МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАР’ЄНКО НАТАЛІЯ ІВАНІВНА

УДК: 611.813/.817.1:517:530.191

ДИСЕРТАЦІЯ
ЗАКОНОМІРНОСТІ ФРАКТАЛЬНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ

14.03.01 – нормальна анатомія
22 «Охорона здоров’я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.
_____ Н.І. Мар’єнко

Науковий консультант: **Степаненко Олександр Юрійович**, доктор медичних наук, професор

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Мар'єнко Н.І. Закономірності фрактальної організації структур головного мозку людини. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – «Нормальна анатомія» (22 – «Охорона здоров'я»). – Харківський національний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2025.

Харківський національний медичний університет, МОЗ України, Харків, 2025.

Дисертація присвячена дослідженню закономірностей фрактальної організації мозочка і півкуль великого мозку – відділів головного мозку людини з найскладнішою просторовою конфігурацією на анатомічному рівні організації.

Дослідження виконано на секційному (трупному) матеріалі та магнітно-резонансних (МР) зображеннях головного мозку. Були досліджені 100 мозочків трупів людей (50 чоловіків та 50 жінок), що померли у віці 20-95 років від причин, не пов'язаних із патологією нервової системи та не мали ознак ураження структур головного мозку, виявлених під час розтину. Для дослідження були використані макрофотографії серединних сагітальних перерізів черв'яка мозочка. Також було проведене дослідження МР зображень головного мозку 100 осіб віком від 18 до 86 років (44 чоловіка та 56 жінок), яким була проведена магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку з діагностичною метою та за результатами якої не будо виявлено патології структур головного мозку. Для дослідження мозочка були відібрані МР зображення у сагітальній площині (що вміщували серединні сагітальні зрізи черв'яка мозочка); для дослідження півкуль великого мозку кожного суб'єкта було відібрано п'ять МР зображень: чотири – у корональній (фронтальній) площині та одне – у аксіальній (горизонтальній) площині.

Виконано попередню обробку та сегментацію МР зображень, у результаті чого отримано бінарні маски, що відповідають тканині головного мозку в цілому або її компонентам – корі, її шарам (для дослідження мозочка) та білій речовині. Також було проведене скелетонування та окреслення контуру бінарних масок, що відповідають тканині мозку в цілому. Для морфометричного дослідження були

використані дві групи методів: нефрактальні (класичні морфометричні методи, що походять із Евклідової геометрії (визначення площі та периметру перерізу), і кількісний аналіз скелетонованих зображень) та фрактальні (фрактальний аналіз). Для фрактального аналізу були використані різні методи – класичний спосіб підрахунку квадратів (box counting method) та нові способи фрактального аналізу, розроблені здобувачем – спосіб масштабування контуру, спосіб згладжування контуру та спосіб фрактального аналізу гетерогенності медичних зображень, а також розроблена автором нова модифікація способу дилатації пікселів.

Додатково були досліджені МР зображення та панорамні гістологічні зрізи головного мозку, отримані із бази «Big Brain Project», для зіставлення значень фрактальних розмірностей мозочка, отриманих на різних типах зображень. Також були створені і досліджені структурні моделі томографічного зрізу півкуль великого мозку, на яких були змодельовані зменшення кількості звивин і борозен та вікові атрофічні зміни.

У дисертаційній роботі мозочок і півкулі великого мозку розглядаються як об’єкти дослідження Евклідової геометрії і як фрактали різних типів – деревоподібні, лінійні (контурні) та об’ємно-площинні (силуетні), для характеризування яких використані методи фрактальної геометрії. Використання різних підходів та різних способів фрактального аналізу дозволило оцінити різні аспекти морфології структур головного мозку. Методи Евклідової геометрії дозволили визначити абсолютні розміри структур головного мозку та їх вікову динаміку. Проте інформативність цих методів для характеризування особливостей конфігурації іррегулярних фігур виявилась обмеженою. Використання методів фрактальної геометрії дозволило охарактеризувати особливості конфігурації з використанням двох взаємопов’язаних підходів – характеризування анатомії структур головного мозку з точки зору фрактальної геометрії та характеризування фрактальних розмірностей структур головного мозку з морфологічної точки зору.

В основі структурної організації мозочка і півкуль великого мозку лежить внутрішній фрактальний деревоподібний принцип, який у мозочку проявляється у деревоподібному галуженні його білої речовини («дерева життя»); у півкулях

великого мозку цей деревоподібний принцип є неявним, та може визначатися за допомогою процедури скелетонування зображень з виявленням цифрового «скелету». За допомогою нового способу фрактального аналізу – способу *масштабування контуру* – був проведений аналіз цих деревоподібних фігур та були описані чотири ітерації фрактального деревоподібного формування «дерева життя» мозочка та п’ять ітерацій формування цифрового скелету півкуль великого мозку. Фрактальній організації «дерева життя» мозочка та цифрових скелетів півкуль великого мозку відповідають просторова конфігурація контуру піальної поверхні кори цих відділів головного мозку та ітерації їх формування як лінійних (контурних) фракталів. Відповідність конфігурації та ітерацій «внутрішніх» деревоподібних фрактальних структур («дерева життя» мозочка і цифрового скелету півкуль великого мозку) конфігурації та фрактальним ітераціям зовнішніх контурів піальної поверхні кори мозочка і півкуль великого мозку дозволяє сформулювати двоєдину фрактальну концепцію структурної організації цих відділів головного мозку.

Для кількісного характеризування просторової конфігурації фракталів різних типів можуть використовуватись два види фрактальних розмірностей – *розмірність Гаусдорфа* («точна» розмірність) та *розмірність Мінковського* («груба» розмірність), що нині найчастіше використовується у медико-біологічних дослідженнях та визначається за допомогою *способу підрахунку квадратів*. У цій роботі розроблено два нові способи фрактального аналізу, що дозволяють встановлювати значення розмірності Гаусдорфа для природних фрактальних структур – деревоподібних фракталів (*спосіб масштабування контуру*) та лінійних фракталів (*спосіб згладжування контуру*). За допомогою цих способів був проведений фрактальний аналіз штучних фракталів відповідних типів; отримані результати співпали із заздалегідь відомими точними значеннями розмірності Гаусдорфа цих фракталів, що дозволяє підтвердити валідність результатів.

За допомогою *способу масштабування контуру* були встановлені значення розмірності Гаусдорфа «дерева життя» мозочка, що характеризують ступінь галуження білої речовини мозочка. Ці значення зростали при збільшенні

абсолютних розмірів мозочка, як і значення розмірності Мінковського, встановлені за допомогою способу підрахунку квадратів. Проте розмірність Гаусдорфа не залежала від товщини гілок і вікових змін (кореляція з віком $R_S = -0,182$, $p > 0,05$).

Фрактальний аналіз цифрових скелетів мозочка і півкуль великого мозку та кількісний аналіз скелетонованих зображень дозволили виявити, що значення розмірності Мінковського цифрових скелетів зростають при збільшенні кількості гілок, їх з'єднань, кількості кінцевих точок та зменшенні довжини гілок. Кількість кінцевих точок цифрових скелетів, що відповідає кількості вершин звивин на перерізі, може бути визначена ключовим нефрактальним показником, що характеризує структурну складність мозочка і півкуль великого мозку.

Контур піальної поверхні кори мозочка і півкуль великого мозку як лінійний фрактал складається із «позитивних» структурних елементів (контурів звивин) і «негативних» елементів (контурів борозен і щілин різних ітерацій). За допомогою нового *способу згладжування контуру* були встановлені значення розмірності Гаусдорфа піальної поверхні кори цих відділів мозку. Також були встановлені значення розмірності Мінковського контурів. Розмірність Мінковського, крім власне анатомічних особливостей, залежала від товщини лінії контурів, роздільної здатності, розмірів та типу зображень, тоді як розмірність Гаусдорфа не залежала від цих параметрів. Значення розмірності Гаусдорфа також не змінювались при дослідженні зображень з різною деталізацією – панорамного гістологічного зрізу та посмертного МР зображення одного й того ж мозочка. У півкулях великого мозку розмірність Гаусдорфа була більш чутливою до вікових змін (кореляція з віком середнього значення чотирьох корональних зрізів – $R_S = -0,656$, $p < 0,05$), тоді як розмірність Мінковського була чутливішою до структурної складності (кореляція з віком середнього значення чотирьох корональних зрізів – $R_S = -0,244$, $p < 0,05$); при дослідженні мозочка, навпаки, розмірність Гаусдорфа практично не змінювалась з віком (R_S варіює від -0,054 до 0,162, $p > 0,05$), тоді як розмірність Мінковського значуще зменшувалась ($R_S = -0,419$, $p < 0,05$).

При розгляді мозочка і півкуль великого мозку як об'ємно-площинних (силуетних) фракталів враховуються не тільки «каркасні» та поверхневі

характеристики, але й заповнення простору тканиною головного мозку в цілому та її компонентами – корою і білою речовиною. Для виявлення і характеризування компонентів тканини мозочка (білої речовини, кори та її зернистого і молекулярного шарів) на МР зображеннях були розроблені нові способи фрактального аналізу – *спосіб фрактального аналізу гетерогенності медичних зображень*, що дозволяє охарактеризувати неоднорідність текстури медичних зображень, та *модифікований спосіб дилатації пікселів*, що дозволяє встановити значення розмірності Мінковського та може використовуватись у якості альтернативи способу підрахунку квадратів. Порівняльний аналіз *модифікованого способу дилатації пікселів* та *способу підрахунку квадратів* дозволив підтвердити валідність отриманих результатів. Використовуючи спосіб фрактального аналізу гетерогенності медичних зображень та модифікований спосіб дилатації пікселів, був розроблений алгоритм сегментації МР зображень для виявлення основних компонентів тканини мозочка. Розмірності Мінковського кори мозочка та її зернистого і молекулярного шарів значуще залежали від структурної складності та значуще знижувались при старінні (кора в цілому – $R_S = -0{,}448$, $p < 0{,}05$; зернистий шар кори – $R_S = -0{,}424$, $p < 0{,}05$; молекулярний шар кори – $R_S = -0{,}531$, $p < 0{,}05$), тоді як розмірності білої речовини та тканини мозочка в цілому мало залежали від структурної складності, розмірність білої речовини зростала з віком ($R_S = 0{,}391$, $p < 0{,}05$), а розмірність тканини мозочка в цілому залишалась незмінною ($R_S = -0{,}098$, $p > 0{,}05$).

Розмірність Мінковського кори півкуль великого мозку також значуще знижувалась з віком, тоді як відповідна розмірність білої речовини при старінні практично не змінювалась (кореляція з віком середнього значення чотирьох корональних зрізів: кора – $R_S = -0{,}787$, $p < 0{,}05$, біла речовина – $R_S = -0{,}031$, $p > 0{,}05$). Ці розмірності по-різному корелювали зі структурною складністю: при зростанні кількості звивин розмірність кори зростала, а розмірність білої речовини зменшувалась; при цьому обидві розмірності корелювали між собою негативно. Ці особливості можна пояснити тим, що зростання кількості звивин поєднується з їх звуженням, що відбувається за рахунок білої речовини; у вужчих звивинах біла

речовина має вигляд вузького стрижня, заповнюючи менше простору, ніж у широких і малочисельних звивинах, де біла речовина формує широку основу і заповнює більше простору. Розмірність Мінковського тканини півкуль великого мозку в цілому мало корелювала зі структурною складністю і зменшувалась з віком (кореляція з віком середнього значення чотирьох корональних зрізів – R_S = -0,476, $p < 0,05$), що можна пояснити зменшенням ступеня заповнення простору при віковому розширенні і поглибленні борозен.

Порівнюючи різні фрактальні розмірності між собою, можна визначити два основні вектори, що обумовлюють мінливість їх значень – це *структурна складність* (що проявляється у кількості звивин, борозен, щілин та складності їх конфігурації) та *набуті атрофічні зміни*, що можуть бути проявом нормального або патологічного старіння. Різні фрактальні розмірності мають різну чутливість до цих факторів.

Найінформативнішими для характеризування *структурної складності* виявились розмірності Мінковського цифрових скелетів і контурів півкуль великого мозку, розмірності Гаусдорфа білої речовини та контуру мозочка та розмірність Мінковського його цифрового скелету. Ці розмірності можуть використовуватись для виявлення та градації ступеня порушення гірифікації головного мозку.

Найінформативнішими для характеризування *набутих атрофічних змін* півкуль великого мозку виявились розмірність Мінковського кори (за рахунок чутливості до стоншення кори), розмірність Гаусдорфа контуру та розмірність Мінковського тканини мозку в цілому (за рахунок чутливості до розширення борозен). При нормальному старінні мозочка не спостерігалось значущого розширення щілин і борозен, натомість спостерігалось зниження значень фрактальних розмірностей кори мозочка і її шарів (за рахунок згладжування поверхні мозочка і стоншення кори). Ця група фрактальних розмірностей може використовуватись для виявлення і кількісного характеризування морфологічних змін мозочка при нормальному та патологічному старінні.

Чутливість фрактальних розмірностей компонентів тканини мозочка до

текстури МР зображень робить ці параметри інформативними для виявлення і характеризування захворювань, що супроводжуються змінами текстури тканини мозочка, зокрема, при ішемічних інфарктах.

Розроблені клініко-морфологічні методи можуть бути застосовані у практичній медицині для діагностики та оцінки змін структур головного мозку, а розраховані довірчі інтервали значень фрактальних розмірностей можуть використовуватись у якості нормативних значень. Крім того, запропоновані нові методи фрактального аналізу можуть використовуватись у морфологічних дослідженнях для кількісного характеризування просторової конфігурації структур з геометрично неправильною формою на різних рівнях організації.

Ключові слова: людина, анатомія, індивідуальна анатомічна мінливість, нервова система, головний мозок, півкулі великого мозку, мозочок, кора, біла речовина, фрактали, фрактальна розмірність Гаусдорфа, фрактальна розмірність Мінковського, фрактальний аналіз, морфометрія, магнітно-резонансна томографія.

