

## FRACTAL MODELS IN BIOLOGY

*Nikolova Stefani, Burgas Free University, stephany\_951@mail.bg*

*Georgieva Penka V., Burgas Free University, pgeorg@bfu.bg*

**Abstract:** Along with the progress in biological structures modeling and simulating their development, the visualization of simulation results develops and this leads to a better understanding of morphogenesis and launches new procedural techniques for realistic image synthesis. The application of fractals is extremely useful both for the measurement of the dimensional properties and spatial parameters of the unregularly biological structures, as well as for understanding of the structural/morphological organization of the living tissues and organs.

This article proposes a fractal model of human lung and an algorithm for 3D visualization of this model is presented.

**Keywords:** fractal, fractal modeling, lung modeling, 3D modeling, bifurcation design

## ФРАКТАЛНИ МОДЕЛИ В БИОЛОГИЯТА

*Стефани Николова, Бургаски свободен университет, stephany\_951@mail.bg*

*Пенка В. Георгиева, Бургаски свободен университет, pgeorg@bfu.bg*

**Абстракт:** Заедно с напредъка в моделирането на биологически структури и симулацията на тяхното развитие се развива визуализацията на стимулационните резултати, което води до по-доброто разбиране на морфогенезата и поставя началото на нови процедурни техники за реалистичен синтез на изображението. Прилагането на фракталните закономерности е изключително полезно както при измерването на дименсионните свойства и пространствените параметри на неправилните биологични структури, така и за разбирането на структурната/морфологична организация на живите тъкани и органи.

В тази статия е предложен фрактален модел на човешки бял дроб и е представен алгоритъм за алгоритъм за 3D визуализацията на този модел.

**Ключови думи:** фрактал, фрактално моделиране, модел на бял дроб, 3D моделиране, бифуркационен дизайн

### I. ВЪВЕДЕНИЕ

Терминът *фрактал*, въведен от Манделброт, произхожда от латинското прилагателно *fractus*=*изменен, неправилен*, чийто корен е латинския глагол *frangere*=*да се начупи, да създава неправилни участъци*. За да бъдат наречени фрактали, биологичните и/или природни обекти трябва да изпълняват определен брой теоретични и методологични критерии: високо ниво на организация, неправилност на формата, функционално морфологично самоподобие, инвариантност, итеративност. Откриването и изучаването

на фрактални закономерности е полезно при измерването на димензионните свойства и пространствените параметри на неправилни биологични структури, за разбиране на структурната/морфологична организация на живите тъкани и органи и за анализ след морфогенетични изменения. Фрактални форми се появяват при клетъчните мембрани, клетъчните ракови образувания, мозъчните тъкани и други [1]. Например свързването на вирус и жива клетка може да се опише с фрактали. Фракталната геометрия подпомага откриването на ракови клетки и изследването на инкубационния период на вируса на СПИН. Фракталният начин на растеж се използва при моделирането на някои морски организми (пр. корали). Машабируемостта също е обект на интерес при изучаването на вегетативните екосистеми и поведението на гъсто населените популации.

Фракталната геометрия позволява разпознаването и количественото описание на сложни форми, живи организми, биологични тъкани и организирани структури от морфологични обекти, свързани чрез широката мрежа от функционални взаимодействия, които оформят адаптивността и правят възможен процеса на живот.

Биологичните елементи изразяват статистически самоподобни свойства и фрактални особености в рамките на дефиниран интервал от увеличения, наречен *прозорец на мащабиране*, където връзката между наблюдаваното увеличение и измерваната големина или дължина на обекта може да се установи и дефинира като фрактална размерност [2]. Фракталната размерност е статистическа мярка, свързана с морфологичната структурна сложност на клетъчните компоненти и биологични тъкани [3], като чрез фракталната размерност описва числено качествените морфологични черти и самоподобни характеристики на биологичните елементи.

Приложението на фракталната геометрия в клетъчната биология следва от откритието, че клетъчните мембранни системи притежават фрактални свойства, подобно на описания от Манделброт *Ефект на бреговата линия на Великобритания* [4]. Това дава отговор на въпроса, защо при увеличение на изображението измеренията на клетъчните мембрани дават по-високи стойности. [5]

Фракталният анализ е изключително полезен по отношение на електронната микроскопия за обективното изследване на крайни цитоплазмени структури и организацията на разнообразни видове хроматин, компоненти на клетъчното ядро, и други субклетъчни органели, както в нормални, така и при патологични тъкани и клетъчни образувания. При хистологията и цитологията, фракталната морфометрия, приложена при микроскопичното изследване на клетъчното ядро и ядрени компоненти, значително подобрява разбирането на клетъчното държание и диагнозата и прогнозата на разнообразни болестни състояния. [6], [7]

