

UNIVERZITET U BEOGRADU
ELEKTROTEHNI KI FAKULTET

Jelena S. Vasiljevi

**Primena multifraktalne analize
mikroskopskih slika u klasifikaciji
intraosealnih metastatskih karcinoma**

Doktorska disertacija

Beograd, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING

Jelena S. Vasiljevic

**Application of multifractal analysis on
microscopic images in the classification of
metastatic cancer intraosseal**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2012.

Komisija

Mentor: dr Branimir Reljin, redovni profesor, u penziji, Elektrotehni ki fakultet
Univerziteta u Beogradu,

Komentor: dr Jelena Sopta, Docent, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

lanovi:

dr Irini Reljin, vanredni profesor, Elektrotehni ki fakultet Univerziteta u Beogradu

dr Miodrag Popovi , redovni profesor, Elektrotehni ki fakultet Univerziteta u
Beogradu

dr Dragan Kandi , redovni profesor, Mašinski fakultet Univerziteta u Beogradu

SADRŽAJ

Predgovor	<i>i</i>
Rezime	<i>iii</i>
Summary	<i>iv</i>
Lista skraćenica	<i>v</i>
Spisak slika	<i>v</i>
Spisak tabela	<i>v</i>
1. Uvod	1
2. Primena fraktalne i multifraktalne analize u analizi i klasifikaciji signala	3
2.1. Fraktalna geometrija	3
2.2. Procena fraktalne dimenzije	7
2.3. Multifraktali	10
2.4. Multifraktalna analiza slika	17
3. Primena fraktala u biomedicinskim sistemima	19
3.1. Fraktali u istraživanju karcinogeneze	20
3.2. Fraktalna morfometrija primenjena na tumore	21
4. Histopatološke karakteristike metastaza intraosealnog kancera	26
5. Klasifikacija medicinskih slika na osnovu multifraktalnih parametara	32
5.1. Program ImageJ	33
5.2. Program "FracLac"	34
5.3. Program "DTREG"	40
5.3.1. Tipovi varijabli u programu DTREG	40
5.3.2. Vrste varijabli u programu DTREG	42
5.3.3. Postavljanje DTREG performansi	43

5.3.4. Učuvanje podataka u virtuelnoj memoriji datoteke	45
5.3.5. Otvaranje postojećeg projekta	45
5.3.6. Pokretanje analize	46
5.3.7. Određivanje osobina modela	46
5.3.8. Kontrola analize klastera stabla odlučivanja	47
5.3.9. Izlazni izveštaj generisan od strane DTREGa	48
5.3.10. Parametri projekta	48
5.3.11. Input Data (ulazni podaci)	48
5.3.12. Confusion Matrix	49
5.3.13. Osetljivost i specifičnost izveštaja	49
5.3.14. Cumulative Lift Chart	51

6. Izbor multifraktalnih parametara za klasifikaciju mikroskopskih slika

52

7. Rezultati istraživanja

53

7.1. Statistička obrada rezultata dobijenih multifraktalnom analizom 60

7.2. Rezultati klasifikacije mikroskopskih medicinskih slika 62

8. Interpretacija i diskusija dobijenih rezultata

63

9. Zaključak

65

Literatura

68

Prilozi

80

Biografija autora

87

Predgovor

Ova doktorska disertacija je nastala kao rezultat nastavka rada na izuavanju mogu nosti primene multifraktalne analize u obradi (medicinskih) slika, što je izloženo u magistarskoj tezi „Klasifikacija digitalnih medicinskih slika primenom multifraktalne analize [ANDJ06]. Primena fraktalne geometrije i multifraktalne analize se pokazala kao veoma efikasna u opisivanju složenih prirodnih pojava i struktura, kada klasi na analiza zasnovana na principima Euklidske geometrije nije upotrebljiva. Ovu oblast su kod nas uveli i uspešno primenjivali profesori Irini Reljin i Branimir Reljin, ne samo u obradi slika ve i u analizi i klasifikaciji drugih složenih pojava kao što su meteorološki i klimatološki podaci i njihov me usobni uticaj na klimu, izdvajanje karakteristi nih detalja u signalima, analiza modernog telekomunikacionog saobra aja, itd. Ova savremena oblast me je zainteresovala i zahvalna sam profesoru dr Branimiru Reljinu, mentoru ove doktorske disertacije, kao i profesorki Irini Reljin, koji su mi omogu ili da radim istraživanja ovoga tipa, kao i na ogromnoj pomo i ukazanoj tokom rada na razvijanju ideje, podršci, diskusiji o problemu, i upu ivanju na odgovaraju u literaturu.

Tako e veliku zahvalnost dugujem dr Jeleni Sopti, doktoru medicinskih nauka, lekaru specijalisti patologije u Institutu za patologiju u Beogradu, komentorki ove doktorske disertacije, koja mi je bila od neprocenjive pomo i pri razvoju ideje, celokupnoj organizaciji oko izbora i sakupljanja uzoraka, njihovog fotografisanja i kasnije obrade. Njena pomo oko pisanja dela ovog rada koji se ti e medicinske oblasti bila mi je veoma dragocena.

Za ogromnu pomoć u prilagođavanju programa FracLac za brz i efikasan rad sa velikim brojem slika, veoma sam zahvalna autorki programa FracLac, Audrey Karperian sa Charles Sturt Univerziteta iz Australije, koju sam više puta kontaktirala.

Dragocenu pomoć pri adaptaciji, kao i pri razvoju istraživanja, uopšte, pružile su mi moje kolege iz Instituta "Mihajlo Pupin", posebno mr Iva Salom i inženjer Dragoslav Mijić, kao i prijateljice inženjer Vesna Petrovic i Milica Djurković.

Takođe sam celoj svojoj porodici i prijateljima veoma zahvalna na podršci tokom celog istraživanja i pisanja rada, posebno ćerkici Nini na strpljenju i podršci.

REZIME

Cilj istraživanja u ovom radu je utvrđivanje statističkih značajnih razlika između mikroskopskih medicinskih slika s ciljem njihove klasifikacije, u smislu utvrđivanja primarnog karcinoma u slučajevima intraosealnih metastatskih karcinoma. Dosadašnja saznanja ukazuju da postoji razlika u morfologiji zdravih i kancerogenih ćelija.

Prethodni rezultati, izloženi u magistarskom radu kandidatkinje „Klasifikacija digitalnih medicinskih slika primenom multifraktalne analize“ [ANDJ06], i primenjeni u klasifikaciji slika karcinoma kolona, otvorili su mogućnosti za dalja istraživanja i moguće primene multifraktalne analize na mikrofotografije uzoraka drugih tkiva. S obzirom da su, u slučaju različitih vrsta primarnih karcinoma, ćelije često neregularnog ("haotičnog") oblika, utvrđivanje eventualne korelacije između multifraktalnih parametara koji opisuju oblik ćelija i primarnih karcinoma, moglo bi imati veliku primenu. Očekuje se da multifraktalna analiza omogućiti definisanje objektivnih pokazatelja kojima se može izvršiti klasifikacija tkiva. Multifraktalna analiza u klasifikaciji primarnog karcinoma, kao pomoćni alat, mogla bi ubrzati proces odlučivanja i doprinela smanjenju subjektivnog faktora i verovatnoće greške pri dijagnozi.

Ključne reči: Fraktali, multifraktalna analiza, analiza i obrada slika, intraosealni karcinomi, metastaze, primarni karcinom, statistička analiza

Naučna oblast: Elektrotehnika

Uža naučna oblast: Digitalna obrada slike

UDK broj: 621.3

SUMMARY

The aim of this study was to determine statistically significant differences between microscopic medical images in order of their classification in terms of determining primary cancer in cases of metastatic carcinoma intraosseal. Past findings indicate that there is a difference in the morphology of healthy and cancerous cells.

Preliminary results, presented in the magisterium thesis of the candidate, „Classification of digital medical images using multifractal analysis“ [ANDJ06], and applied to classify images of colon cancer, opened the possibility for further investigation micrographs of samples of other tissues. Since, in the case of different types of primary cancer cells are often of irregular ("chaotic") forms, determining the possible correlation between multifractal parameters describing the shape of primary cells and the cancer, could have broad application. It is expected that multifractal analysis enables the definition of objective indicators that can performed tissue classification. In the classification of primary tumors, the multifractal analysis, as an assistant tool, could accelerate the decision-making process and contribute to reduction of subjective factors and error probability in medical diagnosis.

Key words: Fractals, multifractal analysis, image analysis and processing, intraosseal carcinoma, metastaza, primary carcinoma, statistical analysis

Scientific area: Electrical Engineering

Special topic: Digital Image Processing

UDK number: 621.3

Spisak skraćenica

MF – Multifraktalna analiza

IMFA – Inverzna multifraktalna analiza

DTL - Data Transformation Language

Spisak slika

Slika 1: Metastatski karcinom renalnih ćelija

Slika 2: Metastatski karcinom dojke

Slika 3: Metastatski karcinom pluća

Slika 4: Izgled glavnog menija ImageJ

Slika 5: Dijalog prozor sa opcijama za analize u programu FracLac

Slika 6: Izgled dijaloga prozora za podešavanje parametara za multifraktalnu analizu u programu FracLac

Slika 7: Prikaz dijaloga prozora za podešavanje veličina bokseva u programu FracLac

Slika 8: Izgled izmenjenog dijaloga sa Slike 5

Slika 9: Prikaz glavnog prozora programa DTREG

Slika 10: Binarna forma Slike 1

Slika 11: $f(\alpha)$ from slike 20 (FracLac)

Slika 12: Izgled grafika $D(Q)$ za sliku 20

Slika 13: Binarna forma Slike 3

Slika 14: Prikaz grafika $f(\alpha)$ za sliku 13

Slika 15: Izgled grafika $D(Q)$ za sliku 13

Slika 16: Binarna forma slike 2

Slika 17: Prikaz grafika $f(\alpha)$ za sliku 16

Slika 18: Izgled grafika $D(Q)$ za sliku 16

Spisak tabela

Tabela 1: Rezultati klasifikacije za tri grupe

Tabela 1P: Srednje vrednosti parametara u zavisnosti od grupa za program FracLac

1. Uvod

Tema ove doktorske disertacije predstavlja primenu specijalne metode obrade slika u medicinskoj dijagnostici. Sastoji se u primeni multifraktalne analize na određene medicinske slike u elektronskom obliku, s ciljem određivanja primarne lokalizacije metastatskih karcinoma u koštanom sistemu.

Dati uzorci, koji su dobijeni zahvaljujući i saradnji sa Institutom za patologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu, analizirani su optičkom mikroskopijom na uvećanje 400x, a potom su urađene mikrofotografije. Dobijene digitalne fotografije analizirane su pomoću posebnog softvera FracLac koji se koristi za multifraktalnu analizu. Dobijeni su pozitivni rezultati koji otvaraju nove mogućnosti ispitivanja uzoraka tkiva i potencijalne primene kako kod intraosealnih metastaza sa primarnim karcinomom u drugim organima tako i kod drugih vrsta kancera, i uopšte drugih vrsta medicinskih slika sa istim ciljem.

U slučaju ajevima metastaza, u ovom istraživanju intraosealnih metastaza, patolog procenjuje lokalizaciju primarnog karcinoma nakon pregleda upućuje pacijenta na skupu i dugotrajne analize radi provere postavljene dijagnoze. U zavisnosti od primarnog karcinoma određuje se dalja terapija.

U ovom istraživanju po etna hipoteza je bila da se na osnovu diferencijacije metastaza intraosealnog kancera može odrediti lokacija primarnog kancera. Posmatrane su digitalne slike tri grupe metastaza u kosti:

1. metastatski karcinom renalnih cista
2. metastatski karcinom dojki,
3. metastatski karcinom pluća.

Multifraktalna analiza slika biopsija bi pomogla da se ubrza proces utvrđivanja primarnog karcinoma u slučaju ajevima koštanih metastaza.

Ovaj metod pomogao bi doktorima u slu ajevima koji nisu jasno definisani i radi dodatne provere dijagnoze, što je u ovoj oblasti veoma delikatan problem.

U uvodnom poglavlju rada su prikazani ukratko tema i koriš eni uzorci i metode u istraživanju kao i pregled sadržaja disertacije. Ukazano je na probleme u dijagnostici primarnih karcinoma.

Drugo poglavlje definiše teorijske osnove fraktalne geometrije, multifraktala i njihove primene u analizi slike. Navedene su injenice vezane za prethodna istraživanja u oblasti fraktalne i multifraktalne analize slika i njihove primene u analizi i klasifikaciji signala.

U tre em poglavlju su prikazane primene fraktala u biomedicinskim sistemima, i uz analizu medicinskih signala i slika istaknute su primene fraktala u istraživanju karcinogeneza.

etvrto poglavlje opisuje histopatološke karakteristike metastaza intraosealnog kancera. Prikazane su i slike uzoraka predstavnika svake od tri posmatrane grupe u ovom istraživanju.

U petom poglavlju su navedeni rezultati simulacija modela primenjeni na slu ajeve metastaza intraosealnog kancera. Predstavljena je klasifikacija medicinskih slika na temelju multifraktalnih parametara. Opisani su i koriš eni programi za multifraktalne analize slika ImageJ i FracLac kao i program za statisti ku obradu dobijenih rezultata DTREG.

U šestom poglavlju je prikazan izbor multifraktalnih parametara za klasifikaciju mikroskopskih slika.

U sedmom poglavlju predstavljeni su rezultati istraživanja. Oni su zatim statisti ki obra eni i dati su dobijeni rezultati na temelju kojih su zatim dobijeni i u ovom poglavlju prikazani rezultati klasifikacije mikroskopskih medicinskih slika.

Osmo poglavlje prikazuje interpretaciju i diskusiju dobijenih rezultata. Na kraju rada doneti su zaklju ci o istraživanjima. Jasno su izneseni rezultati procene korelacija izme u vrednosti multifraktalnih parametara i odgovaraju ih posmatranih grupa tkiva.

Na kraju je prikazana koriš ena literatura pri istraživanju i dati su prilozi sa tabelom i graficima.

2. Primena fraktalne i multifraktalne analize u analizi i klasifikaciji signala

2.1. Fraktalna geometrija

Skoro svi geometrijski koncepti su se, do pre oko 200 godina, bazirali na Euklidskoj geometriji. Postavke Euklidske geometrije predstavljale su osnovni koncept koji je korišćen u konstrukciji i prikazivanju svih objekata tokom dugog vremenskog perioda. Ali, prirodni objekti nisu pravilnih oblika i ne podležu zakonima Euklidske geometrije. Uveden je koncept tzv. fraktalne ili necelobrojne dimenzije, kojim se proširuju mogući opisivanja složenih oblika. Osobine fraktala definišu se određenim parametrima, tzv. fraktalnom dimenzijom (D_f). Fraktalna geometrija je uvedena u prirodne nauke objavljivanjem rada "How long is the coast of Britain? Statistical self-similarity and fractional dimension", 1967. godine u časopisu Science Magazine. Autor tog rada bio je Benoit Mandelbrot, poljski matematičar i fizičar, koji je tada prvi put uveo pojam fraktala, što je kasnije upotpunio i sistematizovao [MAND75]. U tom radu je pokazao da je koncept dužine besmislen, ako se želi izmeriti neki nepravilan objekat kao što je morska obala – dužina zavisi od izbora jedinice mere. Analitički posmatrano, linija morske obale nije diferencijabilna u svim tačkama, tako da krivolinijski integral nije definisan.

Sama reč fraktal potiče od latinske reči fractus, što znači izlomljen, prelomljen. Termin fraktal je Mandelbrot koristio da bi opisao nepravilnu strukturu raznih prirodnih objekata i fenomena, kao što su oblaci, izgled reljefa, razne prirodne teksture, turbulencije u atmosferi, kretanja u ekonomiji, i drugo. Fraktal predstavlja matematički objekat sa frakcionalnom (necelobrojn) dimenzijom [RELJI01].

Fraktalna geometrija se zasniva na činjenici da priroda pokazuje jednu fundamentalnu osobinu obično poznatu kao samo-sličnost (self-similarity). Ma koliko

kompleksan bio oblik i/ili dinami ko ponašanje sistema, ukoliko neko pogleda pažljivije i dovoljno maštovito, može na i oblike na jednoj skali koji li e na one na drugim skalama. Mnogi prirodni objekti iskazuju takve osobine, na primer gra a nervnog sistema, sistema krvotoka, izgled reljefa, decimalni merni sistem itd. [RELJI01].

Pre Mandelbrota, od sredine 19. veka, pojavila su se nove teorije koje je on objedinio u “kreiranju“ fraktalne geometrije. Theodor Weierstrass (1815-1897) je pokazao da može postojati kontinualna kriva koja nije diferencijabilna ni u jednoj ta ki. Felix Hausdorff (1869-1942) je prvi uveo pojam necelobrojne dimenzije, koja je ve a od topološke dimenzije. Georg Cantor (1845-1918) je definisao tzv. Kantorov skup (Cantor Set), beskona an skup ta aka u jedini nom intervalu $[0,1]$ koji iskazuje fraktalne osobine.

Matemati ka osnova fraktalnog koncepta nalazi se u konstrukciji nedeljivih, kontinuiranih funkcija, tzv. udovišnih kriva (*monster curves*). One se mogu vešta ki generisati, kao i veliki broj fraktalnih struktura, primenom relativno prostih pravila, tako što se rezultati posle svake iteracije vra aju ponovo u istu proceduru. Drugim re ima, gledano sa biološkog stanovišta, Kohova kriva pored osobine nediferencijabilnosti koja postoji zahvaljuju i njenoj neregularnosti, poseduje i osobinu da nema definisanu dužinu, tj. beskona na je [MATS96].

Fraktalni oblici ili signali karakterisani su slede im svojstvima [TURN98], [PEIT92]:

1. *Nemaju karakteristi nu dužinu.*

Na primeru morske obale ukazali smo na ovu karakteristiku fraktalnih oblika. Uzimanjem sve manje i manje jedinice mere dobijali bismo sve ve u i ve u izmerenu dužinu fraktalne strukture. Razlog je taj što se oblik strukture beskona no ponavlja ukoliko strukturu posmatramo sa sve ve e blizine. Saglasno tome, proizilazi da ne možemo povu i tangentu na fraktalnu liniju u svakoj njenoj ta ki – dakle, fraktalna linija nije diferencijabilna. Za razliku od nje, glatka kriva uvek ima kona nu (karakteristi nu) dužinu. Jedino, uzimanjem sve manje i manje jedinice mere, mi bismo samo preciznije izmerili dužinu takve krive [RELJI01-1].

2. *Poseduju osobinu samosli nosti.*

U bilo kojoj skali posmatrano, fraktalni oblici su iste strukture. Ova se osobina naziva i svojstvo invarijantne skale [RELJI01-1]. Idealni fraktal podrazumeva da je svaka njegova tačka centar generisanja novog, beskonačno samosli nog fraktala. Praktično gledano, samosli nost je neophodan i dovoljan uslov da bi fraktalna dimenzija mogla biti definisana i primenjena.

Strogom primenom značenja samosli nosti, mogu se razlikovati dva tipa fraktala. Jedna grupa sastoji se od objekata koji imaju manji detalji, pod odgovarajućim uvećanjem, egzaktno repliciraju njihove veće i nazivaju se "egzaktni samosli ni objekti" od kojih je Kohova kriva [MATS96] klasičan primer. Druga grupa sastoji se od "statistički samosli nih" ili "slučajno stohastičkih" fraktala i oni se razlikuju od egzaktnih samosli nih fraktala, po tome što njihovi reprodukovani detalji nisu egzaktna kopija već statistički slični. Samosli ni fraktali (egzaktni ili slučajni) su uključeni u veću grupu "samosrodnih objekata". Samosrodnost (self-afinity) je osobina koja se karakteriše skaliranjem različitim veličinama u različitim pravcima. Samosrodni fraktali moraju biti skalirani različitim veličinama u različitim pravcima (samosrodna transformacija) da bi se obezbedila kopija originalne figure pre nego što se primeni povećanje uvećanja samo po sebi (razmere u svim pravcima, ali istom vrednošću). Tako su, na primer, površine predela i profila iz prirode samosrodne. Samosli nost može tako biti smatrana specijalnim slučajem samosrodnosti, gde su odnosi skaliranja u različitim pravcima isti. Ovo je značajna posledica koja se odnosi na metodologiju korišćenja da bi se opisali fraktali [BUDI01], [LAND96-1].

3. *Imaju necelobrojnu dimenziju, uobičajeno veću od odgovarajuće topološke dimenzije nefraktalnog objekta.*

Fraktalna dimenzija je osnovni analitički parametar za opisivanje struktura koje imaju tzv. skalirajuću simetriju. Skalirajuća simetrija podrazumeva samosli nost posmatranih objekata na promenljivoj skali uvećanja. Istorijski gledano, prvo uvođenje mere za popunjavanje prostora koja dopušta mogućnost necelobrojne dimenzije, dao je Felix Hausdorff [HAUS19]. Njegova ideja bazirana je na

"skaliranju" (scaling), što predstavlja merenje istog objekta pod različitim uslovima, tj. različitim jedinicama mere.

Oblik i/ili pozicija nekog objekta se, uobičajeno, opisuju tzv. topološkim dimenzijama D_T [RELJI01]. Krive i ravni se klasifikuju preko topologije skupa tačaka. Euklidska tačka nema dimenziju, tj. njena Euklidska dimenzija iznosi $D_E = 0$ kao i topološka dimenzija $D_T = 0$. Prava linija ima Euklidsku dimenziju jedan, $D_E = 1$, kao i topološku dimenziju $D_T = 1$. Međutim, ako je kriva linija, koja leži na površi, onda je njena Euklidska dimenzija dva, $D_E = 2$, a topološka $D_T = 1$ (broj tačaka kojima se posmatrana kriva može razdvojiti na dva dela). Tako je, dalje, u slučaju krive koja se prostire kroz tro-dimenzionalni prostor Euklidska dimenzija je jednaka tri, $D_E = 3$, a topološka je i dalje jedan, $D_T = 1$.

U slučaju dvo-dimenzionalne površi Euklidska dimenzija je jednaka dva, $D_E = 2$, kao i topološka, $D_T = 2$. Ako se posmatra zakrivljena površ koja leži u tro-dimenzionalnom prostoru Euklidska dimenzija je jednaka tri, $D_E = 3$, a topološka je i dalje jednaka dva $D_T = 2$. Za tela su i Euklidska i topološka dimenzija jednake tri, $D_E = 3$ i $D_T = 3$.

Međutim, ako u okolinu jedne tačke postavimo drugu, pa treću, itd., po nekom pravcu, i ako su tačke dovoljno bliske, dobija se struktura koja odgovara liniji. Znači, sa Euklidske dimenzije $D_E = 0$ prelazi se ka $D_E = 1$, ali tačke su razdvojene, tako da dimenzija nije jednaka jedan, mada je veća od nule! Slično se dobija i posmatranjem jedne linije (Euklidske dimenzije $D_E = 1$) koja se, posle određene dužine prelama pod nekim uglom, pa se postupak ponavlja tako da se dobija struktura oblika izlomljene spirale. Pri posmatranju dobijene strukture sa dovoljno velikog rastojanja, stiče se utisak homogene strukture - površine, Euklidske dimenzije $D_E = 2$. Međutim, i ova struktura nema tačnu dimenziju dva, jer je u pitanju linijska, a ne homogena površinska struktura [RELJI99-4].

Felix Hausdorff je proučavao ovakve slučajeve i definisao dimenziju skupova tačaka koja ima necelobrojnu vrednost veću od odgovarajuće topološke dimenzije [HAUS19].

2.2. Procena fraktalne dimenzije

Za fraktalne strukture koje nisu dobijene strogo definisanim pravilima, kao što su razne prirodne strukture i signali, fraktalna dimenzija se ne može odrediti kao dimenzija samosli nosti. Postoje razne druge metode koje se mogu primeniti u tim slu ajevima, a jedna od esto koriš enih je tzv. box-counting metoda, ili metoda prekrivanja ime se odre uje dimenzija prekrivanja (*cover dimension*). Metoda se zasniva na prekrivanju fraktalnog objekta mrežom bokseva: kvadrata, u slu aju jednodimenzionalnih (1D) signala kao što su vremenske serije, ili kocki, u slu aju dvodimenzionalnih (2D) signala, kao što su signali slike [RELJI01-1].

Box-counting metod daje ta ne procene za fraktalne dimenzije izme u 1 i 1.5 kod 1D signala i 2 i 2.5 kod 2D signala, a jednostavan je, te je izra unavanje brzo. Postoje i druge metode za izra unavanje fraktalnih dimenzija, npr. korelaciona dimenzija, dimenzija kapacitivnosti, informaciona dimenzija. Pored fraktalne dimenzije, za opisivanje fraktalnih (samosli nih) karakteristika koriste se i drugi deskriptori, npr. Hurst-ov indeks (H), koji se, tako e, može odre ivati na razne na ine: npr. na osnovu R/S statistike, metodom periodograma, indeksa disperzije (IDC), itd. Može se uspostaviti veza izme u fraktalne dimenzije D i Hurst-ovog indeksa u obliku relacije (2.1)

$$D = D_E + 1 - H \quad (2.1)$$

gde je D_E odgovaraju a Euklidska dimenzija posmatranog signala ili objekta.

Za procese koji imaju $H = 0,5$ kaže se da su slu ajni (*random walk*) i to je osobina standardnog Braunovog kretanja, kada nema nikakve korelacije izme u inkrementalnih pomeraja haoti nog kretanja estica. Ako je $H > 0,5$ tada postoji pozitivna korelacija izme u inkrementalnih pomeraja: za inkrementalni pomeraj estice u nekom trenutku $t = t_0$, $x(t_0)$, u narednom trenutku $t > t_0$ pomeraj e imati sli nu tendenciju – iskazuje se osobina samosli nosti, utoliko izraženije ukoliko je H bliže jedinici. Ukoliko je $H < 0,5$ korelacija

je negativna – suprotan je karakter promene u narednom trenutku u odnosu na prethodni. Takav sistem ima tendenciju oscilovanja [RELJI01-1].

U nekim slučajevima fraktalna dimenzija 2D objekata može se (približno) odrediti koristeći metode razvijene za 1D slučaj [GOOD80] uspostavljajući i prostu relaciju između fraktalne dimenzije konture koja ograničava površinu (što možemo označiti kao D_1) i fraktalne dimenzije same površine (D_2), relacija (2.2),

$$D_2 \cong D_1 + 1 \quad (2.2)$$

Ovaj princip je korišten za određivanje profila reljefa na osnovu Landsat snimaka [GOOD80].

"Jedinstveni otisak prsta" multifraktalnog objekta zahteva uvođenje beskonačne hijerarhije fraktalnih dimenzija (H. G. E. Hentschel, P. Grassberger, I. Procaccia [GRAS83], [HENT83]), poznate kao generalizovane fraktalne dimenzije. U tu svrhu posmatrajmo d -dimenzionalni sistem (podrška za meru μ), koji je podeljen na d -dimenzionalne kocke veličine ε . Velicina

$$P_i(\varepsilon) = \int_i d\mu(x) \quad (2.3)$$

označava integrisanu meru na i -toj kocki ivice dužine ε (u fizičkom smislu na primer, to bi bila verovatno nalaženja elektrona u ovoj zapremini).

