

Dimensión fractal en retinas humanas

Fractal dimension in human retinas

E. Santiago-Cortés^{a,b} * J. L. Martínez Ledezma^c

^aCorporación Universitaria Autónoma del Cauca, Popayán, Colombia

^bEscuela Nacional de Ciencias Biológicas

Instituto Politécnico Nacional, México

^cUniversidad Autónoma de la Ciudad de México, México

Recibido: 15/03/2016; revisado: 28/06/2016; aceptado: 29/08/2016

E. Santiago-Cortés, J. L. Martínez Ledezma : Dimensión fractal en retinas humanas. *Jou.Cie.Ing.* 8 (1): 59-65, 2016. ISSN 2145-2628.

Resumen

Se presenta el análisis de la dimensión fractal del sistema vascular de la retina humana como un posible método no invasivo para identificar retinas sanas a partir de imágenes obtenidas de pacientes y almacenadas en la base de datos de libre acceso STARE. Las imágenes empleadas en este estudio fueron usadas en otros estudios previos, pero utilizando diferentes técnicas de segmentación. Nuestros resultados muestran que no es posible identificar un patrón que caracterice a las imágenes como ausentes de alguna patología.

Palabras Clave: Dimensión fractal, sistema vascular de la retina, conteo de cajas.

Abstract

We present the analysis of the fractal dimension of the vascular system of the human retina as a possible noninvasive method to identify healthy retinas from images collected from patients and stored in the database free access STARE. The image used in this study were already employed in previous studies but using different segmentation techniques. Our results show that it is not possible to identify a pattern that characterizes the images as absent from some pathology.

Keywords: Fractal dimension, vascular system of the retina, box-counting.

1. Introducción

La extensión de conceptos de la geometría fractal en el área de las ciencias de la vida es un gran avance en la comprensión de las propiedades funcionales de la complejidad en elementos morfológicos y estructurales que caracterizan a las células de los tejidos durante la ontogénesis o en procesos de desarrollo normales o con alguna alteración. Por lo anterior, se ha afirmado que la geometría fractal podría proporcionar una descripción coherente de los patrones de desarrollo en

los organismos vivos. En este sentido varios autores han señalado que los fractales cumplen una serie de criterios teóricos y metodológicos que implican un alto nivel de organización funcional y auto-similitud morfológica a diferentes escalas², invariante de escala y una dimensión fractal no entera.

Un sistema biológico que presenta características como las anteriormente descritas es la retina humana, la cual capta imágenes que se propagan al cerebro a través de receptores (conos y bastones) y células neuronales. Debido a la alta demanda de oxígeno por la elevada

* elizabeth.santiago@uniautonomo.edu.co

² Esta idea de la auto semejanza no es a fin para todos los sistemas biológicos.

actividad celular, la retina es altamente vascularizada, con una compleja distribución de vasos sanguíneos [1–3], por lo tanto, una descripción geométrica de la vascularización es de gran interés, ya que ha sido considerada como una herramienta en el diagnóstico de algunas enfermedades donde se ven afectados los vasos sanguíneos de la retina [4–6].

La retina es la única parte del cuerpo humano en la cual los vasos sanguíneos son visibles. Esta característica la convierte en un sitio óptimo para la detección directa de algunos cambios en su distribución vascular. Las enfermedades y disfunciones sistemáticas pueden alterar la estructura de la red vascular de la retina del paciente, es por ello que el análisis fractal podría ser una herramienta para cuantificar y detectar patologías en los pacientes [7, 8].

En este artículo se presenta un estudio de la dimensión fractal de imágenes de la retina en pacientes sanos. Las imágenes fueron obtenidas de la base de datos de imágenes de retinas STARE, la cual es de libre acceso. Al comparar los resultados obtenidos en este trabajo con estudios previos reportado en la literatura y que han empleado las mismas imágenes, no es posible identificar un patrón de comportamiento característico en cada estudio, que permita correlacionarlos entre si.

2. Fractalidad

En 1975 Benoit Mandelbrot [9] denominó fractal (del latín fractus - irregular), al conjunto de formas que poseen detalles a toda escala, un $n - 1$ hipervolumen infinito si los objetos están inmersos en un espacio n -dimensional y además cuenta con la característica de no ser matemáticamente diferenciables en ningún punto y poseer dimensión fraccional. La dimensión fraccional o fractal es el parámetro utilizado para comparar entidades aparentemente distintas [10], obteniendo una caracterización matemática objetiva. Un objeto cuenta con una dimensión fractal cuando lo podemos considerar inmerso en un espacio en el cual su segmentación la podemos caracterizar con números fraccionales o decimales [9].