Количественото определяне на образуването на хроматина в ядрото на клетката от фракталната морфометрия се използва, да се определи степента на злокачественост при лечение на рака на гърдата [8]. Изследвания, насочени към периферията на клетъчните ядра, показват фрактални свойства, което прави възможно класификацията на ранните ракови образувания при яйчниците и да се различат нормалните от злокачествените клетки в черния дроб. [9]

## II. ФРАКТАЛНА МЕТОДОЛОГИЯ

Според Манделброт *фракталното множество е множество от метричното пространство, за което размерността на Хаусдорф-Бесикович ( $D$ ) е по-голяма от топологичната размерност ( $DT$ ), т.е.  $D > DT$ .*

В природата фракталният обект се дефинира от своите структурни характеристики, а именно от вдлъбнатостта по повърхността и неправилността или отсъствието на

гладкост, инвариантност на формата или самоподобие, и сложност. Уравнението на Ричардсън-Манделброт осигурява математическа основа за разбирането на геометричните и фрактални структури, както и за тяхното измерване и интерпретиране:

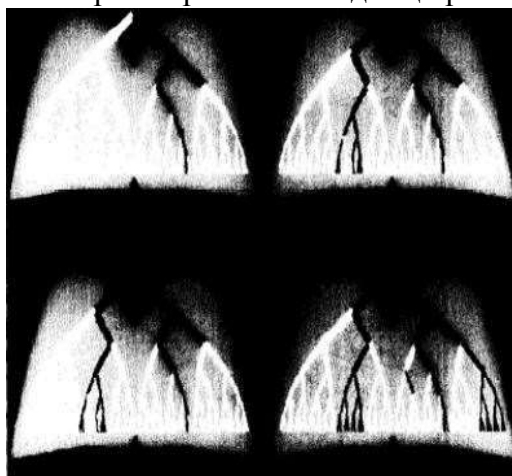
$$L(\varepsilon) = N(\varepsilon) \cdot \varepsilon, \quad (1)$$

където  $L(\varepsilon)$  е дължината на контура на наблюдавания биологичен компонент,  $\varepsilon$ - мерната единица и  $N(\varepsilon)$  брой мерни единици, нужни за покриването на контура. От  $N(\varepsilon) = l_0^D \cdot \varepsilon^{-D}$ , след заместване в (1), логаритмуване и преобразования следва равенството:

$$\ln \left[ \frac{L(\varepsilon)}{l_0} \right] = (1 - D) \cdot \ln \left[ \frac{\varepsilon}{l_0} \right], \quad (2)$$

което е уравнение на права с ъглов коефициент  $1 - D$  в логаритмична скала. Димензионната константа  $D$  може да бъде изчислена, откъдето се получава стойността на фракталната размерност.

Фракталните свойства на биологичните системи имат различна природа, произход и вид. В някои случаи геометричната форма на биологичния обект директно проявява фрактални характеристики, докато в други случаи тези свойства са скрити и могат да бъдат изучени, ако бъдат описани по специален начин [10]. За разлика от компактните обекти, фракталните имат много голямо повърхнинно лице. Белите дробове добре илюстрират тази особеност (фиг. 1). Разгърнатата площ на белия дроб е голяма колкото тенис корт, тъй като той е изграден от самоподобни разклонения по дължина, които образуват бронхиалното дърво [11]. Фракталната геометрия може да обясни промяната на диаметъра на бронхиалната тръба при всяко следващо разклонение на бронхите.



Фиг. 1. Снимки на бял дроб

Освен геометрията на бронхиалното дърво, с фракталната геометрия могат да бъдат описани и зависещите от времето особености на вдишването.

Кръвоносните съдове също имат фрактални свойства. Диаметрите на кръвоносните съдове (от капилари до артерии) се изменят според разпределението на степенния закон, което е една от основните характеристики на фракталите.

Един от ярките примери за фрактален обект е повърхността на карфиола, където всяка една малка главичка е почти идентично копие на формата на цялото растение.

При моделирането и визуализиране на биологични структури се използва тяхната морфогенеза, а основни използвани технологии са симулацията, визуализацията на

*симулационните резултати и фотореалистичното представяне на моделите. Морфогенезата*, или развитието на сложни форми и закономерности в живите организми, осигурява множество примери за проявление на формата. По тази причина, нейните модели често изразяват значителен контраст между простотата на формообразуващите правила за поведение на индивидуалните компоненти и сложността на получените еволюционни процеси, шаблони, и форми.

*Симулацията* играе важна роля в изучаването на морфогенезата. Нейната роля е описана през 1952 година от Тюринг в [12].

*Визуализацията* на симулационните резултати улеснява тяхната интерпретация и се използва като метод за оценяване на модели. Тъй като липсва общоприета мерна единица за това, какво прави две форми (пр. дърветата) да изглеждат подобни, моделите се изследват визуално, като биват сравнявани с реалността.

*Фотореалистичното представяне* на моделите спомага в тяхното сравнение с естествените структури, и прави моделите полезни за приложения, синтезиращи изображения, като компютърната анимация, релефния дизайн и дигиталното изкуство.