Definiše se "funkcija podele" ("partition function"), relacija (2.4)

$$Z_q(\varepsilon) = \sum_i^{N_i(\varepsilon)} P_i^q \quad (2.4)$$

Rejnijeva informacija q -tog reda [BALA76] je data kao relacija (2.5)

$$I_q(\varepsilon) = \frac{1}{1-q} \ln Z_q(\varepsilon) \quad (2.5)$$

Generalizovana fraktalna dimenzija q -tog reda je zatim definisana kao relacija (2.6)

$$D_q = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{I_q}{\ln 1/\epsilon} \quad (2.6)$$

Korišćenjem ove definicije može se odrediti prethodno definisana fraktalna dimenzija za ceo broj q kao za specijalne slučajeve. Kapacitivna dimenzija, informaciona dimenzija i korelaciona dimenzija dobijaju se iz relacija (2.7), (2.8) i (2.9), respektivno.

$$D_C = \lim_{q \rightarrow 0} D_q = D_0 \quad (2.7)$$

$$D_I = \lim_{q \rightarrow 1} D_q = D_1 \quad (2.8)$$

$$D_K = \lim_{q \rightarrow 2} D_q = D_2 \quad (2.9)$$

Generalizovana dimenzija D_q definisana je za sve realne vrednosti q , monotono je opadajuća funkcija u zavisnosti od q . Postoje niža i viša ograničavajuća dimenzija $D_{-\infty}$ i D_{∞} , respektivno, koje su povezane sa regionom u skupu, u kojem je mera "najrazređenija" i "najgušća", respektivno.

Može se pokazati [TAKA90], da je Hausdorfova dimenzija jednaka informacionoj dimenziji na osnovu mere, na skupu na kojem je mera koncentrisana

$$D_H = D_I = D_1 \quad (2.10)$$

Takođe, opšte posmatrano, na osnovu zaključene samosličnosti skupa, nalazi se da je

$$D_H = D_C = D_0 \quad (2.11)$$

S obzirom da se u fizici obično posmatra zatvoreni skup, kapacitivna dimenzija D_0 esto se naziva Hausdorfova dimenzija (ali, ponekad, takođe i D_1).

Sledeća relacija (2.12) uvek važi [TAKA90]:

$$D_E \geq D_C \geq D_H \geq D_I \geq D_{q>1} \geq D_T \quad (2.12)$$

gde je D_E Euklidska dimenzija i D_T topološka dimenzija (obe predstavljaju cele brojeve).

2.3. Multifraktali

U poslednje vreme za mnoge fizičke veličine se smatra da ne podležu konvencionalnim pravilima skaliranja. Primer za to su opšte raspodele verovatnoće, na primer raspodela gubitka napona u otpornim mrežama ili gustina raspodele kod slušajnog puta kod fraktala [BUND90], [PALA87] i [STAN88]. U svim slučajevima momenti raspodela ne mogu se okarakterisati samo jednim eksponentom. Neophodna je beskonačna hijerarhija eksponenata. Na primer momenti kvantne mehanike talasne funkcije ispoljavaju netrivialno skalirajuće ponašanje za različite vrednosti $q = 1, 2, 3, \dots$. Ovaj fenomen je prvi put opisao B.Mandelbrot u kontekstu potpuno razvijene turbulencije [MAND94]. Danas je on poznat kao neologizam multifraktalnost. Originalno značenje multifraktala vodi ka pitanju procesa koji kreiraju multifraktalne strukture.

Veštački generisani objekti, primenom precizno definisanih algoritama, kao što je slučaj Kantorovog skupa, iskazuju stroga fraktalna svojstva. Prirodni objekti i pojave, međutim, ne iskazuju tako stroga fraktalna svojstva, čak i kada jesu samoslični. Prirodni objekti i pojave mogu imati statističku samo-sličnost. Na primer, struktura morske obale, izgled reljefa ili oblaka, struktura nekih bioloških sistema ili signala, iskazuju samo-slična svojstva, ali u raznim skalama oblik nije sasvim isti, mada jeste sličan. U tim slučajevima se govori o multifraktalima. Savremen telekomunikacioni saobraćaj, na primer, iskazuje takvo svojstvo, kao i razne geofizičke i meteorološke pojave, biomedicinski signali, statistički podaci o populaciji stanovništva, itd. Multifraktalni parametri, kojima se mogu opisati takve pojave, mogu se iskoristiti u klasifikaciji objekata [VEHE96], a time omogućiti nov pristup u medicinskoj dijagnostici, na vrlo brz i jednostavan način [UMA96], što predstavlja i temu ove disertacije.

Pokušaj izdvajanja karakteristika modela koji najbolje opisuje fizički proces, uz pomoć nekog dobro definisanog i robusnog parametra, kao što su fraktalni ili multifraktalni parametri, je polje u kojem ove oblasti imaju značajnu ulogu. Poslednjih godina razvijeni su mnogi algoritmi za izdvajanje karakteristika fraktalnih ili

multifraktalnih parametara iz posmatranog skupa podataka. To nalazi konkretnu primenu u prepoznavanju oblika, obradi, kompresiji, analizi i sintezi slika [VEHE96, UMA96, TURN98, PEIT92, RELJI99-1, RELJI99-2, RELJI99-3, RELJI99-4, RELJI00-6], analizi i predikciji savremenog telekomunikacionog saobraćaja [WILL95, TAQQ95, CROV96, MANN97-1, MANN97-2, RELJI98-1, RELJI98-2, RELJI99-5, RELJI00-1, RELJI00-2, RELJI00-3, RELJI00-4], kao i drumskog saobraćaja [STAN00], analizi meteoroloških podataka [DAVI93, DAVI94, RELJI01-2, JOVA00-1, RELJI00-5, RELJI01-3, JOVA01, JOVA00-2], analizi biomedicinskih signala i oblika [BULD94, BULM9, COOK95, CROS97, EINS98] kao i raspodeli ljudske populacije [MANN98], itd.

Za karakterisanje multifraktala najpre se uvodi veličina α opisana relacijom (2.13)

$$\alpha = \frac{\log \mu(box)}{\log \varepsilon} \quad (2.13)$$

poznata kao grubi Hölder-ov eksponent [TURN98], [EVER92], gde je $\mu(box)$ mera boksa a ε dimenzija veličine boksa. Ovako definisana veličina α bi odgovarala fraktalnoj boks-dimenziji posmatrane mere. Za široku klasu sebi-sličnih mera pokazuje se da veličina α uzima vrednosti iz intervala

$$[\alpha_{\min}, \alpha_{\max}] \quad (2.14)$$

$$0 < \alpha_{\min} < \alpha_{\max} < \infty \quad (2.15)$$

Vrednost parametra α je bliska odgovarajućoj fraktalnoj dimenziji posmatrane strukture, dakle, za 1D signale je raspodeljena oko vrednosti 1, za 2D signale oko vrednosti 2, itd. Zatim se posmatra frekvencijska raspodela α na sledećim intervalima. Za svaku vrednost α odredi se broj $N_\varepsilon(\alpha)$ bokseva ivice ε koji imaju grubi Hölder-ov eksponent jednak α . Kako je ukupan broj bokseva ivice ε srazmeran sa ε^{-D_E} , gde je D_E Euklidska dimenzija boksa, verovatno se može očekivati da se mera u boksevima na intervalima sa grubim Hölder-ovim eksponentom α iznosi

$$p_\varepsilon(\alpha) = N_\varepsilon(\alpha) / \varepsilon^{-D_E} \quad (2.16)$$

Crtanje raspodele ove verovatno e ne bi dalo željeni rezultat, jer pri $\varepsilon \rightarrow 0$ ova raspodela ne teži grani noj vrednosti. Umesto toga uvodimo težinske logaritme i posmatramo funkcije

$$f_\varepsilon(\alpha) = -\frac{\log N_\varepsilon(\alpha)}{\log \varepsilon} \quad (2.17)$$

ili

$$C_\varepsilon(\alpha) = -\frac{\log p_\varepsilon(\alpha)}{\log \varepsilon} \quad (2.18)$$

Kada $\varepsilon \rightarrow 0$, obe funkcije, $f_\varepsilon(\alpha)$ i $C_\varepsilon(\alpha)$, teže grani nim, dobro definisanim, vrednostima $f(\alpha)$ i $C(\alpha)$ [HAUS19]. Funkcija $f(\alpha)$ je poznatija i eš e se koristi [PEIT92]. Ako postoji $f(\alpha)$, tada je u važnosti veza

$$C_\varepsilon(\alpha) = f(\alpha) - D_E \quad (2.19)$$

Ovako definisana funkcija $f(\alpha)$ ozna ava da za svako α broj bokseva raste pri smanjenju ε , po zakonitosti

$$N_\varepsilon(\alpha) \approx \varepsilon^{-f(\alpha)} \quad (2.20)$$

EkspONENT $f(\alpha)$ je kontinualna funkcija od α . U najjednostavnijim slu ajevima, grafik $f(\alpha)$ ima oblik parabole ili matemati kog simbola \cap , uobi ajeno nagnutog na jednu stranu. Vrednost $f(\alpha)$ bi se, u slobodnijoj interpretaciji, mogla protuma iti kao fraktalna dimenzija podskupa boksova dimenzije ε , koji imaju grubi Hölder-ov eksponent α kada $\varepsilon \rightarrow 0$. Naime, kada ε teži ka 0, pove ava se mnoštvo podskupova od kojih je svaki karakterisan posebnom vrednoš u α i fraktalnom dimenzijom $f(\alpha)$. Ovo je jedan od razloga za uvo enje pojma multifraktala.

Intuitivna predstava unutrašnje strukture multifraktala je dobijena uvo enjem $f(\alpha)$ -spektra (T. C. Halsey et al. [HALS86]). Polazi se od ideje da je integrisana mera $P_i(\varepsilon)$ proporcionalna sa

$$P_i(\varepsilon) \approx \varepsilon^{\alpha_i} \quad (2.21)$$

α_i odgovara fraktalnoj dimenziji u i i može varirati od mesta do mesta. Prema hipotezi skaliranja broj kocki dN_α u kojima α_i ima vrednost α i $\alpha + d\alpha$ ponaša se kao

$$dN(\varepsilon) = \varepsilon^{-f(\alpha)} n(\alpha) d\alpha \quad (2.22)$$

Prema tome, $f(\alpha)$ odgovara fraktalnoj dimenziji podskupa u kojem je α_i jednako α . Za funkciju podele dobija se

$$Z(q) = \int n(\alpha) \varepsilon^{-f(\alpha)+q\alpha} d\alpha \quad (2.23)$$

Može se prora unati koriš enjem aproksimacije prevojne ta ke. S obzirom na to dobija se veza sa generalizovanim fraktalnim dimenzijama D_q koriš enjem (2.4), (2.5) i (2.6). Funkcija podele je proporcionalna sa

$$Z(q) \approx \varepsilon^{\tau_q} \quad (2.24)$$

gde je

$$\tau_q = (q-1)D_q \quad (2.25)$$

gde je $f(\alpha_q)$ povezana sa τ_q preko Ležandreove transformacije

$$f(\alpha_q) = q\alpha_q - \tau_q \quad (2.26)$$

$$\alpha_q = \frac{d\tau_q}{dq} \quad (2.27)$$

(detaljna diskusija nalazi se u [BUND91]). Ovo je razlog zašto $f(\alpha)$ spektar sadrži ta no jednako informacija kao D_q . Parametar τ_q je tzv. korelacioni eksponent ili maseni eksponent q -tog reda. Prema tome, interpretacija multifraktala može biti vi ena kao skup nezavisnih monofraktala dimenzija $f(\alpha_i)$. Na svakom od ovih fraktala P_i je proporcionalno sa Lipsic - Holderovim (Lipschitz-Hölder) - eksponentom α_i .

Direktno izra unavanje D_q koriš enjem jednakosti (2.4), (2.5) i (2.6) i zatim ra unanjem $f(\alpha_q)$ Ležandreovom transformacijom je veoma komplikovano.

Postoji više na ina za odre ivanje funkcije $f(\alpha)$ [EVER92, GAMM99, GAMM96, CHAB89]. Jedan od metoda je metod momenata [EVER92]. Ovaj metod daje ta an rezultat, ali je komplikovan za izra unavanje. Nasuprot tome, A. Chhabra i R. Jensen su razvili jednostavniji i znatno precizniji metod za izra unavanje spektra $f(\alpha)$ neke multifraktalne strukture [CHHA89]. Prvo je definisan parametar $\mu_i(q)$:

$$\mu_i(q, \varepsilon) = \frac{[P_i(\varepsilon)]^q}{\sum_j [P_j(\varepsilon)]^q} \quad (2.28)$$

Parametar q može se zamisliti kao neka vrsta mikroskopa, koji pove ava razli ite vrste oblasti fraktala. Za vrednosti $q > 1$ jedinstvene strukture su jako pove ane, za vrednosti $q < 1$ manje jedinstvene oblasti su više istaknute, i za $q = 1$ originalna mera $\mu(1)$ je kopirana. Informaciona dimenzija na osnovu $\mu(q)$ je

$$f(q) = \frac{\sum_i \eta_i(q, \varepsilon) \ln \mu_i(q, \varepsilon)}{\ln \varepsilon} \quad (2.29)$$

a fraktalna dimenzija u i -tom boksu, tj. u i -toj poziciji

$$\alpha_i = \ln P_i(\varepsilon) / \ln \varepsilon \quad (2.30)$$

dobija se [GAMM96]:

$$\alpha(q) = \frac{\sum_i \eta_i(q, \varepsilon) \ln P_i(\varepsilon)}{\ln \varepsilon} \quad (2.31)$$

Neke opšte osobine funkcije $f(\alpha)$ su slede e:

1. $f(\alpha)$ je konveksna funkcija sa jednom prevojnomo ta kom i sa maksimumom u $q=0$, gde je $f(\alpha_0) = D_0$ kapacitivna dimenzija.

2. U $q = \pm\infty$ nagib je beskonačan $\alpha_{\min} = D_{\infty}$ i $\alpha_{\max} = D_{-\infty}$ respektivno.
3. U $q=1$ informaciona dimenzija $D_1 = f(\alpha_1) = \alpha_1$, sa prvim izvodom $f'(\alpha_1) = 1$.
4. U slučaju monofraktala $f(\alpha)$ -funkcija teži ka tački u prostoru α , $f(\alpha)$.

Postoje varijante izrađivanja ove funkcije na osnovu geometrijskih pokazatelja i prema probabilističkoj teoriji. Klasifikaciju spektara funkcije $f(\alpha)$, pri multifraktalnoj analizi slika, dao je Levy Vehel [VEHE96], koji razmatra sledeće slučajeve:

-Spektar Hausdorff-ovih singulariteta, $f_h(\alpha)$, koji daje dimenziju skupa tačaka koje imaju dato α . Time se dobija geometrijski opis raspodele singulariteta.

-Spektar velikih devijacija, $f_g(\alpha)$, daje statističku informaciju koja je u relaciji sa verovatnoćom nalaženja tačke sa datim eksponentom na slici.

Znači, daje nam probabilistički opis raspodele singulariteta. Nažalost, i $f_h(\alpha)$ i $f_g(\alpha)$ se teško izrađuju na osnovu realnih podataka.

-Ležandreov multifraktalni spektar, $f_l(\alpha)$, relativno lako se određuje, jer razmatra samo usrednjene veličine. Međutim, cena za to je da $f_l(\alpha)$, generalno, sadrži manje informacija, jer je rezultat uvek konkavna funkcija. Međutim, veličinama postoji uobičajena veza da je

$$f_h(\alpha) \leq f_g(\alpha) \leq f_l(\alpha) \quad (2.32)$$

U multifraktalnoj analizi slika smatra se da je $f_h = f_g$ tako da možemo klasifikovati piksele prema odgovarajućim vrednostima uređene funkcije para $(\alpha, f(\alpha))$, kako u geometrijskom smislu (f_h), tako i u probabilističkom (f_g). Vrednost α daje LOKALNU informaciju o regularnosti tačke: za fiksnu meru (nivo sivog) svaka tačka slike je karakterisana nekom vrednošću u parametru α . Na primer, tačka u slici (2D signalu) koje imaju $\alpha \cong 2$ su tačke gde je mera regularna, dakle, gde se ne dešavaju velike promene. Tačke sa $\alpha \neq 2$ označavaju područja “gde se nešto dešava” – neregularne oblasti. Na primer, tačke u slici gde je $\alpha \ll 2$ ili $\alpha \gg 2$ označavaju oblasti gde postoji veliki gradijent, ili oblasti diskontinuiteta u signalu ili njegovim izvodima.

Vrednost $f(\alpha)$ daje GLOBALNU informaciju o ponašanju skupa ta aka. Na primer, ta ke na glatkoj konturi pripadaju skupu ija je dimenzija, $f(\alpha)$, bliska vrednosti 1, jer to odgovara Euklidskoj dimenziji glatke linije, dok ta ke koje karakterišu homogenu oblast (površinu) imaju $f(\alpha) \cong 2$.

Probabilisti ka interpretacija $f(\alpha)$ odgovara injenici da su ta ke na homogenoj oblasti est (frekventan) slu aj, dakle, moraju imati ve u vrednost $f(\alpha)$; ta ke ivice su redak slu aj, dok su oškovi još re i slu aj. Ali, ako se detektuje suviše mnogo „ta aka ivice“ to bi više odgovaralo homogenoj (ili teksturnoj) zoni, itd. Analiza slika sa fraktalnog stanovišta obavljena je u radovima [VEHE96, UMA96, TURN98, PEIT92, RELJI99-1, RELJI99-2, RELJI99-3, RELJI99-4, RELJI00-6]. U radovima [RELJI01-1], [RELJI99-2] opisan je interesantan na in primene (inverzne) multifraktalne analize u klasifikaciji mikroskopskih uzoraka elija tkiva. Sli na analiza i klasifikacija medicinskih slika, primenom multifraktalnih parametara, izvršena je i u radu [RELJI00-5].

2.4. Multifraktalna analiza slika

Pokazuje se da se široka skala signala različitih prirode (električni signali, savremeni telekomunikacioni saobraćaj, meteorološki i biomedicinski signali), koji mogu biti i brzo promenljivi, može opisati na slikama. Za iskazivanje izrazitih varijabilnosti neophodno je ispitati fraktalne karakteristike. Korišćenje klasičnih statističkih metoda u takvom slučaju (npr. srednje vrednosti, standardne devijacije, i slično) moglo bi prouzrokovati greške u proceni. Na izrazite singularitete ukazuje multifraktalnost procesa.

Pored signala, zaključeno je i da se morfologija ranih patoloških promena neurona [JELI97] može opisati fraktalnom dimenzijom, što je uvod za dalje razumevanje mehanizama kompleksnih promena, ne samo na ćelijskom nivou, već i na svim nivoima sistema u kojima princip slaganja i interakcije između elemenata može biti opisan korišćenjem osnovnog obrasca odnosa između specifičnih ćelija i pripadaju ih struktura.

Primena računara u specifikaciji fraktalne dimenzije, kojom se može izvršiti analiza slika, može naći veliku primenu u klasifikaciji medicinskih slika, zahvaljujući brzini, automatizaciji i mogućnosti ponavljanja pojedinih koraka obrade. Fraktali su veoma značajni u medicini i patologiji, u kvantifikaciji i poretku celokupnih struktura, kod modeliranja bioloških, razvojnih i patoloških procesa.

Multifraktalna analiza (MF) omogućava još detaljniju klasifikaciju slika jer se zasniva na definiciji mera za slika koje su nivoa sive (dakle, u granicama od 0 – crno, do 1 – belo), za razliku od binarnog odlučivanja 0 ili 1 kao kod određivanja fraktalne dimenzije.

Analiza slike predstavlja fundamentalnu komponentu kompjuterskog vizuelnog problema, sa primenom u robotici, medicinskim ili satelitskim slikama. Uobičajeno se sprovode posebne tehnike obrade u cilju ostvarenja željenog rezultata. Na primer, segmentacija predstavlja važan korak koji obezbeđuje opis pojedinih objekata u sceni. Filtriranjem se dobijaju gradijenti signala gde ekstremi grubo korespondiraju konturama. Potom se mogu koristiti multi-rezolucione tehnike radi "prečišćavanja" dobijenih rezultata. Glavna mana ovog pristupa je gubitak u preciznosti zbog preliminarnog filtriranja.

Sa druge strane, u multifraktalnoj analizi ne postoji klasično filtriranje. Formira se multifraktalni spektar koji omogućava nalaženje kako lokalne tako i globalne informacije o slici, što se može koristiti za segmentaciju, otklanjanje šuma ili detekciju ivica na takama slike.

Opšti princip multifraktalne analize slike je sledeći. Prvo, različite mere i kapacitivnosti su definisane iz slike koja je nivoa sivog. Zatim se računaju one odgovarajuće multifraktalni spektar, obezbeđujući i lokalnu (preko α) i globalnu (preko $f(\alpha)$) informaciju. Ne postavljaju se nikakve hipoteze o regularnosti signala.

Značajna prednost fraktalne i MF analize (MFA), u odnosu na "klasičnu" analizu signala leži u načinu na koji se razmatra neregularnost. MF analiza pokušava da izdvoji informaciju direktno iz singulariteta, dok se kod "klasičnog" načina, najčešće, posmatraju NF filtrirane verzije, po mogućstvu različitih dubina filtriranja, da bi se uočile neregularnosti, a potisnuo šum. Konkretno, na osnovu određene vrednosti α i $f(\alpha)$, moguće se razdvojiti tačke nehomogenosti u originalnom signalu [VEHE96, RELJI99-4, MANN97-1, MANN97-2]. Izdvajanjem piksela slike koji zadovoljavaju izabranu vrednost parametra α , ili spektra $f(\alpha)$, inverznom multifraktalnom analizom (IMFA), moguće je izdvojiti iz slike neke regione koji se, inače, ne mogu uočiti nijednom od poznatih metoda. Dodatna prednost je i to što ovakva segmentacija ne izaziva nikakvu degradaciju polazne slike: svi međusobni odnosi piksela ostaju nepromenjeni, tako da se detalji slike zadržavaju u potpunosti. Ova osobina je naročito značajna u medicinskoj dijagnostici, tako da je potencijal primene IMFA u toj oblasti veoma veliki.

3. Primena fraktala u biomedicinskim sistemima

Fraktalna geometrija je za relativno kratak vremenski period, od kada je uvedena u prirodne nauke, prošla dinami an put od ezoteri ne matemati ke ideje do korisnog analiti kog mehanizma i prakti ne metode primenljive u mnogim granama nauke uklju uju i i analizu bioloških sistema [LIU92].

Radovi Benoa B. Mandelbrota (Benoit B. Mandelbrot) 60-tih godina 20. veka restituisali su primenu fraktalne geometrije i uveli je u prou avanje, izme u ostalog, i bioloških sistema.

Postoji niz rezultata koji ukazuju na vezu stanja organizma - zdrav-bolestan, i fraktalne dimenzije. U jednom od tih istraživanja [BUDI01], izme u ostalog zaklju eno je da je fraktalna dimenzija deskriptor ranih posledica patoloških promena na neuronima, što je uvod u dalje razumevanje mehanizama po kojima se dešavaju kompleksne promene, i to ne samo na elijskom nivou, ve i šire, u svim slu ajevima sistema u kojima se princip slaganja i interakcije elemenata može opisati osnovnim obrascem me usobnog odnosa specifi nih elija i pripadaju ih struktura.

Kompjutersko odre ivanje fraktalne dimenzije može da postane veoma važna komponenta analize slike u patologiji, zahvaljuju i brzini, automatizaciji i ponovljivosti kompjuterskih metoda. Što se ti e medicinske nauke i same patologije, fraktali su važni u dva široka polja: kvantifikacija kompletnih struktura (ne samo morfološki aspekt ve i funkcionalni, tj. sa uklju enom komponentom vremena) i modeliranje bioloških, razvojnih i patoloških procesa [BUDI01].

3.1. Fraktali u istraživanju karcinogeneze

Dijagnoza primarnog kancera je od velike važnosti, jer dalje le enje zavisi od uspešne i ta ne dijagnoze. Imaju i ovo u vidu, odre ivanje korelacije izme u multifraktalnih parametara "haoti nih" elija razli itih tipova primarnog kancera može imati široku primenu.

Prilikom odre ivanja primarnog kancera doktori koriste agresivne (invazivne) i veoma skupe medicinske testove i analize, i na rezultate se mora ekati dosta vremena.

Mnoga istraživanja su pokazala postojanje korelacije izme u fraktala i multifraktala i sa druge strane tumora, i generalno bioloških sistema i patološke forme [ANDJE06, BAIS98, BAIS00, CLAR92, CROS93, CROS94-2, CROS94-3, CROS94-4]. Pokazano je da slike tkiva sadrže nekoliko fraktalnih struktura sa razli itim dimenzijama [CROS93], [CROS94-4] i [CROS97].

Nedavna istraživanja su pokazala da fraktalna geometrija može biti korisna za opisivanje patološke arhitekture tumora i, što je još više iznena uju e, za objašnjavanje mehanizma rasta tumora [BUDI01] i angiogeneze kao komplement rezultatima dobijenim modernim molekularnim metodama. U ovom poglavlju e biti prikazani osnovni metodi fraktalne geometrije kao i diskusija o vrednosti i ograni enjima primene ovog novog alata za istraživanje karcinoma.

Karcinom se esto karakteriše kao haoti an, slabo regulisan rast elija. Iregularni oblici elija karcinoma – tumori se "protive" opisivanju tradicionalnom Euklidskom geometrijom. To je i bilo za o ekivati, jer se Euklidska geometrija bazira na glatkim oblicima kao što su linija, ravan, cilindar i sfera. Zato je fraktalna geometrija našla primenu za opisivanje karcinoma. Fokusiranjem na iregularnost rasta tumora pre nego na jednu meru dimenzija kao što je dužina ili zapremina, fraktalna geometrija je merodavna da kvantifikuje te morfološke karakteristike koje su patolozi dugo koristili u kvalitativnom smislu da opišu malignitet, neravnu granicu tumora sa okolnim zdravim tkivom i njihove naizgled slu ajne modele vaskularnog rasta.

Fraktalne metode udružene sa tradicionalnim modelima daju prikaz morfologije i funkcije tumora koja može biti korisna za razumevanje doga aja karcinogeneze [MAND82], [BAIS00].

3.2. Fraktalna morfometrija primenjena na tumore

Uprkos ogromnom pove anju našeg razumevanja molekularnog mehanizma karcinoma, ve ina dijagnoza se još uvek utvr uju vizuelnim ispitivanjem radioloških slika, mikroskopskih i biopsijskih uzoraka, direktnim posmatranjem tkiva, i tako dalje. Obi no su ove tehnike primenjene na kvalitetan na in od strane lekara koji su obu eni da klasifikuju slike na kojima se vide abnormalnosti kao što su strukturalne iregularnosti ili visoke indicije za mitozu. Kvalitetniji i reproducibilniji metod, koji može poslužiti kao pomo no sredstvo za obuku dijagnosti ara, predstavlja analiza slika pomo u kompjuterskih alata. Tu leži potencijal fraktalne analize kao morfometrijske mere iregularnih struktura koje su tipi ne za rast tumora.

Svojevremeno se u literaturi pojavilo [LOSA95, CROSS97, COFF98, LAND96-2] nekoliko obimnih ispitivanja primene fraktalnih dimenzija u patologiji. Pove ava se literatura koja prikazuje fraktale kao korisne mere u patologiji vaskularne arhitekture, tumor/parenhim ivica, i celularne/ nuklearne morfologije.