3. Dimensión Fractal por Conteo de Cajas

Esta es una de las diferentes versiones del cálculo de la dimensión fractal propuesta por Mandelbrot y es llamada "dimensión de conteo de cajas" o "Box-Counting". Otros nombres utilizados para

denominar esta dimensión son: entropía de Kolmogorov [11] o dimensión de capacidad. Esta técnica, fue propuesta por Russel y colaboradores en 1980 [12] y es considerada como el método más utilizado para determinar la dimensión fractal de un sistema. Consiste en construir un sistema cartesiano de coordenadas que contenga al conjunto de puntos del objeto sobre el cual se desea determinar su dimensión fractal. A continuación se procede a contar el número de cuadrados $N(r)$ (cubos o hipercubos, dependiendo de la dimensionalidad del objeto que se este analizando) de tamaño $r = \frac{1}{2^n}$ que interceptan al conjunto de puntos del objeto, tal como se aprecia en la figura 1

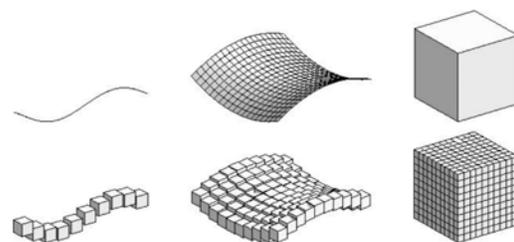


Figura 1. Cubierta de una curva, una superficie y un cubo sólido, con cuadrados de lado $r = \frac{1}{2^n}$

Este proceso se repite, reduciendo el tamaño del enmallado. La dimensión fractal del sistema se obtiene de la relación:

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

4. Materiales y Software

4.1. Imágenes de Retinas

Se examinaron un total de 10 imágenes del sistema vascular de la retina del ojo humano obtenidas de la base de datos de imágenes STARE (STRUCTURED ANALYSIS OF THE RETINA)³, que corresponden a pacientes sanos. Las imágenes fueron tomadas con una cámara especializada para la captura de fotos de retinas marca TopCon TRV-50 a 35° FOV y digitalizadas a una resolución de 700 X 605 pixels. En STARE se pueden encontrar las mismas imágenes pero separadas en tres grupos según la técnica de segmentación. Dos grupos han sido segmentados por observadores de forma manual. Un tercer grupo ha sido segmentado empleando el

³ Esta base de datos esta disponible en <http://www.ces.clemson.edu/~ahoover/stare>

algoritmo propuesto por A. Hoover y colaboradores [13], estas últimas son las imágenes empleadas en este trabajo pero sin segmentar. En las siguientes figuras, se presentan las tres etapas del proceso de identificación y segmentación de la estructura del sistema vascular de la retina. Inicialmente aparecen en color natural, posteriormente se binarizan y finalmente se muestran las imágenes ya segmentadas después de aplicar el algoritmo de A. Hoover [13].

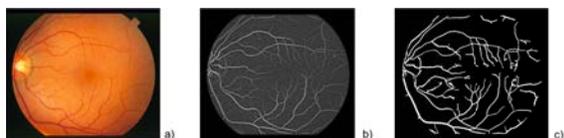


Figura 2. Imagen im0077 para un paciente sin patologías. a) Imagen original; b) imagen en binario; c) imagen segmentada.

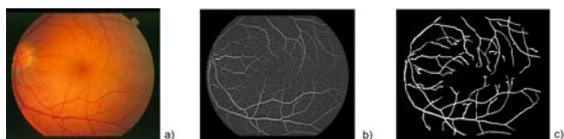


Figura 3. Imagen im0081 para un paciente sin patologías. a) Imagen original; b) imagen en binario; c) imagen segmentada.

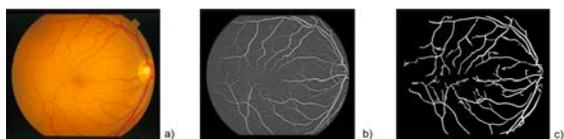


Figura 4. Imagen im0082 para un paciente sin patologías. a) Imagen original; b) imagen en binario; c) imagen segmentada.



