami patologicznymi, ale umożliwia zastosowanie tej metody w diagnostyce okulistycznej.

Słowa kluczowe: wymiar fraktalny, sieć naczyniowa siatkówki, plastyczność układu naczyniowego siatkówki przy patologjach

Introduction

Contemporary studies in the field of biology and medicine use fractal analysis for the exact characterisation of the complexity of analysed structures, which are improperly and imprecisely described by standard mathematical methods.

The commonly used methods for analysis of the vascular networks of the retina are based on routine ophthalmoscopy in direct or indirect version and, when needed, on arterioscopy after injection of fluorescent dyes. These methods are qualitative, descriptive and subjective, based on the experience of the clinical specialists. The advantage of fractal analysis depends on the fact that one can evaluate the retinal vessels network quantitatively by a single parameter called the fractal dimension (FD).

The standard quantitative methods based on classical Euclidean geometry used in histomorphometry allow for quantification of rather simple and not very informative parameters of studied structures. Nowadays, they are supplemented by quantitative fractal analysis [1–4]. Fractal geometry is now largely accepted as more valid for quantifying complex structures. This opinion was expressed already in 1990 by Mainster [5], who studied the fractal properties of retinal vessels. The applicability of fractal analysis has been proven in literature [5–12].

It seemed logical to try to describe, in an objective way, the changes in the shape and complexity of retinal vessel networks observed by clinicians in the course of their routine service. For this reason, 173 photographs of retinal vessels were collected and analysed.

All patients gave their informed consent to take part in this study, which was conducted according to a protocol approved by the Bioethical Committee of the Medical University in Warsaw.

Material and methods

The basis for fractal analysis was developed by Mandelbrot (1967) [14], a French mathematician of Polish origin. Fractal analysis allows — by the use of mathematical apparatus — the quantitative description and measurement of the “self-similarity” of analysed objects. This self-similarity is the fractal dimension showing

Wstęp

Współczesne badania w dziedzinie biologii i medycyny posługują się analizą fraktalną w celu oceny stopnia skomplikowania badanych struktur. Inne metody opisów matematycznych nie są wystarczająco precyzyjne.

Najczęściej stosowaną metodą, za pomocą której można ocenić stan sieci naczyń siatkówki, jest badanie wziernikiem techniką bezpośrednią lub pośrednią, a w razie potrzeby arterioskopią przy użyciu barwników fluorescencyjnych. Są to metody jakościowe, opisowe i subiektywne, oparte na doświadczeniach klinicystów. Zaletą analizy fraktalnej jest możliwość ilościowej oceny stopnia skomplikowania sieci za pomocą jednego parametru — wymiaru fraktalnego (FD).

Standardowe metody opisów ilościowych badanych struktur opierają się na geometrii Euklidesowej stosowanej w aparaturze używanej do histomorfometrii. Uzyskiwane wyniki są dość prymitywne i nie zawierają wystarczającej ilości informacji na temat badanych struktur. Obecnie badania te są uzupełniane analizą fraktalną [1–4]. Uważa się, że taki rodzaj analizy jest szczególnie przydatny w badaniu skomplikowanych struktur. Taką opinię wyraził jeszcze w 1990 roku Mainster [5], który badał fraktalne wymiary sieci naczyń siatkówki. W literaturze można znaleźć wiele przykładów wykorzystania analizy fraktalnej [5–12].

Celem niniejszej pracy jest obiektywny opis zmian w kształcie i stopniu skomplikowania sieci naczyń siatkówki, obserwowanych przez klinicystów w trakcie ich rutynowej pracy. Analizą objęto 173 fotografii dna oka. Pacjenci wyrazili zgodę na użycie tych zdjęć do badań przeprowadzonych zgodnie z wymogami Komisji Etycznej Akademii Medycznej w Warszawie.

Materiał i metody

Podstawy analizy fraktalnej opracował w 1967 roku Mandelbrot [14] — francuski matematyk pochodzący z Polski. Analiza fraktalna pozwala na ilościowy pomiar cechy badanego obiektu, którą można nazwać „podobieństwem własnych części składowych”. Wymiar fraktalny określa (w wartościach bezwzględnych), jak dalece części składowe danego obiektu są podobne do całości badanej struktury.

how similar the parts of an analysed structure are to the whole structure.