Najpoznatija istraživanja fraktalne analize zdravih i patoloških vaskularnih uzoraka su ona o oku [FAMI89, DAXE92, DAXE93-1, DAXE93-2, DAXE95, LAND93, MAIN90], u kojima su vaskulature lako analizirane. Do danas, detaljne slike rastu e tumorske vaskulature nisu dostupne za rutinsku klini ku upotrebu, ali u eksperimentalnim uslovima, vaskulatura se može direktno posmatrati. U istraživanju preparata tkiva miševa [LOSA95], utvr ena je zna ajna konzistentnost skaliraju ih eksponenata (fraktalnih dimenzija) za tumorsku vaskulaturu ak i iznad linije tumora što je utvrdilo razliku izme u gustine i karakteristika rasta. Dalje ove dimenzije otkrivaju važne aspekte mehanizama koji se nalaze ispod vaskularnog rasta u tumorima [GAZI97, GAZI95, BAIS96]. Tako e, utvr ena je važna druga mera, minimalna dimenzija putanje, koja je ra unata istim algoritmom, ali je primenjen na najkra u konekcionu putanju preko slike.

Ispitivani su potencijalni odnosi parametara tumorskog rasta i fraktalne dimenzionalnosti i utvr eno je da fraktalna dimenzionalnost tumor-stroma ivice zavisi od razli itih parametara koji kontrolišu tumorski rast. Neke osobine rasta su u vezi sa pove anjem stepena maligniteta i uti u na fraktalnu dimenzionalnost direktno i indirektno proporcionalno [SMOL98].

Eksperimentalno je potvrđeno da postoji fraktalna regularnost u distribuciji struktura slikih žlezda u adenokarcinomima (na primeru žučne kese) i da fraktalna dimenzija jeste holistički parametar koji može biti primenjen da bi se evaluiralo gradiranje tumora u kvantitativnom smislu [WALI99]. Određivanjem kvantifikacije fraktalnih osobina mikrovaskulature na heterogenosti mikrovaskulature u melanomima, zaključeno je da je moguće razlikovati i kvantifikovati jasno razlike u kompleksnosti profila mikrovaskularnih sudova i njihove organizacije koristeći fraktalni i multifraktalni metod [HEYM99]. Ispitivanjem fraktalne analize numeričke deskripcije pojave hromatina u citološkim ispitivanjima karcinoma dojke zaključeno je da fraktalna dimenzija i lakunarnost jesu korisna oruđa za određivanje kvantitativnih karakteristika pojave hromatina, odnosno hromatinskih osobina i potencijalno mogu biti inkorporisani u opremu za analizu slike da bi osigurali povećani kapacitet i reproducibilnost dijagnoze aspiracione biopsije tumora dojke [EINS98]. Do sličnih saznanja došlo se i pri ispitivanju epitelijalno-vezivnog tkiva u odnosu drugih vrsta adenokarcinoma, te oblika ćelija kod hematoloških maligniteta [MARI85], hepatocelularnih karcinoma [KERE00], fiziološkog rasta epitelijalnih ćelija, rasta krvnih sudova [LOSA96], detekcije iregularnosti atipičnih nukleusa u karcinomima cerviksa uterusa [SEDI99], te detekcije kodiranja regiona DNA [COFF98], [PENG92], razlikovanja različitih tipova glijalnih ćelija [SMIT89], [SMIT99], praćenja razvoja strukturalnih elemenata u embrionalnim stadijumima [NEAL93], te drugim histopatološkim ispitivanjima [CROS94-1]. Ipak, postoje i tvrdnje da ove metode ne mogu biti isključivo dijagnostičke oruđe u dijagnostici [CROS94-2], [FRAC91].

Uvođenje fraktalnosti kao opšteg pojma u biomedicini, posebno praćenje dinamike nastanka i razvoja patološkog procesa se ne zaustavlja na opisivanju morfoloških karakteristika određenih promena. Naprotiv, s obzirom da deterministički kaos predstavlja osnov fluktuacija koje mogu da izgledaju stohastičke (izazvane slučajnom promenom spoljašnjih uslova), ali su zaista izazvane, u determinističkom smislu, aktivnošću u nelinearnih dinamičkih procesa. Ovakvi fenomeni su značajni u patologiji zbog toga što zna i da eksperimentalni podaci sa očitih slučajnih fluktuacijama mogu biti izazvani determinističkim procesima. Uslovi koji su uočeni u okvirima determinističkog haosa su

veoma senzitivni na varijacije po etnih uslova, tako da ako se haoti ni proces dešava u patologiji, metode predvi anja biološkog ponašanja (prognoze) lezija kao što su tumori moraju biti modifikovani [CROS94-3]. Sa ovim u vezi se nalazi i pretpostavljeni model koji sugeriše nelinearnu dinamiku karcinogeneze.

Objavljena je zanimljiva pretpostavka da matemati ko objašnjenje rasta neoplazije plu a - karcinoma, može biti odre eno upravo fraktalnom strukturom ciljnih tkiva [PANC94]. Poznato je da bronhijalno stablo ima fraktalnu strukturu. U vezi sa tim [PANC94] pretpostavljena je mogu nost da razvoj epitelijalnih elija bronha stoji pod uticajem fraktalnog strukturalnog programa koji je izražen u neoplazijama. Fraktalni program može da uti e na opisivanje generalno agresivnog karaktera bronhijalnih neoplazija, a u vezi sa tim jeste i potvr ena injenica da ve ina tumora donjeg respiratornog trakta jesu koncentrisani na prva tri reda deobe bronhijalnog stabla. Odre ivanje fraktalne dimenzije solidnih neoplazmi može biti dodatni morfometrijski parametar za procenu rasta i verovatno obezbe uje dalje mogu nosti za simulaciju tumorskog rasta kompjuterskom simulacijom. Ova ideja da rast neoplazme može biti pod uticajem fraktalne strukture ciljnog tkiva vodi do zanimljive primene. Fraktalna dimenzija (odre ena analizom slike hirurških ili radioloških uzoraka) metastaze nepoznatog ishodišta može dati dodatni putokaz da se na e lokacija primarnog tumora [SEDI96]. U vezi sa ovim je i studija [CROS94-1] koja je pokazala da kolorektalni polipi imaju fraktalnu strukturu u definisanom opsegu uve anja i da su euklidske morfometrijske mere nedovoljno validne van precizno definisanih uslova rezolucije i uve anja. Fraktalna dimenzija je bolji metod za klasifikaciju oblika tumora i koristan morfometrijski diskriminant izme u dijagnosti kih kategorija, naro ito od kada se razvija nova dijagnosti ka grana opšte prirode - kompjuterski asistirana dijagnostika (CAD) [GOLD96-1], [MISS92]. Još jedan od primera koji potvr uje mogu nost da se dijagnosti ka determinacija zasniva na fraktalnoj prirodi, jeste klasifikacija mamografskih slika [PRIE94], u svrhu klasifikacije tkiva, te odre ivanje strukture kostiju u slu ajevima osteoporoze [CALI94] i spontanih preloma ki menog stuba [FAZZ98] i to kao pomo no sredstvo za ta no postavljenje dijagnoze [CROS94-4].

Fraktalne osobine u dinami kim sistemima iskorišene su i za opisivanje različitih uslova rasta/evolucije bioloških struktura [GOUG92, KHOK96, KHOK94, LONG92, MEAK86] (...“Fraktalna geometrija ima doslovno osobinu “davanja novog života po svim principima“...[WEST99]), te fiziološkog i/ili patološkog toka te njih tkiva unutar kompleksnog sistema u organizmu (primer koronarnih arterija), gde („bolest malih sudova“) arhitektonika koritnog stabla verovatno igra važnu ulogu u nejasnim slučajevima smrti u ishemiji miokarda [BAIS98, BERG98, CROS93, GLEN91, MCNA91] i ponašanja biomedicinskih signala, tipa EKG-a i EEG-a [GOLD92, GOLD96-2, WEST87].

Patolozi su vešti u ispitivanju granične površine epitelijalno-vezivnog tkiva, koja razdvaja tumor i okolno zdravo tkivo. Priroda ivice tumora, bilo da je infiltraciona i invazivna ili slabo ekspanzivna, obezbeđuje informacije korisne ne samo za prognoze već takođe i za dijagnoze (bilo benignih ili malignih tumora). U studiji Landinija i Ripinija [LAND93] ispitivana je granična površina epitelijalno-vezivnog tkiva oralne mukoze. Lezije su klasifikovane rutinskom dijagnostikom u četiri kategorije: a) normalne; b) srednje displazije; c) umerene do jake displazije; d) karcinomi. Fraktalna analiza slika lezija, koja je zatim usledila, otkrila je sledeće fraktalne dimenzije za navedene četiri kategorije: 1.07 ± 0.05 , 1.08 ± 0.09 , 1.16 ± 0.08 , i 1.41 ± 0.08 , respektivno. Iako razlike nisu bile dovoljno velike da bi bile prihvaćene kao nezavisno sredstvo u dijagnostici, one su bez obzira na to konzistentne mere stepena iskrivljenosti granične površine.

Landini i Ripini su zatim prešli na opisivanje pomoću sofisticiranije metode multifraktalne analize koja daje spektar fraktalnih vrednosti umesto jedne vrednosti za svaku sliku. Ovaj metod je obezbedio pouzdaniju diskriminaciju patoloških stanja tkiva. Lefebre i Benali [LEFE95] i Polman et al [POHL96] su pokazali da fraktalni metodi mogu biti takođe korisni za analiziranje digitalizovanih mamograma, povećavajući i nadu da će broj pogrešnih pozitivnih mamograma biti smanjen na taj način. S obzirom da povećanje iregularnosti, sa povezanim povećanjem fraktalne dimenzije, predstavlja zajednički pokazatelj za rast tumora [POHL96, BYNG96, CLAR92, CALD90, SEDI96, PEIS96, BOON98, SEDI98, VELA98, WALI99], to bez sumnje predstavlja univerzalni rezultat.

Multifraktalna analiza, predstavlja sofisticiraniji metod od fraktalne, i zato je ona postala predmet ovog istraživanja, s ciljem dodatne pomoći lekarima u dijagnostici karcinoma, uz smanjenje subjektivnog faktora i verovatno e greške.

Ovo istraživanje je usmereno ka nalaženju statistički značajnih razlika u parametrima multifraktalne analize između tri grupe metastaza u koštanom tkivu:

1. metastatski karcinom renalnih celija
2. metastatski karcinom dojki,
3. metastatski karcinom pluća.

4. Histopatološke karakteristike metastaza intraosealnog kancera

Metastaze karcinoma su najčešće i maligni tumori skeleta. Kost je često mesto metastaza. Metastaza kostiju se događa kada ćelije primarnog tumora putem krvi dođu u koštano tkivo. Karcinom prostate, dojke i pluća najčešće metastaziraju u kost. Međutim, drugi karcinomi takođe nisu isključeni. Metastaze su sekundarni koštani tumori čije poreklo ne vodi od koštanog tkiva. Suprotno, sarkomi su primarne koštane neoplazme, nastale od mezenhimalnih ćelija kosti.

Kada ćelije raka metastaziraju na kosti, mogu izazvati promene na kostima: osteolisis, osteosclerosis i miks lezije. Koštane metastaze mogu dovesti do osteolitičnih, osteosklerotičnih ili mešovitih lezija u koštanom tkivu.

Ove lezije mogu oslabiti kosti i povećati rizik od frakture ili drugih problema.

Proces širenja ćelija kancera na druge delove tela sa mesta primarnog karcinoma se naziva metastaza. Metastaziranje može biti putem krvi ili limfe. Ćelije karcinoma mogu da metastaziraju na različitim mestima u telu, ali sledeća mesta su: kosti, pluća, jetra, limfni čvorovi ili mozak. Sve koštane metastaze su hematogene.

Intraosealne metastaze se često mogu sresti kod sredovečnih i starijih osoba, a retke su kod dece. Glavni tipovi karcinoma koji pretenduju da metastaziraju u koštano tkivo su karcinomi dojke, prostate, pluća, bubrega i štitne žlezde.

Kao posledica koštane metastaze dolazi do povreda koštanog tkiva. Postoje dva osnovna mehanizma delovanja metastaza na koštano tkivo: litični, kojim se razara i blastični, kojim se stvara kost.

Ćelije metastatskih karcinoma razlažu kost (osteoclasts) i ćelija koje proizvode kost (osteoblast). Metastaze kostiju se mogu pronaći svuda u skeletu, ali se najčešće pronalaze u centralnim delovima. Više od 90% svih metastaza je lokalizovano u kraljici, butnoj kosti, rebrima, ramenja i lobanji. Komplikacije intraosealnih metastaza

uklju uju i bol, pove an rizik od preloma, pove an nivo kalcijuma u krvi i smanjenje krvnih zrnaca.

Testovi, koji mogu biti ura eni ako se sumnja na metastazu na kostima, uklju uju:

Analize krvi (serumski nivoi karcinomskih markera)

Rendgenska snimanja

Skener itavih kostiju Tc 99

CT skener / Magnetna rezonanca MRA

PET skener

Radiografi su relativno neosetljivi za otkrivanje rane ili male metastati ke lezije. Nativna radiografija je najdostupnija, ali najmanje senzitivna i visoko nespecifi na metoda u verifikaciji koštanih metastaza.

Iako su CT skeneri superiorniji od radiografa, CT skeniranje je tako e relativno neosetljivo u prikazu malih intramedularnih lezija i ima ograni enu skeletnu pokrivenost. Kompjuterizovana tomografija i magnetna rezonanca su senzitivnije tehnike, ali i dalje nedovoljno specifi ne.

Vizuelizaciju celog skeleta mogu e je uraditi scintigrafijom uz primenu radioaktivnog Tc 99, što se pokazalo kao visoko senzitivna tehnika. Ipak, ova metoda je udružena sa radioaktivnim izotopima. SCINTTISCAN nalazi na kostima su osetljivi, ali nespecificirani.

FDG-PET skeniranje je pokazalo najve u senzitivnost, ali je trenutno ograni ena primena visokim cenama.

Kona na dijagnoza metastaza u kostima je patohistološka. Nakon biopsije, patohistološke analize uklju uju standardnu pripremu tkiva, klasi ne mikroskopske opti ke i imunohistohemijske analize.

Najvažnija uloga patologa u biopsiji metastaze kostiju je da ukaže na primarno mesto tumora. Odre ivanje primarne lokalizacije metastaze karcinoma je bazirano na morfološkim (elijskim i tkivnim) karakteristikama biotikih materijala kao i aplikacijama – specifi nih antitela (imunohistohemijske metode). U patohistološkim analizama se

određuju mikroskopska svojstva elija: oblik, veličina elija, odnos jezra i citoplazme (N/C indeks), promena boje citoplazme, oblik i veličina jezra, izgled hromatina (glatki, zrnasti, providni) i prisustvo mitoze. Takođe je mikroskopskom analizom potvrđena pozicija jezra u elijama, broj jezara, prisustvo malih jezara u jedrima, kao i mnoge druge elijske i sub elijske karakteristike koje određuju dijagnozu. Dijagnostički algoritmi uključuju karakteristike tkiva kod metastaze karcinoma: raspored elija (adenoid, difuzni, papilarni, itd.) prisustvo intra i ekstra elijske produkcije (sluzi, keratina...) kao i relaciju tumora i tkiva kosti (osteoliti i osteoblasti ili kombinovani efekat). Svi ovi histopatološki kriterijumi su nano – i mikro-skalne promene u sastavu elija i tkiva i oni predstavljaju aktuelni biomarker kancera. Postoje morfološke promene u elijama i tkivima, u zavisnosti od tipa karcinoma. U ovom istraživanju su posmatrana tri tipa koštanih metastaza u zavisnosti od lokacije primarnog karcinoma: pluća, dojke i renalnih elija.

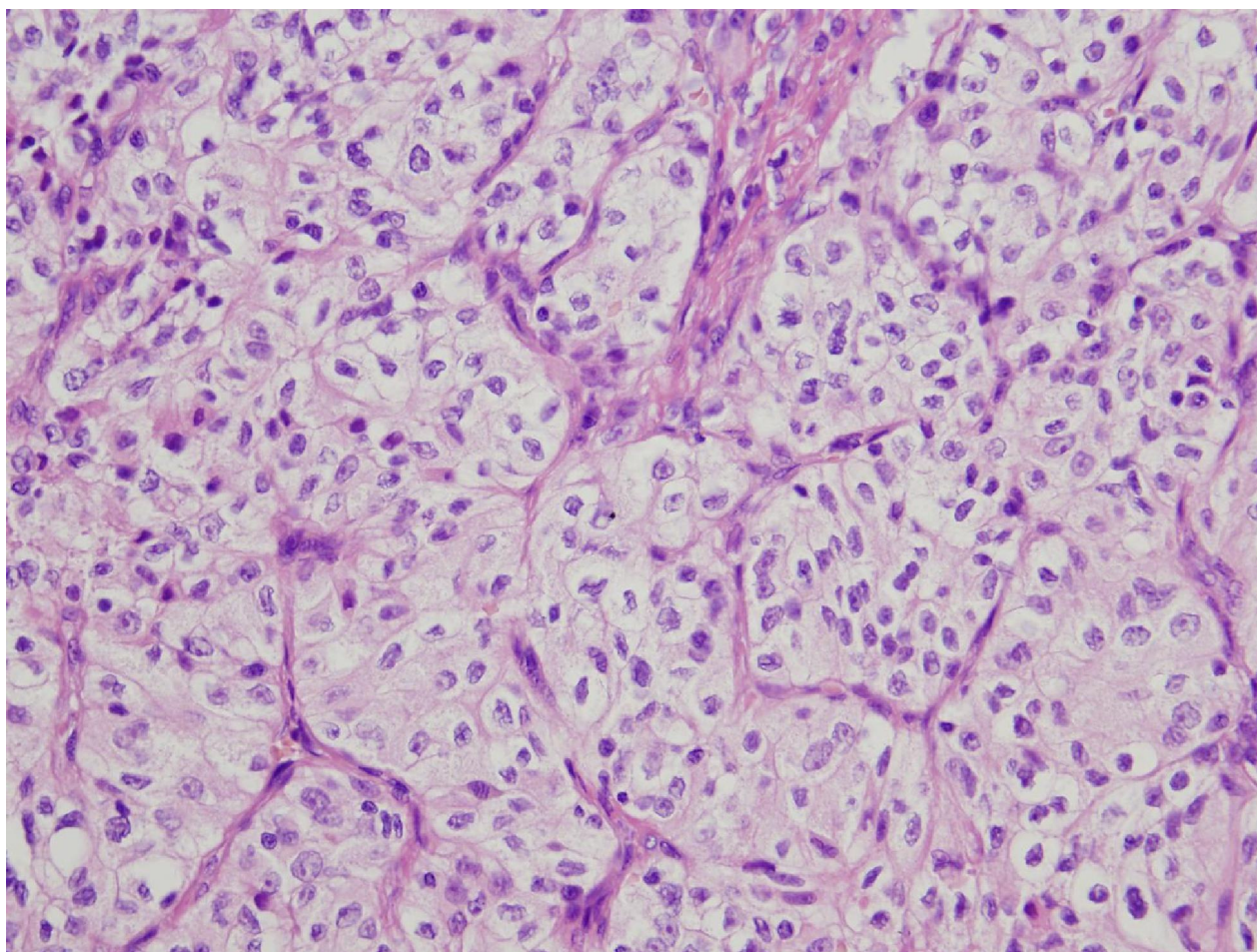
Patolog postavlja dijagnozu metastatskog karcinoma na osnovu morfoloških promena na nivou mikro-skale. Multifraktalnom analizom je moguće, u određenoj meri i sa određenim procentom pouzdanosti, predstaviti ove promene i ona pomaže da se poveća sigurnost i tačnost dijagnoze.

Postoje i tehnike posmatranja pod mikroskopom nude nam moćni alat kojim bi se direktno vizualizovala struktura elija na mikroskali. Osetljivost nano skale je skraćena prelamanjem – ograničenom rezolucijom. Ipak, osetljivost svetlosno rasejavajućih signala do indeksa prelamanja fluktuacije je značajno smanjena kada veličina rasejanja struktura padne ispod talasne dužine (~500 nm). Nedavno je došlo do značajnog interesovanja u razumevanje bioloških sistema na nivou nanoskale [HEMA11], [RADO10], koje zahteva merenja fluktuacija indeksa prelamanja ispod talasnih dužina: „... nano citološko otkrivanje polja karcinogeneze čini se da je platforma koja se može koristiti za razlikovanje malignitete.“ [TURZH10]. Ovo istraživanje, primenom multifraktala, ide u tom pravcu.

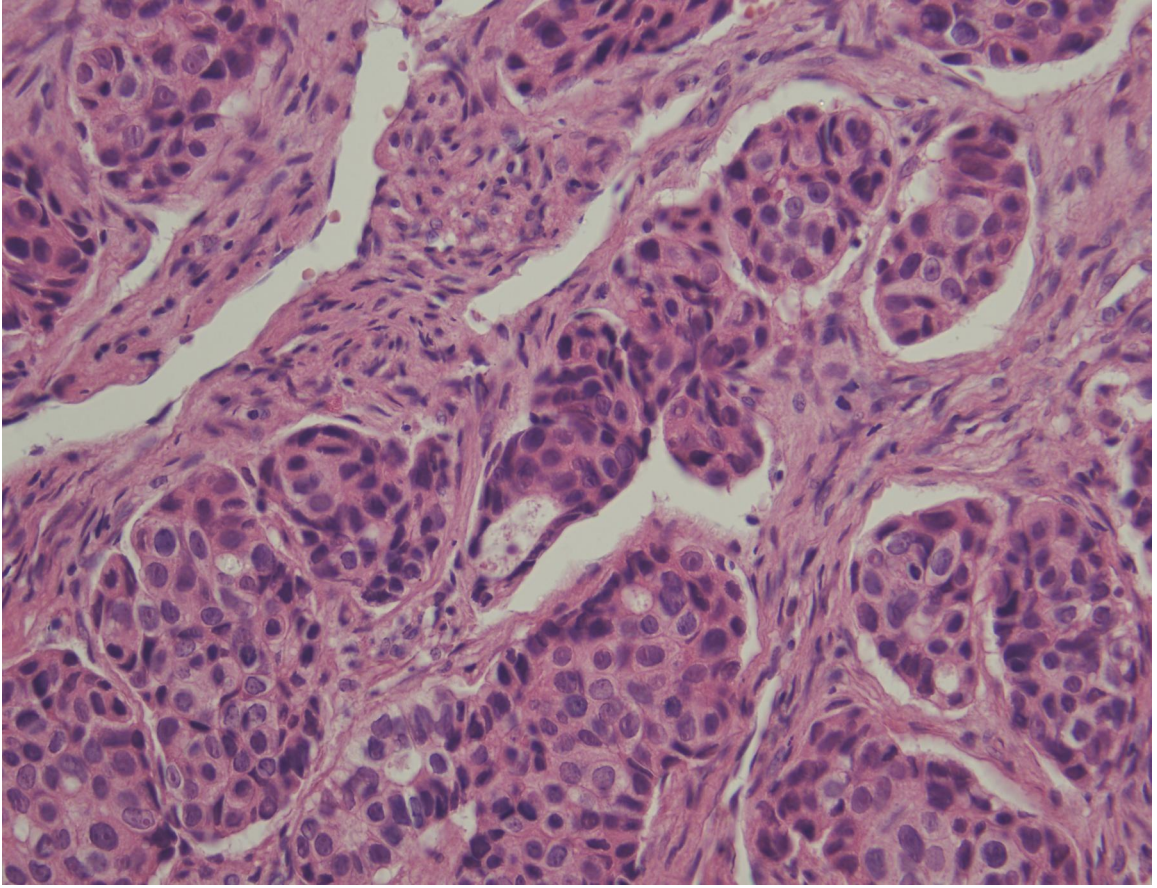
Odgovarajući 1050 uzoraka biopsije, dobijeno je zahvaljujući saradnji sa Institutom za patologiju Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu i komentorom doc. Jelenom Soptom, patologom. Posmatrani su optičkom mikroskopijom na uvećanju 400x i fotografisani.

Svi preparati metastatskih intraosealnih karcinoma su bili podeljeni u tri grupe u zavisnosti od primarnog karcinoma:

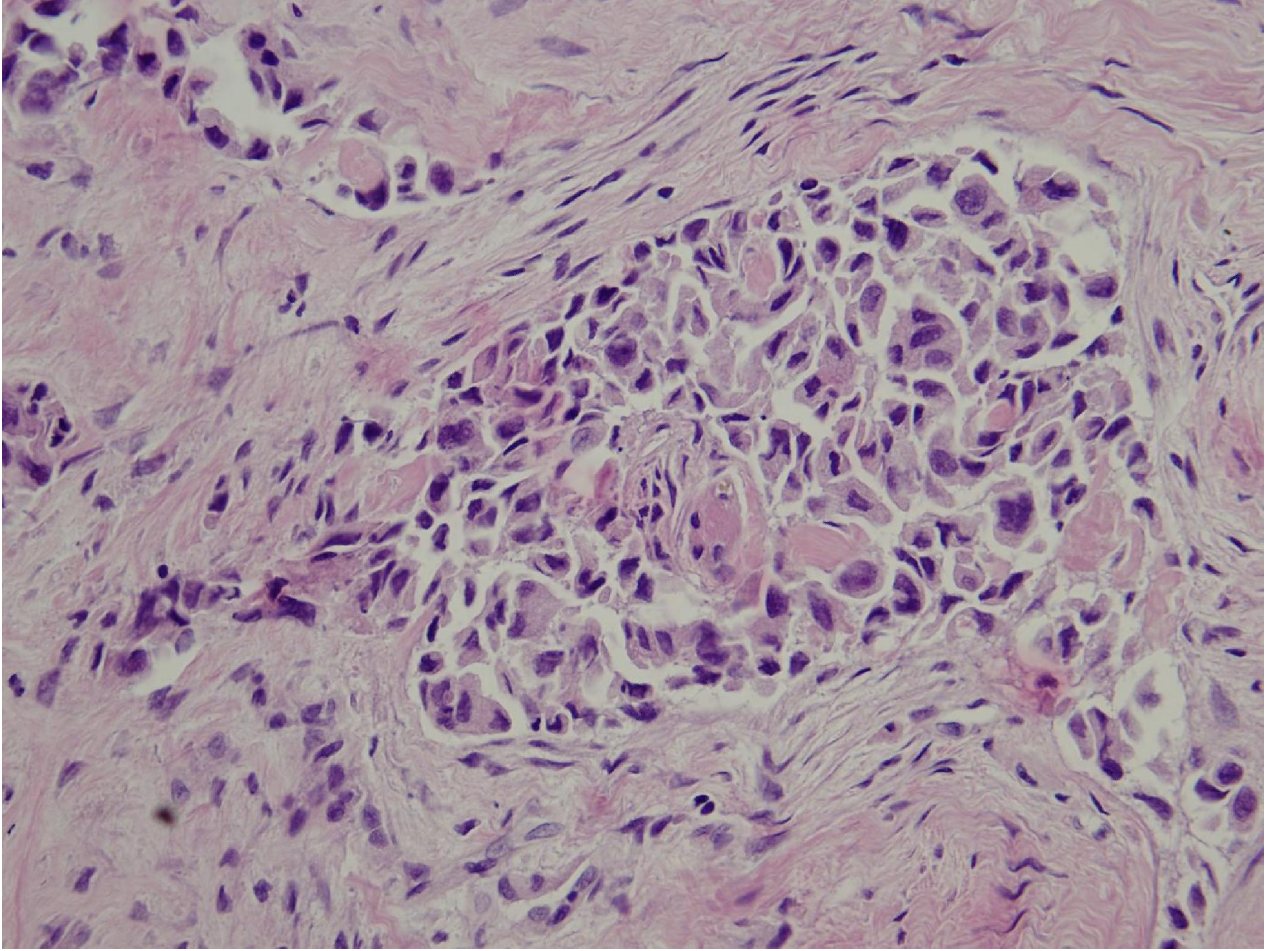
1. metastatski karcinom renalnih elija, jedan primer je prikazan na Slici 1
2. metastatski karcinom dojki, primer je prikazan na Slici 2
3. metastatski karcinom pluća, primer je prikazan na Slici 3



Slika 1: Metastatski karcinom renalnih elija



Slika 2: Metastatski karcinom dojke



Slika 3: Metastatski karcinom plu a

5. Klasifikacija medicinskih slika na osnovu multifraktalnih parametara

Svrha ovog istraživanja je da se odredi razlika između u medicinskih slika i njihova klasifikacija sa ciljem određivanja primarne lokalizacije metastatskih karcinoma u koštanom sistemu.