Figura 5. Imagen im0162 para un paciente sin patologías. a) Imagen original; b) imagen en binario; c) imagen segmentada.

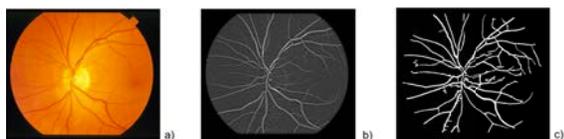


Figura 6. Imagen im0163 para un paciente sin patologías. a) Imagen original; b) imagen en binario; c) imagen segmentada.



Figura 7. Imagen im0235 para un paciente sin patologías. a) Imagen original; b) imagen en binario; c) imagen segmentada.

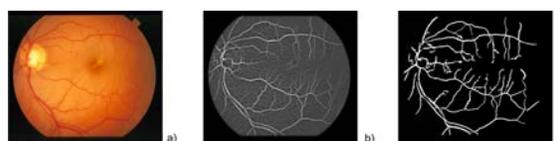


Figura 8. Imagen im0236 para un paciente sin patologías. a) Imagen original; b) imagen en binario; c) imagen segmentada.

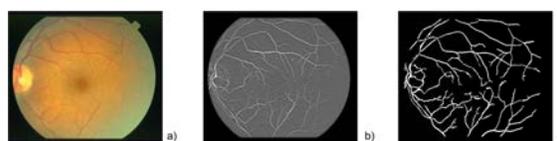


Figura 9. Imagen im0239 para un paciente sin patologías. a) Imagen original; b) imagen en binario; c) imagen segmentada.

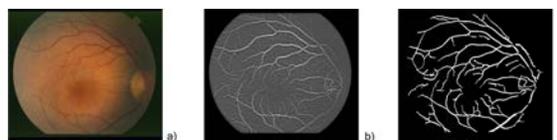


Figura 10. Imagen im0240 para un paciente sin patologías. a) Imagen original; b) imagen en binario; c) imagen segmentada.

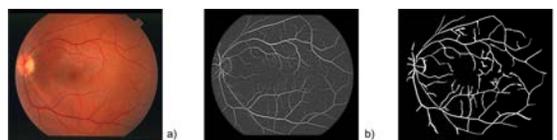


Figura 11. Imagen im0255 para un paciente sin patologías. a) Imagen original; b) imagen en binario; c) imagen segmentada.

4.2. ImageJ

ImageJ es un software de procesamiento de imágenes de dominio público (open source), escrito en lenguaje Java y multi-plataforma. Ofrece un conjunto de herramientas prefabricadas que permiten la manipulación interactiva de las imágenes. Fue diseñado y desarrollado por Wayne Rasband [14] en el Instituto Nacional de Salud de EE.UU (NIH por sus siglas en ingles), con una arquitectura abierta que ofrece la opción de extender su capacidades a través del uso de Plugins.

4.3. Fraclac

El pluing Fraclcv cuantifica la dimensión fractal por conteo de cajas. Es una aplicación desarrollada en Java por Audrey Karperien [15] para ImageJ. Este plugin permite cuantificar de forma eficiente y rápida la dimensión fractal. La selección de este paquete para cuantificar la dimesión fractal se basa en el artículo de Hadzieva y colaboradores [16], en el cual después de un análisis comparativo, se recomienda su uso como una herramienta para estudios de dimensión fractal.

Fraclac crea un enmallado sobre la imagen segmentada de la retina, con un cierto valor del ancho de caja. Este proceso se repite de forma recursiva 100 veces, reduciendo en cada paso el tamaño del enmallado, así como el ancho de caja, hasta únicamente cubrir el sistema vascular de la retina. Este procedimiento se realiza 12 veces, rotando el enmallado sobre la imagen de la retina cada 30 °. En la figura 12 se presenta el enmallado para una única posición en una de las imágenes de la retina empleadas en este trabajo.

En la tabla de datos 1 se presentan los valores obtenidos de dimensión fractal para cada una de las imágenes de las retinas de pacientes sanos. Fraclac realizó este cálculo empleando el método de mínimos cuadrados. Los resultados fueron redondeados a 2 decimales, considerando que el error obtenido por el ajuste con mínimos cuadrados está en este rango [17] y el error asociado a cada medida de dimensión fractal es determinando estadísticamente [17] y el error de la media aritmética de la dimensión fractal está dado por $\Delta \bar{D}_B = \frac{Max(\bar{D}_{Bi}) - Min(D_{Bi})}{2}$, donde D_{Bi} es la i -ésima dimensión fractal del conjunto total de datos.