ABSTRACT

Maryenko N. I. Consistent Patterns in Fractal Organization of Human Brain Structures. – Qualification research paper, manuscript.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.03.01 – «Normal Anatomy» (22 – «Health Care»). – Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

This dissertation is devoted to the study of the consistent patterns of fractal organization in the cerebellum and cerebral hemispheres – regions of the human brain that exhibit the most complex spatial configurations at the anatomical level of organization.

The study was conducted using cadaveric material and magnetic resonance (MR) images of the brain. It examined 100 human cerebella from cadavers (50 males and 50 females) who died at ages ranging from 20 to 95 years from causes unrelated to nervous

system pathology and without any signs of brain structure damage detected during autopsy. The research utilized photomacrographs of midsagittal sections of the cerebellar vermis. Additionally, MR images of the brains of 100 individuals aged 18 to 86 years (44 males and 56 females) were analyzed. These individuals underwent brain magnetic resonance imaging (MRI) for diagnostic purposes, with no pathological findings in brain structures based on the MRI results. For studying the cerebellum, sagittal MR images containing midsagittal sections of the cerebellar vermis were selected. For analyzing the cerebral hemispheres, five MR images were chosen for each subject: four in the coronal (frontal) plane and one in the axial (horizontal) plane.

Preprocessing and segmentation of MR images were performed, resulting in binary masks corresponding to the brain tissue as a whole or its specific components – the cortex, its layers (for the cerebellum study), and white matter. Additionally, skeletonization and contour outlining of binary masks representing overall brain tissue were carried out. The morphometric analysis employed two groups of methods: non-fractal (classical morphometric techniques derived from Euclidean geometry (measurements of sectional area and perimeter), as well as quantitative analysis of skeletonized images) and fractal (fractal analysis). Various methods of fractal analysis were used, including the classical box-counting method and several novel fractal analysis techniques developed by the author: the contour scaling method, the contour smoothing method, and method for fractal analysis of medical image heterogeneity, along with a new modification of the pixel dilation method.

Additionally, MR images and panoramic histological sections of the brain from the «Big Brain Project» database were analyzed to compare fractal dimension values of the cerebellum obtained from different image types. Furthermore, structural models of tomographic sections of the cerebral hemispheres were created and examined, simulating reductions in the number of gyri and sulci as well as age-related atrophic changes.

In the dissertation, the cerebellum and cerebral hemispheres are considered both as objects of Euclidean geometry and as fractals of different types – tree-like, linear (contour), and silhouette – characterized using methods of fractal geometry. The application of various approaches and different fractal analysis techniques allowed for

the assessment of multiple aspects of brain structure morphology. Euclidean geometry methods enabled the determination of absolute brain structure sizes and their age-related dynamics. However, these methods proved to be limited in their informativeness for characterizing the configuration of irregular shapes. The use of fractal geometry methods allowed for the characterization of configuration features through two interrelated approaches – describing the anatomy of brain structures from the perspective of fractal geometry and characterizing the fractal dimensions of brain structures from a morphological standpoint.

The structural organization of the cerebellum and cerebral hemispheres is based on an intrinsic fractal tree-like principle. In the cerebellum, this principle is represented by the tree-like branching of its white matter («arbor vitae»). In the cerebral hemispheres, this tree-like principle is less apparent and can be identified through the skeletonization of images, revealing a digital «skeleton». Using a novel fractal analysis method – the *contour scaling* method – an analysis of these tree-like structures was performed, and four iterations of fractal tree-like formation of the cerebellar «arbor vitae» and five iterations of the digital skeleton organization in the cerebral hemispheres were described. The fractal organization of the cerebellar «arbor vitae» and digital skeletons of the cerebral hemispheres corresponds to the spatial configuration of the contour of the pial surface of the cortex in these brain regions and to the iterations of their formation as linear (contour) fractals. The congruence between the configuration and iterations of the «internal» tree-like fractal structures (the cerebellar «arbor vitae» and the digital skeleton of the cerebral hemispheres) and the configuration and fractal iterations of the external contours of the pial surface of the cerebellum and cerebral hemispheres allows for the formulation of a dual fractal concept of the structural organization of these brain regions.

To quantitatively characterize the spatial configuration of fractals of different types, two types of fractal dimensions can be used – *Hausdorff dimension* (the «exact» dimension) and Minkowski dimension (the «coarse» dimension), the latter being the most commonly used in medical-biological research and determined via the *box-counting method*. In this study, two new fractal analysis methods were developed to determine the Hausdorff dimension for natural fractal structures – tree-like fractals (*contour scaling*

method) and linear fractals (*contour smoothing method*). These methods were applied to analyze artificial fractals of corresponding types, and the results obtained matched the known exact Hausdorff dimension values of these fractals, thereby confirming the validity of the results.

Using the *contour scaling method*, the Hausdorff dimension values of the cerebellar «arbor vitae» were determined, characterizing the degree of branching of the cerebellar white matter. These values increased with the absolute size of the cerebellum, as did the Minkowski dimension values obtained using the box-counting method. However, the Hausdorff dimension was independent of branch thickness and age-related changes (correlation with age: $R_S = -0.182$, $p > 0.05$).

Fractal analysis of digital skeletons of the cerebellum and cerebral hemispheres, along with quantitative analysis of skeletonized images, revealed that the Minkowski dimension values of digital skeletons increased with a greater number of branches, branch connections, and endpoints, while decreasing with shorter branch length. The number of endpoints in digital skeletons, corresponding to the number of gyrus peaks in cross-sections, can be identified as a key non-fractal metric characterizing the structural complexity of the cerebellum and cerebral hemispheres.

The contour of the pial surface of the cerebellar and cerebral cortex, as a linear fractal, consists of «positive» structural elements (contours of gyri) and «negative» elements (contours of sulci and fissures of various iterations). Using the newly developed *contour smoothing method*, the Hausdorff dimension values of the pial surface of these brain structures were determined, along with the Minkowski dimension values of the contours. The Minkowski dimension depended not only on anatomical features but also on contour line thickness, image resolution, size, and type, whereas the Hausdorff dimension was independent of these parameters. The Hausdorff dimension values remained unchanged when analyzing images of different detail levels – panoramic histological sections and postmortem MRI scans of the same cerebellum. In the cerebral hemispheres, the Hausdorff dimension was more sensitive to age-related changes (correlation with age for the mean value of four coronal sections: $R_S = -0.656$, $p < 0.05$), whereas the Minkowski dimension was more sensitive to structural complexity

(correlation with age: $R_S = -0.244$, $p < 0.05$). In contrast, in the cerebellum, the Hausdorff dimension remained nearly unchanged with age (R_S ranging from -0.054 to 0.162, $p > 0.05$), while the Minkowski dimension significantly decreased ($R_S = -0.419$, $p < 0.05$).

When considering the cerebellum and cerebral hemispheres as silhouette fractals, not only their «framework » and surface characteristics are taken into account, but also the overall filling of space by brain tissue and its components – cortex and white matter. To identify and characterize the components of cerebellar tissue (white matter, cortex, and its granular and molecular layers) in MRI images, new fractal analysis methods were developed – a *method for fractal analysis of medical image heterogeneity*, which describes the texture inhomogeneity of medical images, and a *modified pixel dilation method*, which determines the Minkowski dimension and can serve as an alternative to the *box-counting method*. A comparative analysis of the modified pixel dilation method and the box-counting method confirmed the validity of the obtained results. Using the *method for fractal analysis of medical image heterogeneity* and the *modified pixel dilation method*, an MRI image segmentation algorithm was developed to identify the main cerebellar tissue components. The Minkowski dimension of the cerebellar cortex and its granular and molecular layers significantly depended on structural complexity and showed a significant decrease with aging (cortex overall: $R_S = -0.448$, $p < 0.05$; granular layer of cortex: $R_S = -0.424$, $p < 0.05$; molecular layer of cortex: $R_S = -0.531$, $p < 0.05$). In contrast, the Minkowski dimension of the white matter and cerebellar tissue as a whole was less dependent on structural complexity. The white matter dimension increased with age ($R_S = 0.391$, $p < 0.05$), while the dimension of cerebellar tissue as a whole remained unchanged ($R_S = -0.098$, $p > 0.05$).

The Minkowski dimension of the cerebral cortex also significantly decreased with age, whereas the corresponding dimension of white matter remained practically unchanged with aging (correlation with age for the mean value of four coronal sections: cortex – $R_S = -0.787$, $p < 0.05$; white matter – $R_S = -0.031$, $p > 0.05$). These dimensions exhibited different correlations with structural complexity: as the number of gyri increased, the cortical dimension increased, while the white matter dimension decreased, with a negative correlation between the two. This can be explained by the fact that an

increase in the number of gyri is accompanied by their narrowing, which occurs at the expense of white matter; in narrower gyri, the white matter appears as a thin core, occupying less space than in broader and less numerous gyri, where the white matter forms a wide base and fills more space. The Minkowski dimension of the cerebral hemispheres' tissue as a whole showed little correlation with structural complexity and decreased with age (correlation with age for the mean value of four coronal sections – $R_S = -0.476$, $p < 0.05$), which can be attributed to a reduction in space-filling capacity due to age-related widening and deepening of sulci.

Comparing different fractal dimensions reveals two main vectors determining their variability: *structural complexity* (manifested in the number of gyri, sulci, fissures, and the complexity of their configuration) and *acquired atrophic changes*, which may be manifestations of normal or pathological aging. Different fractal dimensions exhibit varying sensitivity to these factors.

The most informative parameters for characterizing *structural complexity* were the Minkowski dimensions of digital skeletons and cerebral hemispheres` contours, the Hausdorff dimensions of white matter and cerebellar contour, and the Minkowski dimension of the cerebellar digital skeleton. These dimensions can be used to detect and grade the severity of gyrification disturbances in the brain.

For characterizing *acquired atrophic changes* in the cerebral hemispheres, the most informative parameters were the Minkowski dimension of the cortex (due to its sensitivity to cortical thinning), the Hausdorff dimension of the contour, and the Minkowski dimension of the brain tissue as a whole (due to its sensitivity to sulcal widening). In normal cerebellar aging, significant sulcal and fissural widening was not observed; instead, a decrease in the fractal dimensions of the cerebellar cortex and its layers was noted, attributed to surface smoothing and cortical thinning. This group of fractal dimensions can be used to detect and quantitatively characterize morphological changes in the cerebellum during normal and pathological aging.

The sensitivity of the fractal dimensions of cerebellar tissue components to the *texture* of MR images makes these parameters informative for detecting and characterizing diseases associated with changes in cerebellar tissue texture, particularly

ischemic infarctions.

The developed clinico-morphological methods can be applied in practical medicine for diagnosing and assessing changes in brain structures, while the calculated confidence intervals for fractal dimensions can serve as normative reference values. Furthermore, the proposed new fractal analysis methods can be utilized in morphological studies to quantitatively characterize the spatial configuration of geometrically irregular structures at various levels of organization.

Key words: human, anatomy, individual anatomical variability, nervous system, brain, cerebral hemispheres, cerebellum, cortex, white matter, fractals, Hausdorff fractal dimension, Minkowski fractal dimension, fractal analysis, morphometry, magnetic resonance tomography.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз як морфометричний метод в морфології: спосіб дилатації пікселів при дослідженні цифрових зображень анатомічних структур. *Медицина сьогодні і завтра*. 2019;1(82):8-14. doi: 10.35339/msz.2019.82.01.02 ***(Фахове видання України)***

2. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Два способи фрактального аналізу як морфометричного методу в анатомії: спосіб підрахунку квадратів vs спосіб дилатації пікселів. *Медицина сьогодні і завтра*. 2019;2(83):14-22. doi: 10.35339/msz.2019.83.02.02 ***(Фахове видання України)***

3. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз як метод кількісного оцінювання гетерогенності медичних зображень. *Експериментальна та клінічна медицина.* 2020;89(4):10-21. doi: 10.35339/ekm.2020.89.04.02. ***(Фахове видання України)***

4. Мар’єнко НІ. Кластерний аналіз фрактальної розмірності мозочка людини. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2020;5(5):66-72. doi: 10.26693/jmbs05.05.066 ***(Фахове видання України)***

5. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз мозочка людини за даними магнітно-резонансної томографії: метод дилатації пікселів. *Морфологія.* 2020;14(3):52-58. doi: 10.26641/1997-9665.2020.3.52-58. ***(Фахове видання України)***

6. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal dimension of phylogenetically different parts of the human cerebellum (magnetic resonance imaging study). *Reports of Morphology*. 2020;26(2):67-73. doi: 10.31393/morphology-journal-2020-26(2)-10. ***(Фахове видання України; Scopus, Q4)***

7. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal dimension of the cortex and white matter of human cerebellum (magnetic resonance imaging study). *Biomedical and Biosocial Anthropology.* 2020;38:69-74. doi: 10.31393/bba38-2020-10. ***(Польща)***

8. Maryenko N, Stepanenko O. Characterization of white matter branching in human cerebella: quantitative morphological assessment and fractal analysis of skeletonized MR images. *Biomedical Research and Therapy*. 2021;8(5):4345-4357. doi: 10.15419/bmrat.v8i5.673. ***(В'єтнам; Scopus, Q4; Web of Science Core Collection, Q4)***

9. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal dimension of external linear contour of human cerebellum (magnetic resonance imaging study). *Reports of Morphology*. 2021;27(2):16-22. doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-03. ***(Фахове видання України; Scopus, Q4)***

10. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis as a method of morphometric study of linear anatomical objects: modified Caliper method. *Reports of Morphology*. 2021;27(4):28-34. doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(4)-04. ***(Фахове видання України; Scopus, Q4)***

11. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis of anatomical structures linear contours: modified Caliper method vs Box counting method. *Reports of Morphology*. 2022;28(1):17-26. doi: 10.31393/morphology-journal-2022-28(1)-03. ***(Фахове видання України; Scopus, Q4)***

12. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Comparative analysis of fractal dimensions of human cerebellum: impact of image preprocessing and fractal analysis methods. *Wiadomosci Lekarskie.* 2022;2:438-443. doi: 10.36740/WLek202202120. ***(Польща, Scopus, Q4)***

13. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal dimension of skeletonized MR images as a measure of cerebral hemispheres spatial complexity. *Reports of Morphology*. 2022;28(2):40-47. doi: 10.31393/morphology-journal-2022-28(2)-06. ***(Фахове видання України; Scopus, Q4)***

14. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Shape of cerebral hemispheres: structural and spatial complexity. Quantitative analysis of skeletonized MR images. *Reports of Morphology*. 2022;28(3):62-73. doi: 10.31393/morphology-journal-2022-28(3)-10. ***(Фахове видання України; Scopus, Q4)***

15. Maryenko N, Stepanenko O. Fractal dimension of silhouette magnetic resonance brain images as a measure of age associated changes in cerebral hemispheres. *Duzche Medical Journal*. 2023;25(1):27-37. doi: 10.18678/dtfd.1180625. ***(Туреччина; Scopus, Q4; Web of Science Core Collection, Q4)***

16. Maryenko N, Stepanenko O. Quantitative characterization of age-related atrophic changes in cerebral hemispheres: A novel “contour smoothing” fractal analysis method. *Translational Research in Anatomy*. 2023;33:100263. doi: 10.1016/j.tria.2023.100263. ***(Німеччина; Scopus, Q2)***

17. Maryenko N, Stepanenko O. Atrophic age-related changes in cerebral hemispheres: Euclidean geometry based morphometry of MRI brain scans. *Acta Morphologica et Anthropologica*. 2023;30(3-4):40-52. doi: 10.7546/AMA.30.3-4.2023.06. ***(Болгарія; Web of Science Biosis)***

18. Maryenko N, Stepanenko O. Spatial and structural complexity of cerebral hemispheres in male and female brain: fractal and quantitative analyses of MRI brain scans. *Revista Argentina de Anatomía Clínica*. 2023;15(3):107-116. doi: 10.31051/1852.8023.v15.n3.43151. ***(Аргентина)***

19. Maryenko N, Stepanenko O. Spatial complexity of the cerebral cortex pial surface: quantitative assessment by two-dimensional fractal analysis of MRI brain scans. *Papers on Anthropology*. 2023;XXXII/2:7-31. doi: 10.12697/poa.2023.32.2.01. ***(Естонія; Web of Science Biosis)***

20. Maryenko N, Stepanenko O. Cortex and white matter of cerebral hemispheres: anatomical correlations and age-related changes measured with fractal

analysis. *Galician Medical Journal.* 2024; e-GMJ2024-A11. doi: 10.21802/e-GMJ2024-A11. ***(Фахове видання України; Web of Science Core Collection, Q3)***

21. Maryenko N. Age-related changes in the cerebral hemispheres of male and female brains: a morphometric study using MRI brain scans. *Bulletin of Medical and Biological Research.* 2024;6(1):34-32. doi: 10.61751/bmbr/1.2024.34. ***(Фахове видання України)***

22. Мар'єнко НІ. Фрактальні розмірності великих півкуль головного мозку: анатомічні кореляції, вікові зміни та перспективи застосування у клінічній практиці. *Морфологія.* 2024;18(3):166-173. doi: 10.26641/1997-9665.2024.3.166-173. ***(Фахове видання України)***

23. Maryenko N, Stepanenko O. Evaluation of Cerebellar Aging in MRI Images: Fractal Analysis Compared to Euclidean Geometry-based Morphometry. *Meta-Radiology.* 2024;2(3):100101. doi: 10.1016/j.metrad.2024.100101. ***(Китай; Scopus, Q1)***

24. Maryenko N, Stepanenko O. Arbor vitae cerebelli: fractal properties and their quantitative assessment by novel “contour scaling” fractal analysis method (an anatomical study). *Translational Research in Anatomy.* 2024;37:100352. doi: 10.1016/j.tria.2024.100352. ***(Німеччина; Scopus, Q2)***

25. Maryenko N, Stepanenko O. Quantitative assessment of structural complexity in human cerebellum through analysis of skeletonized MR images: anatomical correlations, sex differences, and age-related changes. *Acta Morphologica et Anthropologica.* 2024;31(3-4):49-61. doi: 10.7546/AMA.31.3-4.2024.07. ***(Болгарія; Web of Science Biosis)***

Праці, що засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

26. Мар'єнко НІ. Фрактальний аналіз магнітно-резонансних томограм мозочка людини. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття»; 2020 січ. 20-22; Харків, Україна. Харків: 2020. с. 55.

27. Maryenko NI. Clusters of fractal dimension of the human cerebellum

(magnetic resonance imaging study). Abstract book of the International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists «BIOMEDICAL PERSPECTIVES II»; 2020 Oct. 20-22; Sumy, Ukraine. Sumy: 2020. p. 100.

28. Maryenko NI. Fractal analysis of the human cerebellum (magnetic resonance imaging study). Abstract book of the International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) – 2020; 2020 Oct. 8; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv: 2020. p. 21-22.

29. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis of human cerebellum based on magnetic resonance imaging data: pixel dilating method. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2020 лист. 4-6; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМА; 2020. с. 70.

30. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis of images in medicine and morphology: basic principles and methodologies. Матеріали П’ятої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2021 жовт. 20-22; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМУ; 2021. с. 87.

31. Мар’єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз силуетних магнітно-резонансних зображень великих півкуль головного мозку людини. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції» присвячена 100-річчю з дня народження професора І.О. Жутаєва; 2022 квіт. 14; Полтава, Україна. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 41-42.

32. Мар’єнко НІ. Фрактальний аналіз зовнішніх лінійних контурів великих півкуль головного мозку людини. Матеріали XVI Міжнародної науково-практичної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Молода наука Волині: пріоритети та перспективи досліджень»; 2022 трав. 17; Луцьк, Україна. Луцьк: ВНУ ім. Л. Українки; 2022. с. 727-730.

33. Мар’єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальна розмірність силуетних зображень як міра вікових атрофічних змін великих півкуль головного мозку. Матеріали LXV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»; 2022 черв. 9; Тернопіль, Україна. Тернопіль:

ТДМУ; 2022. с. 20-21.

34. Мар’єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз скелетонованих МР зображень як метод морфометрії структур головного мозку людини. Матеріали ІІІ Міжнародної науково-практичної конференції «Природнича наука й освіта: сучасний стан і перспективи розвитку»; 2022 вер. 22-23; Харків, Україна. Харків: ХНПУ; 2022. с. 83-85.

35. Мар’єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз як метод кількісного оцінювання вікових атрофічних змін великих півкуль головного мозку. *Український вісник психоневрології*. 2022;30(3):24.

36. Stepanenko O, Maryenko N. Fractal dimension as a measure of atrophic changes in human cerebellum throughout adulthood. *Acta Neurobiologiae Experimentalis.* 2022;(82), supplement:78.

37. Мар’єнко НІ. Фрактальний аналіз піальної поверхні великих півкуль головного мозку: можливості застосування у клінічній практиці. Матеріали Шостої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2022 лист. 9-11; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМУ; 2022. с. 93-95.

38. Мар’єнко НІ. Фрактальний аналіз як метод кількісної оцінки магнітно-резонансних томограм головного мозку у пацієнтів з ішемічним інфарктом мозочка. Матеріали IV науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція»; 2022 лист. 17; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2022. с. 257-259.

39. Мар’єнко НІ. Кількісне оцінювання гетерогенності тканини мозочка у нормі та при ішемічному інфаркті мозочка на основі фрактального аналізу магнітно-резонансних томограм. Матеріали XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2022 лист. 24-25; Запоріжжя, Україна. Запоріжжя: ЗМАПО; 2022. с. 124-126.

40. Maryenko NI. Fractal analysis of cerebral hemispheres: quantitative

assessment of brain atrophic changes in normal aging. Abstract book of the International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) – 2022; 2022 Nov. 23-25; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv: 2022. p. 16-17.

41. Мар'єнко НІ. Вікові зміни великих півкуль головного мозку у чоловіків та жінок: фрактальний аналіз силуетних магнітно-резонансних зображень. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття»; 2023 лют. 13-15; Харків, Україна. Харків: 2023. с. 365-367.

42. Мар’єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз у нейроморфології: особливості підбору способів попередньої обробки зображень. *Ukrainian scientific medical youth journal*. 2023;(138) Supplement 2: 84-85.

43. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis of brain Magnetic Resonance images: a quantitative assessment of brain aging in men and women. Abstract book of 7th International Conference On Medical & Health Sciences – 2023; 2023 Jul. 6-8; Ordu, Turkey. Ordu: 2023. p. 1371.

44. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis of the cerebral cortex and white matter for quantitative assessment of age-related brain atrophy in men and women. Proceedings book of 2nd International Congress of Gerontology – 2023; 2023 Oct. 2-4; Sivas, Turkey. Sivas: 2023. p. 105-106.

45. Мар’єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальні розмірності кори та білої речовини як міра атрофічних змін головного мозку при нормальному старінні. Матеріали Сьомої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2023 лист. 1-3; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМУ; 2023. с. 63-64.

46. Мар’єнко НІ. Кількісний аналіз скелетонованих МР зображень як метод визначення структурної складності мозочка. Матеріали 93 науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»; 2024 бер. 28-30; Івано-Франківськ, Україна. Івано-Франківськ: 2024. с. 254

47. Мар’єнко НІ. Фрактальний аналіз як метод дослідження компонентів тканини мозочка людини. Матеріали всеукраїнської науково-практичної

конференції з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» присвячена 100-річчю професора К.С. Кабака; 2024 черв. 13-14; Київ, Україна. Київ: НМУ ім. О.О. Богомольця; 2024. с. 58-59.

48. Maryenko NI. Fractal dimensions of the cerebral hemispheres: anatomical correlations, age-related changes, and application prospects in clinical practice. Матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2024 лист. 6-8; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМУ; 2024. с. 88.

49. Мар’єнко НІ. Фрактальний аналіз як метод кількісного дослідження лінійних контурів та поверхонь у морфології на прикладі морфометричного дослідження мозочка людини. Матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2024 лист. 6-8; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМУ; 2024. с. 88-90.

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

50. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз зображень у медицині та морфології: базові принципи та основні методики. *Морфологія.* 2021;15(3):196-206. doi: 10.26641/1997-9665.2021.3.196-206. ***(Фахове видання України)***

51. Maryenko N, Stepanenko O. Fractal dimension in morphology and medicine: theoretical bases and practical application: review. *Inter Collegas.* 2021;8(4):280-287. doi: 10.35339/ic.8.4.290-297. ***(Фахове видання України)***

52. Мар'єнко НІ. Фрактальний аналіз магнітно-резонансних зображень головного мозку: діагностична цінність (огляд літератури). *Український вісник психоневрології.* 2023;31(2):93-97. doi: 10.36927/2079-0325-V31-is2-2023-13. ***(Фахове видання України)***

53. Maryenko NI. Applications of fractal analysis techniques in brain magnetic resonance imaging and computed tomography in stroke diagnosis and stroke-related brain damage: a narrative review. *Advanced Technology in Neuroscience.* 2024;1(1):105-122. doi: 10.4103/ATN.ATN-D-24-00012. ***(США)***

54. Maryenko N, Stepanenko O. Fractal dimension of cerebellum in acute cerebellar infarction (magnetic resonance imaging study). Aktualności Neurologiczne (Current Neurology). 2022;22(1):3-10. doi: 10.15557/AN.2022.0001. ***(Польща; Web of Science Core Collection, Q4)***

55. Maryenko N, Stepanenko O. Cytoarchitecture of Cerebellar Cortex: Fractal Analysis as a Method for Quantitative Studies. Cytology & Histology International Journal. 2022;6(1):000139:1-7. doi: 10.23880/chij-16000139. ***(США)***

56. Патент України на корисну модель № 142537, UA, МПК A61B 5/055. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202000105; Заявл. 08.01.2020; Опубл. 10.06.2020. Бюл. № 11. Спосіб фрактального аналізу цифрових зображень анатомічних структур людини.

57. Патент України на корисну модель № 148201, UA, МПК G06T 7/00, A61B 8/08/ Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202101770; Заявл. 05.04.2021; Опубл. 14.07.2021. Бюл. № 28. Спосіб фрактального аналізу лінійних анатомічних структур.

58. Патент України на корисну модель № 148813, UA, МПК G01N 33/483. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202101005; Заявл. 01.03.2021; Опубл. 22.09.2021. Бюл. № 38. Спосіб морфологічного визначення компонентів тканини мозочка.

59. Патент України на корисну модель № 148824, UA, МПК G06T 7/00, A61B 8/08. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202101769; Заявл. 05.04.2021; Опубл. 22.09.2021. Бюл. № 38. Спосіб визначення гетерогенності медичних зображень.