U ovom istraživanju, biće ispitana moguća korelacija između u multifraktalnih parametara digitalnih slika intraosealnih metastatskih karcinoma i tri tipa primarnih karcinoma (nezavisne varijable).

Nezavisnu varijablu predstavlja tip elija fotografisanog tkiva. U našim istraživanjima je definisana nezavisna varijabla po sledećim kategorijama:

- a) metastatske elije primarnog karcinoma renalnih elija
- b) metastatske elije primarnog karcinoma dojke
- c) metastatske elije primarnog karcinoma pluća

Kao zavisne varijable posmatrali smo multifraktalne parametre koji opisuju posmatrane uzorke.

Za multifraktalnu analizu dobijenih digitalnih medicinskih slika i dobijanje parametara multifraktalne analize korišćeni su sledeći programi koji će biti ukratko opisani:

- Program ImageJ za analizu slika [RASB].
- Program "FracLac" za multifraktalnu analizu slika [RASB].
- Program za statističku analizu podataka DTREG [DTRE].

5.1 Program ImageJ

"ImageJ" je slobodno dostupan softver za analizu slika napisan u programskom jeziku "Java" iji je autor Wayne Rasband (Wayne Rasband) sa Nacionalnog Instituta zdravlja Sjedinjenih Amerikih Država iz Betesde, država Merilend (Bethesda, Maryland), [RASB].

Program ImageJ radi, bilo kao online aplikacija ili kao download aplikacija, na bilo kojem računaru koji ima instaliranu Java 1.4 ili noviju verziju. Preuzimanje programa je dostupno za Windows, Mac OS, Mac OS X i Linux.

Program može prikazati, uređivati, analizirati, obraditi, memorisati i štampati 8-bitne, 16-bitne i 32-bitne slike. Može da radi sa mnogim formatima slika uključujući i TIFF, GIF, JPEG, BMP i DICOM. On podržava serije slika koje dele jedan prozor. To je multithread aplikacija, tako da se npr. otvaranje slika može obavljati paralelno s drugim operacijama.

Program ImageJ podržava standardne funkcije obrade slike, ali obezbeđuje i određivanje raznih morfometrijskih pokazatelja objekta, kao što su površina, obim, faktor oblika, i slično. Može meriti udaljenosti i uglove, dakle daje topološke odnose između objekata.

Programom ImageJ mogu se obavljati geometrijske transformacije poput rotacije i skaliranja. Slika se može povećati do 32:1, a smanjiti do 1:32. Sve analize i funkcije obrade su dostupne na bilo kojem faktoru povećanja. Program podržava neograničen broj prozora istovremeno, ograničen je jedino dostupnom memorijom računara.

5.2 Program "FracLac"

Program "FracLac" je izrađen u programskom jeziku "Java" i predstavlja jedan od plugin-ova u programu za analizu digitalnih slika "ImageJ". Autor "FracLac"-a je Audrey Karperian sa Charles Sturt Univerziteta iz Australije. Ona je kontaktirana u vezi sa ovim istraživanjem. Na njen zahtev, bile su joj poslate po jedna slika uzorka iz svake od tri grupa radi testiranja i unapređenja programa za konkretan problem ovog istraživanja. Uz veliku pomoć i njenog stručnog tima, ovaj program je prilagođen za obradu velikog broja slika odjednom, relativno brzo. To je posebno pogodno za korišćenje od strane medicinskog osoblja, gde ne bi bila komplikovana obuka, niti bi oduzimalo puno njihovog vremena. Mogu se sakupljati slike neophodne za obradu i onda sve odjednom obraditi.

Pošto program FracLac detektuje samo crne piksele na beloj pozadini, ili bele piksele na crnoj pozadini, finalna slika za obradu mora biti binarna i program automatski vrši tu konverziju.

Osnovne mogućnosti programa FracLac su sledeće:

- Određivanje multifraktalnosti generalizovane dimenzije
- FracLac generiše raspodelu koristeći i multiple uzorke preko slike. Spektar vrednosti za generalizovanu dimenziju (D_Q) dobija se prema opsegu vrednosti za Q , koji korisnik podešava. Ovde se mora napomenuti da kod programa FracLac oznaka Q i do sada korišćena oznaka q predstavljaju istu veličinu.
- FracLac generiše grafike multifraktalnih parametara $f(\alpha)$, $D_Q(Q)$.
- FracLac daje multifraktalne parametre [CHHA89], [POSA01] izrađene na sledeći način:

$$D_Q = \lim \left(\frac{\ln(I_{(Q,\epsilon)})}{\ln \epsilon^{-1}} \right) / (1-Q) \quad (3.1)$$

pri emu se relacija (3.1) može dobiti kombinacijom relacija (2.4), (2.5) i (2.6) iz *Poglavlja 2.2 Procena fraktalne dimenzije*.

ε = veli ina boksa; N_ε = boksevi koji sadrže piksele u ε ;

$i=i$ -ti boks u ε

$$I_{(Q,\varepsilon)} = \sum_{i=1}^{N_\varepsilon} P^Q(i, \varepsilon) \quad (3.2)$$

$$P_{(i,\varepsilon)} = \frac{\text{pikseli}_{(i,\varepsilon)}}{\sum_{i=1}^{N_\varepsilon} \text{pikseli}_{(i,\varepsilon)}} \quad (3.3)$$

$$\sum_{i=1}^{N_\varepsilon} P^1_{(i,\varepsilon)} = 1 \quad \text{i} \quad \sum_{i=1}^{N_\varepsilon} P^0_{(i,\varepsilon)} = N_\varepsilon \quad (3.4)$$

$$\tau_Q = (Q-1) \cdot D_Q \quad (3.5),$$

što odgovara relaciji (2.25) iz *Poglavlja 2.3 Multifraktali*.

$$\mu_{i(Q,\varepsilon)} = \frac{P_i^Q}{\sum_{i=1}^{N_\varepsilon} P_i^Q} \quad (3.6),$$

što odgovara relaciji (2.28) iz *Poglavlja 2.3 Multifraktali*.

$$\alpha_{(Q,\varepsilon)} = \frac{\sum_{i=1}^{N_\varepsilon} u_{i(Q,\varepsilon)} \cdot \ln P_i}{\ln \varepsilon} \quad (3.7),$$

što odgovara relaciji (2.31) iz *Poglavlja 2.3 Multifraktali*.

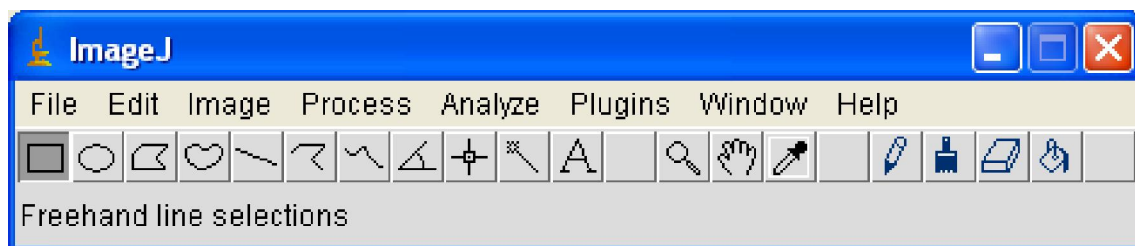
$$F(Q) = \frac{\sum_{i=1}^{N_\varepsilon} u_{i(Q,\varepsilon)} \cdot \ln u_{i(Q,\varepsilon)}}{\ln \varepsilon} \quad (3.8),$$

što odgovara relaciji (2.29) iz *Poglavlja 2.3 Multifraktali*.

$$F(\alpha_Q) = Q \cdot \alpha_Q - \tau_Q \quad (3.9),$$

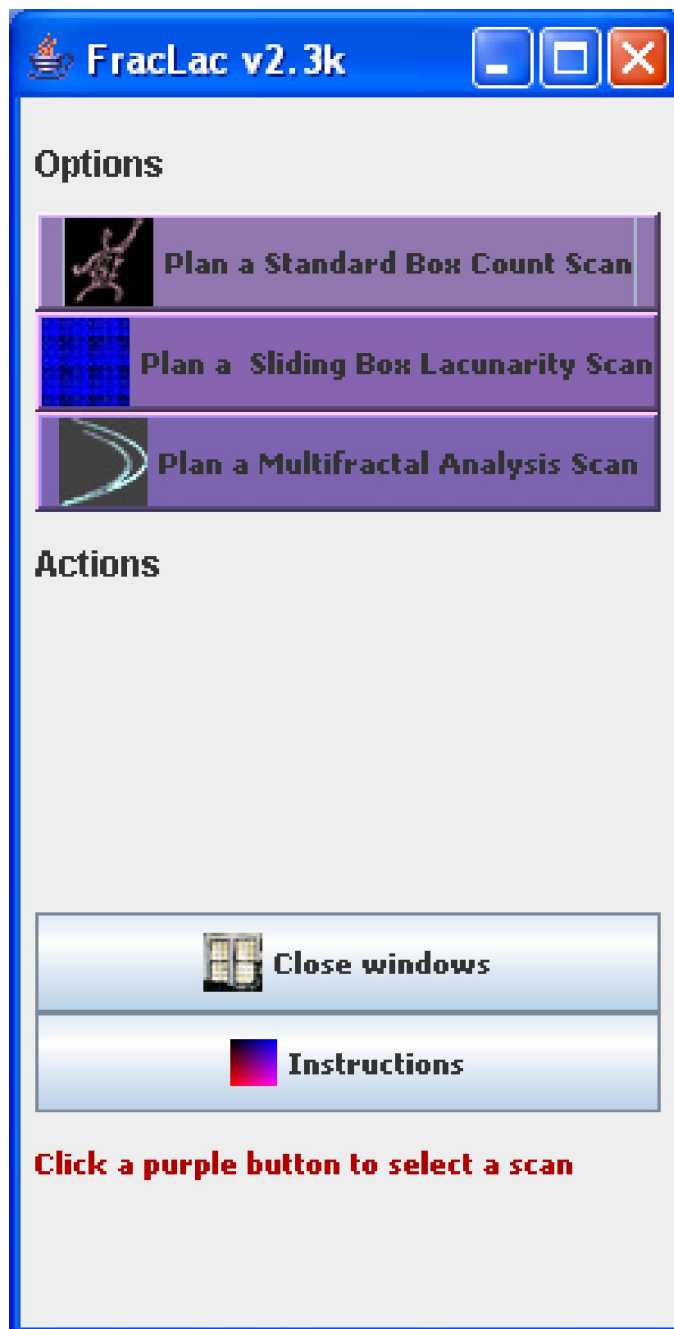
što odgovara relaciji (2.26) iz *Poglavlja 2.3 Multifraktali*.

Na slici 4 je prikazan izgled po etnog menija koji se otvara pri startovanju programa ImageJ. Aktiviranjem stavke u meniju Plugins otvara se padaju i meni gde se bira stavka Fractal Analysis i iz njenog bo nog menija FracLac 2.3k.



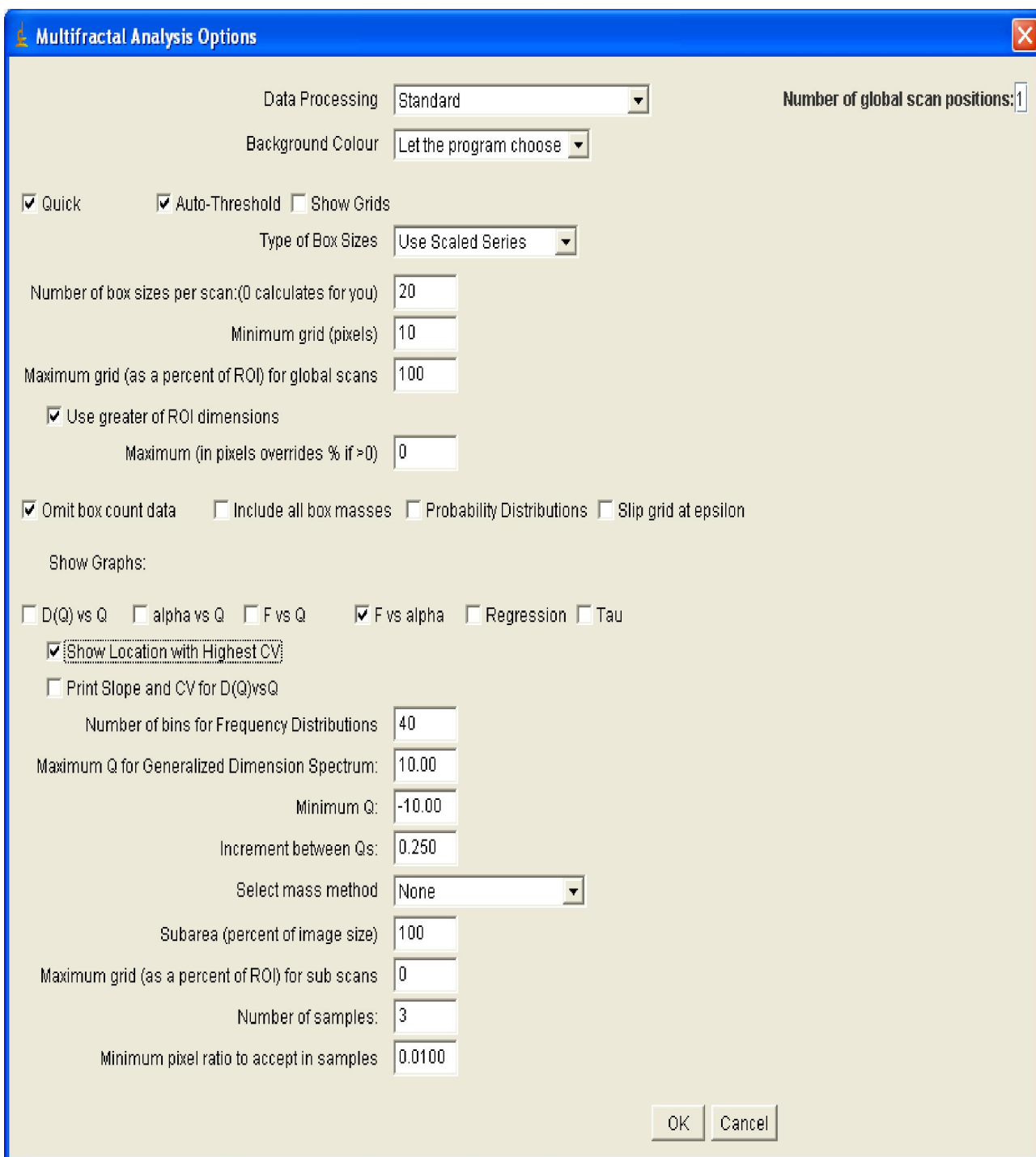
Slika 4: Izgled glavnog menija ImageJ

Navedenim postupkom dobija se dijalog prozor programa kao na slici 5.



Slika 5: Dijalog prozor sa opcijama za analize u programu Fraclac

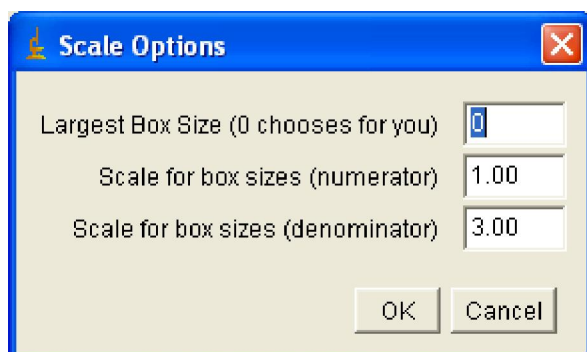
Aktiviranjem dugmeta Plan a Multifractal Analysis Scan otvara se dijalog prozor za podešavanje parametara za multifraktalnu analizu kao na slici 6, gde se izvrše neophodna podešavanja.



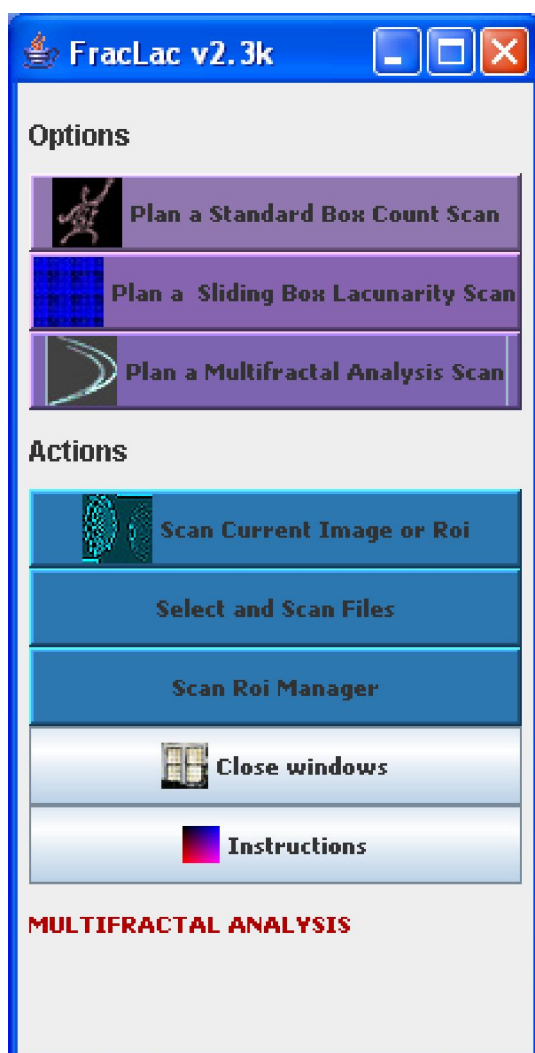
Slika 6: Izgled dijalog prozora za podešavanje parametara za multifraktalnu analizu u programu FracLac

Pritiskom na dugme OK aktivira se dijalog prozor za podešavanje veli ina bokseva, kao na slici 7, gde se zadržavaju postavljena podešavanja. Posle aktiviranja dugmeta OK dijalog prozor sa slike 5 se menja u onaj kao na slici 8. Na njemu se aktiviranjem dugmeta

Select and Scan Files otvara prozor za otvaranja željenog direktorijuma sa slikama koje želimo da analiziramo.



Slika 7: Prikaz dijalog prozora za podešavanje veličina bokseva u programu FracLac



Slika 8: Izgled izmenjenog dijaloga sa Slike 5

Iz dobijenih rezultata za dalju statističku analizu korišteni su sledeći parametri D_{\max} , $f(\alpha)_{\max}$, $\underline{\alpha}$, \bar{Q} , $\bar{\alpha}$ i $f(\alpha)_{\min}$. Rezultati statističke obrade su dati pod tačkom 7.1. *Rezultati statističke obrade dobijenih multifraktalnih parametara.*

5.3 Program "DTREG"

DTREG formira klasifikaciju i regresivno stablo odlučivanja, neuralne mreže, support vector machine (SVM), polinomne GMDH mreže, programe genetske ekspresije, K-Means clustering, diskriminativne analize i logističke regresione modele koji opisuju veze između podataka i koji se mogu koristiti za predviđanje vrednosti za kasnija istraživanja. DTREG takođe poseduje kompletnu podršku za vremenske serijske analize.

DTREG prihvata skup podataka koji se sastoji od izvesnog broja nizova sa pojedinačnom kolonom za svaku varijablu (promenljivu). Jedna od varijabli je "ciljna varijabla" čija vrednost se oblikuje i predviđa kao funkcija "predviđanje njihovih varijabli". DTREG analizira podatke i stvara model pokazujući kako najbolje predvideti vrednosti zadate (ciljne) varijable bazirane na vrednostima predviđanje njihovih varijabli.

DTREG takođe može da formira klasičan, single-tree model stabla, kao i TreeBoost stablo i modele mreže odlučivanja stabala koji se sastoje od skupina više stabala.

DTREG uključuje i potpunu Data Transformation Language (DTL) u cilju transformacije varijabli, kreiranja i nove varijable kao i selektovanje koji će se nizovi analizirati.

5.3.1 Tipovi varijabli u programu DTREG

Mogu se izdvojiti tri vrste varijabli prilikom izvorne analize.

Ciljna varijabla je varijabla čije se vrednosti oblikuju i predviđaju na osnovu drugih varijabli. Analogna je zavisnoj varijabli (tj. varijable na levoj strani znaka jednakosti) u linearnoj regresiji. Mora postojati samo jedna i jedinstvena ciljna varijabla.

Prediktorska varijabla je varijabla čije se vrednosti koriste da se predvidi vrednost ciljne varijable. Analogna je nezavisnim varijablama (tj. varijablama sa desne strane znaka jednakosti) u linearnoj regresiji. Mora postojati najmanje jedna specificirana prediktorska varijabla, a može ih biti i više. Ako je specificirano više od jedne prediktorske varijable, DTREG će odlučiti kako se prediktorske varijable mogu kombinovati u cilju najboljeg predviđanja vrednosti ciljne varijable. Za vremenske serijske analize, DTREG može automatski da generiše zaostale varijable koje se mogu koristiti kao prediktor varijable.

Težinska varijabla – opcionalno, moguće je odrediti težinsku varijablu. Ako je težinska varijabla određena, moraju postojati numeričke (kontinuirane) varijable čija je vrednost viša ili jednaka 0 (nuli). Vrednost težinske varijable određuje težinu kolone skupa podataka. Na primer, vrednost težine 2 izaziva da DTREG pruži dvostruko veću težinu koloni nego što bi pružio kolonama sa težinom 1; efekat na trening modelu je isti kao dve pojave u koloni skupa podataka. Vrednosti težine mogu biti realne (necelobrojne) vrednosti kao npr. 2.5. Vrednost težine 0 (nula) izaziva da kolona bude ignorisana. Ako se ne odredi težinska varijabla, sve kolone će dati istu težinu.

Celobrojna težinska vrednost ima isti efekat na trening modelu kao dupliranje kolona jednaki broj puta kao u trening podatku. S obzirom da je cilj trening modela da podesi parametre tako da smanje ukupne greške (suprotnosti) trening podataka, težinske (ili duplirane) kolone koje su klasifikovane dodaju veću iznos ukupnim greškama nego ne-težinske kolone, tako da one imaju veći uticaj na model.

Dok je dupliranje kolona jednako ukupnoj težini tokom trening procesa, postoji razlika tokom testiranja i procesa validacije. Ako se kolone dupliraju samo u trening podacima i određuju tako da se DTREG koristi tokom validacije za testiranje ili ukoliko se želi zadržavanje podskupa podataka za testiranje, neke od dupliranih kopija kolona mogu biti korišćene za trening i neke od dupliranih kopija iste kolone mogu biti korišćene u podacima testa/validacije. Ovi rezultati u testiranju podataka koriste neke od istih podataka korišćenih za trening i pruža rezultate testa – koji bi trebalo da budu zasnovani na nezavisnim podacima – nezavisnim. Iz ovog razloga, ako se kolone dupliraju samo radije nego korišćenjem težine, mora se izvršiti validacija korišćenjem Funkcije rezultata (Score function) radije nego korišćenjem unakrsne validacije ili “hold-out” validacije.

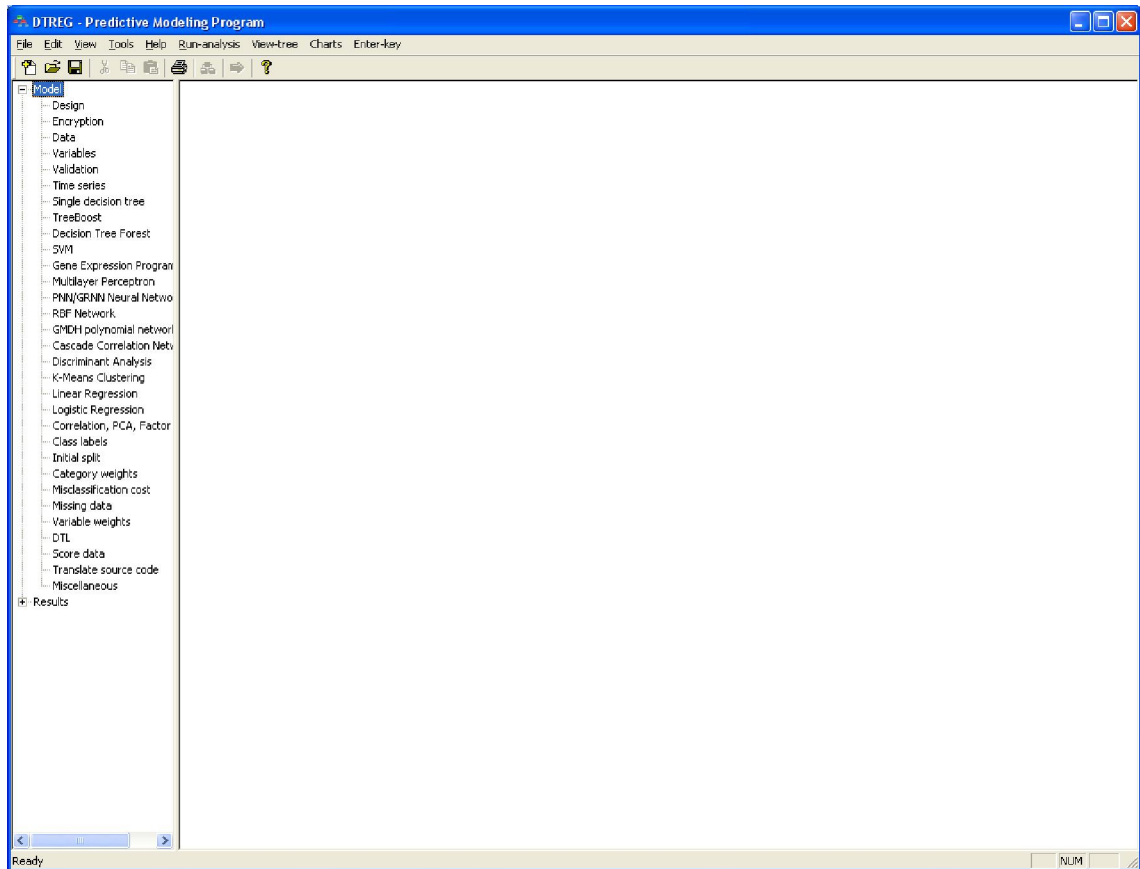
5.3.2 Vrste varijabli u programu DTREG

Postoje dve vrste varijabli: kontinuirane i kategori ke.

Kontinuirane varijable sa odre enim vrednostima – Kontinuirane varijable imaju numeri ke vrednosti, npr 1, 2, 3, 4, 5, itd. Relativna magnituda vrednosti je od velikog zna aja (npr, vrednost 2 ukazuje na dve magnitude vrednosti 1). Primeri kontinuiranih varijabli su krvni pritisak, visina, težina, starost i verovatno a bolesti. U nekim programima kontinuirane varijable nazivaju i intervalnim ili monotonim varijablama. Ako je varijabla numeri ki odre ena i vrednosti ukazuju relativnu ili odre enu magnitudu, onda se varijabla odre uje kao kontinuirana ak i kada su brojevi diskretni i ne formiraju kontinuirane skale.