5. Resultados

El cálculo de dimensión fractal sobre las imágenes de las retinas se realiza con el pluing Fraclac de ImageJ.

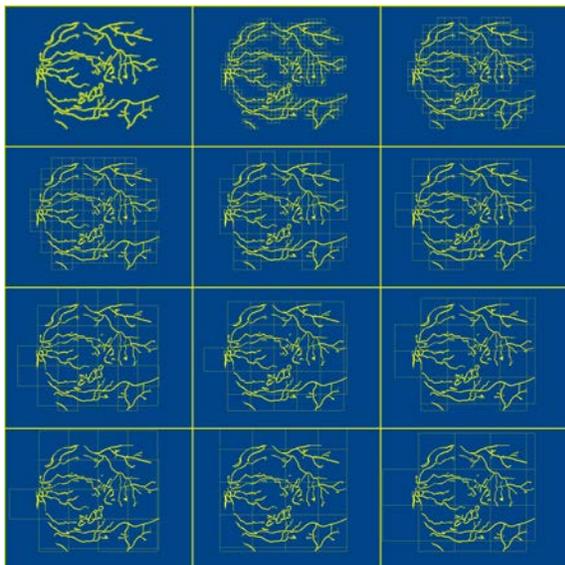


Figura 12. Enmallado en 8 de los 100 tamaños realizado por Fraclac para calcular la dimensión fractal del sistema vascular de una retina.