For mathematical analysis, we have an written automatic algorithm using Mathcad Plus 6.0 software (MathSoft, Inc., UK). This program computed the fractal dimension.

The photographs of retinal vessels of control and patients from the Ophthalmology Clinic, Second Medical Faculty, University School of Medicine, Warsaw were performed by the use of fundus camera TOPCON TRC 50IX equipped with numerical image registration — IMAGE NET 2000. Altogether, 173 cases, patients and controls, were chosen for analysis, as shown in Table I.

The analysed pathologies were as follows: 38 diabetic retinopathy, 31 hypertensive retinopathy, 32 open-angle glaucoma, 39 AMD patients and 33 controls.

The mean age of the whole group of patients was 48 years.

The obtained images were digitised, normalised and prepared for mathematical processing using CSS Scan software (Computer Scanning System)

The detailed procedure contained the following steps:

- image performed by the use of fundus camera TOPCON TRC 50IX equipped with numerical registration of images — IMAGE NET 2000;
- extraction of region of interest;
- conversion of RGB (red/green/blue) image to 8 bit grey scale;
- contrast and intensity normalisation;
- binarization and filtration of images using median filter;
- fractal analysis;
- statistical analysis.

Fractals could be formed by what is called an iterative process. To make a fractal, one can take a familiar geometric figure (a triangle or line segment, for example) and operate on it so that the new figure is more „complicated” in a special way. One can then operate on the resulting figure to get an even more complicated figure.

The higher numerical value of the fractal dimension corresponds to the higher complexity of the analysed structure. Arborisation i.e. the treelike appearance of the retinal vessels forms a good object for this kind of analysis.

There are several published techniques for calculating the fractal dimension [13–18, 20–22]. They are not mathematically identical and give rise to different numerical values. We used the Box Counting Method [16, 19].

The fractal dimension was obtained from the binarized images, a map of the vessel structure using a box counting algorithm. Figure 1 illustrates the procedure.

Table I. Examined groups of patients
Tabela I. Grupy badanych pacjentów

Group name Nazwa grupy	Group code Kod grupy	n
Control Grupa kontrolna	C	33
Diabetic retinopathy Retinopatia cukrzycowa	D	38
Hypertensive retinopathy Retinopatia ciśnieniowa	H	31
Glaucoma Jaskra otwartego kąta	G	32
AMD	A	39

AMD — age-related macular degeneration (zmiany degeneracyjne związane z wiekiem)

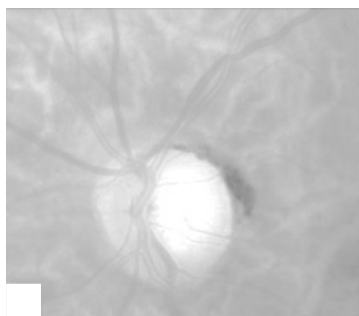
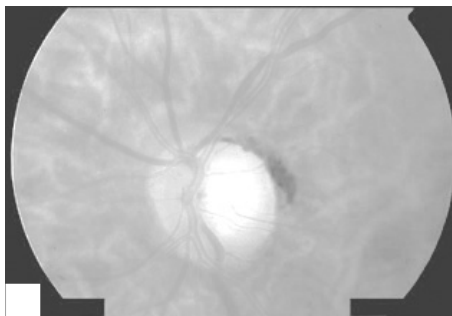
Do dokonania analizy użyto automatycznego algorytmu zawartego w programie Mathcad Plus 6.0 (MathSoft, Inc., Wielka Brytania), który służy do obliczania wymiarów fraktalnych. Fotografie dna oka uzyskano od pacjentów i osób z grupy kontrolnej badanych w Klinice Okulistycznej II Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej w Warszawie. Fotografie wykonano aparatem cyfrowym TOPCON trc 50IX, wyposażonym w aparaturę rejestrującą IMAGE NET 2000. Przeanalizowano 173 fotografie pacjentów oraz fotografie osób z grupy kontrolnej (tab. 1). Badaniem objęto następujące grupy pacjentów: 38 osób z retinopatią cukrzycową, 31 chorych z retinopatią nadciśnieniową, 32 osób z jaskrą otwartego kąta, 39 pacjentów ze zmianami degeneracyjnymi plamki żółtej związanymi z wiekiem (AMD) oraz 33 osób z grupy kontrolnej bez schorzeń dotyczących siatkówki. Średni wiek wszystkich badanych wynosił 48 lat.