Изучаването на морфогенезата се извършва в две направления. Първият тип се изразява в разглеждането на формата като производна на растежа [13], и е основано на факта, че *формата* на организма произлиза от нейния темп на *растеж* в различни посоки; следователно темпът на растеж заслужава да бъде изучавано като необходима предпоставка за теоретичното изследване на формата. Второто направление обръща пооголямо внимание върху движението на субстанциите през тъканта и е започнато от Тюринг [12].

### III. ВИДОВЕ МОДЕЛИ НА БИОЛОГИЧНИ СТРУКТУРИ

#### 1. Пространствено-ориентирани модели

1.1. *Реакционно-дифузионни шаблонни модели.* Този вид модели са разработен от Тюринг, за да се обясни "разпадането на симетрията и хомогенността", което води до появата на модели в изначално хомогенна, непрекъсната среда [12]. Шаблоните са резултат от взаимодействието между два или повече морфогена, които се разсейват в средата и влизат в химическо взаимодействие помежду си. Математически, този процес се изразява чрез система частни диференциални уравнения. Равномерното разпределение на морфогените е неустойчиво; случайните колебания се усилват, давайки като резултат устойчива схема с високи и ниски насищания, които графически се представят с различна цетова гама. Мейнхард [14] синтезира реалистични изображения на черупки (фиг. 2), използвайки моделът на пигментация, разработен заедно с Клингер [15].

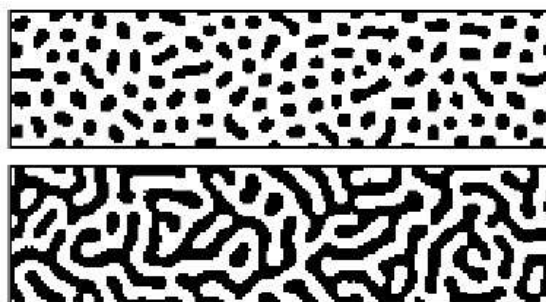


Фиг. 2. Фотография (ляво) и модел на Мейнхард (ясно) на *Natica enzona*  
(Fowler, Meinhardt, Prusinkiewicz, 1992)

1.2. *Дифузионно ограничен прираст на растежа.* При създаване на модела акцентът е върху постепенното разширяване на структурата и нейната граница, наречено прираст на растежа, като посоката на растеж се обуславя от мястото с по-голямо насищане на хранителни вещества. Кандорп прилага тримерен вариант на този процес, за да симулира и визуализира развитието на коралите и гъбите [16].

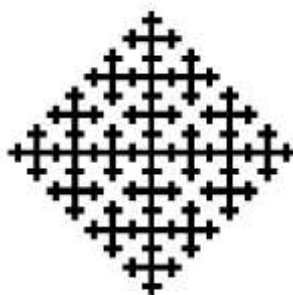
1.3. *Дифузионно ограничена агрегация.* Дифузионно ограничената агрегация има изразен фрактален характер на произлизащите разклонени структури.

1.4. *Клетъчна автомата.* Клетъчната автомата [17] е аналог на реакциондифузионите модели в дискретно пространство. Йянг предлага клетъчно-автоматен модел на животинската шарка (фиг. 3), използвайки само две клетъчни състояния: с и без пигмент [18].



Фиг. 3. Животински шарки, генерирани от Йянг  
the reaction-diffusion model, proposed by Young

Улам прилага клетъчната автомата при симулация на развитие на дървовидните структури. На фигура 4 е изобразен модел, наречен *Малтийски кръстове*. При всяка итерация, моделът се разширява, освен ако между резултатните клонове няма да има колизия.

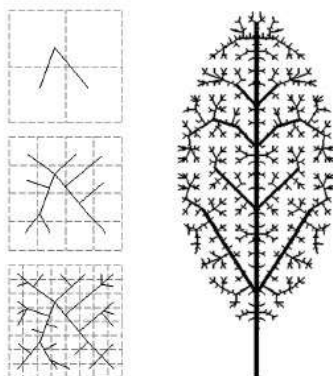


Фиг. 4. Дървовидна структура „Малтийски кръстове“  
automaton operating on a square grid

1.5. *Вокселни автомати.* Тава е тримерен вариант на клетъчната автомата и се използва в компютърната графика при моделирането на аспекти от развитието на растенията, силно засегнати от околната среда. Впоследствие Грийн [19] разширява тази техника, за да улови вариациите в диаметъра на клоните и корените на дърветата. Създава симулационен модел на растежа на корените, които проправят своя път в почвата. В конкретния случай, вокселите съдържат информация за пътя на отделните елементи, които съставляват клонови и корени на дървото. Тази информация се използва, за да запази групи от нишки заедно и да направлява развитие им при появата на препятствия в околната среда.