#	im0077			im0081			im0082			im0162			im0163		
	D_B	r^2	σ												
1	1.61±0.06	0.996	0.079	1.60±0.05	0.997	0.065	1.58±0.07	0.995	0.094	1.62±0.06	0.996	0.083	1.62±0.06	0.997	0.079
2	1.61±0.07	0.995	0.097	1.60±0.05	0.997	0.075	1.57±0.06	0.996	0.082	1.61±0.06	0.997	0.080	1.62±0.06	0.997	0.080
3	1.61±0.06	0.996	0.084	1.59±0.05	0.997	0.068	1.58±0.06	0.996	0.087	1.61±0.06	0.997	0.078	1.62±0.06	0.997	0.078
4	1.61±0.06	0.996	0.086	1.60±0.05	0.997	0.072	1.56±0.06	0.996	0.079	1.62±0.06	0.996	0.081	1.61±0.06	0.997	0.080
5	1.56±0.06	0.996	0.080	1.54±0.05	0.997	0.068	1.52±0.06	0.996	0.083	1.56±0.06	0.995	0.091	1.57±0.05	0.997	0.078
6	1.54±0.05	0.997	0.070	1.53±0.05	0.997	0.073	1.51±0.05	0.997	0.071	1.56±0.06	0.996	0.086	1.56±0.05	0.997	0.077
7	1.54±0.05	0.997	0.074	1.53±0.05	0.997	0.071	1.52±0.05	0.997	0.074	1.56±0.06	0.996	0.081	1.55±0.05	0.997	0.076
8	1.54±0.05	0.996	0.075	1.53±0.05	0.997	0.071	1.52±0.06	0.996	0.085	1.56±0.06	0.995	0.089	1.56±0.05	0.997	0.071
9	1.55±0.06	0.996	0.079	1.53±0.05	0.996	0.074	1.51±0.05	0.996	0.078	1.57±0.06	0.996	0.081	1.55±0.05	0.997	0.075
10	1.56±0.06	0.995	0.088	1.54±0.06	0.996	0.079	1.52±0.06	0.996	0.084	1.57±0.06	0.996	0.082	1.57±0.06	0.997	0.087
11	1.56±0.06	0.996	0.082	1.54±0.05	0.997	0.068	1.53±0.06	0.996	0.082	1.56±0.06	0.995	0.089	1.57±0.05	0.997	0.076
12	1.55±0.06	0.996	0.078	1.54±0.05	0.996	0.075	1.52±0.06	0.996	0.083	1.56±0.06	0.995	0.084	1.57±0.05	0.997	0.078
D_B	1.57 ± 0.03			1.56 ± 0.04			1.58 ± 0.04			1.56 ± 0.03			1.56 ± 0.03		
#	im0235			im0236			im0239			im0240			im0255		
	D_B	r^2	σ												
1	1.59±0.07	0.995	0.098	1.61±0.05	0.997	0.074	1.59±0.04	0.998	0.057	1.63±0.05	0.997	0.070	1.62±0.04	0.998	0.062
2	1.59±0.06	0.995	0.091	1.61±0.05	0.996	0.081	1.56±0.04	0.998	0.054	1.62±0.05	0.998	0.064	1.58±0.04	0.999	0.051
3	1.59±0.06	0.995	0.092	1.60±0.05	0.997	0.079	1.58±0.04	0.998	0.054	1.65±0.05	0.997	0.072	1.60±0.05	0.997	0.068
4	1.58±0.07	0.995	0.093	1.61±0.05	0.997	0.074	1.58±0.04	0.998	0.060	1.61±0.04	0.998	0.057	1.59±0.04	0.999	0.052
5	1.54±0.06	0.996	0.086	1.56±0.05	0.997	0.075	1.53±0.04	0.998	0.059	1.57±0.05	0.997	0.071	1.56±0.05	0.998	0.064
6	1.52±0.06	0.996	0.078	1.55±0.05	0.997	0.072	1.53±0.04	0.998	0.062	1.58±0.06	0.997	0.079	1.54±0.04	0.998	0.061
7	1.52±0.05	0.996	0.077	1.55±0.05	0.997	0.073	1.53±0.04	0.998	0.058	1.56±0.05	0.997	0.070	1.54±0.04	0.997	0.068
8	1.53±0.05	0.996	0.078	1.55±0.05	0.997	0.070	1.53±0.05	0.998	0.065	1.57±0.04	0.997	0.063	1.55±0.04	0.998	0.064
9	1.51±0.05	0.996	0.077	1.55±0.05	0.997	0.068	1.53±0.05	0.997	0.068	1.56±0.05	0.997	0.067	1.55±0.05	0.998	0.064
10	1.54±0.06	0.995	0.092	1.56±0.05	0.997	0.080	1.53±0.04	0.998	0.056	1.59±0.05	0.997	0.073	1.54±0.04	0.998	0.056
11	1.53±0.06	0.996	0.079	1.56±0.05	0.997	0.078	1.52±0.04	0.998	0.063	1.57±0.05	0.997	0.071	1.55±0.05	0.997	0.066
12	1.54±0.06	0.996	0.084	1.55±0.05	0.997	0.071	1.52±0.04	0.998	0.054	1.55±0.04	0.998	0.062	1.55±0.04	0.998	0.061
D_B	1.56 ± 0.04			1.56 ± 0.03			1.56 ± 0.04			1.56 ± 0.05			1.56 ± 0.04		

Tabla 1: Dimensión fractal del sistema vascular de cada una de las 10 imágenes de retina de pacientes sanos.

6. Discusión

La dimensión fractal no caracteriza únicamente la forma del objeto fractal, es una medida de cómo el

objeto fractal llena el espacio. Sin embargo, existe una correspondencia entre la complejidad observada (también llamada rugosidad) y su dimensión fractal [11]. La aplicación de los fractales y los procesos de crecimiento fractal para la ramificación de los vasos sanguíneos en el sistema vascular de la retina humana fue presentada por Masters y colaboradores [18, 19], en donde propusieron que la dimensión fractal del sistema vascular de la retina es de 1.72 en pacientes sanos. Estos primeros estudios estuvieron limitados por la falta de estandarización en la adquisición de las imágenes de fondo de ojo. Se emplearon únicamente imágenes de seis pacientes, de los cuales cuatro eran sanos y los dos restantes presentaban algún tipo de patología. Las técnicas empleadas para determinar la dimensión fractal fue radio de masa y la función de correlación entre dos puntos [11, 18]. Todos los estudios posteriores al trabajo de Masters y colaboradores [18, 19] toman este valor como referencia para retinas de un paciente sano, pero no consideran que fue determinado bajo el método de análisis de radio de masa y que al comparar con la dimensión fractal de retinas sanas obtenidas por el método de conteo de cajas no necesariamente los resultados deben coincidir.