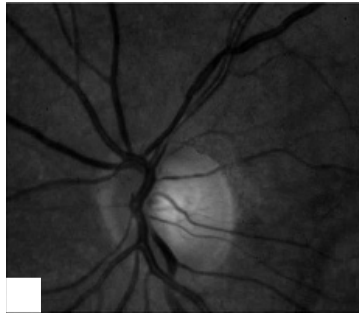
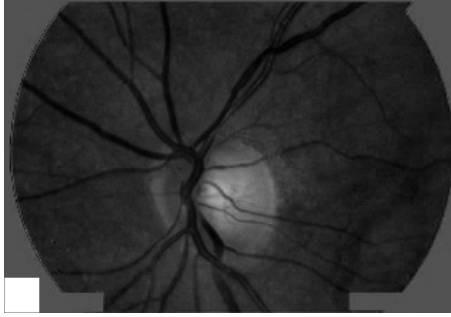
Uzyskane obrazy dna oka poddano obróbce cyfrowej i normalizacji oraz przygotowano do analizy matematycznej przy użyciu programu *Computer Scanning System* (CSS).

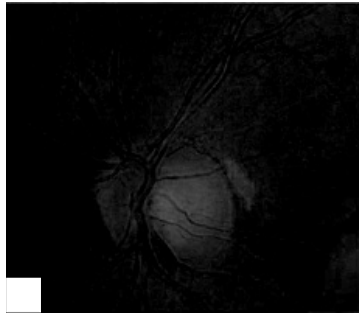
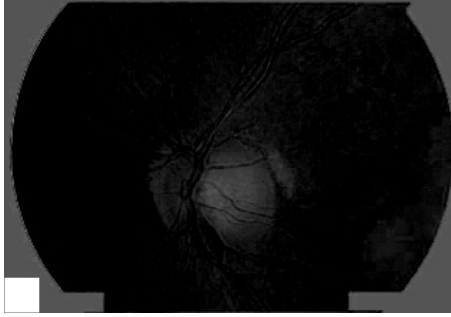
Badanie objęło następujące etapy:

- uzyskanie fotografii za pomocą aparatu TOPCON TRC 50IX posiadającego rejestrator cyfrowy obrazów — IMAGE NET 2000;
- wybór badanego obszaru siatkówki;
- zmiana barwnego obrazu (RGB) na czarno biały w 8-bitowej skali;
- normalizacja kontrastu i intensywności;
- obróbka cyfrowa obrazów;
- obliczenie wymiarów fraktalnych;
- analiza statystyczna.

Fraktale mogą być tworzone jako procesy iteracyjne. Można do tego wykorzystać znane figury geometryczne, takie jak trójkąty czy odcinki. Operacje wyko-