1.6. *Развитие в разширяващото пространство.* Моделите, разгледани до тук могат да се развиват единствено по своя контур. Устойчивостта на основното пространство,

независимо дали то е непрекъснато или дискретно, предотвратява растежа във вътрешността. Готлиб [20] предлага геометричен модел на развитие, в който пространството се разширява равномерно (фиг. 5). Практическото приложение е растежа на листата, чиято съдова система се развива с цел поддържане на капацитета за преминаване на вода, хранителни вещества и продукти на фотосинтезата. Моделът има изразена йерархична организация, но все още има несъответствие между тяхното оформление и видовете, наблюдавани в природата. Точното моделиране на жилките по листата остава нерешен проблем.



Фиг. 5. Илюстрация на метода на Готлиб за генериране на шаблон  
Illustration of the Gollub method for generating a template, and a venation pattern modeled using this method

## 2. Структурно-ориентирани модели

За разлика от пространствено-ориентираните модели, които описват цялото пространство, включително моделираната структура, структурно-ориентираните модели са съсредоточени върху развитието на отделни компонентите на структурата.

2.1 Системите на Линденмайер (*L-системи*) симулират развитието на линейни и мрежови структури, изградени от дискретни модули [21]. Параметричните *L-системи* позволяват изразяването на насищането на вещества, разпространяващи се в моделираната структура. Диференциалните *L-системи* разширяват *L-системите* до непрекъснатия времеви домейн, улесняващ компютърната анимация на процесите по развитие. Една *L-система* може да улови промените във формата в процеса на развитие.

2.2 *L-системи на съответствие* [22] са подобни на обикновените *L-системи*. Разликата се състои в граматиката, която използват и фактът, че съществува първоначална стартова повърхнина. Циклите на графите представляват клетъчни слоеве, чиято интерпретация е по-сложна от тази на дървовидните структури, тъй като наличието на цикли прави невъзможно прилагането на метрични свойства на модела, използвайки локални правила.

2.3 Флейшър и Бар [23] предлагат модел на *мобилни клетки в непрекъсната среда*, състоящ се от дискретни клетки, вградени в непрекъснат слой, който действа като среда, където химическите вещества се разпръскват, разсейват и влизат в реакция. Действията на клетките са разделени на непрекъснати процеси (растеж, движение) и дискретни събития (делене, създаване на дендрит, смърт). Клетките се движат под влиянието на физическите сили и взаимодействат с други клетки и слоеве чрез механични, химически и електрически средства. Вътрешно, дейността на всяка клетка се управлява от набор условни диференциални уравнения, зависещи от състоянието на клетката и локалната среда. Тези уравнения представляват "генетичната информация" на клетката и описват промените в масива от променливи, контролиращи клетъчното поведение.

#### IV. ФРАКТАЛНОСТ НА ЧОВЕШКИЯ БЯЛ ДРОБ

Белият дроб при бозайниците е разклоняваща се структура [24]. Въпреки, че скалируемите особености са били забелязани, Манделброт е първият, който изказва идеята, че структурата на белите дробове е фрактална. Впоследствие, фракталните концепции биват прилагани върху различни анатомични структури, включително разклонението на кръвоносните съдове, невронните мрежи, жлъчния и уринарния тракт, гънките на мозъка и тези на червата, сърдечните проводящи влакна, както и въздушните пътища.

Въздушните пътища в белия дроб се описват като дихотомно разклонено дърво, където родителската тръба се разделя в две дъщерни тръби от трахеята до крайните бронхиоли [25]. Всяка разклонение представлява ново поколение, като трахеята е нулево поколение, лавата и дясна тръба са първо поколение и т.н. Дихотомното разклоняване означава, че броят сегменти ( $N$ ) във всяко следващо поколение ( $z$ ) се е степен на двойката  $N = 2^z$ .

Класическите модели на мащабирането на въздушните пътища са експоненциални, взимайки предвид единствен характеризиращ фактор на скалиране. С други думи, средният диаметър или дължина на всяко поколение е умалена версия на предходното поколение посредством константа на скалиране, така че:

$$S(z) = S(0) \cdot x^z, \quad (3)$$

където  $x < 1$  е коефициент на скалируемост,  $z$  е поредният номер на разклонение,  $S$  е размер на  $z$ -ото поколение и  $S(0)$  е размер на трахеята. Сложността на структурата на бронхиалното дърво изисква по-пълна характеристика в сравнение с тази на експоненциалния модел.

#### Бифуркационен дизайн

Разклоненията на белия дроб се получават чрез асиметрична бифуркация с дървовидната архитектура, а връзката между диаметъра на родителския клон  $d_0$  и диаметрите на клоновете от следващото поколение  $d_1$  и  $d_2$ , като  $d_0 > d_1 \geq d_2$  е:

$$d_0^x = d_1^x + d_2^x, \quad (4)$$

където  $x$  е степента на съответната точка на разклоняване.