Kategori ke varijable sa neodre enim vrednostima – kategori ka varijabla ima vrednosti koje funkcionišu više kao oznake nego brojevi. U nekim programima kategori ke varijable se nazivaju i nominalne varijable. Na primer, kategori ka varijabla za rod može koristiti vrednost 1 za muški i vrednost 2 za ženski rod. Prisutna magnituda vrednosti nije od zna aja; kodiranje muškog roda sa 7 i ženskog sa 3 e tako e dobro funkcionisati. DTREG dozvoljava koriš enje nenumeri kih (niza znakovnih) vrednosti za kategori ke varijable. Zato bi skup podataka trebalo da ima nizove – muški i ženski ili M i Ž za rod kategori kih varijabli. Kategori ke vrednosti su ozna ene i odre ene kao vrednosti niza, kategori ka vrednost 001 je druga ija od vrednosti 1. S druge strane kod kontinuiranih varijabli ove dve vrednosti, 001 i 1, bile bi jednake.

Kada se pokrene program DTREG, njegov glavni ekran prikazuje Slika 9:



Slika 9: Prikaz glavnog prozora programa DTREG

Sa ovog ekrana mogu e su slede e opcije:

- kreiranje novog projekta za izgradnju modela,
- otvaranje postoje eg projekta,
- podešavanje opcije i unos li nog registracionog klju a

5.3.3 Postavljanje DTREG performansi

Da bi se postavile DTREG performanse, kliknuti na alate na glavnom meniju i izabrati opcije iz padaju eg menija.

Podrazumevani tip modela za izgradnju: selektovati tip modela koji želite da DTREG kreira za novi projekat (Single Tree, SVM, neuronske mreže itd.) uvek se može promeniti tip modela kasnije modifikovanjem osobina.

Maksimiziranje kanal izvršavanja: Navesti koliko kanala izvršavanja želite da DTREG koristi tokom svojih izra unavanja. Ukoliko imate sistem sa višeprocorskim sistemom, možete povećati brzinu izra unavanja time što se DTREG-u omogućiti da koristi više od jednog procesora, ali će ovo istovremeno i više opteretiti vaš (računarski) sistem.

Kreiranje novog projekta

Za kreiranje novog projekta, kliknuti na najdalju levu ikonu na ToolBar-u: Projekat – prikaz ekrana će vas voditi kroz postavljanje projekta.

Naslov projekta – Ovo je opciono polje. Ukoliko želite možete tačno odrediti naslov koji će biti prikazan za ovaj projekat.

Ulazna datoteka sa podacima – ovo je obavezno polje. Odrediti uređaj (disk), folder i ime datoteke koji sadrži ulazni (learning) skup podataka koji će se koristiti za izgradnju stabla. Podaci moraju biti u CSV obliku datoteke sa imenima promenljivih u prvom redu (na prvoj liniji). Možete kliknuti na dugme "pregled datoteka" (da bi izabrali datoteku umesto da kucate ime te datoteke.)

Karakter koji se koristi za decimalnu tačku u ulaznoj datoteci sa podacima – selektovati tačku ili zarez koji će se koristiti da ukaže na decimalnu tačku u numeričkim vrednostima u ulaznoj datoteci sa podacima. Američki standardni znak za decimalnu tačku je samo tačka, dok je Evropski standard zarez. Ovo podešavanje utiče samo na podatke učitane iz ulazne datoteke; tačka se uvek koristi kao znak za decimalnu tačku u nastalom (izlaznom) izveštaju.

Karakter koji se koristi za razdvajanje kolona – izabrati karakter koji će biti korišćen da razdvoji kolone u ulaznom fajlu. Zarez će biti podrazumevani znak za razdvajanje (separator), ali se može izabrati bilo koji drugi znak, po želji.

Podskup podataka - ukoliko je potrebno, DTREG može da koristi samo podskup postojećih podataka u fajlu za analizu. Ovo ubrzava analizu i korisno je kada se eksperimentišete sa različitim postavkama modela. Ako naložite DTREG-u da koristi podskup podataka, treba tačno odrediti procenat redova koje želite da koristi. Pošto je slučajna selekcija korišćena prilikom biranja redova, tačan broj korišćenih redova može biti malo drugačiji od određenog procenta.

5.3.4 uvanje podataka u virtuelnoj memoriji datoteke

Ako se ekira ovaj boks, bi e sa uvan deo podataka za vežbu na disku sa podacima tokom analize pre nego što e sve biti sa uvano na RAM memoriji. Ova opcija dozvoljava DTREG-u da rukuje analizama gde su podaci za vežbu preveliki za memoriju, ali e to zna ajno usporiti vreme za vežbu. Udružena vrednost keš memorije ta no odre uje koli inu memorije (u megabajtima) koji e biti zadržan u RAM; ako podaci za trening prevazilaze tu veli inu, preostali deo e biti sa uvan u datoteci na disku. Pove anje obima keš memorije e ubrzati analize, ali e u initi da najverovatnije DTREG ostane bez memorije. Ova opcija je dostupna samo u poslovnoj verziji DTREG-a.

Datoteka gde se uvaju informacije o ovom projektu. Ovo je obavezno polje. Odrediti naziv projektnih dokumenata gde e DTREG sa uvati parametre i izra unati vrednosti projekta. DTREG-ovi projektni dokumenti su sa uvani kao –“.dtr” (npr. – Iris.dtr). Klikom na dugme “pregled datoteke” može se pretražiti mesto u direktorijumu za uvanje datoteke.

Napomene o ovom projektu. – ovo je opciono polje. Može se uneti bilo koja beleška u skladište sa projektnim dokumentima.

Kada je završeno sa popunjavanjem ovih polja, kliknuti na dugme NEXT na dnu ekrana da se pre e na slede i ekran. Naredne posebne stranice e biti prikazane:

- Vreme serije/ redovni intuitivni model
- Promenljive (varijable)

5.3.5 Otvaranje postoje eg projekta

Sve informacije o DTREG projektu se uvaju u bazi podataka samog projekta. Ovo uklju uje parametre koji kontrolišu analizu, informacije o varijablama, naziv datoteke za unos podataka, generisani izveštaj i informacije potrebne za izgradnju i prikaz predvi enog generisanog modela. Ove projektne datoteke imaju tip “-.dtr”. Projektne datoteke se mogu otvoriti, ispitati izveštaj, izmeniti parametre i ponovo pokrenuti analizu.

Stvarni ulazni podaci nisu sačuvani u projektnoj datoteci, ali ostaju u originalnoj CSV datoteci. Projektna datoteka skladišti samo ime ulaznih podataka datoteke.

Postojeća datoteka otvara se klikom na ikonu na ToolBar-u.

Ako je potrebno projekat ponovo otvoriti, a nedavno je otvoren, to se može učiniti, klikom na "Datoteka" - ulazak na glavnom meniju i odabirom projekta sa liste poslednje otvaranih projekata. Kod jednom otvorenog projekta, poslednji generisani izveštaj će biti prikazan u desnom ekranu (panelu), a levi ekran će prikazati listu posebnih stranica koje se mogu odabrati da se pregledaju i izmene podešavanja opcija.

5.3.6 Pokretanje analize

Jednom kreirani novi projekat ili otvoren postojeći i dozvoljava DTREG-u da izvede analizu. Ovo se čini klikom na ikonu na Toolbar-u. Takođe se može učiniti i klikom na „pokretanje analize“ na glavnom meniju.

Kada je analiza završena, biće prikazano novo obaveštenje na glavnom desnom ekranu.

5.3.7 Određivanje osobina modela

Svojstva modela se mogu odrediti na početku prilikom kreiranja, ili se mogu promeniti svojstva samog projekta koji je upravo kreiran. Svojstva modela se prikazuju na levom ekranu i odgovaraju svojstvima prikazanog projekta.

Prilikom daljnjeg određivanja osobina modela, potrebno je kliknuti na jednu od stavki prikazanih ispod – "model" na levom ekranu.

Dizajniranje svojstava strane daje dodatne informacije o modelu.

Naziv projekta – takođe se može odrediti opisni naslov za projekat. To je jednostavna opisna informacija i može se, po želji, izostaviti.

Napisati izveštaj analize u projekat _Log.txt disk file – ako je boks ekiran, DTREG će generisati analizu projekta nazvanog log (pristupna) datoteka_Log.txt gde je projekat naziv za DTREG-ovu projektnu datoteku. Log (pristupna) datoteka sadrži istu informaciju koja je prikazana u analizi izlaznog ekrana.

Tip modela za izgradnju – izabrati tip modela koji bi DTREG trebalo da izgradi.

Kako kategorizovati kontinuirane varijable – vrednosti kontinuirano prediktorskih varijabli su grupisane u kategorije pre nego što su korišćene za izgradnju stabla odluke.

U ovom polju tačno odrediti maksimalni broj kategorija koje su korišćene u grupi kontinualnih prediktorskih vrednosti varijabli. Što je više dozvoljenih kategorija, biće manjih i preciznijih opsega kategorija. Međutim, prilikom povećavanja broja kategorija, traženo vreme se takođe povećava. Ukoliko se dozvoli 100 kategorija, onda će svaka kategorija biti 1% opsega vrednosti.

5.3.8 Kontrola analize klastera stabla odlučivanja - Decision tree cluster analysis control

Ova vrednost obaveštava DTREG kada da se prebaci sa iscrpne pretrage predviđenih kategorija na brže, ali manje precizne metode grupisanja. Ova kontrola je moguća samo pri izgradnji klasifikacionog stabla. Kada je ciljna varijabla kategorijalna i predviđena varijabla takođe kategorijalna, iscrpna pretraga će zahtevati da DTREG proceni potencijalno razdvajanje svake moguće kombinacije kategorije prediktorskih varijabli. Broj razdvajanja je jednak $2^k - 1$ gde je k broj kategorija prediktorske varijable. Na primer, ako postoji 5 prediktorskih kategorija, 15 razdvajanja je pokušano, ako je 10 kategorija, 511 razdvajanja je pokušano, ako je 16 kategorija, 32767 razdvajanja je pokušano. Zbog ovog eksponencijalnog rasta, traženo vreme će biti nepraktično iscrpnu analizu za više od 12 prediktorskih kategorija. Da bi se rešila ovakva situacija, DTREG će prebaciti na brže ali manje precizne metode gde broj kategorija prediktorskih varijabli zahteva vrednost koja se tačno određuje za ovaj parametar. Ovo dozvoljava da DTREG izgradi klasifikaciona stabla čak i kada kategorijalni prediktor ima na stotine ili čak hiljade kategorija.

Tree fitting algorithm stablo uklapanja algoritma - ovaj parametar se odnosi na single Tree modele odlučivanja.

Izabrati koji algoritam će DTREG koristiti da razdvoji čvorove na stablu. Modeli stabla odlučivanja se uvek grade korišćenjem algoritma koji minimizira troškove pogrešnih klasifikacija (misclassification costs), tako da će izabrani boksovi algoritma biti onemogućeni za TreeBoost modele.

Mogućnosti opcije su sledeće:

Gini – Metod Gini razdvajanja je podrazumevan i preporučen za klasifikaciju stabla. Svako razdvajanje je izabrano da se poveća heterogenost kategorija ciljne varijante u child nodes.

5.3.9 Izlazni izveštaj generisan od strane DTREGa

Pokretanjem analize, DTREG će na glavnom desnom kanalu prikazati izveštaj rezultata.

Postoji nekoliko glavnih sekcija u izveštaju. Traka za pomeranje služi za premeštanje na sekcije, ili se ovo isto može uraditi klikom na ime sekcije ispod – „Analiza izveštaja“ u levom ekranu.

5.3.10 Parametri projekta

Sekcija parametri projekta izveštaja prikazuje sažetak opcija i parametara koji su selektovani na različitim osobinama stranica za model.

5.3.11 Input Data (ulazni podaci)

Sekcija za unos podataka prikazuje informacije o podacima ulazne datoteke korišćenim u izgradnji stabla.

Ulaz za – redovi kojima nedostaje cilj ili veličinske vrednosti pokazuje broj redova koji su bili odbačeni zato što su ovim varijablama nedostajale vrednosti.

Kratak pregled kategorija.

Rezime sekcija kategorija prikazuje informacije o kategorijama prediktorskih i ciljnih varijabli. Ova sekcija se prikazuje samo ako se izabere jedna ili obe opcije na stranici osobina varijabli, zahtevaju i informacije o kategoriji.

Tri kolone informacija su prikazane za svaku kategoriju:

1. broj redova u skupu podataka gde je kategorija varijabla
2. procenat redova koji imaju kategoriju
3. oznaka kategorije.

5.3.12 Confusion Matrix

Confusion matrica obezbe uje detaljne informacije o tome kako su klasifikovani redovi podataka prema modelu. Matrica ima red i kolonu za svaku kategoriju ciljne varijable. Kategorije prikazane u prvoj koloni su stvarne kategorije ciljnih varijabli. Kategorije prikazane preko vrha tabele su prediktovane kategorije. Broj u elijama su veli ine redova podataka sa stvarnom kategorijom reda i prediktovanom kategorijom kolona. Brojevi u dijagonalnim elijama su veli ine za ispravno klasifikovane slu ajeve gde se stvarna kategorija slaže sa prediktovanom kategorijom. elije van dijagonala imaju pogrešno klasifikovane redove veli ina.

5.3.13 Osetljivost i specifi nost izveštaja

Osetljivost i specifi nost izveštaja su generisani samo za problem klasifikacije (kategorije ciljne varijable ili ciljne varijable kategorije). Jedna od kategorija ciljne varijable se zove – pozitivna kategorija, a druga se naziva – negativna kategorija. Korisnik odlu uje koja kategorija je pozitivna, a koja je negativna. Npr. ako kreirate model za predvi anje da li pacijent ima bolest, verovatno ete izabrati kategoriju bolesti kao pozitivnu kategoriju i kategoriju NE bolesti kao negativnu kategoriju na Misclassification Property Page.

Ako ciljna varijabla ima više od dve kategorije, DTREG izveštava o osetljivosti i specifičnosti za svaku kategoriju. Odabrana kategorija se tretira kao pozitivna kategorija a sve ostale kategorije su grupisane kao negativne.

U medicinskom kontekstu, idealni dijagnostički test bi identifikovao sve pacijente sa sumnjom na bolest, i ne bi lažno identifikovao svakoga ko nema bolest. Tako se javljaju dva tipa grešaka: (1) neidentifikovanje osobe sa bolešću i (2) pogrešno identifikovanje nekoga ko nema bolest. Ove greške su prijavljene u Confusion matrici koja ukazuje na istinite pozitivne, istinite negativne, lažne pozitivne i lažne negativne vrednosti. Ako je predviđena vrednost 1 (istina) i stvarna klasa je takođe 1, onda je istinito pozitivno predviđanje izraženo unato. Slično, istinita negativna predviđanja se javljaju kada su obe klase 0.

Osetljivost testa je razmera ljudi sa bolešću u koje je test identifikovao. Specifičnost testa je razmera ljudi koji nemaju bolest i koje je test ispravno identifikovao kao bez bolesti. Idealno, i jedno i drugo, osetljivost i specifičnost treba biti 1.0.

Pozitivna prediktivna vrednost je razmera pacijenata sa bolešću u koji su tačno predviđeni kao oni koji imaju bolest. Ova vrednost za savršeni model bi bila 1.0.

Negativna prediktivna vrednost je razmera pacijenata koji nemaju bolest i koji su tačno predviđeni kao oni koji nemaju bolest. Ova vrednost za savršeni model bi bila 1.0.

Preciznost i odziv – ovi termini se najčešće koriste u aplikacijama vezanim za informaciono pronalaženje. Preciznost je procenat istinitih slučajeva koji su identifikovani od strane modela; odziv je jednak osetljivosti.

F – mera je harmonična sredina preciznosti i opoziva. Kombinuje preciznost i opoziv da bi dala celokupnu meru kvaliteta predviđanja.

Prva sekcija izveštaja pokazuje koju ciljnu kategoriju DTREG koristi kao – pozitivnu kategoriju, a koju kao negativnu kategoriju. Ako se izabere pogrešna kategorija, može se tačno odrediti pozitivna kategorija na Misclassification Property page.

5.3.14 Cumulative Lift Chart (Tabela zna aja varijable)

Tabela zna aja varijable daje rangiranje sveukupnog zna aja prediktora.

Zna aj ocene je izra unat koriš enjem informacije o tome, koliko varijabli je koriš eno kao primarni razdelnici i kao surogat rastavlja i. O igledno, promenljiva koja je izabrana kao primarni rastavlja ranije na stablu je važna. Ono što je manje o igledno je da su surogat rastavlja i koji približno imitiraju primarne rastavlja e tako e veoma važni zato što mogu biti približno dobri kao i primarni rastavlja i u stvaranju stabla. Ako je primarni rastavlja malo bolji od surogat rastavlja a, onda primarni može maskirati zna aj varijable. Uzimaju i u obzir surogat rastavljanje, važna mera izra unata od strane DTREG-a daje ta nije mere stvarne i potencijalne vrednosti prediktora. Za dobijanje najta nije mere važnosti, potrebno je izabrati opciju – uvek izra unavati surogat prediktore na strani nestalih podataka (Missing Data property page).

Zna aj rezultata za najvažniji prediktor je srazmeran vrednosti od 100.00.

6. Izbor multifraktalnih parametara za klasifikaciju mikroskopskih slika

Lekari specijalisti patolozi koji posmatraju uzorke biopsija pod mikroskopom, razlikuju grupe tkiva i pripadnost određenim vrstama karcinoma na osnovu morfoloških razlika i uopšte vizuelnih („okom“ vidljivih) osobina. Na osnovu toga postavljena je sledeća opšta hipoteza u ovoj disertaciji:

Parametri multifraktalne analize će se statistički značajno razlikovati za sve tri posmatrane grupe intraosealnih metastatskih karcinoma:

- metastatski karcinom renalnih ćelija
- metastatski karcinom dojke
- metastatski karcinomi pluća.

Konkretno, primenom programa FracLac za multifraktalnu analizu digitalnih mikroskopskih slika prethodno pomenute tri grupe tkiva, razlikovaće se sledeći i dobijeni multifraktalni parametri:

D_{\max}	-	$D(Q)$ maksimalno
\bar{Q}	-	Q koje odgovara $D(Q)$ maksimalno
$\underline{\alpha}$	-	α koje odgovara $f(\alpha)$ minimalno
$f(\alpha)_{\min}$	-	$f(\alpha)$ minimalno
$\bar{\alpha}$	-	α koje odgovara $f(\alpha)$ maksimalno
$f(\alpha)_{\max}$	-	$f(\alpha)$ maksimalno

Nulta hipoteza predstavlja alternativnu pretpostavku opštoj hipotezi. U ovom istraživanju nulta hipoteza bi bila pretpostavka o nepostojanju razlika između multifraktalnih parametara koji se odnose na posmatrane tri grupe mikroskopskih slika.

Pored opšte, postavljene su zatim i sledeće specifične hipoteze, na osnovu razlika u gustini ćelija, broju i rasporedu jedara:

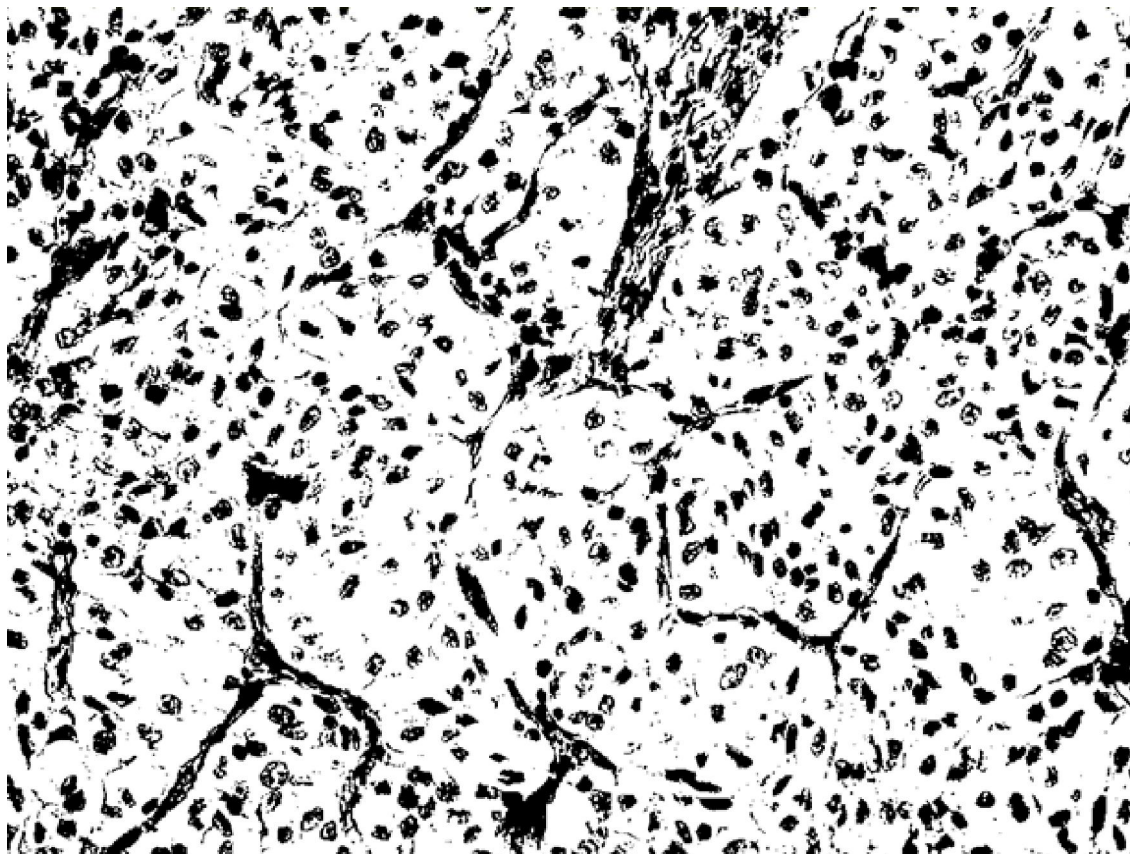
Multifraktalni parametri digitalnih slika iz grupe tkiva dijagnostifikovanih kao metastatski karcinomi renalnih elija, dobijeni programom FracLac, bi e statisti ki zna ajno ve i od multifraktalnih parametara digitalnih slika iz grupe tkiva dijagnostifikovanih kao metastatski karcinomi dojke. Multifraktalni parametri digitalnih slika iz grupe tkiva dijagnostifikovani kao metastatski karcinomi dojke bi e statisti ki zna ajno ve i od multifraktalnih parametara digitalnih slika iz grupe tkiva dijagnostifikovanih kao metastatski karcinomi plu a.

7. Rezultati istraživanja

Uzorak u ovom istraživanju je predstavljala retrospektivna studija 1050 pacijenata sa dijagnozama metastatskih intraosealnih karcinoma plu a, dojke i renalnih elija (po 350 uzoraka od svake grupe) na Institutu za patologiju Medicinskog Fakulteta, Univerziteta u Beogradu, u periodu od 10 godina. Svi slu ajevi su prošli biopsiju, patohistološku analizu sa standardnim tehnikama. Primenjeno je 5- μ m sekcijsko se enje parafinskih blokova i bojenje preparata sa hematoksilin-eozinom (HE). Zatim su preparati posmatrani pod opti kim mikroskopom sa uve anjem 400x i fotografisani u digitalnoj formi Slike (1, 2 i 3).

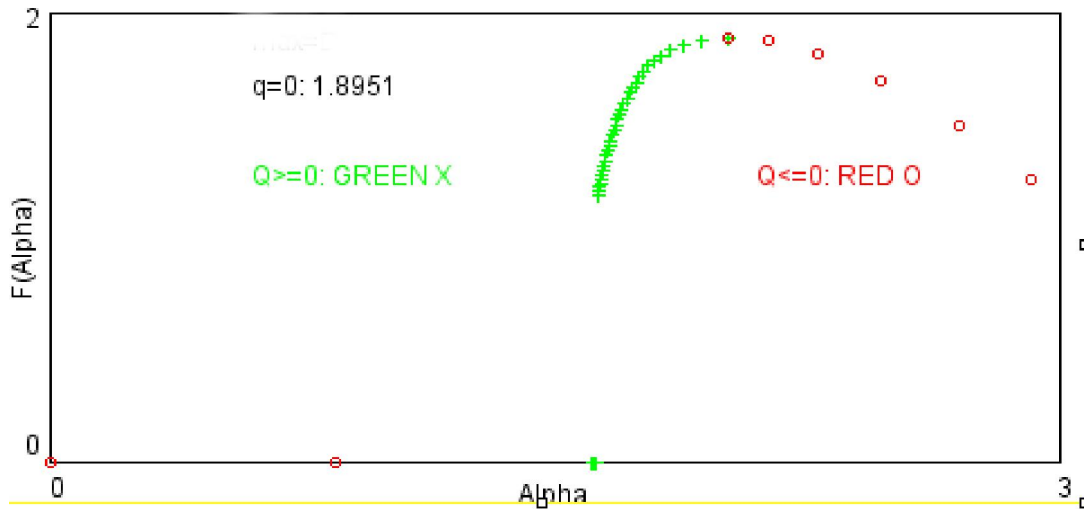
Nad svim fotografijama izvršena je multifraktalna analiza pomo u programa FracLac. Potom su rezultati – multifraktalni parametri analizirani programom za statisti ku analizu DTREG.

Na slici 10 je prikazan izgled slike uzorka metastatskog karcinoma renalnih elija sa slike 1, posle transformacije u binarnu formu u programu FracLac.