La estimación de la dimensión fractal requiere de una estandarización en el proceso de medida, en el cual se definan los métodos con los cuales se cuantifica esta cantidad (conteo de caja, radio de masa, función de correlación, etc.). Algunos trabajos han propuesto que el valor de la dimensión fractal (como un estimador cuantitativo de la complejidad espacial) es un indicador indirecto de la densidad de los vasos sanguíneos en una región predefinida de interés [20–22], sin embargo no existe una evidencia cuantificada que apoye esta hipótesis.

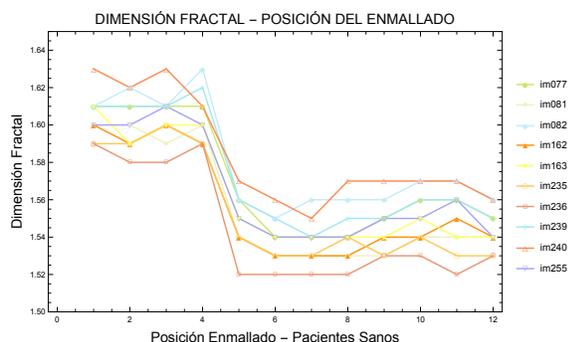


Figura 13. Dimensión fractal en función de la posición del enmallado para el sistema vascular de cada una de las 10 retinas de pacientes sanos.

En este trabajo se han realizado medidas en 12

posiciones diferentes del enmallado, el cual fue rotado 30° sobre cada una de las imágenes de la retina. Con el fin de observar como la posición del enmallado afecta la medida de la dimensión fractal de la estructura vascular de la retina, se graficó para cada imagen el valor de la dimensión fractal obtenida en cada posición del enmallado. En la figura 13 se presentan los datos de los pacientes sanos. Como se aprecia, el comportamiento de la dimensión fractal presenta una alta similitud, con fluctuaciones homogéneas similares para cada posición del enmallado. El valor promedio de la dimensión fractal para pacientes sin patologías es decir, sanos, es de $1,56 \pm 0,01$. El error asociado a este promedio es de $\pm 0,01$, confirmando que las fluctuaciones en las dimensiones fractales es bajo.

En este punto cabe hacerse la siguiente pregunta ¿Es posible comparar los resultados de este trabajo con los reportados en la literatura?. En la literatura es posible encontrar distintos estudios en los cuales se ha determinado la dimensión fractal para las mismas imágenes de las retinas obtenidas de la base de datos STARE, pero con procesos de segmentación diferentes al aplicado en este trabajo. En todos estos trabajos el método empleado para determinar la dimensión fractal es el de conteo de cajas. En la tabla 2 se presentan los resultados de los estudios existentes con estas imágenes para pacientes sanos.

	Santiago-Cortés - 2016	Kaoutar - 2014 [23]	Talu - 2012 [24]	Sto'ic-AH - 2006 [25]	Sto'ic-VK - 2006 [25]
Im0077	1.57± 0.03	1.578	1.6212	1.578	1.659
Im0081	1.56± 0.03	1.554	1.5917	1.554	1.668
Im0082	1.58± 0.04	1.578	1.6174	1.578	1.666
Im0162	1.56± 0.03	1.651	1.6396	1.651	1.714
Im0163	1.56± 0.03	1.641	1.6015	1.641	1.685
Im0235	1.56± 0.03	1.598	1.6171	1.598	1.683
Im0236	1.56± 0.03	1.585	-	1.585	1.658
Im0239	1.56± 0.03	1.588	-	1.588	1.656
Im0240	1.56± 0.03	1.594	-	1.594	1.675
Im0255	1.56± 0.04	1.634	-	1.634	1.696
D_H	1.56 ± 0.01	1.600 ± 0.049	1.6147 ± 0.0151	1.600 ± 0.049	1.676 ± 0.029

Tabla 2: Dimensión fractal para pacientes sanos de la base de datos STARE y reportados en la literatura.

En la figura 14 se presenta el comportamiento de la dimensión fractal para pacientes sanos, para diferentes metodologías de segmentación, con las mismas imágenes de retinas.

Factores como la segmentación presentan una gran influencia en la medida de la dimensión fractal para una misma imagen, lo cual queda en evidencia en estos resultados. Los datos presentados por Kaoutar en 2014 [23] son exactamente iguales a los presentados por Sto'ic en 2006 [25], lo cual nos lleva a presumir un plagio.