Бифуркационната архитектура се свежда до определянето на три параметъра:

- $\beta = \frac{d_1^2 + d_2^2}{d_0^2}$  - отношение на лицата на сеченията;
- $\gamma = \frac{d_2}{d_1} \leq 1$  - коефициент на асиметрия;
- $x$  - степента на съответната точка на разклоняване.

След прилагане на (4) и преобразования, параметърът  $\beta$  може да бъде записан и по следния начин:

$$\beta = \frac{1 + \gamma^2}{(1 + \gamma^x)^{2/x}}. \quad (5)$$

От равенство (5) се определя ключовата важност на стойността на параметъра  $x$ , така например:

- ако  $x > 2$  и  $\gamma$  се увеличава, то  $\beta$  също се увеличава;
- ако  $x = 2$ , то  $\beta$  не зависи от  $\gamma$ ;
- ако  $x < 2$  и  $\gamma$  се увеличава, то  $\beta$  намалява.

*Фрактална размерност на базата на бифуркационния дизайн*

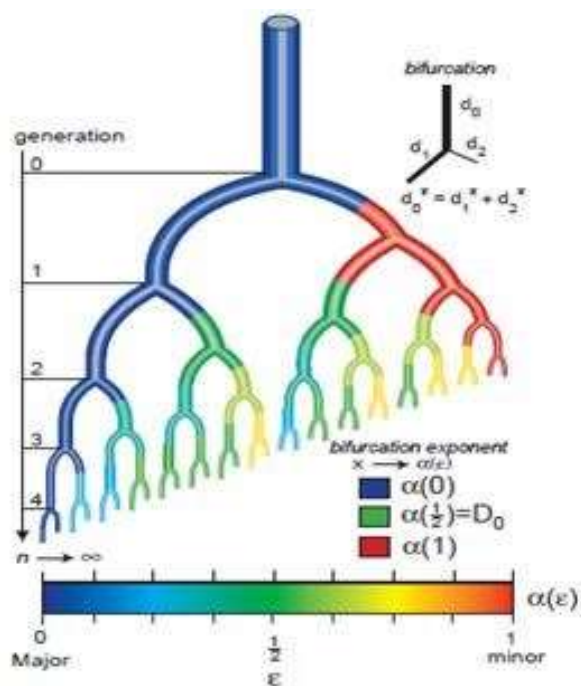
Бифуркационният дизайн се приема като формираща основа на фракталната размерност при дървовидните структури, в случай че броят на поколенията нараства до безкрайност. Асиметричното разклоняване при биологичните мрежи е аналогично на бинарен канторов разклоняващ се процес с начален диаметър  $d_0$  (фиг. 6). При  $n$ -тото поколение броят на разклоненията е  $N = 2^n$ , от които  $\binom{n}{k}$  на брой са разклонения с диаметър  $R_d^{-n} (\gamma R_d^{-1})^{n-k}$  при  $k = 0, 1, 2, \dots, n$ , тъй като разклоненията наляво имат поголеми диаметри  $R_d^{-n}$ , докато тези на ляво са с по-малки диаметри  $\gamma R_d^{-n}$ .

За формалната дефиниция на фракталната размерност, се въвежда мерна единица  $M_x$ :

$$M_x = \sum_{k=0}^n \binom{n}{k} R_d^{-kx} (\gamma R_d^{-1})^{(n-k)x} = (R_d^{-x} + (\gamma R_d^{-1})^x)^n. \tag{6}$$

Тъй като при  $n \rightarrow \infty$ , то диаметърът  $(\gamma R_d^{-1})^n \rightarrow 0$ , откъдето  $M_x$  може да остане крайна единствено тогава и само тогава, когато  $x = D_0$ , където  $D_0$  удовлетворява следното равенство:

$$R_d^{-D_0} + (\gamma R_d^{-1})^{D_0} = 1. \tag{7}$$



Фиг. 6. Фрактална архитектура

**V. РЕАЛИЗИРАНЕ НА МОДЕЛ НА БЯЛ ДРОБ**

За да се пресъздаде реалистичен модел на бронхиалното дърво при човека първо се включват необходимите библиотеки и методи за визуализация и се извличат реални данни на пациенти (DICOM Library). Средата *IPython* се използва за реализиране на настоящия модел на въздушните пътища на белия дроб. За правилното сегментиране на желания участък от изображението се дефинира скалата на *Hounsfield unit* (HU) – линейна трансформация на първоначалното линейно измерване на коефициента на

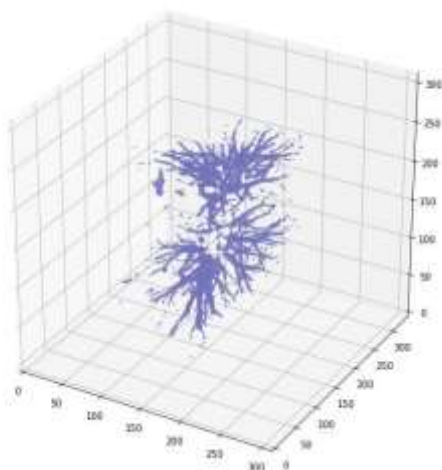


отслабване в едно, при което радиоактивността на дестилирана вода при стандартно налягане и температура (STP) се дефинира като  $HU = 0$ , докато тази на въздуха е  $-1000$  HU. При воксел със среден линеен коефициент  $\mu$ , съответната HU стойност е както следва:

$$HU = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{water}}{\mu_{water} - \mu_{air}}$$