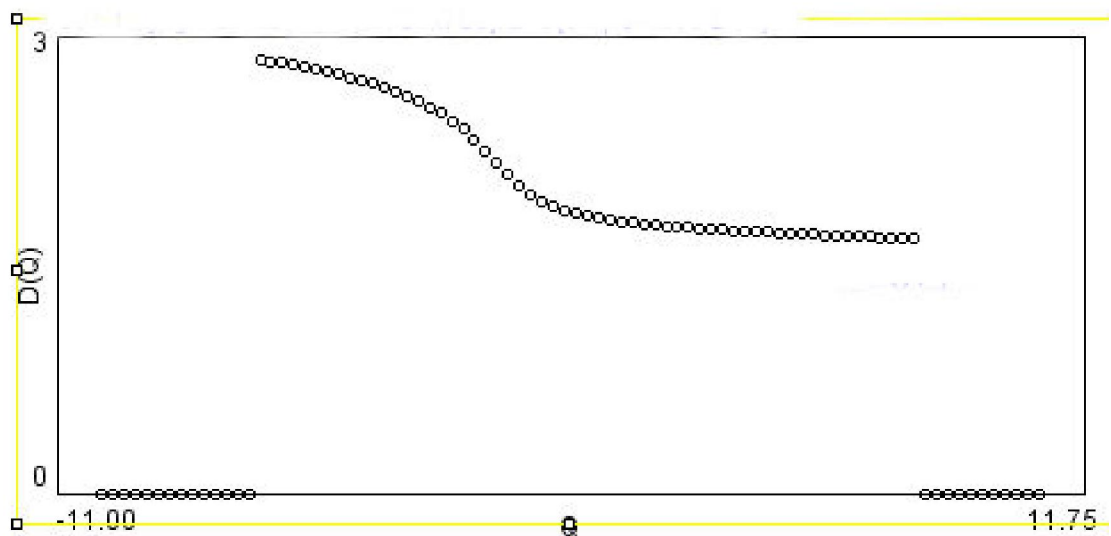
Slika 10: Binarna forma Slike 1

10. Na slici 11 prikazan je izgled grafika $f(\alpha)$ dobijen u programu FracLac za sliku



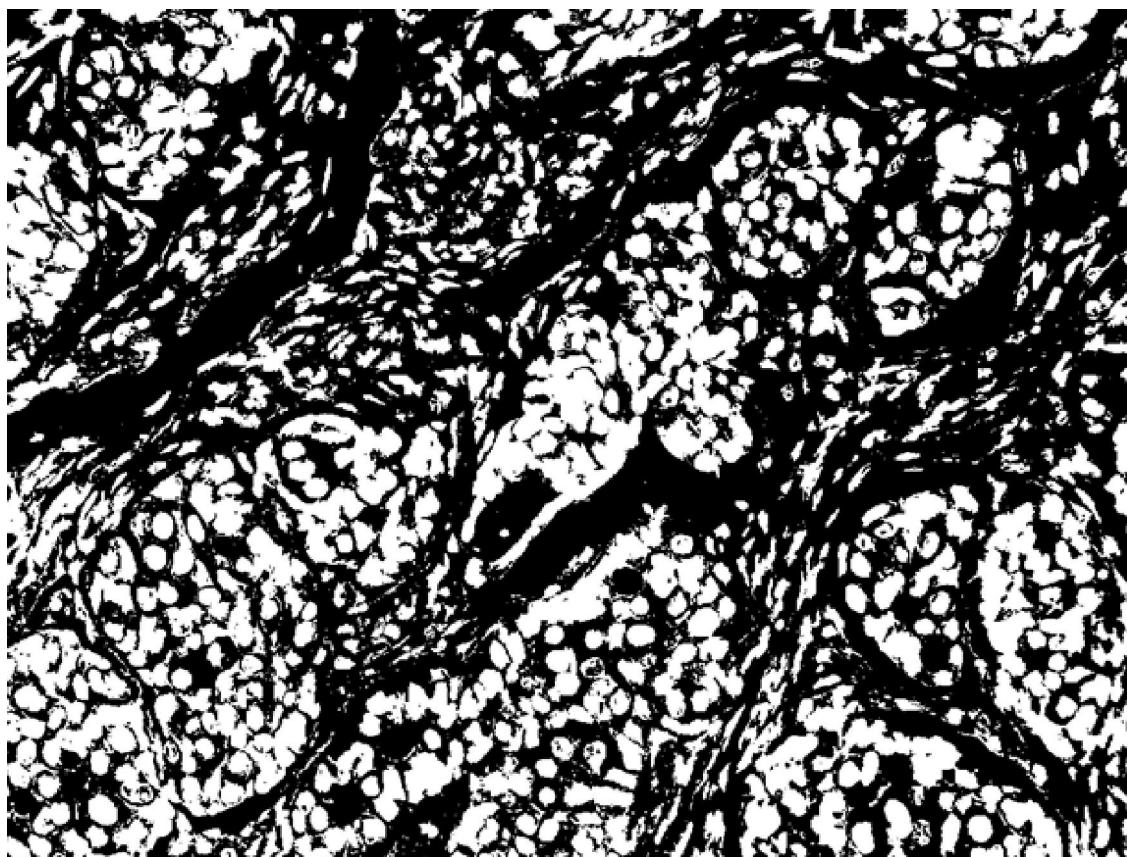
Slika 11: Prikaz grafika $f(\alpha)$ za sliku 10

10. Na slici 12 prikazan je izgled grafika $D(Q)$ dobijen u programu FracLac za sliku



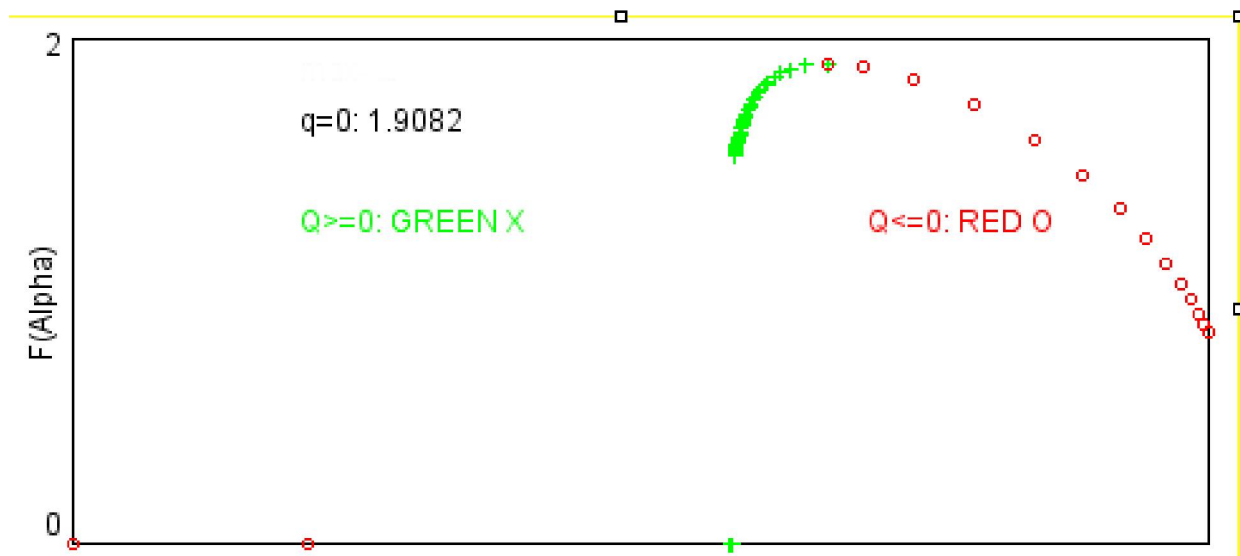
Slika 12 :Izgled grafika $D(Q)$ za sliku 10

Na slici 13 prikazan je izgled slike uzorka metastaskog karcinoma dojke sa slike 2, posle transformacije u binarnu formu u programu FracLac.



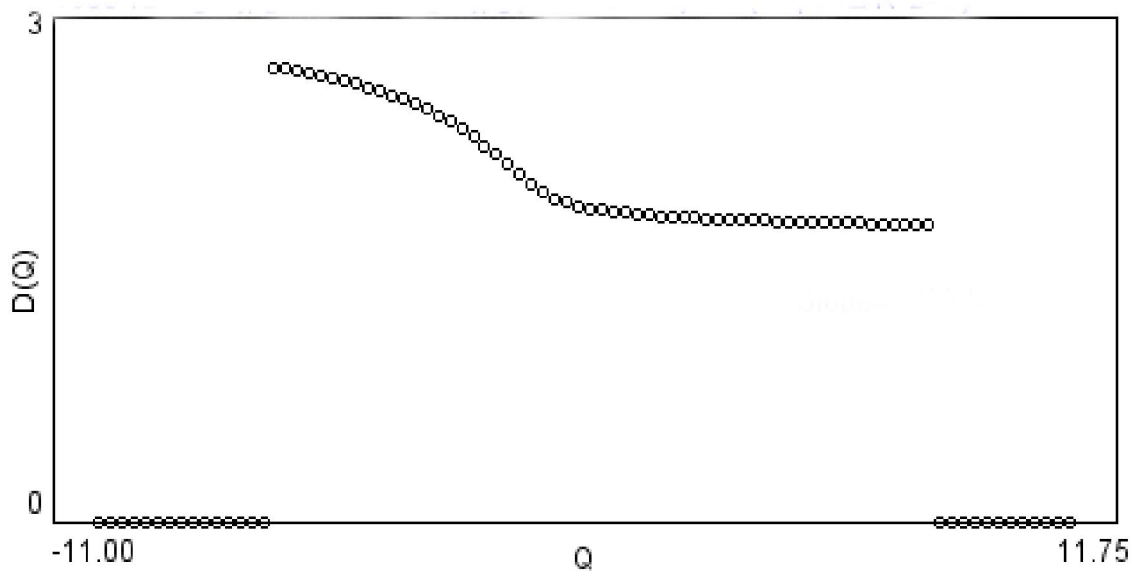
Slika 13: Binarna forma Slike 2

Na slici 14 prikazan je izgled grafika $f(\alpha)$ dobijen u programu FracLac za sliku 13.



Slika 14: Prikaz grafika $f(\alpha)$ za sliku 13

Na slici 15 je prikazan izgled grafika $D(Q)$ dobijen u programu FracLac za sliku 13.



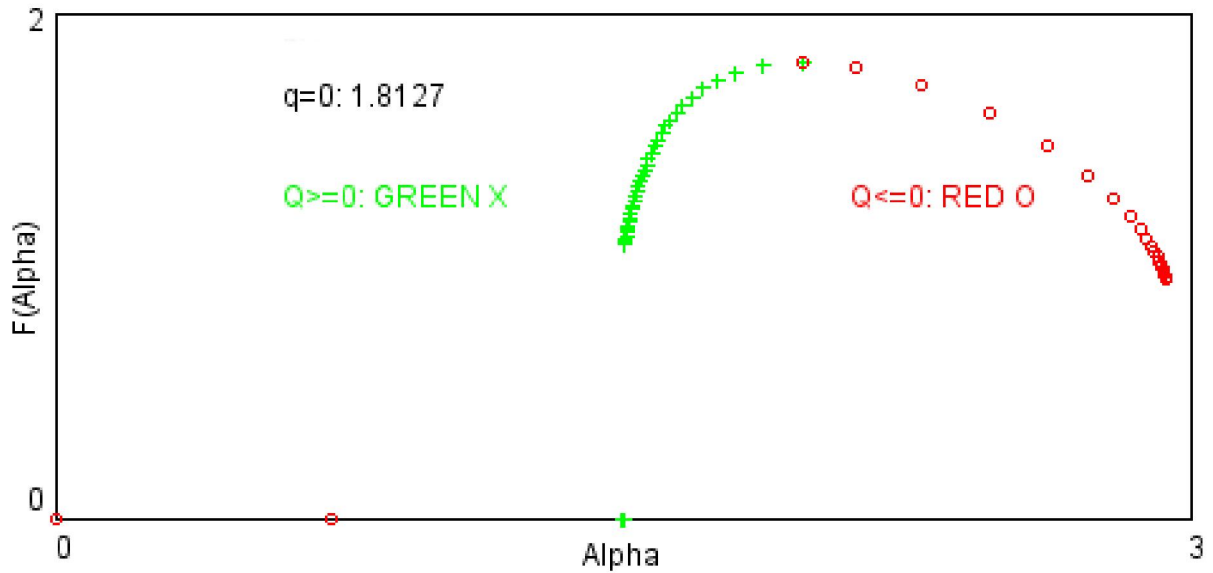
Slika 15: Izgled grafika $D(Q)$ za sliku 13

Na slici 16 je prikazan izgled slike uzorka metastaskog karcinoma plu a sa slike 3, posle transformacije u binarnu formu u programu FracLac.



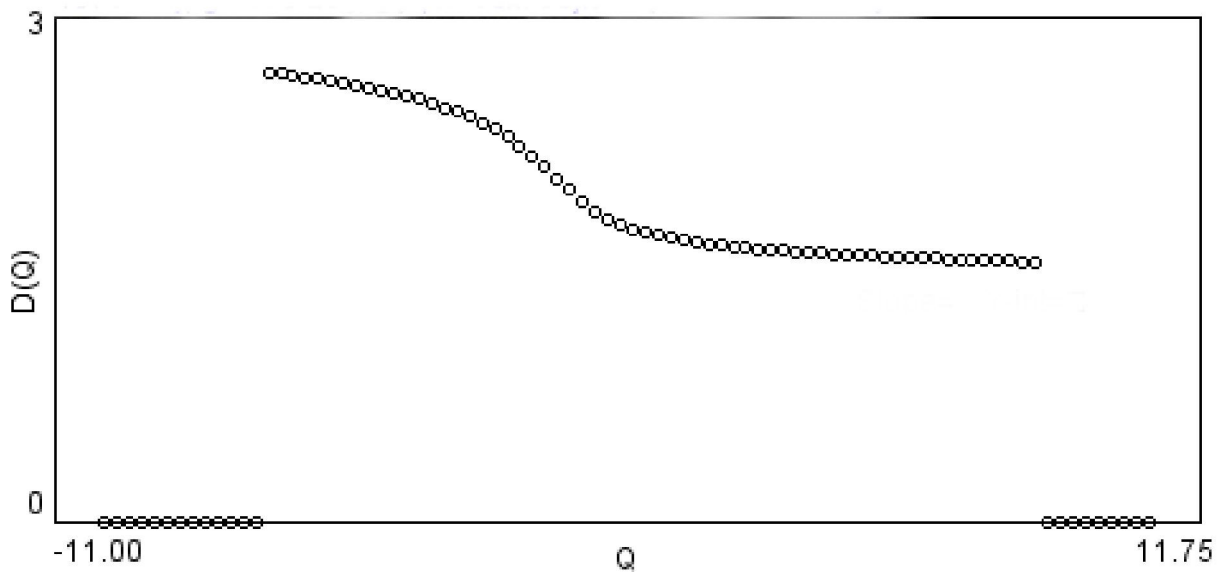
Slika 16: Binarna forma slike 3

Na slici 17 je prikazan izgled grafika $f(\alpha)$ dobijen u programu FracLac za sliku 16.



Slika 17: Prikaz grafika $f(\alpha)$ za sliku 16

Na slici 18 prikazan je izgled grafika $D(Q)$ dobijen u programu FracLac za sliku 16.



Slika 18: Izgled grafika $D(Q)$ za sliku 16

7.1. Statisti ka obrada rezultata dobijenih multifraktalnom analizom

Odgovaraju ih 1050 uzoraka biopsije, dobijeno je zahvaljuju i saradnji sa Institutom za patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i komentorom doc. Jelenom Soptom, patologom. Uzorci su posmatrani pod mikroskopom sa odgovaraju im uve anjem i fotografisani.

Dobijene digitalne fotografije su analizirane koriš enjem specijalnog softvera za multifraktalnu analizu. Nakon toga, primenjena je statisti ka analiza rezultata i na osnovu toga doneti su zaklju ci o rezultatima istraživanja.

FraLac softver je primenjen i slede i multifraktalni parametri su posmatrani D_{\max} , $f(\alpha)_{\max}$, $\underline{\alpha}$, \bar{Q} , $\bar{\alpha}$ i $f(\alpha)_{\min}$.

Posmatrane su digitalne slike tri grupe metastaza intraosealnog kancera:

1. metastatski karcinom renalnih elija
2. metastatski karcinom dojki,
3. metastatski karcinom plu a

Dobijen je zaklju ak, da je važnost parametara (Variable Importance) u klasifikaciji prethodno navedenih klasa slika tkiva sa intraosealnim metastatskim karcinomima slede i:

Važnost parametara (Variable Importance):

$\bar{\alpha}$	100.000
$f(\alpha)_{\max}$	81.129
$f(\alpha)_{\min}$	64.744
\bar{Q}	38.327
D_{\max}	37.011
$\underline{\alpha}$	2.996

U statisti koj analizi koriš en je model Single Tree i tip analize - Classification

Rezultati statisti ke analize su slede i:

1. U slu aju kada je ciljna kategorija klasa karcinom plu a (Class = Lung cell carcinoma) rezultati su slede i:

Accuracy = 78.38%

Sensitivity = 63.71%

Specificity = 85.71%

Geometric mean of sensitivity and specificity = 73.90%

Precision = 69.04%

F-Measure = 0.6627

2. U slu aju kada je ciljna kategorija klasa karcinom dojke (Class = Breast cell carcinoma) rezultati su slede i:

Accuracy = 73.71%

Sensitivity = 68.29%

Specificity = 76.43%

Geometric mean of sensitivity and specificity = 72.24%

Precision = 59.16%

F-Measure = 0.6340

3. U slu aju kada je ciljna kategorija klasa karcinom renalnih elija (Class = Renal cell carcinoma) rezultati su slede i:

Accuracy = 76.29%

Sensitivity = 60.57%

Specificity = 84.14%

Geometric mean of sensitivity and specificity = 71.39%

Precision = 65.63%

F-Measure = 0.6300

Na osnovu prethodnih rezultata, možemo zaklju iti da je klasifikacija mikroskopski medicinskih slika multifraktalne analize veoma efektivna.

7.2. Rezultati klasifikacije mikroskopskih medicinskih slika

Tabela 1: Rezultati klasifikacije za tri grupe

Grupa			Predviđena pripadnost grupi			Ukupno
			karcinom pluća	karcinom dojke	karcinom renalnih elija	
Originalna pripadnost grupi	Broj	karcinom pluća	223	81	46	350
		karcinom dojke	46	239	65	350
		karcinom renalnih elija	54	84	212	350
	Procenti	karcinom pluća	63,7	23,1	13,1	100,0
		karcinom dojke	13,1	68,3	18,6	100,0
		karcinom renalnih elija	15,4	24,0	60,6	100,0

64,2% originalnih pripadnika grupa je ta no klasifikovano (223+239+212 od ukupno 1050 uzoraka)

8. Interpretacija i diskusija dobijenih rezultata

Statisti kom obradom dobijenih rezultata multifraktalne analize posmatranih grupa medicinskih slika, dobijeni su odgovori na postavljene hipoteze u ovom radu (u Poglavlju 6). Generalni zaklju ak je da se osnova opšte hipoteze pokazala ta nom, odnosno da se parametri multifraktalne analize statisti ki zna ajno razlikuju za sve tri posmatrane grupe slika tkiva intraosealnog metastatskog karcinoma. Tako je i opovrgnuta nulta hipoteza koja tvrdi nepostojanje razlika izmedju multifraktalnih parametara posmatranih grupa slika tkiva.

Primenom softvera FracLac, posmatrani su parametri D_{\max} , $f(\alpha)_{\max}$, $\underline{\alpha}$, \bar{Q} , $\bar{\alpha}$ i $f(\alpha)_{\min}$. Posle primene programa FracLac, na osnovu statisti ke analize zaklju uje se da se snimci tkiva posmatranih grupa sa intraosealnim metastaskim karcinomima statisti ki zna ajno razlikuju po parametrima $\bar{\alpha}$, $f(\alpha)_{\max}$, $f(\alpha)_{\min}$, \bar{Q} i D_{\max} (pore ano po važnosti parametara). Na to upu uju nivoi važnosti, ime se odbacuje nulta hipoteza o nepostojanju razlika. Jedino je za parametar $\underline{\alpha}$ nivo važnosti manji od 5% što ukazuje da se posmatrane grupe snimaka tkiva statisti ki zna ajno ne razlikuju po tom parametru, i jedino po tom stavu opšta hipoteza ne važi.

Što se ti e postavljenih specifi nih hipoteza u ovom radu, rezultati se moraju prodiskutovati posebno za svaki posmatrani parametar multifraktalne analize dobijenih pomo u FracLac softvera.

U tabeli 1P (Prilog 1) su date srednje vrednosti analiziranih parametara u zavisnosti od grupa. Grafici 1P, 2P, 3P, 4P, 5P i 6P (Prilog 1) slikovito prikazuju ta nost odnosno neta nost postavljene specifi ne hipoteze (koja se odnosi na raspodelu opsega veli ina multifraktalnih parametara po posmatranim grupama) za dobijene rezultate primenom ovog softvera, u zavisnosti od analiziranog parametra.

Kao što se vidi sa grafika 6P, (Prilog 2) postavljena specifi na hipoteza je samo delimično ta na za parametar $f(\alpha)_{\min}$, odnosno dobijene vrednosti za grupu slika sa karcinomima renalnih elija su veće u odnosu na grupu slika tkiva sa karcinomima dojke, ali je grupa slika sa karcinomima pluća na drugom mestu po veličini, a ne na prvom kao što je pretpostavljeno da će biti.

Grafici 3P, 4P i 5P (Prilog 2) za srednju vrednost parametra \bar{Q} , $f(\alpha)_{\max}$ i $\bar{\alpha}$ pokazuju tačnost postavljene specifične hipoteze u ovom slučaju, odnosno redosled veličina vrednosti ovog parametra po grupama slika tkiva je sledeći: najviše vrednosti ima grupa slika tkiva sa karcinomom renalnih elija, pa sa karcinomom dojke, pa grupa slika tkiva sa karcinomom pluća.

Kao što se vidi sa grafika 1P, (Prilog 2) postavljena specifična hipoteza je netačna za parametar D_{\max} .

9. Zaključak

U ovom istraživanju su obavljene multifraktalne analize, pomoću programa FracLac, mikroskopskih slika tkiva intraosealnih metastatskih karcinoma koji su bili podeljeni u tri grupe u zavisnosti od primarnog karcinoma.

Zatim je izvršena statistička obrada dobijenih rezultata pomoću programa za statističku obradu DTREG. Na taj način su dobijeni odgovori na postavljene hipoteze u ovom radu. Generalni zaključak je da se osnova opšte hipoteze pokazala tačnom, odnosno da se parametri multifraktalne analize značajno razlikuju za sve tri posmatrane grupe slika tkiva, i samim tim je opovrgnuta nulta hipoteza o nerazlikovanju tih grupa.

Konkretnom analizom rezultata mogu se doneti još precizniji zaključci, što je izneto u prethodnom poglavlju Interpretacija i diskusija rezultata. Ovde treba izneti oni zaključci koji ukazuju na "ekstremne" rezultate, u smislu statističkih rezultata za parametre koji su se pokazali kao najbolji pokazatelji klasifikacije posmatranih grupa slika tkiva, ali i onih statističkih rezultata koji ukazuju na nepouzdanost određenih parametara kao determinističkih faktora u ovom istraživanju.

Radi dobijanja rezultata multifraktalne analize posmatranih slika tkiva, primenjen je softverski program FracLac. Posmatrani su sledeći parametri multifraktalne obrade slika: D_{\max} , $f(\alpha)_{\max}$, $\underline{\alpha}$, \bar{Q} , $\bar{\alpha}$ i $f(\alpha)_{\min}$. Zaključeno je, da su parametri koji su statistički značajni za razlikovanje posmatranih grupa slika tkiva, sledeći: $\bar{\alpha}$, $f(\alpha)_{\max}$, $f(\alpha)_{\min}$, \bar{Q} i D_{\max} (poređano po važnosti parametara). Na to upućuju nivoi važnosti, koje se odbacuje nulta hipoteza o nepostojanju razlika. Jedino je za parametar $\underline{\alpha}$, nivo važnosti manji od 5% što ukazuje da se posmatrane grupe snimaka tkiva statistički značajno ne razlikuju po tom parametru, i jedino po tom stavu opšta hipoteza ne važi.

Posmatraju i ostale parametre specifi na hipoteza postavljena u ovom radu jedino u potpunosti nije ispunjena u slu aju srednje vrednosti parametra \bar{Q} , odnosno redosled veli ina vrednosti ovog parametra po grupama slika tkiva je slede i: najviše vrednosti ima grupa slika tkiva sa karcinomima pluca, pa sa karcinomima dojke, pa grupa slika tkiva sa karcinomima renalnih celija.

Zaklju ak je da dobijeni rezultati, generalno gledano, izuzev za parametar \bar{Q} dobijen programom FracLac, podržavaju postavljene specifi ne hipoteze postavljene u ovom radu. Radovi koji su zasnovani na istraživanju multifraktalnih parametara [RELJI02, VEHE96, UMA96, RELJI99-4, MANN97-1, MANN97-2, RELJI00-5, HEYM99, LAND93] su pokazali da je multifraktalna analiza sofisticiraniji model sa pouzdanijim rezultatima u odnosu na fraktalnu analizu, što je i bio motiv za ovakvo istraživanje.

Ako bi se pažljivo upotreбили, fraktalni i multifraktalni metodi bi mogli jednog dana imati zna ajan uticaj na naše razumevanje mogu nosti dijagnostike karcinoma. Mogu nost kvantifikacije iregularnih struktura koje su prisutne u tumorima, pomaže u razjašnjavanju zašto je le enje tako teško. Fraktalne i multifraktalne analize dosta obe avaju kao objektivna mera za prividno slu ajne strukture i kao alat za istraživanje porekla patoloških formi.

Multifraktalna analiza, kao što je ve re eno, predstavlja još sofisticiraniji metod od fraktalne, i istraživanje koje je bilo predmet ove doktorske disertacije je njena primena s ciljem dodatne pomo i lekarima u dijagnostici primarnog karcinoma, kao i smanjenje subjektivnog faktora i verovatno e greške.

Naravno, uloga lekara specijaliste za dijagnostiku, ovim metodama nikako ne može biti zamenjena, samo im ta funkcija i ogromna odgovornost, koju ona nosi uz to, mogu biti olakšane, u smislu dodatnih informacija radi pouzdanije dijagnostike.

Metoda izneta u ovom radu je ve naišla na razumevanje i dobre ocene recenzenata vrhunskog asopisa Biomedical Microdevices, izdava Springer, u kojem je objavljen rad sa izloženim rezultatima ovog istraživanja [VASI12] i propra en je zna ajnim pozitivnim reakcijama.

Bilo bi od ogromnog značaja u medicini ako bi se rezultati izloženi u ovoj doktorskoj disertaciji primenili u našoj (a kasnije, nadamo se i u inostranoj) medicinskoj praksi. Naravno, uvek su moguća poboljšanja metode što se tiče brzine analiza, pouzdanosti, lakoće korišćenja itd. Ideje za buduća istraživanja su provere primena multifraktalne analize i na druge vrste karcinoma i kod drugih organa.

Sve prethodno navedeno otvara široko polje za dalja istraživanja i daje nadu da ćemo uskoro imati pouzdaniju medicinsku dijagnostiku.