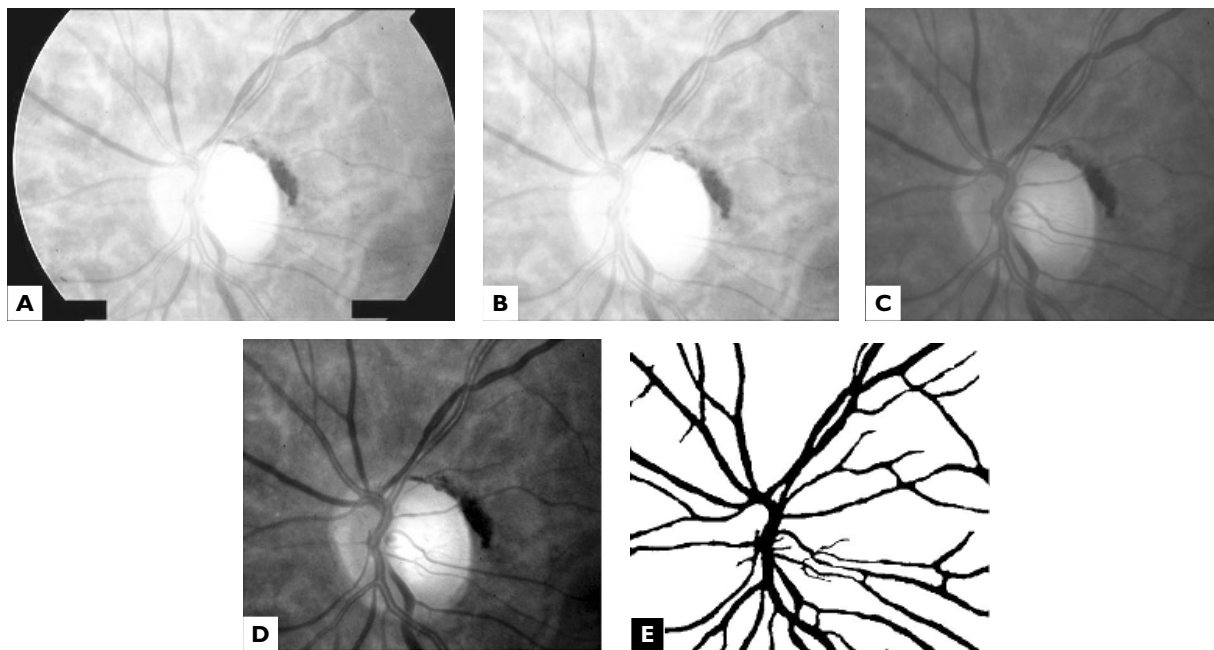


Figure 1. Example of the consecutive steps in image analysis
Rycina 1. Przykład procedury analizy badanego obrazu

A grid consisting of square boxes with size ε was superimposed on the extracted boundary of the vessel network to be quantified. The number of boxes $N(\varepsilon)$ of a given size ε that contain boundary pixels was counted. The procedure was repeated for boxes of varying dimensions ε . The counting results are used to construct a plot of logarithm box size ε versus logarithm number of boxes $N(\varepsilon)$. The fractal dimension D was defined to be:

$$D = 1 - \beta$$

The coefficient β was defined as the slope of the linear portion of the curve.

For mathematical analysis, we have written an automatic algorithm using Mathcad Plus 6.0 software (MathSoft, Inc., UK). This program was used for the computation of fractal dimensions.

All statistical analysis was performed using STATISTICA 5.0 software (StatSoft, Inc., STATISTICA for Windows, Tulsa, OK). We compared the analysed groups using the *t*-test.

Results

The examined groups of patients and their sizes are shown on Table 1. Figure 2 shows selected examples illustrating the analysed groups of images. Figure 1 contains the illustration of the consecutive steps in image analysis. Figure 3 shows the mean fractal dimensions for the examined groups.

nywane na tych figurach pozwalają uzyskać nowe figury określone jako bardziej skomplikowane.

Wyższa wartość wymiaru fraktalnego odpowiada większemu stopniowi skomplikowania badanej struktury. Rozgałęzienia naczyń krwionośnych analogiczne do rozgałęzień gałęzi drzew są dobrym obiektem do tego typu analizy.

Istnieje kilka technik wyznaczania wymiaru [13–18, 20–22]. Techniki te nie są identyczne pod względem matematycznym i umożliwiają uzyskanie różnych wartości numerycznych. W pracy zastosowano algorytm określany mianem *box counting method* (BCM) [16, 19].

Wymiar fraktalny badanych obrazów uzyskano ze zbinaryzowanego obrazu mapy struktury naczyniowej przy wykorzystaniu metody BCM. Na rycinie 1 przedstawiono procedurę wyznaczania wartości wymiaru fraktalnego z badanych obrazów. Na wybrany obszar obrazu sieci naczyniowej nakłada się siatkę o kwadratowych oczkach o rozmiarze ε . Następnie zlicza się ilość oczek $N(\varepsilon)$ o danym rozmiarze ε , zawierających fragmenty obrazu sieci naczyniowej. Procedurę powtarza się dla wszystkich wybranych rozmiarów ε oczek siatki. Obliczone wartości są podstawą do wykreślenia zależności logarytmu liczby zliczonych oczek siatki $\log(N(\varepsilon))$ od logarytmu rozmiaru oczek ($\log(\varepsilon)$). Wartość wymiaru fraktalnego D definiuje się jako:

$$D = 1 - \beta$$

gdzie β jest współczynnikiem kierunkowym części liniowej uzyskanego wykresu.