60. Патент України на корисну модель № 150115, Україна МПК A61B8/00, G06T7/00, G06T7/11. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u202100990; Заявл. 01.03.21; Опубл. 05.01.2022, Бюл. №1. Спосіб сегментації цифрових зображень магнітно-резонансних томограм мозочка людини.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ 2
ЗМІСТ 23
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 26
ВСТУП 29
РОЗДІЛ 1. ФРАКТАЛЬНА ТА НЕФРАКТАЛЬНА ГЕОМЕТРІЯ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 41
1.1. Просторова конфігурація мозочка і півкуль великого мозку на різних етапах онтогенезу та при патології 41
1.2. Морфометричне оцінювання структур головного мозку: класичні підходи та параметри 47
1.3. Морфометрія структур зі складною просторовою конфігурацією: шлях від розмірів до розмірності 52
1.4. Фрактальна геометрія та фрактали: історія, визначення, властивості 59
1.5. Алгоритми визначення фрактальної розмірності штучних і природніх фракталів 67
1.6. Використання фрактального аналізу у медицині, нейроморфології та клінічних нейронауках 79
1.7. Проблемні питання та перспективи подальших досліджень (висновки Розділу 1) 85
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 88
2.1. Дизайн дослідження. Загальна характеристика матеріалу дослідження 88
2.2. Підготовка та нефрактальна морфометрія секційного матеріалу 93
2.3. Підготовка та нефрактальна морфометрія магнітно-резонансних томограм умовно здорових осіб 95
2.3.1. Протокол МРТ 95
2.3.2. Відбір МР зображень головного мозку 96
2.3.3. Попередня підготовка МР зображень головного мозку 99
2.3.4. Морфометрія на основі методів, що походять із Евклідової геометрії. 112
2.3.5. Кількісний аналіз скелетонованих зображень 115
2.4. Фрактальний аналіз 117
2.4.1. Спосіб підрахунку квадратів 118
2.4.2. Спосіб масштабування контуру 124

2.4.3. Спосіб згладжування контуру 128
2.4.4. Фрактальний аналіз гетерогенності медичних зображень 136
2.4.5. Спосіб дилатації пікселів 143
2.5. Підготовка та створення структурних моделей головного мозку на основі магнітно-резонансних зображень 149
2.6. Дослідження зображень із бази «Big Brain Project» 151
2.7. Статистична обробка отриманих даних 154
РОЗДІЛ 3. НЕФРАКТАЛЬНЕ МОРФОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МОЗОЧКА ТА ПІВКУЛЬ ВЕЛИКОГО МОЗКУ: МЕТОДИ, ЩО ПОХОДЯТЬ ІЗ ЕВКЛІДОВОЇ ГЕОМЕТРІЇ 157
3.1. Морфометричне дослідження мозочка 157
3.2. Морфометричне дослідження півкуль великого мозку 165
Висновки Розділу 3 176
РОЗДІЛ 4. ДЕРЕВОПОДІБНИЙ ФРАКТАЛЬНИЙ ПРИНЦИП ЯК ОСНОВА СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ МОЗОЧКА І ПІВКУЛЬ ВЕЛИКОГО МОЗКУ. ФРАКТАЛЬНЕ ТА НЕФРАКТАЛЬНЕ ОЦІНЮВАННЯ СТРУКТУРНОЇ СКЛАДНОСТІ ДЕРЕВОПОДІБНИХ ФРАКТАЛІВ 178
4.1. Мозочок та його «дерево життя» як класичні деревоподібні фрактали. Оцінювання фрактальних властивостей та структурної складності 180
4.2. Структурна складність мозочка та півкуль великого мозку. Фрактальний та кількісний аналізи скелетонованих МР зображень 208
4.2.1. Оцінювання структурної і просторової складності цифрового скелету мозочка 211
4.2.2. Оцінювання структурної і просторової складності цифрового скелету півкуль великого мозку 232
Висновки Розділу 4 263
РОЗДІЛ 5. ФРАКТАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗОВНІШНЬОЇ ПОВЕРХНІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ. КІЛЬКІСНЕ ОЦІНЮВАННЯ СКЛАДНОСТІ ПРОСТОРОВОЇ КОНФІГУРАЦІЇ ЛІНІЙНИХ (КОНТУРНИХ) ФРАКТАЛІВ 266
5.1. Контури зовнішньої поверхні мозочка та півкуль великого мозку як лінійні (контурні) фрактали. Застосування способів підрахунку квадратів та згладжування контуру для дослідження лінійних фракталів 267
5.2. Складність просторової конфігурації зовнішньої поверхні півкуль великого мозку 285
5.2.1. Розмірність Мінковського та спосіб підрахунку квадратів 285

5.2.2. Розмірність Гаусдорфа та спосіб згладжування контуру 296
5.3. Складність просторової конфігурації зовнішньої поверхні мозочка 310
5.3.1. Розмірність Мінковського та спосіб підрахунку квадратів..... 310
5.3.2. Розмірність Гаусдорфа та спосіб згладжування контуру 314
Висновки Розділу 5 326
РОЗДІЛ 6. ФРАКТАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ КОРИ, БІЛОЇ РЕЧОВИНИ ТА ТКАНИНИ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЦІЛОМУ. КІЛЬКІСНЕ ОЦІНЮВАННЯ СТУПЕНЯ ЗАПОВНЕННЯ ПРОСТОРУ ФРАКТАЛЬНИМИ СИЛУЕТАМИ..... 328
6.1. Фрактальні властивості тканини півкуль великого мозку..... 331
6.1.1. Тканина півкуль великого мозку в цілому 332
6.1.2. Кора та біла речовина півкуль великого мозку 343
6.2. Фрактальні властивості тканини мозочка в цілому та її компонентів 357
Висновки Розділу 6 389
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.... 392
ВИСНОВКИ..... 437
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 443
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 445
ДОДАТОК А. Вікова динаміка і довірчі інтервали значень фрактальних розмірностей структур головного мозку людини..... 481
ДОДАТОК Б. Список публікацій здобувача за темою дисертації..... 502
ДОДАТОК В. Відомості про апробацію результатів дисертації 513
ДОДАТОК Г. Акти впровадження 516

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

МР – магнітно-резонансний

МРТ – магнітно-резонансна томографія

A – area, площа перерізу

A1 – площа перерізу, визначена уздовж видимої поверхні головного мозку

A2 – площа перерізу, визначена уздовж усієї поверхні головного мозку (включно з борознами і щілинами)

FLAIR – fluid attenuated inversion recovery, зображення, отримані у режимі відновлення інверсії, ослабленої рідиною

P – perimeter, периметр перерізу

P1 – периметр перерізу, визначений уздовж видимої поверхні головного мозку

P2 – периметр перерізу, визначений уздовж усієї поверхні головного мозку (включно з борознами і щілинами)

PD – proton density, зображення, зважені за протонною щільністю

R – radius, радіус згладжування контуру

SF – shape factor, фактор форми

Фрактальні розмірності:

FD – fractal dimension, фрактальна розмірність

FD(Cont)-bc – фрактальна розмірність Мінковського контуру піальної поверхні кори півкуль великого мозку, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів

FD(Cont)-sm – фрактальна розмірність Гаусдорфа контуру піальної поверхні кори півкуль великого мозку, визначена за допомогою способу згладжування контуру

FD(Cort)-bc – фрактальна розмірність Мінковського кори півкуль великого мозку, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів

FD(Sil)-bc – фрактальна розмірність Мінковського тканини півкуль великого мозку в цілому, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів

FD(Skel)-bc – фрактальна розмірність Мінковського скелетонованих зображень півкуль великого мозку, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів

FD(WM)-bc – фрактальна розмірність Мінковського білої речовини півкуль великого мозку, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів

FD100-bc – апроксимована фрактальна розмірність Мінковського тканини мозочка в цілому, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів

FD100-pd – апроксимована фрактальна розмірність Мінковського тканини мозочка в цілому, визначена за допомогою способу дилатації пікселів

FD80-100-bc –апроксимована фрактальна розмірність Мінковського кори мозочка в цілому, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів

FD80-100-pd –апроксимована фрактальна розмірність Мінковського кори мозочка в цілому, визначена за допомогою способу дилатації пікселів

FD80-90-bc – апроксимована фрактальна розмірність Мінковського зернистого шару кори мозочка, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів

FD80-90-pd – апроксимована фрактальна розмірність Мінковського зернистого шару кори мозочка, визначена за допомогою способу дилатації пікселів

FD80-bc – апроксимована фрактальна розмірність Мінковського білої речовини мозочка, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів

FD80-pd – апроксимована фрактальна розмірність Мінковського білої речовини мозочка, визначена за допомогою способу дилатації пікселів

FD90-100-bc – апроксимована фрактальна розмірність Мінковського молекулярного шару кори мозочка, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів

FD90-100-pd – апроксимована фрактальна розмірність Мінковського молекулярного шару кори мозочка, визначена за допомогою способу дилатації пікселів

FD90-pd – фрактальна розмірність Мінковського тканини мозочка, визначена на зображеннях, сегментованих із порогом яскравості 90 з використанням способу дилатації пікселів

FDcont-bc – фрактальна розмірність Мінковського контуру піальної поверхні кори мозочка, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів

FDcont-sm – фрактальна розмірність Гаусдорфа контуру піальної поверхні кори

мозочка, визначена за допомогою способу згладжування контуру

FDhet – фрактальна розмірність гетерогенності зображення

FD-pd – фрактальна розмірність Мінковського тканини мозочка, визначена за допомогою способу дилатації пікселів

FDskel-bc – фрактальна розмірність Мінковського скелетонованих зображень мозочка, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів

FDwm-bc – фрактальна розмірність Мінковського білої речовини мозочка, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів

FDwm-sc – фрактальна розмірність Гаусдорфа білої речовини мозочка, визначена за допомогою способу масштабування контуру

Абревіатури, використані для назв фрактальних розмірностей:

bc – box counting, підрахунок квадратів

cont – contour, контур

cort – cortex, кора

pd – pixel dilation, дилатація пікселів

sc – scaling, масштабування контуру

sil – silhouette, силует (бінарна маска, що відповідає тканині мозку в цілому)

skel – skeleton, цифровий скелет

sm – smoothing, згладжування контуру

wm – white matter, біла речовина

80, 90, 100 – фрактальні розмірності, отримані у результаті фрактального аналізу МР зображень мозочка, сегментованих із пороговими значеннями яскравості 80, 90 і 100 відповідно

80-100, 80-90, 90-100 – фрактальні розмірності, отримані у результаті фрактального аналізу МР зображень мозочка, сегментованих у діапазоні значень яскравості 80-100, 80-90 і 90-100 відповідно

1-6, 1-5, 1-4, 2-6, 2-5 – кількість етапів фрактального аналізу, використаних для визначення фрактальних розмірностей FD(Cont)-sm та FDcont-sm

ВСТУП

Обґрунтування актуальності теми дослідження. Одним із ключових викликів сучасної нейроморфології та клінічних нейронаук є вдосконалення і розробка алгоритмів об’єктивної і кількісної оцінки прижиттєвої анатомії структур головного мозку з метою вдосконалення діагностики нервових хвороб. Точна й своєчасна діагностика захворювань нервової системи є важливою не лише з медичної, а й із медико-соціальної точки зору, оскільки неврологічні захворювання є провідною причиною інвалідизації та смертності в Україні та світі. За даними Глобального тягаря хвороб (Global Burden of Disease, 2021), понад три мільярди людей у світі живуть із неврологічними захворюваннями, що становить понад третину населення [1]. Зараз неврологічні захворювання є основною причиною погіршення здоров’я та інвалідності в усьому світі, а з 1990 до 2021 року їхній внесок у загальний рівень інвалідизації, хвороб і передчасної смерті зріс на 18% [1]. Найбільш поширеними групами таких захворювань є нейродегенеративні, цереброваскулярні патології та порушення розвитку нервової системи [1]. Зважаючи на значне медико-соціальне значення, існує нагальна потреба в ефективних, інформативних та доступних алгоритмах діагностики захворювань головного мозку як для їх своєчасного виявлення, так і для визначення ступеня, характеру та поширеності ураження, оцінки ефективності терапії, що є необхідним для визначення подальшої тактики лікування та реабілітації.

Методами вибору для виявлення морфологічних змін структур головного мозку є методи нейровізуалізації, серед яких «золотим стандартом» є магнітно-резонансна томографія (МРТ) [2]. Лікарі, що оцінюють магнітно-резонансні (МР) зображення, стикаються з необхідністю відповісти на низку важливих питань: чи має цей пацієнт морфологічні зміни головного мозку; наскільки вираженими є виявлені зміни; чи є виявлені морфологічні особливості структур головного мозку ознакою порушеного розвитку або набутими змінами; чи є набуті зміни наслідком нормального старіння головного мозку, або вони свідчать про ураження тканини головного мозку?

Наразі у клінічній практиці виявлення та характеризування морфологічних змін структур головного мозку є переважно описовим та суб'єктивним. Для об'єктивізації та можливості кількісного характеризування МР зображень можуть використовуватись різні *методи морфометрії*, які, як правило, запозичуються із класичної морфології [3-6]. Найчастіше при дослідженні МР зображень використовуються методи, що походять із *Евклідової («класичної») геометрії* – визначаються такі морфометричні параметри структур головного мозку та патологічних осередків, як лінійні розміри, площа та об'єм. Однак інформативність Евклідової геометрії є обмеженою, оскільки ці кількісні показники є найбільш відповідними для характеризування структур з геометрично простою конфігурацією – сферичних, кубоїдних, циліндричних тощо [7]. Проте просторова конфігурація структур головного мозку є однією з найскладніших серед конфігурацій структур організму людини [8, 9], що зі свого боку ускладнює проведення морфометричного дослідження за допомогою «класичних» морфометричних методів.

Протягом останніх десятиліть у різних природничих науках для характеризування геометрично іррегулярних фігур дедалі частіше використовується *фрактальний аналіз* – спосіб математичного аналізу, що є основним методом фрактальної геометрії [10-12]. Цей спосіб аналізу може використовуватись для аналізу зображень у якості морфометричного методу. Основною величиною, що визначається при цьому, є *фрактальна розмірність*, яка може розглядатись як міра заповнення структурою простору та міра складності просторової конфігурації [10-12]. Стрімке поширення фрактального аналізу не оминуло й медицину та нейронауки. Фрактальний аналіз був використаний для дослідження структур головного мозку на різних рівнях організації – від мікроскопічного до макроанатомічного [13, 14]. Попередні дослідження з використанням фрактального аналізу виявились обіцяючими: були виявлені значущі зміни при нормальному старінні, нейродегенеративних та психічних захворюваннях [15-19].

Однак фрактальний аналіз у клінічній практиці наразі широко ще не використовується. Одним із основних факторів, що гальмують впровадження фрактального аналізу в клінічну практику, є відносна складність алгоритмів, що використовуються для попередньої підготовки МР зображень та власне проведення фрактального аналізу. Наразі існує нагальна потреба у максимальному спрощенні алгоритмів дослідження (без втрати інформативності) з можливістю їх адаптації до клінічної практики. Актуальною є розробка методик фрактального аналізу, адаптованих для дослідження різних структур головного мозку з урахуванням їх анатомічних особливостей. Також бракує нормативних значень фрактальних розмірностей у нормі, особливо з урахуванням вікових змін. Оскільки більшість попередніх досліджень насамперед фокусуються на клінічних аспектах, суттєво бракує інформації щодо анатомічних особливостей, що обумовлюють мінливість значень фрактальної розмірності різних структур головного мозку.