Literatura

- [ANDJ06] Jelena S. An elkovi : „Klasifikacija digitalnih medicinskih slika primenom multifraktalne analize“, magistarski rad, Univerzitet u Beogradu, Elektrotehni ki fakultet, Beograd 2006.
- [ANDJ08] Jelena S. An elkovi , N. Živi , B. Reljin, V. elebi , I. Salom, "Application of multifractal analysis on medical images ", WSEAS Transactions on Information Science and Applications,pp.1561-1572. ISSN1790-08320,2008
- [ANDJ08-1] Jelena S. An elkovi , N. Živi ,B. Reljin,V. elebi ,I. Salom, "Classifications of digital medical images with multifractal analysis ", in Proc. 8th WSEAS Int. Conf. on Signal, Speech and Image Processing (SSIP'08), pp. 88-92, ISBN 978-960-6474-008-6, ISSN 1790-5109, Santander, Cantabria, Spain, Sept. 23-25,2008
- [BAIS96] Baish J. W., Gazit Y., Berk D. A., Nozue M., Baxter L. T., Jain R. K. Role of tumor network architecture in nutrient and drug delivery: an invasion percolation-based network model. *Microvasc. Res*, 51: 327-346, 1996.[Medline]
- [BAIS98] Baish J. W., Jain RK. Cancer, angiogenesis and fractals [letter to the editor]. *Nature Medicine* 1998 Sept; 4(9):984.
- [BAIS00] Baish J. W. and Rakesh K. Jain, Fractals and Cancer, Department of Mechanical Engineering, Bucknell University, Lewisburg, Pennsylvania 17837 [J. W. B.], and Edwin L. Steele Laboratory, Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02114 [R. K. J.], 2000.
- [BALA76] J. Balatoni, A. Reyni, *Publ. Math. Inst. Hung. Acad. Sci* 1, 9 (1959), English translation in: *The selected Papers of A. Reyni, Vol. 1, S. 588, Akademia Budapest, Budapest, 1976.*
- [BERG98] Bergman DL, Ullberg U. Scaling properties of the placenta's arterial tree. *J Theor Biol* 1998; 193:731-8
- [BOON98] Boone J. M., Lindfors K. K., Beatty C. S., Seibert J. A. A breast density index for digital mammograms based on radiologists' ranking. *J. Digital Imaging*, 11: 101-115, 1998.[Medline]

- [BUDI01] Zoran M. Budimlija: “Fraktalna dimenzija neurona razli itih regiona mozga u cerebralnoj hipoksiji”, doktorska disertacija, Univerzitet u Beogradu, Beograd 2001. godine
- [BULD94] S. Buldyrev, A. Goldberger, S. Havlin, C. Peng, H. Stanley, “Fractals in biology and medicine: From DNA to heartbeat”, in A. Bunde, S. Havlin (Eds.), Fractals in Science, pp. 49-87, Springer-Verlag, Berlin, 1994.
- [BULM94] E. Bulmore, M. Brammer, I. Harvey, R. Persaud, R. Muray, M. Ron, “Fractal analysis of the boundary between the white matter and cerebral cortex in magnetic resonance images: A controlled study of shizophrenic and manic.depressive patients”, Psychological Medicine, Vol. 24, pp. 771-781, 1994.
- [BUND90] A. Bunde, S. Havlin, H. E. Roman, Multifractal features of random walks on random fractals, Phys. Rev. A 42, 6274 (1990).
- [BUND91] A. Bunde, S. Havlin, H. E. Roman, Fractals and Disordered Systems, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1991.
- [BYNG96] Byng J. W., Boyd N. F., Little L., Lockwood G., Fishell E., Jong R. A., Yaffe M. J. Symmetry of projection in the quantitative analysis of mammographic images. Eur. J. Cancer Prev, 5: 319-327, 1996.[Medline]
- [CALD90] Caldwell C. B., Stapleton S. J., Holdsworth D. W., Jong R. A., Weiser W. J., Cooke G., Yaffe M. J. Characterisation of mammographic parenchymal pattern by fractal dimension. Phys. Med. Biol, 35: 235-247, 1990.[Medline]
- [CALI94] Caligiuri P., Giger ML, Favus M. Multifractal radiographic analysis of osteoporosis. Med Phys 1994: 21(4):503-8
- [CECI89] Cecilia M. Fenoglio – Preiser, Patrick E. Lantz, Margaret B. Listrom, Michael Davis, Franco O.Rilke: “ Gastrointestinal Pathology”, An Atlas and Text, 1989.
- [CHHA89] A. Chhabra, R. V. Jensen: Direct Determination of the $f(\alpha)$ Singularity Spectrum, Phys. Rev. Lett. 62, 1327 (1989).
- [CLAR92] Claridge E., Hall P. N., Keefe M., Allen J. P. Shape analysis for classification of malignant melanoma. J. Biomed. Eng, 14: 229-234, 1992.[Medline]
- [COFF98] Coffey D. S. Self-organization, complexity and chaos: the new biology for medicine. Nat. Med, 4: 882-885, 1998.[Medline]
- [COOK95] M. Cook, S. Free, M. Manfold, D. Fish, S. Shorvon, J. Stevens, “Fractal description of cerebral cortical patterns in frontal lobe epilepsy”, Eur. Neurology, Vol. 35, pp. 327-335, 1995.

- [CROS93] Cross SS, Start RD, Silcocks PB, Bull AD, Cotton DW, Underwood JC. Quantitation of the renal arterial tree by fractal analysis. *J Pathol* 1993; 170(4):479-84
- [CROS94-2] Cross SS, Howat AJ, Stephenson TJ, Underwood JC. Fractal geometric analysis of material from molar and non-molar pregnancies. *J Pathol* 1994; 173(2): 115-8
- [CROS94-3] Cross SS, Cotton DWK. Chaos and antichaos in pathology. *Human Pathology* 1994 July; 25(7): 630-6
- [CROS94-4] Cross SS. The Application of fractal geometric analysis to microscopic images. *Micron* 1994. 25(1):101-13.
- [CROS97] S. Cross, "Fractals in pathology" (review article), *J. of Pathology*, Vol. 182, pp. 1-8, 1997.
- [CROV96] M. Crovella, M. Taqqu, A. Bestavros, "Heavy-tailed probability distributions in the World Wide Web", in *A Practical Guide to Heavy Tails: Statistical Techniques for Analyzing Heavy Tailed Distributions*, R. Adler, R. Feldman, M. Taqqu (Eds.), Birkhauser, Boston (MA), 1996.
- [CROS94-1] Cross SS, Bury JP, Silcocks PB, Stephenson TJ, Cotton DWK. Fractal geometric analysis of colorectal polyps. *J Pathol* 1994; 172:317-23
- [DAVI93] A. Davis, A. Marshak, W. Wiscombe, "Bi-multifractal analysis and multi-affine modeling of non-stationary geophysical processes, application to turbulence and clouds", *Fractals*, Vol.1, No. 3, pp. 560-567, 1993.
- [DAVI94] A. Davis, A. Marshak, W. Wiscombe, R. Calahan, "Multifractal characterizations of nonstationarity and intermittency in geophysical fields: Observed, retrieved or simulated", *J. of Geophysical Research*, Vol. 99, No. D4, pp.8055-8072, 1994.
- [DAXE92] Daxer A. Fractals and retinal vessels. *Lancet*, 339: 618 1992.[Medline]
- [DAXE93-1] Daxer A. Characterisation of the neovascularisation process in diabetic retinopathy by means of fractal geometry: diagnostic implications. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*, 231: 681-686, 1993.
- [DAXE93-2] Daxer A. The fractal geometry of proliferative diabetic retinopathy: implications for the diagnosis and the process of retinal vasculogenesis. *Curr. Eye Res*, 12: 1103-1109, 1993.[Medline]

- [DAXE95] Daxer A., Ettl A. Corneal vascularisation and its relation to the physical properties of the tissue: a fractal analysis. *Curr. Eye Res*, 14: 263-268, 1995.[Medline]
- [EINS98] A. Einstein, H-S. Wu, M. Sanchez, J. Gil, "Fractal characterization of chromatin appearance for diagnostic in breast cytology", *J. of Pathology*, Vol. 185, pp. 366-381, 1998
- [EVER92] C. Evertsz, B. Mandelbrot: "Multifractal Measures", Appendix B in H. Peitgen, H. Jurgens, P. Andrews *Chaos and Fractals*, Springer, 1992
- [FAMI89] Family F., Masters B. R., Platt D. E. Fractal pattern formation in the human retinal vessels. *Physica D*, 38: 98-103, 1989.
- [FAZZ98] Fazzalari NL, Parkinson IH. Fractal properties of cancellous bone of the iliac crest in vertebral crush fracture. *Bone* 1998 July; 23(1):53-7.
- [FRAC91] Fractals and medicine [editorial]. *Lancet* 1991 Dec; 338:1425-6.
- [GAMM96] B. Gammel, Multifractals, http://www.physik.tumuenchen.de:81/lehrstuehle/T32/matpack/html/matpack_frame.html, Sep 1996
- [GAMM99] B. Gammel, Matpack Library Release 1.4, Jan 1999, <http://www.physic.tumuenchen.de:8.1/.../Falpha/>
- [GAZI95] Gazit Y., Berk D. A., Leunig M., Baxter L. T., Jain R. K. Scale-invariant behavior and vascular network formation in normal and tumor tissue. *Phys. Rev. Lett*, 75: 2428-2431, 1995.[Medline]
- [GAZI97] Gazit Y., Baish J. W., Safabakhsh N., Leunig M., Baxter L. T., Jain R. K. Fractal characteristics of tumor vascular architecture during tumor growth and regression. *Microcirculation*, 4: 395-402, 1997.[Medline]
- [GLEN91] Glenny WR, Robertson HT, Yamashiro S, Bassingthwaite JB. Applications of fractal analysis to physiology. *J Appl Physiol* 1991; 70(6):2351-67.
- [GOLD92] Goldberger AL. Fractal mechanisms in the electrophysiology of the heart. *IEEE Engineering in medicine and biology* 1992 June; 2(11):47-52
- [GOLD96-1] Goldberger AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside [essay]. *Lancet* 1996; 347:1312-14.
- [GOLD96-2] Goldberger AL, Peng C-K, Hausdorff J, Mietus J, Havlin S, Stanley HE. Fractals and the heart. In: Iannaccone PM, Khokha M, editors. *Fractal geometry in biological systems, an analytical approach*. Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo: CRC Press; 1996. p.249-66.

- [GOOD80] M. Goodchild, "Fractals and the accuracy of geographical measure", *Math. Geology*, Vol. 12, No. 2, pp. 85-98, 1980.
- [GOUG92] Gough NA. Fractals, chaos and fetal heart rate [letter]. *Lancet* 1992 Jan 18;339:182-3.
- [GRAS83] P. Grassberger, I. Procaccia: Measuring the Strangeness of Strange Attractors, *Physica*, 1983.
- [HALS86] T. C. Halsey, M. H. Jensen, L. P. Kadanoff, I. Procaccia, B. I. Shraiman: Fractal measures and their singularities: The characterization of strange sets, *Phys. Rev. A* 33, 1141 (1986).
- [HARI09] Hariharan Subramanian, Hemant K. Roy, Prabhakar Pradhan, et al. *Cancer Res* 2009;69:5357-5363. Published OnlineFirst June 23, 2009. Nanoscale Cellular Changes in Field Carcinogenesis Detected by Partial Wave Spectroscopy
- [HARI10] Hariharan Subramanian¹, Prabhakar Pradhan¹, Yang Liu¹, Ilker R. Capoglu¹, Jeremy D. Rogers , Hemant K. Roy , Randall E. Brand , and Vadim Backman ¹Biomedical Engineering Department, Northwestern University, Evanston, IL 60208 Evanston Northwestern Healthcare, Evanston, IL 60208 Partial wave microscopic spectroscopy detects sub-wavelength refractive index fluctuations: an application to cancer diagnosis *Opt Lett*. 2009 February 15; 34(4): 518–520.
- [HAUS19] F. Hausdorff, "Dimension und äusseres Mass", *Math. Ann.*, Vol.79, pp. 157-179, 1919.
- [HENT83] H. G. E. Hentschel, I. Procaccia: The Infinite Number of Generalized Dimensions of Fractals and Strange Attractors, *Physica (Amsterdam)* 8D, 435 (1983).
- [HEMA11] Hemant K Roy, Tomas Hensing, Vadim Backman Nanosiology for field carcinogenesis detection: novel paradigm for lung cancer risk stratification; *uture Oncology*, January 2011, Vol. 7, No. 1, Pages 1-3.
- [HETZ04] Hetzel M, et al. Reliability of symptoms to determine use of bone scans to identify bone metastases in lung cancer: prospective study. *BMJ* 2004;328:1051-1052
- [HEYM99] Heymans O, Blacher S, Brouers F, Pierard GE. Fractal quantification of the microvasculature heterogeneity in cutaneous melanoma. *Dermatology* 1999; 198:212-7.

- [JELI97] Herbert F.Jelinek, Eduardo Fernandez, Neurons and fractals: how reliable and useful are calculations of fractal dimensions?, *Journal of Neuroscience Methods* 81 (1998) 9 - 18
- [JOVA01] G. Jovanovi , I. Reljin, B. Reljin, "EOF analiza polja temperatura u SR Jugoslaviji", *Zbornik Informacione Technologije, IT-2001, Žabljak*, pp. 162-166, mart, 2001.
- [JOVA00-1] G. Jovanovi , I. Reljin, B. Reljin, "Multifractal analysis of El Nino influence", in *Proc. Conference on Non-linear Phenomena in Global Climate Dynamics, The Abdus Salam International Center for Theoretical Physics, Trieste, Italy, September 26-29, Sept., 2000.*
- [JOVA00-2] G. Jovanovi , I. Reljin, B. Reljin, "Telekonekcija: El Ninjo - temperature u Srbiji", *Zbornik Informacione Technologije, IT-2000, Žabljak*, pp. 45-49, 28 feb. - 6 mart, 2000.
- [KERE00] Kerenji A, Božovi Z, Tasi M, Budimlija Z, Klem I, Polzovi A. Fractal dimension of hepatocytes nuclei in normal liver vs hepatocellular carcinoma (HCC) in human subjects - preliminary results. *Arch Onc* 2000; 8(2):47-50.
- [KHOK96] Khokha MK, Iannaccone PM. Mosaic pattern in tissues from chimeras. In: Iannaccone PM, Khokha M, editors. *Fractal geometry in biological systems, an analytical approach*. Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo: CRC Press; 1996. p. 189-204.
- [KHOK94] Khokha MK, Landini G, Iannaccone PM. Fractal geometry in rat chimeras demonstrates that a repetitive cell division program may generate liver parenchyma. *Dev Biol* 1994; 165(2):545-55.
- [KMIE98] Kmietowicz Z. Patients with bone metastases need better care. *BMJ* 1998;317:1547
- [KOLM59] A. N. Kolmogorov: Entropy per unit time as a metric invariant of automorphisms, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, 124, 754 (1959), *Math. Rev.* 21, 2035 (1959).
- [LAND93] Landini G., Misson G. P., Murray P. I. Fractal analysis of the normal human retinal fluorescein angiogram. *Curr. Eye Res*, 12: 23-27, 1993.[Medline]
- [LAND96-1] Landini G. Application of fractal geometry in pathology. In: Iannaccone PM, Khokha M, editors. *Fractal geometry in biological systems, an analytical approach*. Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo: CRC Press; 1996.p.205-46.

- [LAND96-2] Landini G. Pathology in geometry, and geometry in pathology Pickover C. A.
- [LEFE95] Lefebvre F., Benali H. A fractal approach to the segmentation of microcalcifications in digital mammograms. *Med. Phys*, 22: 381-390, 1995.[Medline]eds. *Fractal Horizons*, : 251-262, St. Martin's Press New York 1996.
- [LIU92] Liu SH. Formation and anomalous properties of fractals. *IEEE Engineering in Medicine and Biology* 1992 June; 2(11): 28-39.
- [LONG92] Long CA, Long JE. Fractal dimensions of cranial sutures and waveforms. *Acta Anat* 1992; 145:201-6.
- [LOSA95] Losa G. A. Fractals in pathology: are they really useful?. *Pathologica*, 87: 310-317, 1995.[Medline]
- [LOSA96] Losa GA, Nonnenmacher TF. Self-similarity and fractal irregularity in pathologic tissues. *Mod Pathol* 1996; 9(3):174-82.
- [MAIN90] Mainster M. A. The fractal properties of retinal vessels: embryological and clinical implications. *Eye (Lond.)*, 4: 235-241, 1990.
- [MAND74] Mandelbrot Benoit. B., *J. Fluid Mech.* 62, 331 (1974).
- [MAND75] Mandelbrot Benoit B., *Les objets fractals: forme, hasard et dimension*, 1975.
- [MAND82] Mandelbrot Benoit. B., *The Fractal Geometry of Nature*. New York: W. H. Freeman, 1982.
- [MANN97-1] Mannersalo P., I. Norros, "Multifractal analysis: A potential tool for teletraffic characterization?", *COST257TD(97)32*, pp.1-17, 1997.
- [MANN97-2] Mannersalo P., I. Norros, "Multifractal analysis of real ATM traffic: A first book", *COST257TD(97)19*, pp. 1-8, 1997.
- [MANN98] Mannersalo P., A. Koski, I. Norros, "Telecommunication networks and multifractal analysis of human population distribution", *COST257TD(98)2*, pp. 1-15, 1998.
- [MARI85] Marinkovi R. *Anatomija centralnog nervnog sistema*. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 1985.
- [MATS96] Matsuyama T, Matsushita M. Morphogenesis by bacterial cells. In: Iannaccone PM, Khokha M, editors. *Fractal geometry in biological systems, an analytical approach*. Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo: CRC Press; 1996.

- [MCNAM91] McNamee JE. Fractal perspectives in pulmonary physiology [brief review]. *J Appl Physiol* 1991; 71(1):8.
- [MEAK86] Meakin P. A new model for biological pattern formation. *J theor Biol* 1986; 118:101-13.
- [MISS92] Mission GP, Landini G, Murraz PI. Fractals and ophthalmology [letter]. *Lancet* 1992 April 4; 339:872.
- [NEAL93] Neale EA, Bowers LM, Smith TJ Jr. Early dendrite development in spinal cord cell cultures: a quantitative study. *J Neurosci Res* 1993; 34:54-66.
- [PALA87] G. Paladin, A. Vulpiani: Anomalous Scaling Laws in Multifractal Objects, *Phys. Rep.* 4, 147 (1987).
- [PANC94] Pancera F. Fractals and cancer. *Medical Hypothesis* 1994; 42:400.
- [PEH02] Peh W. Bone metastases. *eMedicine* 2002.[available online @ <http://www.emedicine.com/radio/topic88.htm>]
- [PEIS96] Peiss J., Verlande M., Ameling W., Gunther R. W. Classification of lung tumors on chest radiographs by fractal texture analysis. *Invest. Radiol*, 31: 625-629, 1996.[Medline]
- [PEIT92] H.Peitgen, H.Jurgens, P.Andrews *Chaos and Fractals*, Springer, 1992
- [PENG92] Peng CK, Buldryev SV, Goldeberger AL, Havlin S, Sciortino F, Simons M, Stanley HE. Long - range correlation in nucleotide sequences [letter]. *Nature* 1992 March 12; 356:168-70.
- [POHL96] Pohlman S., Powell K., Obuchowski N. A., Chilcote W. A., Grundfest-Broniatowski S. Quantitative classification of breast tumors in digitized mammograms. *Med. Phys*, 23: 1337-1345, 1996.[Medline]
- [POSA01] A. N. D. Posadas, D. Giménez, M. Bittelli, C. M. P. Vaz, and M. Flury, Multifractal Characterization of Soil Particle-Size Distributions, *Soil Sci. Soc. Am. J.* 65:1361–1367, 2001.
- [PRIE94] Priebe CE, Solka JL, Lorey RA, et al. The application of fractal analysis to mammographic tissue classification. *Cancer Lett* 1994; 77(2-3): 183-9.
- [RADO10] Radosevich J. Andrew., Vladimir M. Turzhitsky, Nikhil N. Mutyal, Jeremy D. Rogers, Valentina Stoyneva, Ashish Kumar Tiwari, Mart De La Cruz, Dhananjay P. Kunte, Ramesh K. Wali, Hemant K. Roy, and Vadim Backman Depth-resolved measurement of mucosal microvascular blood content using

low-coherence enhanced backscattering spectroscopy; Vol. 1, Iss. 4 — Nov. 1, 2010, pp: 1196–1208

[RASB] Wayne Rasband, ImageJ, <http://rsb.info.nih.gov/ij/>

[RELJI98-1] I. Reljin , "Pareto models for the neural network scheduled ATM streams", TELFOR 98, pp. 31-34, Beograd, Nov. 1998.

[RELJI98-2] I. Reljin, "Neuralne mreže u kontroli ATM multipleksera: Izra unavanje Hurst-ovog indeksa", Zbornik 42. Konf. ETRAN-98, Vrnja ka Banja, juni 1998.

[RELJI99-1] I. Reljin, B. Reljin, I. Rako evi , N. Mastorakis, "Image content described by fractal parameters", in Recent Advances in Signal Processing and Communications, pp. 31-34, N. Mastorakis (Ed.), World Scientific Press, Danvers, MA, 1999.

[RELJI99-2] B. Reljin, I. Reljin, I. Pavlovi , I. Rako evi , "Fraktalna analiza medicinskih slika", Zbornik Informatika u medicini i farmaciji, IMF-99, pp. 49-53, Aran elovac, 26-28. okt. 1999.

[RELJI99-3] I. Reljin, B. Reljin, I. Rako evi , "Analiza fraktalnih karakteristika slika", Zbornik 43. Konf. ETRAN, Zlatibor, 20-23. sept. 1999.

[RELJI99-4] B. Reljin, I. Pavlovi ,I. Reljin, I. Rako evi , "Multifraktalna analiza medicinskih slika", Zbornik VII konf. TELFOR-99, str.469-472, Beograd, 23-25 nov. 1999.

[RELJI99-5] I. Reljin, B. Reljin, M. Stanojevi , "Performances of the multiplexed Pareto streams", in Proc. 4th Int. Conf. on Telecommunications in Modern Satellite, Cable and Broadcasting Services (TELSIKS'99) IEEE, Vol.2, pp. 528-531, Niš (Yugoslavia), Oct. 13-15, 1999.

[RELJI00-1] I. Reljin, B. Reljin, "Fraktalna analiza signala pri prenosu kroz ozra eno PCS vlakno", 44. konf. ETRAN, Soko Banja, 26-29 juni, 2000.

[RELJI00-2] I. Reljin, M. Stanojevi , B. Reljin, "Fractal/multifractal nature of outgoing ATM multiplexer processes" (in Serbian), Journal INFO Science, Vol. 8, No. 2, pp. 10-16, May 2000.

[RELJI00-3] I. Reljin, B. Reljin, "Neurocomputing in teletraffic:Multifractal spectrum approximation", (invited paper), in Proc.5th Seminar NEUREL-2000, IEEE, pp. 24-31, Belgrade (YU), Sept. 25-27, 2000.

- [RELJI00-4] B. Reljin, I. Reljin, "Multimedia: The impact on the teletraffic", in Book 2, N. Mastorakis (Ed.), World Scientific and Engineering Society Press, Clearance Center, Danvers, MA, 2000, pp. 366-373.
- [RELJI00-5] I. Reljin, B. Reljin, G. Jovanovi , "Multifractal analysis of El Nino climate influence", First Balkan Conference on Signal Processing, Communications, Circuits and Systems, Balkan '2000, in Conference CD, Istanbul (Turkey), June 2-3, 2000.
- [RELJI00-6] I. Reljin, B. Reljin, I. Pavlovi , I. Rako evi , "Multifractal analysis of gray-scale images", in Proc. IEEE 10th Mediterranean Electrotechnical Conference, MELECON-2000, Vol. II, pp. 490-493, Lemesos, Cyprus, May 29-31, 2000.
- [RELJI01-1] B. Reljin, I. Reljin, Fraktalna i multifraktalna analiza signala, Telfor 2001.
- [RELJI01-2] I. Reljin , G. Jovanovi , B. Reljin, "The climate signal analysis through linear and non-linear methods", Proceedings of the XI ISTET'01, Linz, Aug. 2001.
- [RELJI01-3] I. Reljin, G. Jovanovi , B. Reljin, "Analiza polja temperatura i padavina u SR Jugoslaviji primenom empirijskih ortogonalnih funkcija", Zbornik 45. konf. ETRAN, Aran elovac, Juni, 2001.
- [RELJI02] B. Reljin, I. Reljin, "Fraktalna geometrija i multifraktali u analizi i obradi digitalnih slika", Zbornik konf. DOGS-02, pp.137-147, Be ej, 16-17. maj 2002.
- [SEDI96] Sedivy R. Fractal tumours: their real and virtual images. Wien Klin. Wochenschr, 1996.
- [SEDI97] R. Sedivy, R. Mader, "Fractals, chaos and cancer: Do they coincide?", Cancer Investigation, Vol. 15, No. 6, pp. 601-607, 1997.
- [SEDI98] Sedivy R., Windischberger C. Fractal analysis of a breast carcinoma: presentation of a modern morphometric method. Wien. Med. Wochenschr, 148: 335-337, 1998.[Medline]
- [SEDI99] Sedivy R, Windischberger C, Svozil K, Moser E, Breitenecker G. Fractal analysis: an objective method for identifying atypical nuclei in dysplastic lesions of the cervix uteri. Gynaecological Oncology 1999; 75:78-83.
- [SMIT89] Smith Jr TG, Marks WB, Lange GD, Sheriff Jr WH, Neale EA. A fractal analysis of cell images. J Neurosci Methods 1989; 27:173-80.
- [SMIT99] Smith Jr TG, Lange DG. Fractal studies of neuronal and glial cellular morphology. In: Iannaccone PM, Khokha M, editors. Fractal geometry in

biological systems, an analytical approach. Boca Raton-Ann Arbor-London-Tokyo: CRC Press; 1996. p. 173-87.