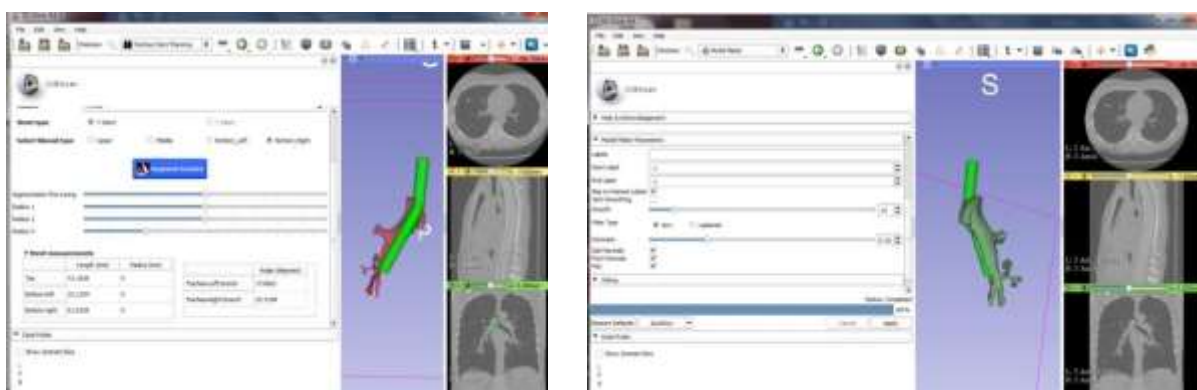
където  $\mu_{water}$  и  $\mu_{air}$  са съответните линейните коефициенти за водата и въздуха [26].

По-нататък се селектира пациент, за когото чрез функцията *plot\_3d* се визуализират специфичните за него данни в тримерен вариант (фиг. 7).



Фиг. 7. Тримерна визуализация на дихателните пътища в средата IPython

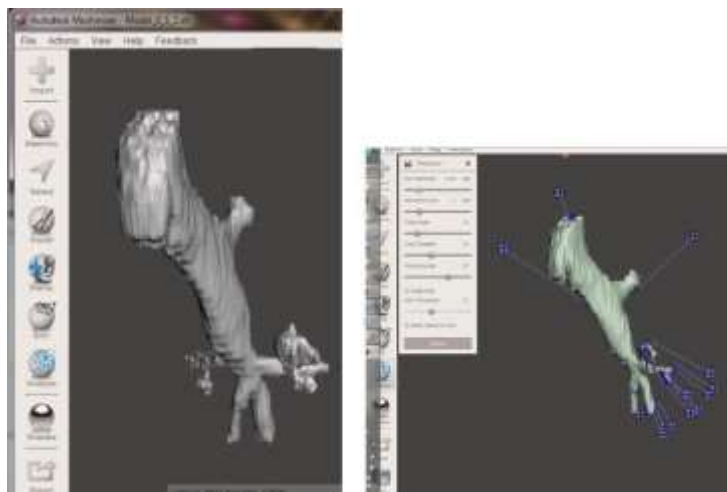
В следващия етап се използва *3D Slicer* за запазване на текущо състояние на отделните компоненти и се сегментират дихателните пътища чрез определяне на маркиращи точки (фиг. 8a) за избор на желанния участък за сегментиране (фиг. 8b).



Фиг. 8. SIP (a) Селектиране на маркиращи точки (b) Моделиране на дадения сегмент от дихателните пътища