Таким чином, розробка нових та вдосконалення існуючих алгоритмів фрактального аналізу для дослідження структур головного мозку є важливим напрямком сучасної нейроморфології, а проведення комплексного морфологічного дослідження з використанням цих методів дозволить сформувати анатомічне підґрунтя для інтерпретації результатів морфометрії різних структур головного мозку з використанням різних способів фрактального аналізу.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету (ХНМУ) «Розробка нових методів оцінки морфофункціонального стану клітин, тканин та органів у нормі та патології» (номер державної реєстрації 0119U002911, 2019-2021 рр.) та «Розробка клініко-морфологічних методів дослідження структур організму людини» (номер державної реєстрації 0123U100367, 2023-2025 рр.). Дисертант є відповідальним виконавцем обох науково-дослідних робіт. Тема дисертації затверджена Вченою радою ХНМУ (протокол №2 від 21 лютого 2023 р.).

Мета дослідження – визначення закономірностей фрактальної організації мозочка і півкуль великого мозку людини та анатомічне обґрунтування

використання методів фрактальної геометрії для оцінювання морфофункціонального стану структур головного мозку людини з діагностичною метою.

Завдання дослідження:

1. Дослідити мінливість абсолютних розмірів і особливості конфігурації мозочка та півкуль великого мозку за допомогою методів, що походять із Евклідової геометрії.

2. Розробити спосіб масштабування контуру для фрактального аналізу деревоподібних анатомічних структур та за його допомогою охарактеризувати внутрішній деревоподібний фрактальний принцип структурної організації мозочка і півкуль великого мозку.

3. За допомогою способу масштабування контуру визначити значення розмірності Гаусдорфа білої речовини мозочка та вивчити закономірності її мінливості.

4. Дослідити закономірності мінливості розмірності Мінковського деревоподібних фрактальних структур (білої речовини мозочка та цифрових скелетів мозочка і півкуль великого мозку) за допомогою фрактального аналізу з використанням способу підрахунку квадратів та кількісного аналізу скелетонованих зображень.

5. Охарактеризувати фрактальний принцип організації контуру піальної поверхні кори мозочка і півкуль великого мозку.

6. Дослідити фрактальні властивості контурів поверхонь кори мозочка і півкуль великого мозку за допомогою способу підрахунку квадратів та визначити основні фактори, що обумовлюють мінливість значень розмірності Мінковського контурів кори головного мозку.

7. Розробити спосіб згладжування контуру для фрактального аналізу контурів та поверхонь анатомічних структур, за його допомогою встановити значення розмірності Гаусдорфа контуру піальної поверхні кори мозочка і півкуль великого мозку та дослідити закономірності її мінливості.

8. Охарактеризувати фрактальні властивості тканини півкуль великого

мозку в цілому та її компонентів – кори і білої речовини, за допомогою способу підрахунку квадратів встановити значення розмірності Мінковського компонентів тканини головного мозку та визначити фактори, що обумовлюють їх мінливість.

9. Розробити спосіб фрактального аналізу гетерогенності медичних зображень та модифікацію способу дилатації пікселів для фрактального аналізу цифрових зображень анатомічних структур та на основі даних, отриманих за допомогою цих способів фрактального аналізу, розробити алгоритм визначення компонентів тканини мозочка та сегментації МР зображень мозочка.

10. Охарактеризувати фрактальні властивості тканини мозочка в цілому та її компонентів – білої речовини, кори в цілому та її зернистого і молекулярного шарів, встановити значення розмірності Мінковського компонентів тканини мозочка та дослідити закономірності їх мінливості.

11. Провести порівняльний аналіз фрактальних розмірностей мозочка і півкуль великого мозку, визначених за допомогою різних способів фрактального аналізу та з використанням різних способів попередньої підготовки зображень; окреслити основні сфери перспективного застосування різних способів фрактального аналізу в клінічній практиці.

Об’єкт дослідження: мозочок і півкулі великого мозку людини.

Предмет дослідження: фрактальні принципи структурної організації мозочка і півкуль великого мозку людини; діапазон і закономірності індивідуальної мінливості значень фрактальних розмірностей структур мозочка і півкуль великого мозку людини.

Методи дослідження. В дослідженні були застосовані наступні методи:

1. *Анатомічні методи* (макропрепарування трупних мозочків, виготовлення серійних анатомічних зрізів та їх макрофотозйомка) – для проведення морфометричного дослідження та вивчення структури білої речовини мозочка на мікроанатомічному рівні організації;

2. *Методи нейровізуалізації* та *попередньої обробки МР зображень головного мозку* (дослідження МР зображень головного мозку та їх сегментація з отриманням бінарних масок, що відповідають різним компонентам тканини

головного мозку, скелетонування та окреслення контуру) – для дослідження прижиттєвої будови мозочка і півкуль великого мозку на макроанатомічному рівні організації;

3. *Морфометричні методи*, у тому числі:

- *нефрактальні морфометричні методи, що походять із Евклідової геометрії* (визначення площі та периметру перерізу та похідних величин, розрахованих на їх основі, визначення маси мозочка) – для характеризування абсолютних розмірів та особливостей конфігурації мозочка і півкуль великого мозку;

- *кількісний аналіз скелетонованих зображень* – для характеризування структурної складності і деревоподібного фрактального принципу структурної організації мозочка і півкуль великого мозку;

- *фрактальний аналіз* (способи підрахунку квадратів, масштабування контуру, згладжування контуру, дилатації пікселів та аналізу гетерогенності медичних зображень) – для характеризування особливостей просторової конфігурації структур мозочка і півкуль великого мозку;

4. *Статистичні методи* (описова статистика, кореляційно-регресійний аналіз) – для характеризування мінливості і взаємозв’язків досліджуваних параметрів.

Наукова новизна отриманих результатів

У представленій дисертаційній роботі були визначені закономірності фрактальної організації мозочка та півкуль великого мозку на основі комплексного морфологічного дослідження з використанням нефрактальних та фрактальних морфометричних методів.

Використовуючи нефрактальні (класичні) морфометричні методи, було уточнено значення абсолютних розмірів мозочка в цілому (маси), його черв’яка (площа та периметр перерізу черв’яка у серединній сагітальній площині) та півкуль великого мозку (площа та периметр перерізу у корональній та аксіальній площинах); уточнено значення відносної площі та двовимірного індексу гірифікації. Уперше розраховано значення фактору форми та відношення

периметру до площі цих структур. Уперше застосовано кількісний аналіз скелетонованих зображень для дослідження структур головного мозку на анатомічному рівні організації та уперше встановлено значення кількісних параметрів цифрових скелетів мозочка і півкуль великого мозку.

Уперше в Україні застосовано фрактальний аналіз для прижиттєвого морфометричного дослідження структур головного мозку людини. Розроблено новий спосіб фрактального аналізу – спосіб масштабування контуру для дослідження деревоподібних анатомічних структур, що дозволяє ідентифікувати кількість ітерацій деревоподібних фракталів та встановлювати значення розмірності Гаусдорфа. За допомогою цього способу вперше було визначено кількість ітерацій структурної організації мозочка та півкуль великого мозку; уперше встановлено значення розмірності Гаусдорфа білої речовини мозочка. Уточнено значення розмірності Мінковського білої речовини та цифрових скелетів мозочка, уперше встановлено значення розмірності Мінковського цифрових скелетів півкуль великого мозку. Вперше проведено кількісний аналіз скелетонованих зображень на макроанатомічному рівні організації. Розроблено новий спосіб фрактального аналізу – спосіб згладжування контуру для дослідження контурів анатомічних структур, що дозволяє встановлювати значення розмірності Гаусдорфа лінійних фракталів. Уперше встановлені значення розмірностей Гаусдорфа піальної поверхні кори мозочка і півкуль великого мозку. Уперше встановлено значення розмірності Мінковського контуру піальної поверхні кори мозочка та уточнено значення розмірності Мінковського піальної поверхні кори півкуль великого мозку. Уточнено значення розмірностей Мінковського кори і білої речовини півкуль великого мозку, уточнено значення розмірності Мінковського тканини мозку в цілому (уперше встановлено її значення на двовимірних зображеннях). Розроблено новий спосіб фрактального аналізу – спосіб фрактального аналізу гетерогенності медичних зображень та за його допомогою вперше охарактеризовано особливості текстури тканини мозочка на МР зображеннях. Розроблено нову модифікацію способу дилатації пікселів, що може використовуватись у якості аналога способу підрахунку квадратів для визначення

розмірностей Мінковського різних анатомічних структур на цифрових зображеннях. За допомогою цього способу визначено діапазони значень яскравості пікселів, що відповідають різним компонентам тканини мозочка – білій речовині, корі та її зернистому і молекулярному шарам. На основі отриманих даних розроблено способи морфологічного визначення компонентів тканини мозочка на МР зображеннях та сегментації МР зображень. Уточнено значення розмірностей Мінковського кори та білої речовини мозочка, уперше встановлено значення розмірностей Мінковського тканини мозочка в цілому, зернистого та молекулярного шарів кори.

Отримано нові дані щодо анатомічних особливостей мозочка і півкуль великого мозку, що впливають на мінливість значень фрактальних розмірностей та нефрактальних морфометричних параметрів. Уперше досліджено вікові зміни мозочка з використанням фрактального аналізу; суттєво розширено відомості щодо вікових змін фрактальних розмірностей півкуль великого мозку. Розраховано довірчі інтервали значень низки фрактальних розмірностей мозочка і півкуль великого мозку з урахуванням вікової динаміки цих параметрів.

Практичне значення

Розроблені дисертантом клініко-морфологічні способи дослідження структур головного мозку можуть використовуватись у практичній медицині для визначення морфологічних особливостей структур головного мозку з діагностичною метою, а встановлені значення фрактальних розмірностей та розраховані довірчі діапазони їх значень можуть бути використані для інтерпретації результатів морфометричного дослідження. Результати дослідження можуть використовуватись у таких клінічних випадках: для діагностики мальформацій мозочка і півкуль великого мозку, градації ступеня порушень гірифікації та для диференціювання вроджених вад із набутими змінами; для визначення наявності атрофічних змін мозочка і півкуль великого мозку, пов’язаних із нормальним та патологічним старінням та кількісного характеризування їх ступеня, що може використовуватись для діагностики нейродегенеративних захворювань, у тому числі хвороби Альцгеймера; для

визначення наявності осередків ураження тканини головного мозку (зокрема, для виявлення осередків ішемічного інфаркту мозочка на МР зображеннях та для визначення його меж). Розроблені дисертантом спосіб морфологічного визначення компонентів тканини мозочка та спосіб сегментації цифрових зображень магнітно-резонансних томограм мозочка людини можуть використовуватись для попередньої обробки МР зображень для виявлення компонентів тканини мозочка з діагностичною або дослідною метою. Розроблені здобувачем «Спосіб морфологічного визначення компонентів тканини мозочка», «Спосіб визначення гетерогенності медичних зображень», «Спосіб сегментації цифрових зображень магнітно-резонансних томограм мозочка людини» та «Методика діагностики стану кори великих півкуль головного мозку за допомогою фрактального аналізу лінійних анатомічних структур» (що лягли в основу відповідних патентів) включені до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Розроблений дисертантом спосіб кількісної оцінки атрофічних змін великих півкуль головного мозку людини впроваджено у практичну роботу патологоанатомічного відділення комунального некомерційного підприємства Харківської обласної Ради «Обласна клінічна лікарня». Розроблені дисертантом методи фрактального аналізу можуть використовуватись у теоретичних та прикладних медико-біологічних дослідженнях для фрактального аналізу структур з геометрично складною конфігурацією на макро- та мікроскопічному рівнях організації. Розроблені способи фрактального аналізу анатомічних структур та результати морфометричного дослідження структур головного мозку людини впроваджено у навчальний процес та наукову роботу кафедр анатомічного профілю ЗВО України, у тому числі кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету, кафедри анатомії людини Волинського національного університету імені Лесі Українки, кафедри анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри анатомії людини Одеського національного медичного

університету та кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківського національного медичного університету. Запропоновані способи фрактального аналізу медичних зображень були впроваджені у наукову роботу та навчальний процес кафедр гістологічного профілю ЗВО України, у тому числі кафедри гістології, цитології та ембріології Буковинського державного медичного університету, кафедри гістології та медичної біології Волинського національного університету імені Лесі Українки, кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри гістології, цитології та ембріології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Дисертантом самостійно обрано тему дослідження, визначено мету та завдання, розроблений план дослідження, проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз наукової літератури за темою дослідження; розроблені нові способи фрактального аналізу (способи масштабування контуру та згладжування контуру, спосіб фрактального аналізу гетерогенності медичних зображень) та розроблена оригінальна модифікація способу дилатації пікселів; виконано морфометричне дослідження секційного матеріалу; проведене дослідження та відбір МР зображень головного мозку; розроблений алгоритм сегментації та проведена попередня обробка МР зображень; здійснене морфометричне дослідження МР зображень; проведені статистична обробка даних та аналіз отриманих результатів; підготовані публікації, оформлені ілюстрації, написані і оформлені розділи дисертаційної роботи. Основні наукові положення дисертаційного дослідження належать дисертанту.

Апробація результатів дисертації

Основні результати дослідження було представлено на наступних наукових заходах: Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 20-22 січня 2020 р.), International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) – 2020» (Харків, 8 жовтня 2020 р.), International

Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists «Biomedical Perspectives II» (Суми, 20-22 жовтня 2020 р.), Четверта, П’ята, Шоста, Сьома і Восьма Всеукраїнські науково-практичні конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 4–6 листопада 2020 р., 20-22 жовтня 2021 р., 9-11 листопада 2022 р., 1-3 листопада 2023 р. та 6-8 листопада 2024 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції», присвячена 100-річчю з дня народження професора І.О. Жутаєва (Полтава, 14 квітня 2022 р.), XVI Міжнародна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Молода наука Волині: пріоритети та перспективи досліджень» (Луцьк, 17 травня 2022 р.), LXV Науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 9 червня 2022 р.), III Міжнародна науково-практична конференція «Природнича наука й освіта: сучасний стан і перспективи розвитку», присвячена 300-річчю з дня народження Г.С. Сковороди (Харків, 22-23 вересня 2022 р.), VI Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку» (Харків, 5-7 жовтня 2022 р.), 12th «Neuronus 2022» Neuroscience Forum, (Краків, Польща, 15-17 жовтня 2022 р.), IV науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 17 листопада 2022 р.), XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 24-25 листопада 2022 р.), «International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) – 2022» (Харків, 23-25 листопада 2022 р.), Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 13-15 лютого 2023 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» присвячена пам’яті професора Ю.Б.Чайковського (Київ, 08-09 червня 2023 р.), 7th International Conference On Medical & Health Sciences – 2023 (Орду, Туреччина, 6-8 липня 2023 р.), 2nd International Congress of Gerontology – 2023

(Сівас, Туреччина, 2-4 жовтня 2023 р.), 93 Науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (Івано-Франківськ, 28-30 березня 2024 р.), Alzheimer's Association International Conference «Neuroscience Next» (Global conference, 22-25 квітня 2024 р.), Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці», присвячена 100-річчю професора К.С. Кабака (Київ, 13-14 червня 2024 р.).