- [SMOL98] Smolle J. Fractal tumor stromal border in a nonequilibrium growth model. Analytical and quantitative cytology and histology 1998 Feb; 20(1):7-13.
- [STAN88] H. E. Stanley, P. Meakin: Multifractal phenomena in physics and chemistry, Nature 335, 405 (1988).
- [STAN00] M. Stanojevi , I. Reljin, B. Reljin, “Fraktalne karakteristike drumskog saobra aja”, 44. konf. ETRAN, Soko Banja, 26-29 juni, 2000.
- [TAKA90] H. Takayasu: Fractals in the physical sciences, Manchester University Press, Manchester, New York, 1990.
- [TAQQ95] M. Taqqu, V. Teverovsky, W. Willinger, “Estimators for longrange dependence: An empirical study”, Fractals, Vol. 3, No. 4, pp. 785-788, 1995.
- [TURN98] M.Turner, J.Blackledge, P.Andrews: Fractal Geometry in Digital Imaging, Academic Press, 1998
- [TURZ10] Vladimir Turzhitsky, Jeremy D. Rogers, Nikhil N. Mutyal, Hemant K. Roy, and Department of Internal Medicine, Northshore University HealthSystems, Evanston, IL 60201(h-royu@northwestern.edu). Characterization of light transport in scattering media at sub-diffusion length scales with Low-coherence Enhanced M Backscattering; IEEE J Sel Top Quantum Electron. 2010; 16(3): 619–626.
- [UMA96] K. Uma, K. R. Ramakrishnan, G. Ananthakrishna, “Image analysis using multifractals”, in Proc. IEEE Conf. ICASSP-96, Vol. 4, pp. 2188-2190, Atlanta (USA), May 1996.
- [VASI12] Jelena Vasiljevic, B. Reljin, J. Sopta, V. Mijucic, G. Tulic, I. Reljin, "Application of Multifractal Analysis on Microscopic Images in the Classification of metastatic Bone Disease", Accepted Paper, Biomedical Microdevices, Springer, 2012, DOI 10.1007/s10544-012-9631-1
- [VEHE] J. L. Vehele, FracLab, <http://www.irccyn.ec-nantes.fr/hebergement/FracLab/>
- [VEHE96] J. L. Vehele, “Introduction to the multifractal analysis of images”, <http://www-rocq.inria.fr/fractales>, 1996
- [VELA98] Velanovich V. Fractal analysis of mammographic lesions: a prospective, blinded trial. Breast Cancer Res. Treat, 49: 245-249, 1998.[Medline]

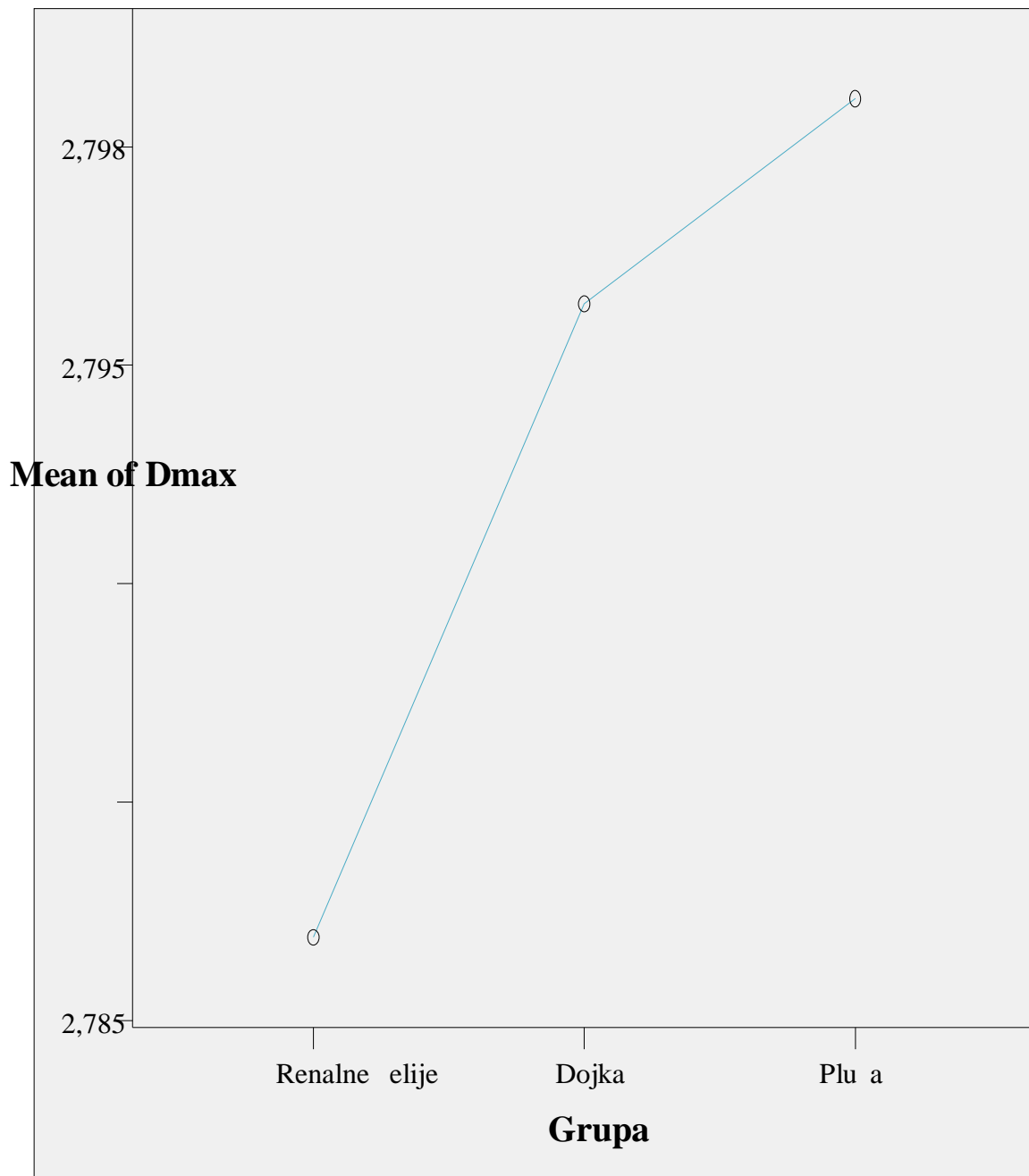
- [VIRT08] <http://www.virtualmedicalcentre.com/diseases.asp?did=708&title=Metastases-to-the-Bone>
- [WALL04] Walling A. Effect of Bisphosphonate Therapy on Bone Metastases, *Am F Phys.* [available online @ <http://www.aafp.org/afp/20040301/tips/20.html>]
- [WALI99] Waliszewski P. Distribution of gland-like structures in human gallbladder adenocarcinomas possesses fractal dimension. *J. Surg. Oncol*, 71: 189-195, 1999.[Medline]
- [WEST87] West B, Goldeberger AL. Physiology in fractal dimensions. *Am Sci* 1987 July-August; 75:354-65.
- [WEST99] West GB, Brown JH, Enquist BJ. The fourth dimension of life: fractal geometry and allometric scaling of organisms. *Science* 1999 June 4; 284: 1677-79.
- [WILL95] W. Willinger, M. Taqqu, R. Sherman, D. Wilson, "Selfsimilarity through high-variability: Statistical analysis of Ethernet LAN traffic at the source level", in *Proc.ACM/Sigcomm '95*.
- [WILF] Wilfred CG Peh, MD, MBBS, FRCP(Glasg), FRCP(Edin), FRCR Clinical Professor, Faculty of Medicine, National University of Singapore; Senior Consultant Radiologist, <http://emedicine.medscape.com/article/387840-overview#showall>

Prilozi

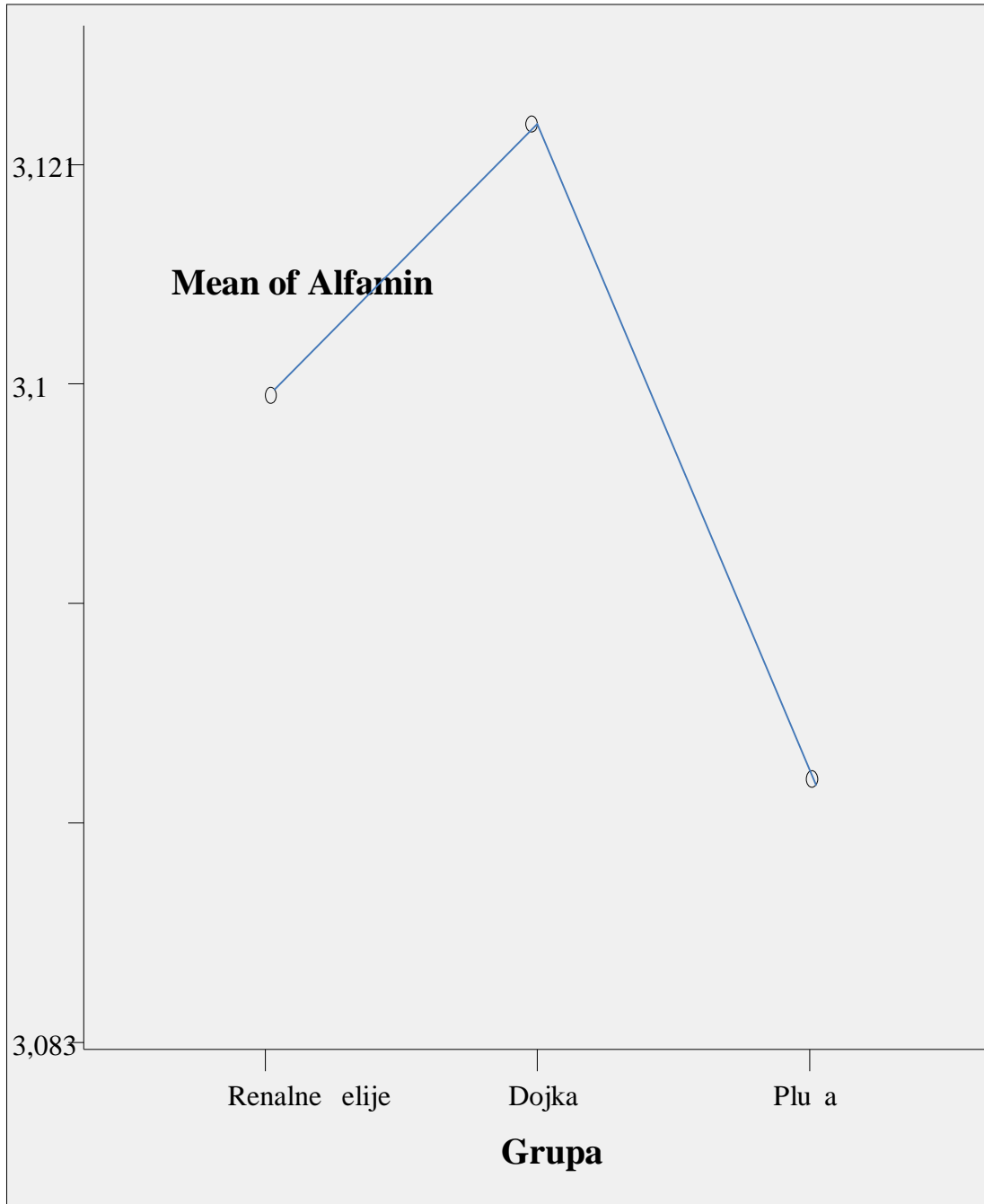
Prilog 1: Srednje vrednosti multifraktalnih parametara

Tabela 1P: Srednje vrednosti parametara u zavisnosti od grupa za program FracLac

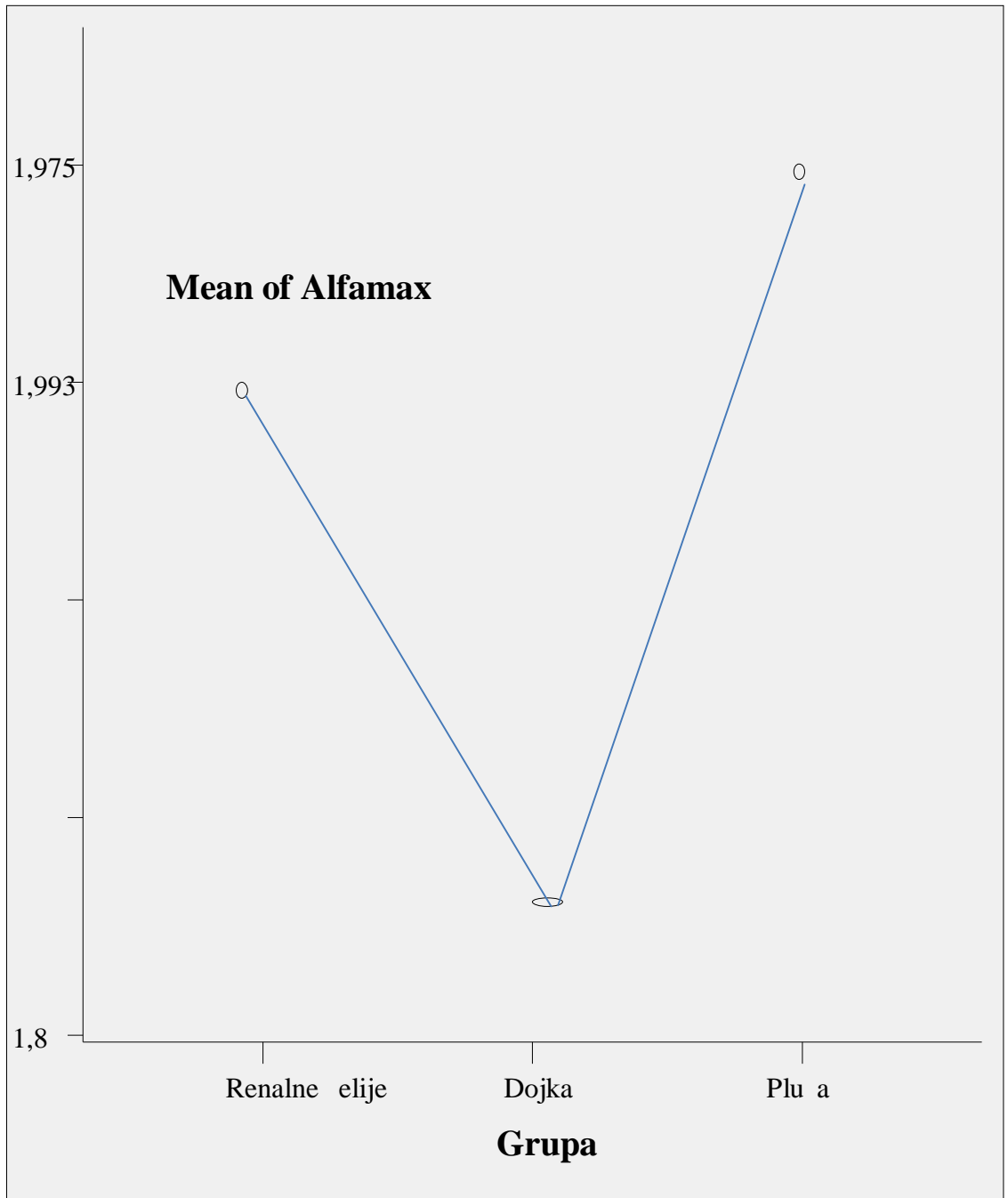
Zavisna varijabla	Grupa	Srednje vrednosti
D_{\max}	Plu a	2.798677
	Dojka	2.797801
	Renalne elije	2.786872
\bar{Q}	Plu a	-6.37214
	Dojka	-6.38071
	Renalne elije	-6.41573
$\underline{\alpha}$	Plu a	3.093834
	Dojka	3.121177
	Renalne elije	3.103109
$f(\alpha)_{\min}$	Plu a	0.758865
	Dojka	0.740055
	Renalne elije	0.762394
$\bar{\alpha}$	Plu a	1.975734
	Dojka	1.993426
	Renalne elije	1.993601
$f(\alpha)_{\max}$	Plu a	1.872967
	Dojka	1.885918
	Renalne elije	1.88775



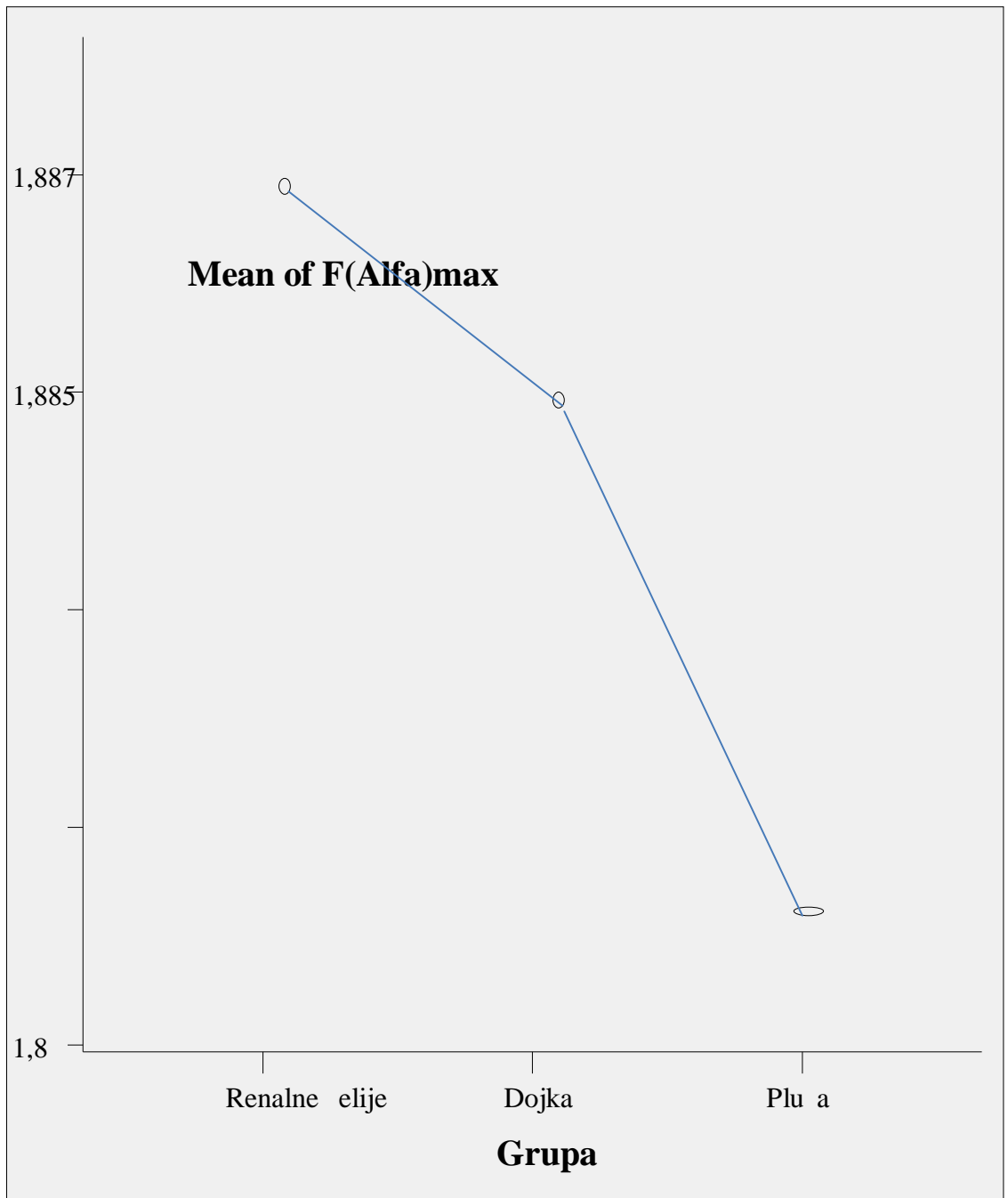
Grafik 1P: Grafi ki prikaz srednjih vrednosti parametra D_{\max} (dobijen programom FracLac) za posmatrane grupe slika tkiva



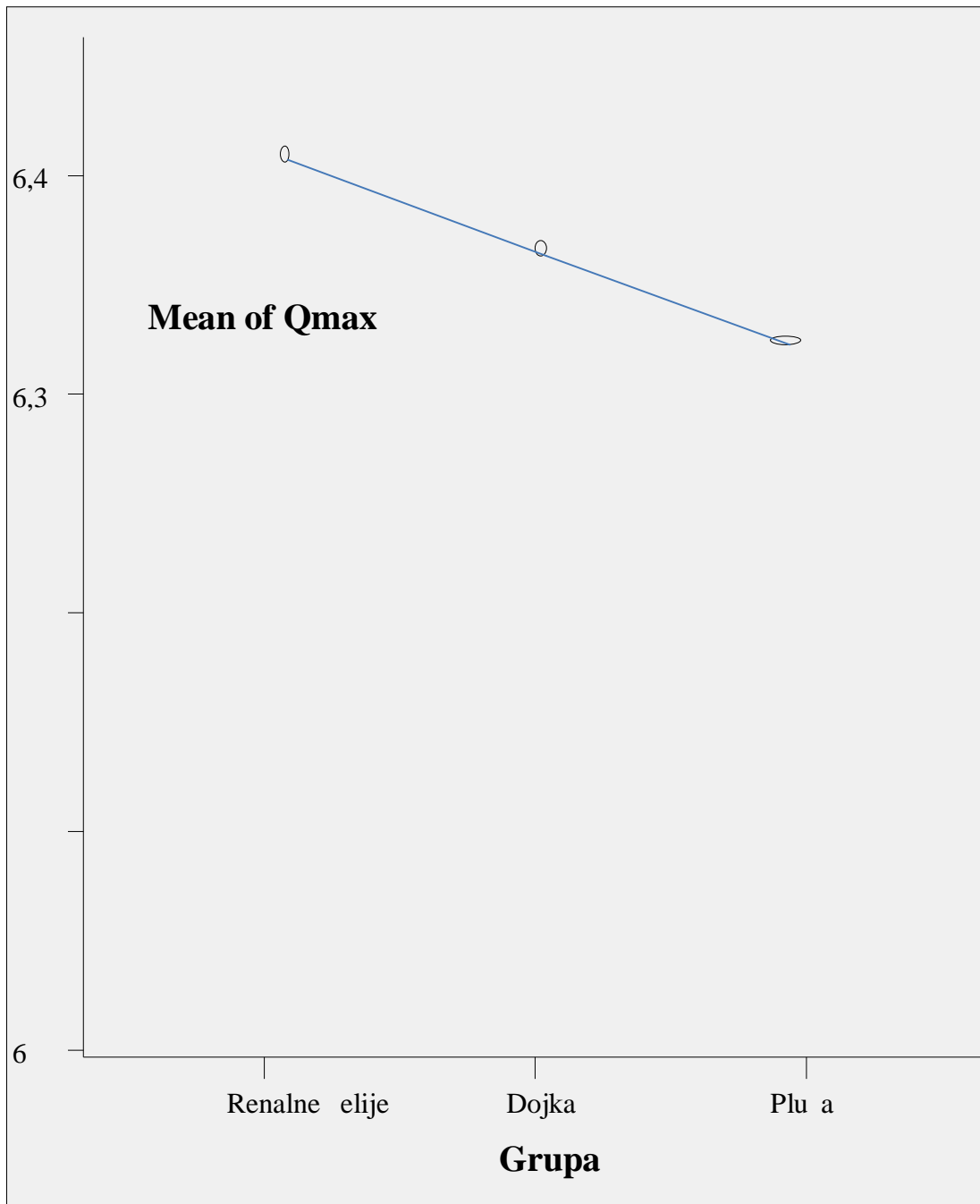
Grafik 2P: Grafi ki prikaz srednjih vrednosti parametra α (dobijen programom FracLac) za posmatrane grupe slika tkiva



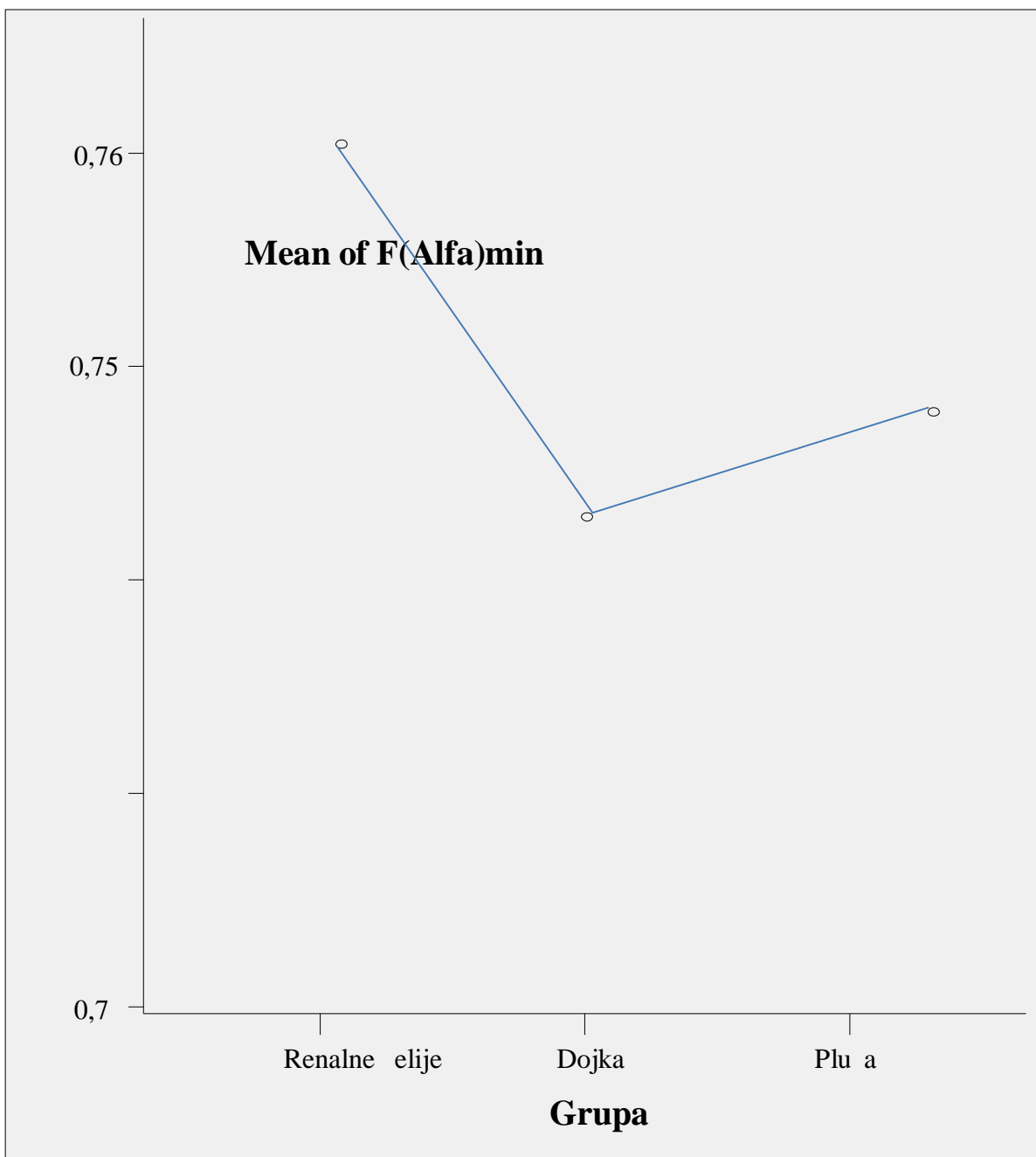
Grafik 3P: Grafi ki prikaz srednjih vrednosti parametra $\bar{\alpha}$ (dobijen programom FracLac) za posmatrane grupe slika tkiva



Grafik 4P: Grafi ki prikaz srednjih vrednosti parametra $f(\alpha)_{\max}$ (dobijen programom FracLac) za posmatrane grupe slika tkiva



Grafik 5P: Grafi ki prikaz srednjih vrednosti parametra \bar{Q} (dobijen programom FracLac) za posmatrane grupe slika tkiva



Grafik 6P: Grafi ki prikaz srednjih vrednosti parametra $f(\alpha)_{\min}$ (dobijen programom FracLac) za posmatrane grupe slika tkiva

Biografija autora

Kandidat mr Jelena Vasiljevi je rođena 25.8.1974. godine u Beogradu. Osnovnu školu i gimnaziju, matemati ko-programerski smer, završila je u Beogradu. U Istraživa koj stanici Petnica bila je deo tima koji je proučavao fraktale. Na Elektrotehni kom fakultetu u Beogradu, smer Telekomunikacije, diplomirala je 2000.godine, i iste godine je upisala poslediplomske studije na Elektrotehni kom fakultetu u Beogradu, smer Telekomunikacije. Magistrirala je 06.11.2006. godine na Elektro-tehni kom fakultetu u Beogradu. Od aprila do septembra 2000. bila je zaposlena u Televiziji, na radnom mestu inženjera - tehni ko vo stvo u režiji i studiju. Od septembra 2000. zaposlena je u Institutu «Mihajlo Pupin» gde i danas radi kao razvojni istraživa . U estvovala je kao deo tima u razvoju više uređaja i softvera iz oblasti telekomunikacija. Do prijave teme doktorske disertacije kandidatkinja je publikovala više radova, od kojih dva u meunarodnim časopisima (od kojih je jedan vrhunski časopis), jedan u domaćem časopisu, dva na meunarodnim konferencijama i 8 radova na domaćim konferencijama. Bila je koautor veceg broja (13) tehničkih rešenja. U estvovala je kao saradnik na projektima Ministarstva za nauku u okviru programa tehnološkog razvoja (3 projekta u poslednjih 5 godina pre prijave teze).

Magistarski rad kandidatkinje „Klasifikacija digitalnih medicinskih slika primenom multifraktalne analize „ [ANDJ06], iz oblasti telekomunikacija (obrada medicinskih slika), je odbranjena na Elektrotehni kom fakultetu u Beogradu pod mentorstvom prof. Branimira Reljina. Nakon magistriranja kandidatkinja je nastavila istraživanja u ovoj oblasti i objavila još nekoliko radova koji su u vezi sa temom doktorske disertacije:

1. Rad je štampan u vrhunskom časopisu Biomedical Microdevices, Springer (**impakt faktor 3,386** u 2010, rang 7/70 u oblasti biomedicinskog inženjerstva):

J. Vasiljevi , B. Reljin, J. Sopta, V. Miju i , G. Tuli , I. Reljin, "Application of Multifractal Analysis on Microscopic Images in the Classification of metastatic Bone Disease", Printed Paper, Biomedical Microdevices, Springer 0,2012, DOI 10.1007/s10544-012-9631-1[VASI12].

2. Meunarodna konferencija J. Sopta, J. Vasiljevi , N. Luji , G. Tuli , D. Risti , J. Bokun, V. Miju i , "Multifractal analysis on microscopic images as a effective tool in the classification of metastatic bone disease" EMSOS Conference; Bologna, Italy, May 2012.

3. Meunarodna konferencija J. An elkovi , N. Živi , B. Reljin, V. elebi , I. Salom, "Application of multifractal analysis on medical images ", WSEAS Transactions on Information Science and Applications,pp.1561-1572. ISSN1790-08320,2008 [ANDJ08].

4. Meunarodni časopis J. An elkovi , N. Živi , B. Reljin, V. elebi , I. Salom, "Classifications of digital medical images with multifractal analysis ", in Proc. 8th WSEAS Int. Conf. on Signal, Speech and Image Processing(SSIP'08), pp. 88-92, ISBN 978-960-6474-008-6, ISSN 1790-5109, Santander, Cantabria, Spain,Sept. 23 - 25,2008 [ANDJ08-1].