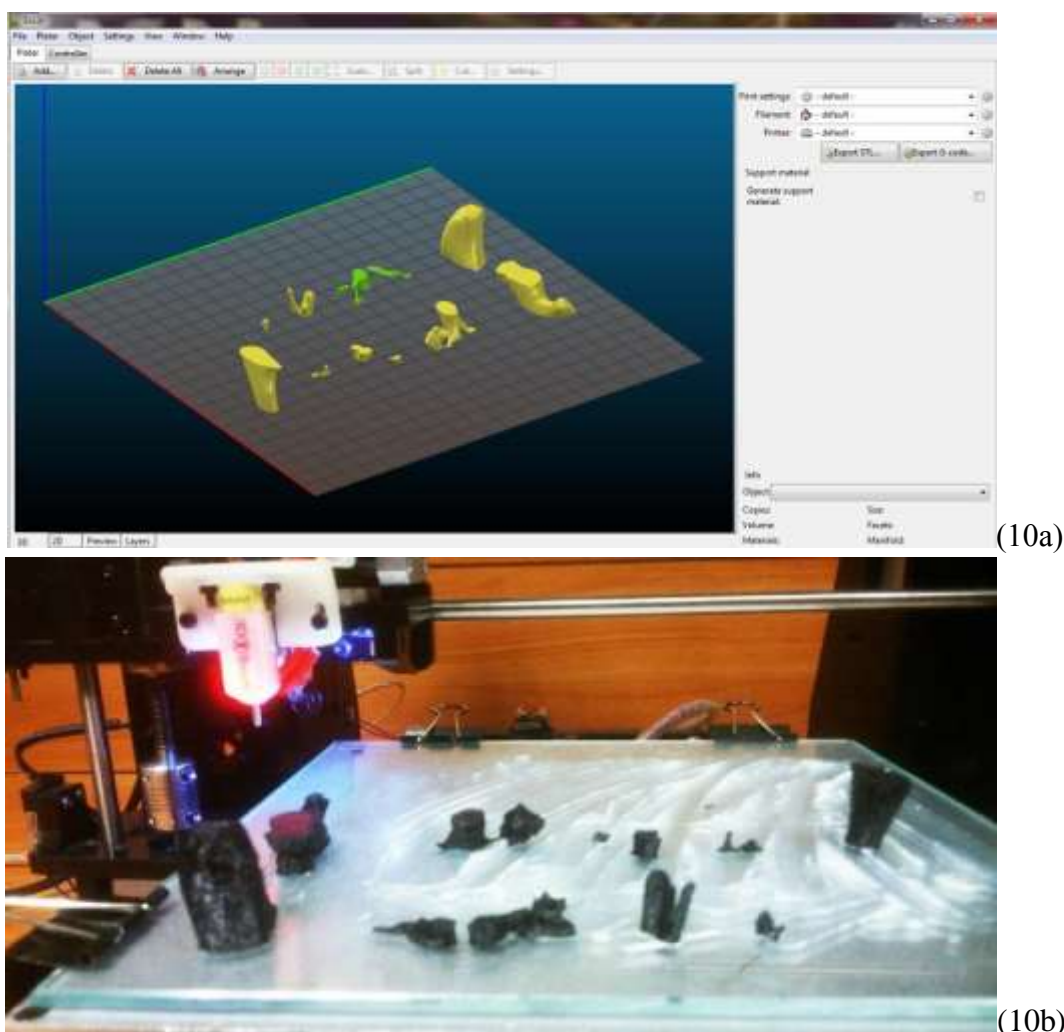
По-нататъшната обработка на файла се извършва в средата Autodesk Meshmixer. Интерфейсът е значително опростен, но предлага широка гама от възможности, някои от които ще бъдат разгледани в тази секция. Начинът, по който изглежда тримерният модел на селектирания участък от дихателните пътища се вижда на фигура 9a, а до него е показан първият анализ, на който обектът бива подложен (фиг. 9b).

Поради факта, че тримерният печат няма да стартира, ако моделът притежава некоригирани сегменти, то първо трябва да се премине през съответния анализатор на грешки, достъпен от главното меню *Analyze – Inspector*. В дадения случай, грешките са от тип липсваща повърхност. Тъй като несъответствията са повече на брой и засегнатите участъци са миниатюрни, за коригирането на всички тях се избира опцията *Auto Repair All*. Други възможности са: *Minimal Fill*, която ще запълни кухината с минимален брой полигони; *Flat Fill* – ще създаде плоска повърхнина; *Smooth Fill*, която ще слее всички заобикалящи повърхности.



Фиг. 9. Обработка на тримерен модел в Meshmixer. (a) Визуализация на обекта  
(b) Анализ за грешки

Преди 3D принтирането, поради особеностите на принтера, готовият модел на бронхите трябва да бъде нарязан на по-малки части, притежаващи равна основа. Както се вижда на фигура 9, моделът не е поставен върху основа, а се намира свободно в пространството. Подобен тип модели биха могли да бъдат успешно отпечатани в първоначалния си образ чрез SLS технологията, но използваният принтер работи на принципа на FDM технологията, т.е. моделиране чрез отлагане на разтопен материал, то от тук идва необходимостта обектът да бъде предварително нарязан на по-малки сегменти (фиг. 10a). Това нарязване се извършва по оста  $Oz$  в отделна програма Slic3r. Готовият отпечатан модел се показан на фигура 10b.