Публікації

За темою дисертаційної роботи опубліковано 60 наукових праць, із них – 31 стаття, у тому числі 17 статей у наукових виданнях, включених до Переліку наукових фахових видань України та 14 статей у наукових періодичних виданнях інших держав (Аргентина, Болгарія, В'єтнам, Естонія, Китай, Німеччина, Польща, США, Туреччина), 14 статей опубліковано у періодичних виданнях, включених до наукометричних баз Scopus та/або Web of Science Core Collection (10 статей – Scopus, 2 статті – Web of Science Core Collection та 2 статті – Scopus і Web of Science Core Collection), зокрема одна стаття – Q1, дві – Q2 та одна – Q3; 3 статті опубліковано у виданнях, включених до Web of Science Biosis; опубліковано 24 тези у матеріалах наукових конференцій та конгресів, одержано 5 патентів України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 528 сторінках друкованого тексту (у тому числі 416 сторінок основного тексту, або 375 сторінок без урахування повносторінкових рисунків та таблиць). Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, розділу з описом матеріалу і методів дослідження, чотирьох розділів із описом результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Список використаних джерел (загальним обсягом 36 сторінок) містить 476 літературних посилань. Дисертація ілюстрована 106 таблицями та 242 рисунками, що займають 41 повну сторінку основного тексту та 21 сторінку додатку А.

РОЗДІЛ 1.
ФРАКТАЛЬНА ТА НЕФРАКТАЛЬНА ГЕОМЕТРІЯ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Просторова конфігурація мозочка і півкуль великого мозку на різних етапах онтогенезу та при патології

Головний мозок і нервова система в цілому і анатомічно, і функціонально є одними з найбільш складно організованих структур організму людини. Хоча питанням структурно-функціональної організації нервової системи присвячено безліч праць, залишається величезна кількість питань, що стосуються не тільки фундаментальних принципів будови, розвитку та функціонування нервової системи у нормі, але й питань діагностики захворювань і різних патологічних змін структур нервової системи.

Нині для визначення морфофункціонального стану структур головного мозку методами вибору є діагностичні методи нейровізуалізації [2, 20-22]. В останні десятиліття після впровадження у клінічну практику методів нейровізуалізації почала стрімко розвиватися нова галузь нейроморфології – клінічна нейроанатомія [23]. До основних напрямків сучасної нейроанатомії можна віднести перегляд та уточнення питань нормальної анатомії мозку з урахуванням можливостей методів нейровізуалізації (вивчення прижиттєвої анатомії, дослідження топології різних структур на томографічних зображеннях, створення атласів томографічної анатомії головного мозку) [23-27], визначення «нейровізуалізаційних» параметрів різних структур головного мозку (визначення щільності тканин на КТ [28, 29] або інтенсивності сигналу на МРТ [30, 31], характеризування текстури МР зображень [31, 32], ступеня гідратації тканини головного мозку [33, 34], часу релаксації [35] тощо) та проведення класичних морфометричних досліджень з метою встановлення нормативних значень різних метричних показників, які можна використати з діагностичною метою [3-6].

До структур головного мозку, дослідження яких є особливо актуальним з клінічної точки зору, можна віднести мозочок (*cerebellum*) і великий мозок

(*cerebrum*). Ураження мозочка і півкуль великого мозку можуть призводити до інвалідизації і суттєво знижувати якість життя пацієнтів. Так, патологічні зміни у півкулях великого мозку можуть призводити до порушень практично в усіх сферах нервової та психічної діяльності, зокрема до рухових і чутливих розладів [36, 37], порушення мови, пам'яті та інших когнітивних функцій [38-41], порушення емоційної сфери [42, 43]. Ураження мозочка, крім загальновідомих проявів у вигляді атаксії та порушення координації рухів, також може супроводжуватися когнітивними та психоемоційними розладами [44-46]. Однак подібні симптоми (зокрема, сенсомоторні та когнітивні розлади) можуть спостерігатися і при нормальному старінні головного мозку [47-51]. Тому особливо важливим є диференціювання морфологічних і функціональних змін, асоційованих із нормальним старінням, від змін і симптомів, що є наслідком нервових захворювань.

Проте на анатомічному рівні організації мозочок і півкулі великого мозку вирізняються найбільшою серед структур головного мозку складністю просторової конфігурації [8, 9], що значно ускладнює проведення морфологічних (зокрема, морфометричних) досліджень. Крім цього, зазначені структури відзначаються вираженою індивідуальною анатомічною мінливістю [9, 52-54]. Це, у свою чергу, створює додаткові перешкоди у процесі діагностики, оскільки відсутність чітких стандартів анатомічної норми може призводити до хибних інтерпретацій отриманих результатів нейровізуалізації. Отже, існує потреба у проведенні дослідження мозочка і півкуль великого мозку з використанням нових, нестандартних підходів і методів. Враховуючи вищезазначені фактори – клінічну значущість, складність проведення морфометричних досліджень та виражену анатомічну мінливість – мозочок та півкулі великого мозку були обрані основними об'єктами даного дослідження.

Складність просторової конфігурації мозочка та півкуль великого мозку передусім пов'язана з особливостями їх структурної організації. Так, складна просторова конфігурація мозочка насамперед пов'язана зі структурою його деревоподібно розгалуженої білої речовини («дерева життя» – *arbor vitae*), що

складається із центральної білої речовини (мозкового тіла мозочка) та семи або восьми гілок, що відходять від неї і формують основу десяти часточок черв'яка і півкуль мозочка [9]. Перша гілка утворює основу часточки I, друга – часточки II; третя гілка є непостійною і утворює основу часточки III; четверта гілка утворює основу часточок IV-V, п'ята – часточок VI-VII, шоста – часточки VIII, сьома – часточки IX і восьма – часточки X [9]. З іншого боку, складність конфігурації мозочка проявляється у особливостях будови його поверхні, що відображається у складному патерні *фоліації* (від лат. *folium* – листок) та *фісурації* (від лат. *fissura* – щілина) – поділі тканини мозочка на листки (звивини мозочка) та відокремлення щілинами часточок і часток [55, 56]. Більші поглиблення на поверхні мозочка називають щілинами, вони розмежовують між собою частки та часточки мозочка. До основних щілин мозочка належать наступні: *передцентральна* (розмежовує часточки I та II), *передвершинна* (розмежовує часточки III та IV), *внутрішньовершинна* (між часточками IV та V), *первинна (передсхилова)* (розмежовує часточки V та VI), *засхилова* (розмежовує часточки VI та часточку VIIAf черв'яка або відповідну їй верхню півмісяцеву часточку півкуль), *горизонтальна* (розмежовує часточки VIIAf і VIIAt черв'яка і відповідні їм верхню і нижню півмісяцеві часточки півкуль), *півмісяцевотонка* (розділяє часточки VIIAt і VIIB), *переддвочеревцева (передпірамідна)* (між часточками VIIB і VIIIA), *внутрішньодвочеревцева* (між часточками VIIIA і VIIIB), *вторинна (запірамідна)* (між часточками VIIIB і IX) та *задньобічна* (між часточками IX і X) [57-60]. Дрібніші поглиблення на поверхні кори мозочка, що розмежовують між собою звивини, називають борознами. Звивини кори мозочка називають листками (*folia cerebelli*), які інколи розглядаються як структурно-функціональні одиниці кори мозочка [55]. Як правило, листки і борозни мозочка не мають власних назв.

Подібно до мозочка, складність просторової конфігурації півкуль великого мозку тісно пов'язана із конфігурацією їхньої поверхні, що також сформована щілинами, борознами та звивинами [58-65]. На відміну від мозочка, звивини та борозни півкуль великого мозку, як правило, мають власні назви [58, 64]. Більші поглиблення, що розмежовують між собою праву і ліву півкулі та частки півкуль,

називають *щілинами*, а поверхневіші впинання, що розділяють між собою звивини, називають *борознами* [61]. Проте за різними класифікаціями одні й ті ж поглиблення можуть називати як щілинами, так і борознами. Завжди як щілину класифікують поздовжню щілину великого мозку, що розмежовує праву та ліву півкулі [58-65]. Глибокими постійними борознами півкуль великого мозку, що також інколи називають щілинами, є *бічна борозна* (щілина Сільвія), яка розмежовує лобову і скроневу частки [58-66], *центральна борозна* (щілина Роланда), що розділяє лобову і тім'яну частки [58-65, 67], та *тім'яно-потилична борозна*, що розмежовує тім'яну і потиличну частки [58-65, 68]. Процес та результат згортання кори великого мозку у складки (звивини) називають *гірифікацією* (від лат. *gyrus* – звивина) [69-71]. Як правило, цей термін застосовують для характеризування конфігурації саме півкуль великого мозку, тоді як для відповідної характеристики мозочка використовують термін «*фоліація та фісурація»* [55, 56], проте термін «*гірифікація*» подекуди використовують і для опису мозочка [72].

У процесі пренатального розвитку складність просторової конфігурації поверхні головного мозку (гірифікації, фоліації та фісурації) зростає: спочатку виникають найглибші щілини, потім менш глибокі, потім формуються борозни, що відокремлюють окремі звивини мозочка [73-76] і півкуль великого мозку [77-84]. При цьому зростає ступінь гірифікації поверхні головного мозку, яка з гладкої лісенцефалічної стає складчастою гіренцефалічною [83, 84]. Процес формування поверхні кори головного мозку продовжується і після народження [84, 85].

Ступінь складчастості поверхні мозку також зростає у процесі філогенезу подібно до онтогенетичного розвитку [86-89]. Процес згортання кори півкуль великого мозку і мозочка у філо- та онтогенезі передусім пов'язують з потребою збільшення площі кори при збільшенні об'єму головного мозку [84], проте ступінь зрілості кори і мозку в цілому насамперед корелює зі ступенем гірифікації, а не з розширенням поверхні кори [90].

Результатом порушення згортання кори головного мозку в пренатальному онтогенезі є різні *вади розвитку*, що морфологічно проявляються у змінах

просторової конфігурації поверхні головного мозку [91-95]. Порушення гірифікації поверхні півкуль великого мозку може мати різний ступінь прояву та різні морфологічні варіанти: від повної відсутності рельєфу до слабко вираженої дезорганізації звивин [91-95]. До цих мальформацій півкуль великого мозку належать класична *лісенцефалія* (повна відсутність звивин та борозен (*агірія*) або їх значне згладження), *пахігірія* (наявність широких і згладжених звивин – більш легкий варіант лісенцефалії) та *полімікрогірія* (звивини більш численні, проте менші у розмірах, розділені неглибокими численними борознами) [91-95]. Ці вади розвитку, як правило, не летальні, проте можуть призводити як до важкого неврологічного дефіциту, епілепсії, так і до слабких когнітивних і сенсомоторних порушень або взагалі залишатись безсимптомними [96-98]. Крім перерахованих вад розвитку півкуль великого мозку, зміни характеру гірифікації можуть бути з «мінімальними» морфологічними проявами [95]. Такі зміни були виявлені при захворюваннях аутистичного спектру, дефіциті уваги з гіперактивністю, афективних розладах, шизофренії [99-105]. За різними класифікаціями, всі або більшість цих станів можуть розглядатись як захворювання, пов’язані з порушенням розвитку нервової системи (*neurodevelopmental disorders*) [106].

До основних порушень розвитку мозочка, крім «грубих» вад розвитку, діагноз яких, як правило, не залишає сумнівів (наприклад, *аплазія* мозочка в цілому або його черв’яка), також належать *гіпоплазія* (зменшення об’єму мозочка без зміни форми) та *дисплазія* (порушення формування мозочка, його часточок і звивин) [107-111]. У основі дисплазії мозочка лежить порушення його гірифікації, а саме фоліації і фісурації [112]. Розрізняють різні підтипи дисплазій, що відрізняються кількістю залучених ділянок мозочка та ступенем прояву симптомів – від тяжких атаксій до повної відсутності порушень [112]. Морфологічно дисплазії мозочка проявляються дезорганізацією та змінами конфігурації листків, порушенням формування щілин та борозен [112-114]. Проте діагностика гіпоплазій і дисплазій мозочка за допомогою нейровізуалізації може бути утрудненою через подібність морфологічних змін до тих, що спостерігаються при набутій атрофії мозочка [110].

Після формування у пренатальному та ранньому постнатальному онтогенезі, просторова конфігурація мозочка і півкуль великого мозку продовжує зазнавати змін протягом життя. Основною причиною таких змін є *нормальне старіння* головного мозку. Крім зменшення розмірів головного мозку та його відділів, стоншення кори [115, 116], змін при старінні зазнає і конфігурація головного мозку: спостерігається згладжування поверхні звивин, розширення та поглиблення борозен [117-122].

Дуже подібні зміни просторової конфігурації головного мозку спостерігаються і при *патологічному старінні*, пов'язаному із набутими атрофічними змінами унаслідок нейродегенерації. Зокрема, при хворобі малих судин, хворобі Альцгеймера, деменції з тільцями Леві та інколи легких когнітивних порушеннях були виявлені зміни, що насамперед стосувались зростання глибини і ширини борозен півкуль великого мозку [123-129]. При дегенеративних патологіях мозочка (при олівопонтоцеребелярній та спіноцеребелярній атрофіях, атаксії Фрідрейха, атаксії-телеангіектазії) морфологічні зміни, виявлені за допомогою нейровізуалізації, також були подібними до тих, що спостерігались при старінні мозочка: зменшення загальних розмірів та стоншення кори [130-133].