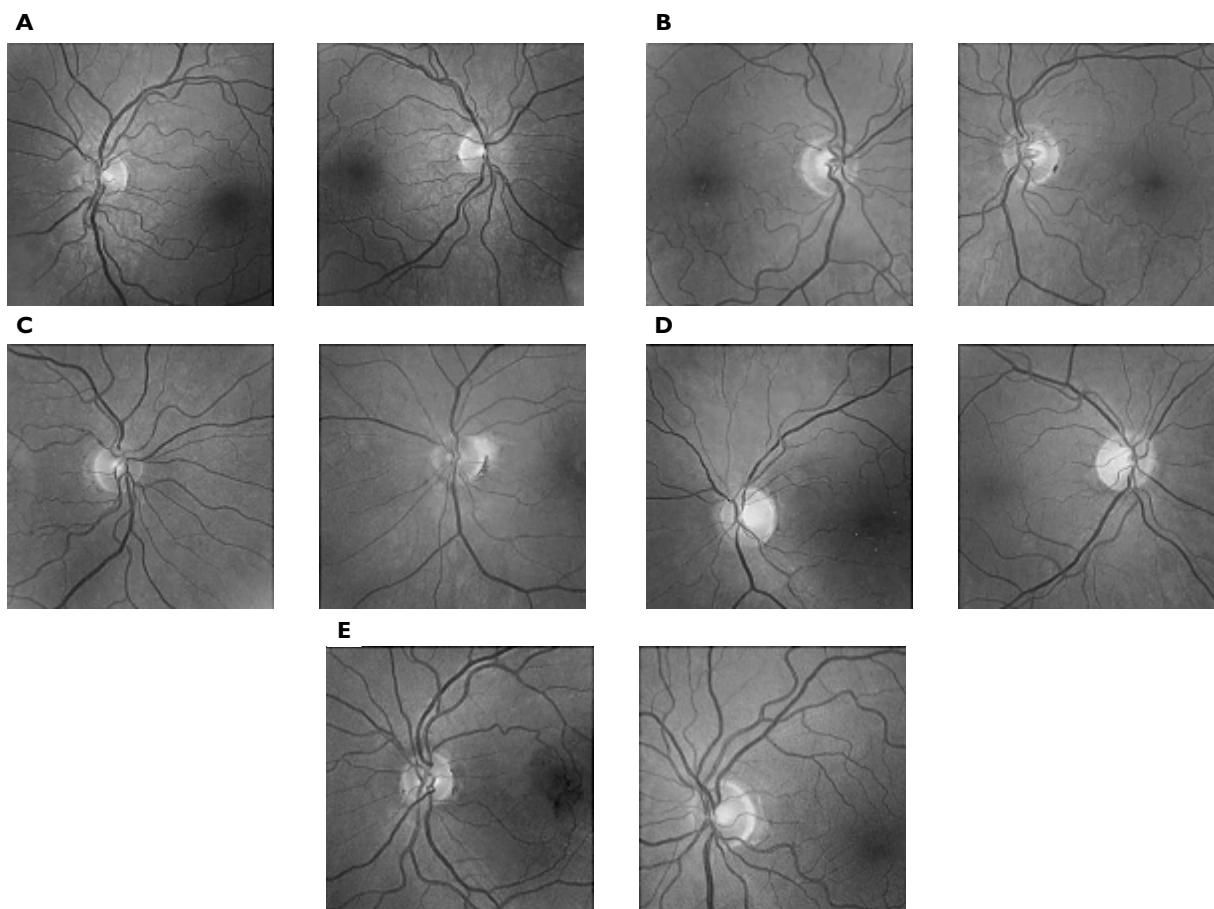


Figure 2. Examples of analysed images; **A.** Control group (C), **B.** Open-angle glaucoma (G); **C.** Age-related macular degeneration (A); **D.** Diabetic retinopathy (D); **E.** Hypertensive retinopathy (H)

Rycina 2. Przykłady analizowanych obrazów; **A.** Grupa kontrolna (C); **B.** Jaskra otwartego kąta (G); **C.** Zmiany degeneracyjne związane z wiekiem (A); **D.** Retinopatia cukrzycowa (D); **E.** Retinopatia ciśnieniowa (H)