Фиг. 10. Тримерен печат на сегмент от дихателните пътища.  
(a) Подготовка на модела в Slic3r (b) 3D принтиран резултат

## VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структурата на транспортните съдове в белия дроб проявява фрактална разклонена комплексност с произход, съответен на онези системи в природата, които притежават самоорганизирано критично състояние. Сложността на промените в белодробната циркулация е динамична, което предполага, че белите дробове са комплексна адаптивна система, в която липсва универсален фрактален дизайн и всъщност те не представляват строго самоподобна разклоняваща се мрежа. Също така има доказателства за фрактална самофинна форма на мащабиране, включваща структурен организационен източник на податливост към съдови заболявания. Въпреки това, макар тази сложност да изглежда като причина за голяма част от разновидностите на дизайна на бифуркацията в белите дробове, тя не е отговорна за всички възможни модели, наблюдавани при разклоняването на морфогенезата и следователно, не трябва да се счита за единственият процес, управляващ биологичния разклонен модел на формообразуване.

Алтернативно, самоорганизираното критично състояние може да бъде част от универсалния модел на развитието на биологичната мрежа, растежа и адаптацията.

## References

- [1] Losa A., “Fractals and their contribution to biology and medicine,” *Medicographia*, 34 (3), 2012.
- [2] Losa G., T. Nonnenmacher, “Self-similarity and fractal irregularity in pathologic tissues,” *Mod Pathol*, vol. 9, pp. 174-182, 1996.
- [3] Nonnenmacher T., G. Baumann, A. Barth, G. Losa, "Digital image analysis of selfsimilar cell profiles," *Int J Biomed Comput.*, vol. 37, pp. 131-138, 1994.
- [4] Mandelbrot B., “How long is the coast of Britain? Statistical self-similarity and fractional dimension,” *Science*, vol. 155, pp. 636-640, 1967.
- [5] Weibel E., "Design of Biological Organisms and Fractal Geometry," in *Fractals in Biology and Medicine*, vol. 1, Basel, Switzerland, Birkhäuser Press, 1994, pp. 68-85.
- [6] When B., W. Jacob, Van de Wouwer, et al., “Fractal dimension, form and shape factors for the quantification of nuclear signature profiles” *Fractals in Biology and Medicine.*, 3, pp. 47-54, 2002.
- [7] Muniandy S., J. Stanlas, "Modelling of chromatin morphologies in breast cancer cells undergoing apoptosis using generalized Cauchy Field" *Comput Med Imaging Graph*, 32, pp. 631-637, 2008.
- [8] Einstein A., H. Wu, M. Sanchez, “Fractal characterization of chromatin appearance for diagnosis in breast cytology,” *J Pathol*, no. 185, pp. 366-381, 1998.
- [9] Nielsen B., F. Albregtsen, H. Danielsen, "Fractal signature vectors and lacunarity class distance matrices to extract new adaptive texture features from cell nuclei," *Fractals in Biology and Medicine*, vol. 3, pp. 55-65, 2002.
- [10] Halvin S., S. Buldyrev, A. Goldberger, etc., "Fractals in Biology and Medicine," *Chaos, Folutions & Fractals*, vol. 6, pp. 171-201, 1995.
- [11] West B., *Fractal Physiology and Chaos in Medicine*, Singapore: World Scientific, 1990.
- [12] Turing A., "The chemical basis of morphogenesis," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, vol. 237, p. 37–72, 1952.
- [13] d’Arcy T., *On Growth and Form*, Cambridge: University Press, 1952. [14] Meinhardt H., *The Algorithmic Beauty of Sea Shells*, Springer, 2009.
- [15] Meinhardt H., M. Klinger, "A model for pattern formation on the shells of molluscs," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 126, p. 63–89, 1987.
- [16] Kaandorp J., *Modeling growth forms of biological objects using fractals*, University of Amsterdam, 1992.
- [17] Toffoli T., N. Margolus, *Cellular Automata Machines: A new environment for modeling*, Cambridge: MIT Press, 1987.
- [18] Young A., "A local activator-inhibitor model of vertebrate skin patterns," *Math. Biosciences*, vol. 72, pp. 51-58, 1984.
- [19] Greene N., "Detailing tree skeletons with voxel automata," *SIGGRAPH’91*, 1991.
- [20] Gottlieb E., "The VT model: A deterministic model of angiogenesis," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 1993.
- [21] Lindenmayer A., "Mathematical models for cellular interaction in development," *Journal of Theoretical Biology*, vol. 18, p. 280–315, 1968.

- [22] Rozenberg G., A. Lindenmayer, "Parallel generation of maps: Developmental systems for cell layers," *Graph grammars and their application to computer science*, Springer, 1979, p. 301–316.
- [23] Fleischer K., A. Barr, "A simulation testbed for the study of multicellular development: Multiple mechanisms of morphogenesis," in *Artificial Life III*, Redwood City, AddisonWesley, 1993.
- [24] Mandelbrot B., *The Fractal Geometry of Nature*, W. H. Freeman and Company, 1982.
- [25] Rohler R., "Die Abbildungseigenschaften der Augenmedien," *Vision Res.*, vol. 2, pp. 391-429, 1962.
- [26] Weerakkody Y., K. Greenway et al., "Hounsfield unit," Radiopedia, [Online]. Available: <https://radiopaedia.org/articles/hounsfield-unit>.