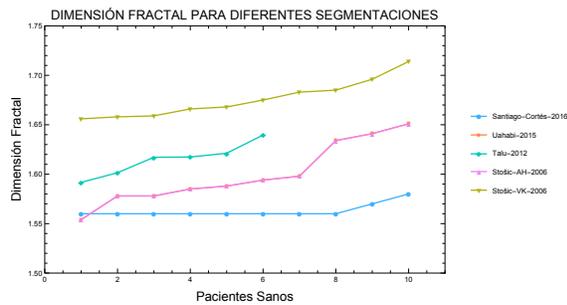


Figura 14. Gráficos de cajas de la dimensión fractal de retinas de pacientes sanos para diferentes metodologías de segmentación.

Para que un método de diagnóstico sea eficiente desde el punto de vista clínico, es necesario que este proporcione elementos que permitan realizar un proceso de discriminación temprana de la condición normal (incluyendo la variabilidad biológica) de la condición ya con una patología, además de mostrar alta sensibilidad y especificidad apropiada. El análisis fractal ofrece la utilidad y capacidad para caracterizar las formas de la estructura del sistema vascular de la retina. En estudios previos se ha demostrado que la dimensión fractal tiene la suficiente sensibilidad y especificidad para ser una prueba de diagnóstico que permita discriminar lo patológico de lo normal. A la luz de los resultados presentados en este trabajo, se puede afirmar que el análisis fractal como una metodología para el estudio del sistema vascular, todavía adolece del problema fundamental de no basarse en leyes físicas fundamentales que se puedan expresar en forma matemática y las mediciones de la dimensión fractal depende directamente de la calidad de imágenes, del método de segmentación aplicado a las imágenes y del método aplicado para determinar la dimensión fractal, por lo cual es necesario llevar a cabo un proceso de estandarización de la técnica bajo parámetros internacionales, pero esto a la fecha no se ha realizado.

7. Conclusiones

- En este trabajo, se presentó un estudio de la dimensión fractal de un conjunto de 10 retinas de pacientes sanos obtenidas de la Base de Datos STARE, ya segmentadas con el algoritmo propuesto por A. Hoover y colaboradores [13].
- Para cada imagen se realizan 12 medidas de la dimensión fractal, variando la posición del enmallado sobre la imagen. Los resultados obtenidos indican que la dimensión fractal presenta una dependencia con respecto a la posición del enmallado sobre la

imagen. Estas variaciones son un claro indicio de que el sistema vascular de la retina humana no posee un único valor en su dimensión fractal. El valor estimado para cada retina es un promedio de las distintas posiciones del enmallado y en cada caso la dimensión fractal fue obtenida por el método de mínimos cuadrados.

- El valor promedio de la dimensión fractal del sistema vascular de la retina de pacientes sanos es de $1,56 \pm 0,01$.
- Se comprueba que los resultados presentados por Uahabi en 2015 [23] son exactamente iguales a los presentados por Stošic en 2006 [25], lo cual evidencia un plagio por parte de Uahabi y colaboradores al trabajo de Stošic.
- Los resultados reportado en la literatura, empleando las mismas imágenes de la base de datos STARE, pero usando métodos diferentes de segmentación, difieren todos entre sí y no es visible un patrón que pueda correlacionar los distintos estudios, por lo cual, a menos que se estandarice el proceso en la determinación de la dimensión fractal de las imágenes de las retinas, el uso de esta técnica como posible herramienta de diagnóstico queda en duda.