Отже, просторова конфігурація мозочка і півкуль великого мозку зазнає змін не тільки у процесі нормального розвитку головного мозку та при його нормальному старінні, але й при порушеннях розвитку головного мозку та патологічному старінні. Ці зміни можуть бути виявлені прижиттєво, проте важливим є диференціювання нормального і патологічного розвитку, нормального і патологічного старіння, вроджених і набутих патологій. Це обумовлює потребу в кількісному характеризуванні будови мозочка і півкуль великого мозку та їх просторової конфігурації зокрема. Для вирішення цього завдання використовуються різні методи морфометрії та визначаються різні морфометричні параметри, які ми розглянемо у наступному підрозділі.

1.2. Морфометричне оцінювання структур головного мозку: класичні підходи та параметри

Для морфометрії структур головного мозку та інших структур організму людини найчастіше використовуються класичні морфометричні методи, що передбачають визначення лінійних розмірів, площі та об’єму досліджуваних структур. Ці параметри походять із Евклідової («класичної») геометрії та дозволяють оцінити абсолютні розміри досліджуваних структур та їх динаміку.

Об’єм і маса. Для характеризування загальних розмірів головного мозку в цілому, його відділів та окремих структур визначаються *об’єм і маса*. У нейровізуалізаційних дослідженнях визначається об’єм структур, тоді як при проведенні посмертних досліджень визначаються об’єм та/або маса. Так, при дослідженні трупного матеріалу були визначені нормативні значення маси мозочка в цілому та її вікової динаміки [134], були визначені маса [135, 136] та об'єм [137] мозку в цілому, півкуль великого мозку та були встановлені зміни цих показників при шизофренії [135], набряку головного мозку [136] та підвищенні внутрішньочерепного тиску [137].

При проведенні прижиттєвих нейровізуалізаційних досліджень мозочка визначається його загальний об’єм, об’єм черв’яка і півкуль та різних часточок [109, 138-141]; були виявлені зміни об’ємів мозочка при нормальному [138-141] та патологічному [142] старінні, гіпоплазії та дисплазії мозочка [109, 110], при багатьох психічних захворюваннях [143], зокрема шизофренії [144, 145], біполярних розладах [145] та депресії [146], розладах харчової поведінки [147], аутизмі [148] та синдромі гіперактивності з дефіцитом уваги [149].

При дослідженні півкуль великого мозку за допомогою методів нейровізуалізації можуть визначатись абсолютні значення об’єму півкуль великого мозку та їх частин [150-153], проте часто перевага надається відносному об’єму мозку – *внутрішньочерепному об’єму* (intracranial volume), що визначається як відношення об’єму мозку до об’єму черепа (обмеженому внутрішньою поверхнею кісток) [152-155]. Може визначатись внутрішньочерепний об’єм півкуль в цілому, їх частин та спинномозкової рідини [152-155]. За допомогою визначення відносних

та абсолютних значень об’єму півкуль великого мозку була досліджена динаміка змін головного мозку у процесі його пре- і постнатального розвитку [156-158], було встановлене зниження цього показника при нормальному старінні [150-153] та хворобі Альцгеймера й інших нейродегенеративних захворюваннях [159-162], встановлений значущий взаємозв’язок між об’ємом головного мозку та когнітивними здібностями і поведінковими розладами при нейродегенерації [161, 162].

Крім визначення об’ємів півкуль в цілому та їх частин, також визначаються *абсолютні та відносні об’єми сірої та білої речовини*. В останні десятиліття для цього найчастіше використовується *воксельна морфометрія* («Voxel based morphometry») [163]. Цей метод дослідження включає вимірювання абсолютного та відносного об'ємів білої та сірої речовини на основі підрахунку кількості вокселів, визначених (сегментованих) за певним алгоритмом. За допомогою воксельної морфометрії було визначено зміни об’ємів сірої та білої речовини різних частин головного мозку при багатьох неврологічних та психічних захворюваннях, зокрема хворобі Альцгеймера [164, 165], хворобі Паркінсона та деменції з тільцями Леві [166], розсіяному склерозі [167], шизофренії [168], біполярних розладах [169], дефіциті уваги з гіперактивністю [170] та аутизмі [171].

Площа перерізу. При дослідженні двовимірних зображень (томографічних або анатомічних зрізів) для оцінки абсолютних та відносних розмірів у якості аналогу об’єму визначається площа перерізу. При дослідженні мозочка найчастіше визначалась площа перерізу черв’яка на серединному сагітальному зрізі [172-176], також визначались площі його окремих часточок [174-176]. Були визначені особливості динаміки цього показника у процесі розвитку [172] та старіння мозочка [172-174], також виявлене передчасне зменшення площі перерізу часточок мозочка при шизофренії [176].

При дослідженні півкуль великого мозку на томографічних зрізах також інколи визначають площу перерізу [152, 177], при цьому можуть розраховуватись відносні значення площі, аналогічно до того, як розраховується внутрішньочерепний об’єм; цей показник автори називали внутрішньочерепною

площею (intracranial area) [152] або індексом тканини головного мозку (brain matter area index) [177]. Додатково були розраховані площі окремих частин півкуль великого мозку на перерізі, що були позначені як frontal region area, temporoparietal region area, parieto-occipital region area [152]. Авторами було встановлене значуще зменшення абсолютної та відносної площі перерізу при старінні головного мозку [152, 177].

Лінійні розміри. Визначення лінійних розмірів у нейроморфології найчастіше використовується для оцінювання розмірів мозочка і півкуль великого мозку в цілому. Так, при дослідженнях мозочка визначались висота, ширина і довжина мозочка в цілому [178-182], його черв'яка [172, 183] та півкуль [184]. На основі лінійних розмірів мозочка в цілому були запропоновані методи та критерії оцінки його *форми* [178-181]. Були встановлені особливості зміни лінійних розмірів мозочка у процесі розвитку [182], при старінні [183], а також були визначені особливості форми мозочка при мальформації Кіарі I типу [181].

При дослідженнях півкуль великого мозку визначались їх висота, ширина і довжина [185] або довжина і ширина [186, 187], була проведена оцінка індивідуальної анатомічної мінливості [186, 187], асиметрії і динаміки розвитку головного мозку [185] та атрофічних змін при хворобі Альцгеймера [188].

Морфометрія поверхні головного мозку. Альтернативою воксельної морфометрії є морфометрія поверхні головного мозку (surface-based morphometry) [189], що включає ряд морфометричних параметрів: *товщину кори, площу поверхні, індекс гірифікації, ширину та глибину борозен* [189-192].

Товщина кори є одним із параметрів, що найчастіше використовуються у сучасних нейроморфологічних дослідженнях, на рівні із воксельною морфометрією [189, 193]. Оскільки деталізація мозочка на МР зображеннях є обмеженою, прижиттєво товщину кори, як правило, визначають у різних ділянках півкуль великого мозку [194-199]. У різних роботах були встановлені особливості динаміки товщини кори у процесі розвитку головного мозку [196-199]. Було встановлене зменшення товщини кори при нормальному старінні головного мозку [193-196]. Також були виявлені значущі зміни цього показника при хворобі

Альцгеймера та легких когнітивних порушеннях [200-203], розсіяному склерозі [204], дислексії [205], аутизмі [206-208], шизофренії [209, 210] та біполярних розладах [211].

Площа поверхні головного мозку також є поширеним параметром, що використовується у нейронауках, часто у поєднанні із визначенням товщини кори [197, 198, 217, 218]. Частіше цей параметр визначають для півкуль великого мозку [197, 198, 212-218], але в деяких дослідженнях цей параметр визначали і для характеризування мозочка [219, 220]. Цікавим є той факт, що площа поверхні мозочка складає до 80% площі неокортекса, при цьому кора мозочка має значно вищий ступінь складчастості у порівнянні з корою півкуль великого мозку [220]. Було встановлено розширення поверхні кори у процесі розвитку головного мозку [212], а в постнатальному періоді площа кори корелювала з інтелектуальними здібностями [213, 214]. Були встановлені зміни площі кори при наявності депресивних симптомів та біполярних розладах [215, 216]; при цьому відзначається, що при біполярних розладах саме площа поверхні кори стала більш інформативним показником, у порівнянні із товщиною кори [216]. При старінні відзначалось зменшення цього показника, проте більш вираженими зміни були при травматичних ушкодженнях головного мозку та посттравматичному стресовому розладі [217]. Також відзначається, що при старінні більш вираженими та інформативними були зміни товщини кори, у порівнянні із площею її поверхні [218].

Для характеризування ступеня згортання (складчастості) поверхні головного мозку використовують *індекс гірифікації* [221-229]. Цей показник може визначатись на дво- і тривимірних зображеннях у дво-та тривимірному варіантах відповідно. При дослідженні двовимірних зображень індексом гірифікації є відношення довжини контуру усієї поверхні головного мозку (включно із прихованою у щілинах і борознах) до довжини контуру видимої поверхні [221-223]. У тривимірному варіанті індекс гірифікації розраховується як відношення загальної площі поверхні кори до площі її видимої поверхні [224-226]. Цей показник використовувався як для оцінки гірифікації поверхні півкуль великого

мозку [221, 223, 225, 226], так і для оцінки ступеня фоліації мозочка [222, 224]. Цей параметр є ключовим у оцінці динаміки гірифікації головного мозку у процесі його розвитку [223, 225-227] та є чутливим для виявлення мальформацій півкуль великого мозку (лісенцефалії та полімікрогірії) [223]. Було виявлено, що індекс гірифікації корелює з віком у дітей [227] та з когнітивними здібностями у дорослих [225, 228, 229]. Відзначалось зменшення цього параметру з віком при нормальному старінні [229] та при хворобі Альцгеймера [230]. Також при нейродегенерації зменшувався індекс гірифікації мозочка (при множинній системній атрофії мозочкового типу) [224]. Зміни індексу гірифікації були виявлені при психічних захворюваннях – шизофренії [231], біполярному розладі [232] та аутизмі [233, 234], при цьому когнітивні здібності при аутизмі були значуще пов’язані з індексом гірифікації [234]. Крім оцінки півкуль великого мозку чи мозочка в цілому, також може визначатись *локальний індекс гірифікації*, в основі якого лежить визначення кривизни поверхні кори головного мозку [235, 236].

Для характеризування конфігурації мозку в цілому також проводиться *морфометрична оцінка окремих звивин та борозен* [120, 237-248]. Оцінка звивин проводилась у небагатьох роботах. Так, була проведена морфометрія листків мозочка птахів, зокрема була визначена довжина гангліонарного шару листків [237]. Морфометрична оцінка звивин півкуль великого мозку полягала у визначенні їх ширини [238] та оцінці форми шляхом визначення індексу кривизни [120]. Форма та ширина звивин змінювались при старінні та при церебральному атеросклерозі, корелюючи із когнітивними здібностями [120, 238].

Морфометрія борозен та щілин проводилась частіше, ніж дослідження звивин [238-250]. У різних роботах найчастіше визначались лінійні розміри борозен – довжина, ширина та глибина [238-248]; також проводилась оцінка форми борозен із розрахунком індексу їх кривизни [120] та визначались особливості індивідуальної анатомічної мінливості борозен [239-241]. При оцінці поздовжньої щілини мозку визначалась її ширина [249, 250]. Було встановлено зростання ширини і глибини борозен при нормальному старінні [120, 122, 247], при легких когнітивних порушеннях і хворобі Альцгеймера [124, 125, 127, 248]. При цьому

результати морфометрії борозен дозволили передбачити перехід легких когнітивних порушень у хворобу Альцгеймера [248]. Розширення поздовжньої щілини великого мозку спостерігалось також при хворобі малих судин [249] та після перенесених інсультів [250].

Крім власне морфометричних методів, для характеризування форми мозочка був використаний напівкількісний метод із визначенням візуального індексу фоліації (visual foliation index): у дослідженні мозочків хрящових риб використовували візуальну оцінку складності форми мозочка за допомогою трьох незалежних експертів, що ставили бали від 1 до 5 [251, 252].

Отже, більшість кількісних параметрів, що визначаються при морфометрії структур головного мозку, є або базовими геометричними параметрами Евклідової геометрії (лінійні розміри, площа та об'єм), або індексами, розрахованими на їх основі. Більшість описаних параметрів дозволяють оцінити *абсолютні чи відносні розміри* структур головного мозку, проте значно менше параметрів дозволяють оцінити *складність їх просторової конфігурації*. Морфометрична оцінка звивин та борозен допомагає охарактеризувати форму кожної з них, проте не дозволяє оцінити конфігурацію мозку в цілому. Одним із ключових індексів, що характеризують форму мозочка або півкуль великого мозку в цілому, можна вважати *індекс гірифікації*. Проте пошук кількісних параметрів, що дозволяють охарактеризувати складність просторової конфігурації іррегулярних (геометрично неправильних) структур, досі триває.

1.3. Морфометрія структур зі складною просторовою конфігурацією: шлях від розмірів до розмірності

Для вивчення структур з геометрично складною конфігурацією, до яких належать і структури головного мозку, використовуються різні підходи. У попередньому підрозділі ми розглянули специфічні морфометричні параметри, що використовуються для оцінювання мозочка і півкуль великого мозку на макроанатомічному рівні. Однак для оцінки конфігурації структур головного мозку

можуть бути застосовані й інші параметри, що використовуються у природничих науках для характеризування об’єктів з геометрично складною конфігурацією.

Так само, як і у випадку дослідження структур головного мозку, базовими параметрами є *розміри* досліджуваних об’єктів – лінійні розміри, площа і об’єм [253, 254]. Але ці параметри поодинці не дозволяють оцінити форму та просторову конфігурацію. Проте на основі цих параметрів можуть розраховуватись *похідні розрахункові індекси*, що допомагають охарактеризувати особливості *форми* [253, 254].

Найпростішим індексом, що використовується для оцінки форми, є *індекс еліптичності (ellipticity index)*, що являє собою відношення великої осі еліпса до його малої осі; цей індекс оцінює відхилення форми від ідеального кола чи сфери [255, 256]. Близькими до цього індексу є способи розрахунку цефалометричних та краніометричних індексів, зокрема черепного індексу, де розраховується відношення ширини черепа до його довжини, та лицевого індексу, де розраховується відношення висоти обличчя до його ширини [257], та методики оцінки форми мозочка в цілому, де враховуються співвідношення трьох лінійних розмірів – довжини, ширини і висоти [178-181].