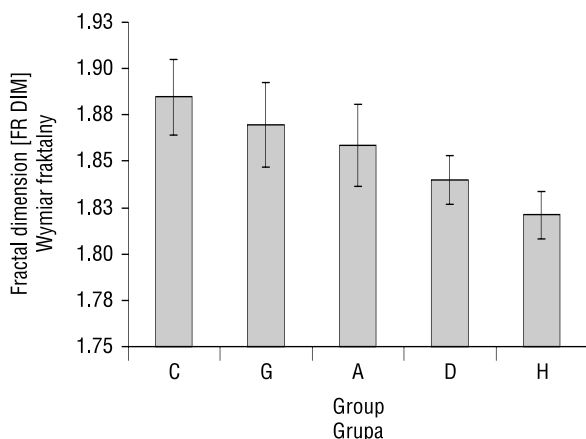


Figure 3. Mean fractal dimensions for examined groups. C — control; G — open-angle glaucoma; A — age-related macular degeneration (AMD); D — diabetic retinopathy; H — hypertensive retinopathy

Rycina 3. Wykres wartości średnich wyznaczonych wymiarów fraktalnych dla grup badanych. C — grupa kontrolna, G — jaskra otwartego kąta; A — zmiany degeneracyjne związane z wiekiem (AMD); D — retinopatia cukrzycowa; H — retinopatia ciśnieniowa

Algorytmy obliczeniowe zostały zaimplementowane przy użyciu programu do analizy matematycznej Mathcad Plus wersja 6.0. (MathSoft, Inc., Wielka Brytania) Opracowane skrypty obliczeniowe pozwoliły na automatyczne wyliczenie wartości wymiaru fraktalnego.

Analizy statystyczne otrzymanych wyników przeprowadzono, wykorzystując program do obliczeń statystycznych Statistica 5. (StatSoft, Inc., STATISTICA for Windows, Tulsa, OK).

Wyniki

Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli I. Na rycinie 2 przedstawiono przykłady analizowanych grup, na rycinie 1 poszczególne etapy analizy obrazów, natomiast na rycinie 3 wymiary fraktalne badanych grup. W tabeli II zawarto wyniki analizy statystycznej porównywanych grup.

Znamiennosć różnic (t -test, dla $p = 0,05$) pomiędzy grupą kontrolną a grupami chorych, u których stwierdzono patologię, przedstawiono w tabeli III,

Table II. Descriptive statistics for all examined groups
Tabela II. Statystyki opisowe dla wszystkich badanych grup

	n	Mean Średnia	-95% CI	+95% CI	SD
Control group (C) Grupa kontrolna	33	1.885	1.872	1.896	0.034
Diabetic retinopathy (D) Retinopatia cukrzycowa	38	1.839	1.825	1.854	0.043
Hypertensive Retinopathy (H) Retinopatia ciśnieniowa	31	1.822	1.817	1.827	0.013
Glaucoma (G) Jaskra otwartego kąta	32	1.869	1.854	1.884	0.043
AMD (A)	39	1.858	1.848	1.867	0.029

AMD — age-related macular degeneration (zmiany degeneracyjne związane z wiekiem); SD — standard deviation (odchylenie standardowe); CI — confidence interval (przedział ufności)

The descriptive statistics for all groups is shown in Table II.

The results of the t-test analysis ($p = 0.05$) for the control group and the pathological groups are given in Table III.

The significance of the differences found to exist between the groups is shown on the Table IV.

Statistical analysis showed significant differences in fractal dimensions of the vascular networks between the following groups:

- control (C) and diabetic retinopathy (D) ($p < 0.05$);
- control (C) nad hypertensive retinopathy (H) ($p < 0.05$);
- control (C) and age-related macular degeneration (A) ($p < 0.005$)

Discussion

Our results prove that the retinal vessel network, its shape and ramification (arborisation) undergo plastic modification under the influence of pathological factors. These not well defined factors might have angiogenic properties.

In the studied fractal analysis, hypertensive and diabetic changes showed significant differences compared with normal conditions and other disorders. Significant changes in vessel ramification are observed here, which consequently leads to differences in spatial fundus organization and characteristics for the given individual disease range of fractal analysis.

This difference is based on the fractal dimension describing the complexity of the vascular network. The highest value was found for the control group ($FR_DIM = 1.885$). The pathological changes cause lower values for the fractal dimension. This means that the complexity of the retinal vascular network is lower in all analysed pathological groups.