Referencias

- [1] Frank L Kretzer, Rekha S Mehta, A Tim Johnson, David G Hunter, Evelyn S Brown, and Helen M Hittner. Vitamin e protects against retinopathy of prematurity through action on spindle cells. 1984.
- [2] FL Kretzer, AR McPherson, and HM Hittner. An interpretation of retinopathy of prematurity in terms of spindle cells: relationship to vitamin e prophylaxis and cryotherapy. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 224(3):205-214, 1986.
- [3] FL Kretzer and HM Hittner. Retinopathy of prematurity: clinical implications of retinal development. *Archives of disease in childhood*, 63(10 Spec No):1151, 1988.
- [4] Gerald Liew, Jie Jin Wang, Ning Cheung, Yong Ping Zhang, Wynne Hsu, Mong Li Lee, Paul Mitchell, Gabriella Tikellis, Bronwen Taylor, and Tien Yin Wong. The retinal vasculature as a fractal: methodology, reliability, and relationship to blood pressure. *Ophthalmology*, 115(11):1951-1956, 2008.
- [5] Ning Cheung, Kim C Donaghue, Gerald Liew, Sophie L Rogers, Jie Jin Wang, Shueh-Wen Lim, Alicia J Jenkins, Wynne Hsu, Mong Li Lee, and Tien Y Wong. Quantitative assessment of early diabetic retinopathy using fractal analysis. *Diabetes care*, 32(1):106-110, 2009.
- [6] Y Shildkrot, JA Young, CM Lee, and IP Glavas. Fractal dimensions of retinal vascular patterns seen on intravenous fluorescein angiogram photographs of normal eyes and eyes with background diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(13):2800-2800, 2004.
- [7] ACB Kunicki, LS Araújo, FB Sá, B Stosic, CTF Barbosa, and RA Nogueira. Fractal analysis of retinal vessel patterns

- in ophthalmically normal dogs. *Veterinary ophthalmology*, 11(1):2–6, 2008.
- [8] Marcelo Bezerra de Melo de Mendonça, Carlos Alexandre de Amorim Garcia, Romildo de Albuquerque Nogueira, Marcelo Andrade Filgueira Gomes, Marcelo Morais Valença, and Fernando Oréface. Fractal analysis of retinal vascular tree: segmentation and estimation methods. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*, 70(3):413–422, 2007.
- [9] BB Mandelbrot and J Business. 36 (1963) 394; mandelbrot bb, the fractal geometry of nature, 1983.
- [10] Michael F Barnsley. *Fractals everywhere*. Academic press, 2014.
- [11] Kenneth Falconer. *Fractal geometry: mathematical foundations and applications*. John Wiley & Sons, 2004.
- [12] David A Russell, James D Hanson, and Edward Ott. Dimension of strange attractors. *Physical Review Letters*, 45(14):1175, 1980.
- [13] AD Hoover, Valentina Kouznetsova, and Michael Goldbaum. Locating blood vessels in retinal images by piecewise threshold probing of a matched filter response. *IEEE Transactions on Medical imaging*, 19(3):203–210, 2000.
- [14] Caroline A Schneider, Wayne S Rasband, Kevin W Eliceiri, et al. Nih image to imagej: 25 years of image analysis. *Nat methods*, 9(7):671–675, 2012.
- [15] A Karperien. Fraclac for imagej-fraclac advanced user’s manual. *Charles Sturt University, Australia*, 2007.
- [16] Elena Hadzieva, Dijana Capeska Bogatinoska, Ljubinka Gjergjeska, Marija Shuminoska, and Risto Petroski. Review of the software packages for estimation of the fractal dimension. 2015.
- [17] John Taylor. *Introduction to error analysis, the study of uncertainties in physical measurements*, volume 1. 1997.
- [18] B Masters and D Platt. Development of human retinal vessels: a fractal analysis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*, 30:391, 1989.
- [19] Fereydoon Family, Barry R Masters, and Daniel E Platt. Fractal pattern formation in human retinal vessels. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 38(1-3):98–103, 1989.
- [20] K Horsfield and G Cumming. Angles of branching and diameters of branches in the human bronchial tree. *The Bulletin of mathematical biophysics*, 29(2):245–259, 1967.
- [21] GW Wornell. Digital signal processing handbook ed. vijay k. madiseti and douglas b. williams boca raton: Crc press llc, 1999.
- [22] Ary L Goldberger, Valmik Bhargava, Bruce J West, and Arnold J Mandell. On a mechanism of cardiac electrical stability. the fractal hypothesis. *Biophysical journal*, 48(3):525, 1985.
- [23] Kaoutar Lamrini Uahabi and Mohamed Atounti. Applications of fractals in medicine. *Annals of the University of Craiova-Mathematics and Computer Science Series*, 42(1):167–174, 2015.
- [24] Ștefan Țălu and Stefano Giovanzana. Image analysis of the normal human retinal vasculature using fractal geometry. *Human & Veterinary Medicine*, 4(1), 2012.
- [25] Tatijana Stosic and Borko D Stosic. Multifractal analysis of human retinal vessels. *IEEE transactions on medical imaging*, 25(8):1101–1107, 2006.