Table III. The results of the t-test analysis ($p = 0.05$) of the fractal dimensions (FR_DIM) for control group and pathological groups

Tabela III. Wyniki testu t-test ($p = 0,05$) dla wartości wyznaczonego wymiaru fraktalnego (FR_DIM) grup zmierzonych chorobowo i grupy kontrolnej

	Group Grupa (mean) (średnia)	Group Grupa (mean) (średnia)	t-value Wartość t	p
FR_DIM	C 1.884	D 1.839	4.789	0.000
FR_DIM	C 1.884	H 1.822	9.485	0.000
FR_DIM	C 1.884	G 1.869	1.574	0.120
FR_DIM	C 1.884	A 1.858	3.490	0.001

natomiast znamienność różnic pomiędzy grupami — w tabeli IV.

W analizie statystycznej wykazano istotne różnice w wymiarach fraktalnych dla następujących grup:

- grupa kontrolna (C) i grupa pacjentów z retinopatią cukrzycową (D) — $p < 0,05$;
- grupa kontrolna (C) i grupa chorych z retinopatią nadciśnieniową (H) — $p < 0,05$;
- grupa kontrolna (C) i grupa osób z retinopatią AMD (A) — $p < 0,005$.

Dyskusja

Uzyskane wyniki świadczą o tym, że sieć naczyń siatkówki, a więc jej kształt i rozgałęzienie, mogą ulegać modyfikacji pod wpływem czynników patologicznych, które (niezbyt dobrze zdefiniowane), mogą charakteryzować się aktywnością angiogenetyczną.

Table IV. Evaluation of the significant differences between of the mean fractal dimensions of all examined groups
Tabel IV. Zestawienie wyników analizy różnic statystycznych pomiędzy średnimi wartościami wymiarów fraktalnych dla wszystkich grup badanych

	Control group Grupa kontrolna	Diabetic retinopathy Retinopatia cukrzycowa	Hypertensive retinopathy Retinopatia ciśnieniowa	Glaucoma Jaskra otwartego kąta	AMD
Control group Grupa kontrolna	+	S	S	NS	S
Diabetic retinopathy Retinopatia cukrzycowa	S	+	S	S	S
Hypertensive retinopathy Retinopatia ciśnieniowa	S	S	+	S	S
Glaucoma Jaskra otwartego kąta	NS	S	S	+	NS
AMD	S	S	S	NS	+

AMD — age related macular degeneration (zmiany degeneracyjne związane z wiekiem); NS — non significant (nieznamiennie statystycznie); S — significant difference (znamiennie statystycznie)

No significant difference was found when the control and glaucoma groups were compared (1.885 vs. 1.869).

The lowest values for FR_DIM were found for the groups of diabetic patients (1.839) and patients with hypertensive retinopathy (1.822).

Statistically significant differences were shown when all pathological groups were compared with each other ($p < 0.05$), with the exception of the comparison between the two groups: glaucoma and AMD ($p > 0.05$).

Contemporary medicine and biology use fractal geometry to characterise complex irregular structures, which are described imprecisely by standard mathematical methods. In this paper, we analysed normalised pictures of control and pathologically changed photographs of retinal vessel networks by measuring their fractal dimensions. Fractal analysis and subsequent statistical evaluation of the results show that this approach could be used not only to prove the plasticity of retinal vessel networks, but also contains the potential to use the presented kind of analysis in contemporary diagnostics.

References

1. Vico PG, Dequanter D, de Saint Aubin Somerhausen N, Cartilier LH (2002) Fractal dimension of the deep margin of tongue carcinoma: A prognostic toll. *Microscopy and Analysis (Euro)*, 78: 5–6.
2. Vico PG, Boyer H, Cartillier LH (1994) New concepts in the study of tissue vascularisation: a mathematical model of skin vascularisation. *Plast Reconstr Surg*, 94: 174–179.
3. Losa GF, Weibel ER (1994) *Fractals in biology and medicine*. Basel, Birkhauser Verlag, 2–6.

Analiza fraktalna wykazała, że istnieją znamienne różnice w stopniu skomplikowania sieci naczyń siatkówki pomiędzy grupą kontrolną a grupą z retinopatią nadciśnieniową i cukrzycową. Te istotne różnice dotyczą stopnia rozgałęzienia naczyń krwionośnych i tym samym organizacji przestrzennej dna oka.

Odmienności opierają się na różnicach w wymiarach fraktalnych, które stanowią matematyczny opis stopnia skomplikowania sieci naczyniowej. Najwyższą wartość stwierdzono w grupie kontrolnej (FR_DIM = 1,885). Ze zmianami patologicznymi wiąże się spadek wielkości wymiaru fraktalnego, co oznacza mniejszy stopień skomplikowania sieci naczyniowej siatkówek w grupach obciążonych patologią.

Nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy grupą kontrolną a grupą chorych na jaskrę otwartego kąta (1,885 vs. 1,869).

Najniższą wartość wymiaru fraktalnego zaobserwowano u chorych na cukrzycę (1,839) i pacjentów z retinopatią nadciśnieniową (1,822).

Wykazano statystycznie znamienne różnice, porównując grupy z patologiami ($p,0,05$); z wyjątkiem dwóch grup: osób z jaskrą otwartego kąta oraz pacjentów z AMD ($p > 0,05$).

Wnioski

Współczesna medycyna i biologia posługują się analizą fraktalną przy badaniu skomplikowanych i nieregularnych kształtów, których nie można precyzyjnie opisać za pomocą standardowych metod matematycznych. W niniejszej pracy przeanalizowano znormalizowane obrazy sieci naczyń siatkówek prawidłowych i patologicznie zmienionych, używając ana-

4. Kedzia A, Rybaczuk M, Andrzejak R (2002) Fractal dimensions of human brain cortex vessels during the fetal period. *Med Sci Monit*, 8: 46–51.
5. Mainster MA (1990) The fractal properties of retinal vessels: embryological and clinical implications. *Eye*, 4: 235–241.
6. Daxer A (1933) Characterisation of the neovascularisation process in diabetic retinopathy by means of fractal geometry: diagnostic implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 12: 681–686.
7. Daxer A (1955) Mechanisms in retinal vasculogenesis: an analysis of the spatial branching site correlation. *Curr Eye Res*, 14: 251–254.
8. Daxer A (1955) The fractal geometry of proliferative diabetic retinopathy: implications for the diagnosis and the process of retinal vasculogenesis. *Curr Eye Res*, 12: 1103–1109.
9. Hesse L, Chofflet J, Le Mer Y (1993) Simulation of the growth pattern of the central retinal artery using a fractal modelling technique. *Ger J Ophthalmol*, 2: 116–118.
10. Landini G, Misson GP, Murray PI (1993) Fractal analysis of the normal human retinal fluorescein angiogram. *Curr Eye Res*, 12: 23–27.
11. Panico J, Sterling P (1995) Retinal neurons and vessels are not fractal but space-filling. *J Comp Neurol*, 361: 479–490.
12. Avakian A, Kalina RE, Sage EH et al (2002) Fractal analysis of region-based vascular change in the normal and non-proliferative diabetic retina. *Curr Eye Res*, 24: 274–280.
13. Gerates WGM, van der Stelt PF (2000) Fractal properties of bone. *Dentomaxillofacial Radiology*, 29: 144–153.
14. Mandelbrot BB (1990) *The fractal geometry of nature*. New York, Freeman.
15. Feder J (1988) *Fractals*. New York, Plenum Press.
16. Caldwell A (1990) Characterisation of mammogram parenchymal pattern by fractal dimension. *Physics Med Biol*, 35: 235–247.
17. Fazzalari NL, Parkinson IH (1998) Fractal properties of cancellous bone of the iliac crest in vertebral crush factor. *Bone*, 23: 53–57.
18. Pentland AP (1984) Fractal-based description of natural scenes. *IEEE Trans on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 6: 661–674.
19. Caligiuri P, Giger ML, Favus M (1994) Multifractal radiographic analysis of osteoporosis. *Med Physics*, 21: 503–508.
20. Peitgen HO, Jurgens H, Saupe D (1992) *Fractals for the Classroom*. New York, Springer-Verlag.
21. Russ JC (1994) *Fractal surfaces*. New York, Plenum Press.
22. Cross SS (1994) The application of fractal geometric analysis to microscopic images. *Micron*, 25: 101–113.