Для оцінки складності форми також використовується декілька індексів, розрахованих на основі периметру і площі фігури (у двовимірному представленні) або площі поверхні і об'єму фігури (у тривимірному представленні) [253, 254].

Найчастіше використовується класичний *фактор форми* (*shape factor, SF*), або *циркулярність*, що розраховується на основі значень периметру та площі за формулою (1.1) [253, 254]

$$SF = (4\pi \times A)/P^2 \qquad (1.1.)$$

де P – периметр, A – площа.

Циркулярність кола дорівнює одиниці, тоді як витягнуті еліптичні та іррегулярні фігури мають менші значення цього параметра.

Зворотне значення циркулярності називають *індексом компактності* (*compactness index, CI*), що визначається за формулою (1.2) [12]

$$CI = P^2/(4\pi \times A) \quad (1.2.)$$

де P – периметр, A – площа.

Для тривимірних об’єктів розраховують *тривимірний індекс компактності* на основі площі поверхні та об’єму, для цього використовується формула (1.3) [258]

$$CI = A^3/V^2 \quad (1.3.)$$

де A – площа поверхні, V – об’єм.

Ще одним індексом, що використовується для оцінки геометрично неправильних об’єктів, є *індекс іррегулярності* (*irregularity index, II*), що розраховується за формулою (1.4) [259]

$$II = (P/2A) \times \sqrt{A/\pi} \quad (1.4.)$$

де P – периметр, A – площа.

Також для характеризування складності форми використовується відношення периметру до площі, яке називають *індексом складності форми багатокутників (polygon shape complexity, PSC),* що визначається за формулою (1.5) або (1.6) [12, 266]

$$PSC = P/A \quad (1.5.)$$

$$PSC = P^2/A \quad (1.6.)$$

де P – периметр, A – площа.

Однак кількісно охарактеризувати форму іррегулярних анатомічних структур за допомогою розрахункових індексів, обчислених на основі розмірів, інколи важко або неможливо, оскільки ці індекси можуть мати однакові значення для структур, форма та складність просторової конфігурації яких суттєво відрізняються. Для прикладу порівняємо фігури на Рис. 1.1: коло та овал (Рис. 1.1, A, B) мають різне співвідношення периметру і площі, а тому й різні значення

фактору форми. Отже, фактор форми спроможний виявити відмінності форми геометрично простих фігур. Проте іррегулярна фігура (Рис. 1.1, С) має такі ж значення периметру і площі, як і овал, у результаті чого ряд розрахункових індексів (у тому числі фактор форми) цих фігур будуть співпадати. Конфігурація цих фігур значуще відрізняється, але розрахункові індекси, обчислені на основі розмірів, виявилися неспроможними оцінити відмінності просторової конфігурації.

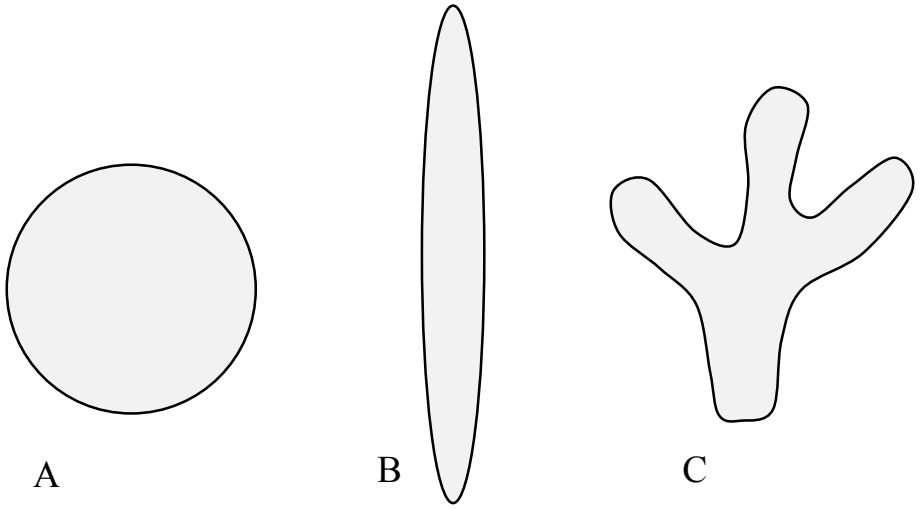


Рис. 1.1. Фігури із різною формою. Значення фактору форми (SF): А – круг, SF = 1; В – овал, SF = 0,25; С – іррегулярна фігура, SF ≈ 0,25.

Отже, у деяких випадках для морфометрії геометрично складних фігур недостатньо визначення одних лише розмірів та індексів, розрахованих на їх основі. У цих випадках у пригоді стає інша характеристика геометричних фігур та простору – *розмірність* [260, 261].

Просторова розмірність (*dimension*, D) є величиною, що характеризує просторову конфігурацію певної геометричної фігури (об’єкту, структури) та ступінь заповнення простору цією фігурою. Розрізняють *топологічну та метричну розмірності* (розмірність множини у топологічному просторі та розмірність множини у метричному просторі відповідно) [260-268]. Найчастіше, коли згадується просторова розмірність, мається на увазі саме топологічна розмірність, що разом із розмірами належить до Евклідової геометрії [260-263].

Топологічна розмірність (Евклідова розмірність, розмірність Лебега) різних геометричних об’єктів (що за розмірами перевершують ідеальну точку у просторі, тобто мають певні власні розміри) має тільки цілочисельні значення – 1, 2 або 3. Топологічна розмірність дорівнює мінімальній кількості параметрів (координат), необхідних для того, щоб однозначно охарактеризувати точку множини у просторі. Наприклад, для того, щоб охарактеризувати точку прямої, достатньо вказати одну координату, точку площини – дві координати, точку об’ємної фігури – три координати. У Евклідовій геометрії топологічна розмірність, як правило, збігається з мінімальною кількістю лінійних параметрів (n), які необхідні для того, щоб охарактеризувати n-вимірний об’єкт (наприклад, довжина, ширина і висота для тривимірних об’єктів). Так, топологічна розмірність ліній, що можуть бути охарактеризовані лише одним лінійним розміром – довжиною (одновимірні лінійні об’єкти), дорівнює 1; розмірність поверхонь (площин), що крім двох лінійних розмірів (довжини та ширини) також мають їх похідну величину – площу (двовимірні плоскі об’єкти), дорівнює 2; а розмірність тривимірних об’єктів, що крім трьох лінійних розмірів (довжини, ширини та висоти) і площі поверхні також мають об’єм, дорівнює 3 [260-263].

Саме від топологічної розмірності походять поняття «одновимірний» (one-dimensional, 1D), «двовимірний» (two-dimensional, 2D) та «тривимірний» (three-dimensional, 3D). Для морфометрії можуть бути використані двовимірні або тривимірні зображення, при цьому, коли ми говоримо, що зображення є дво- або тривимірним, мається на увазі саме топологія *зображень*: двовимірна або тривимірна. Будь-яка анатомічна структура може бути представлена у двовимірній або тривимірній топології (топологічна розмірність простору, у якому відображена певна структура, дорівнює 2 або 3 відповідно).

Крім топологічної розмірності, також існує *метрична розмірність* [12, 260, 264-267]. Ці розмірності можуть співпадати або відрізнятися. Із топологічною розмірністю співпадає метрична розмірність ідеальних геометричних фігур. Метрична розмірність відрізка ідеальної прямої дорівнює одиниці, ідеальної площини (поверхні) дорівнює 2, заповненого куба – 3 (Рис. 1.2). Такі структури

заповнюють увесь доступний простір у відповідній системі координат: одновимірній, двовимірній або тривимірній [260, 264-267].

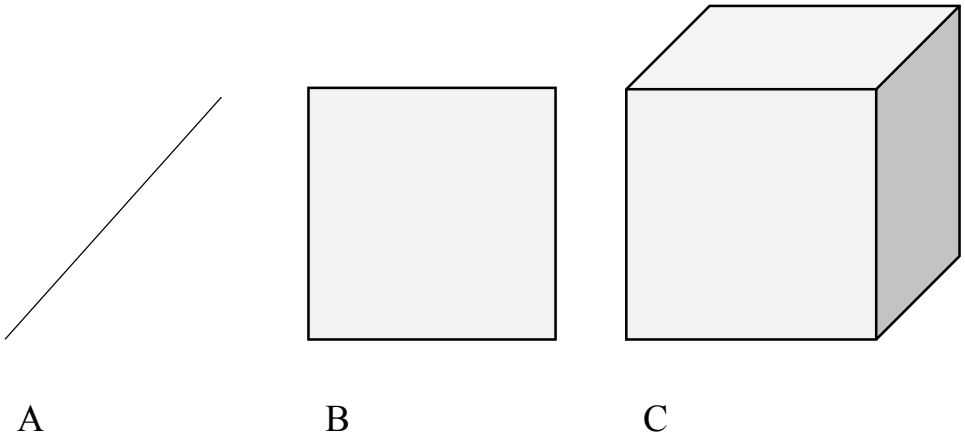


Рис. 1.2. Ідеальні геометричні фігури, метрична розмірність яких збігається із топологічною: А – відрізок ідеальної прямої, розмірність 1, В – ідеальна площина (поверхня), розмірність 2, С – ідеальний заповнений куб, розмірність 3.

Однак серед природних об’єктів (у тому числі структур організму людини та тварин) такі фігури зустрічаються надзвичайно рідко. Більшість природних структур є іррегулярними (геометрично неправильними), а їх метрична і топологічна розмірності відрізняються [10-12, 268]. Наприклад, деякі анатомічні структури та їх частини є лінійними об’єктами – це зовнішній лінійний контур різних структур та утворень, судини, нерви, волокна тощо. Але ці структури практично ніколи не бувають ідеальними прямими, метрична розмірність яких дорівнює 1. Набагато частіше лінійні структури представлені кривими, що можуть бути хвилястими, закрученими, зигзагоподібними тощо. Оскільки ці об’єкти не є ідеальними прямими, вони мають метричну розмірність, більшу за одиницю. Водночас вони не є площинами, тому мають розмірність, меншу за 2. Тобто вони заповнюють більше простору, ніж пряма, але менше, ніж площина (Рис. 1.3). Зважаючи на цю особливість, можна прийти до висновку, що метрична розмірність таких лінійних об’єктів може мати значення у діапазоні від 1 до 2 [266, 267].

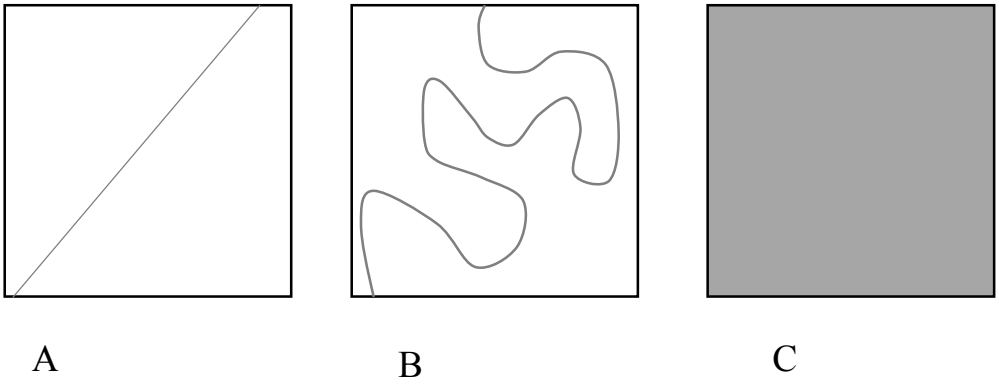


Рис. 1.3. Геометричні фігури, що мають різний ступінь заповнення простору, двовимірна топологія зображень. А – відрізок ідеальної прямої, що практично не заповнює собою двовимірний простір, В – іррегулярна крива, С – ідеальна площина, що заповнює весь доступний двовимірний простір.

Ідеальні площини (ідеально рівні поверхні), метрична розмірність яких дорівнює 2, також практично не зустрічаються в організмах людини та тварин. Набагато частіше поверхні є нерівними (хвилястими, шорсткими тощо) і заповнюють більше простору, ніж ідеальна площина, але менше, ніж заповнений куб (Рис. 1.4). За аналогією з іррегулярними кривими, можна дійти до висновку, що метрична розмірність таких іррегулярних поверхонь матиме значення від 2 до 3 [266].

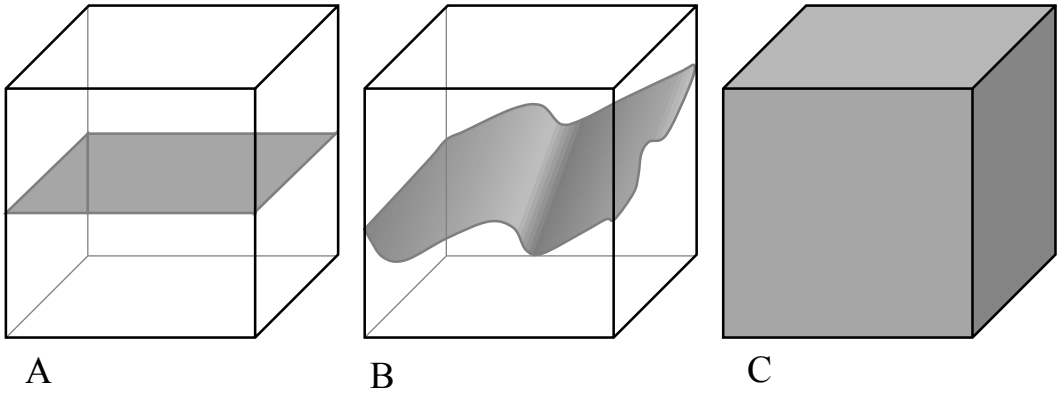


Рис. 1.4. Геометричні фігури, що мають різний ступінь заповнення простору, тривимірна топологія зображень. А – ідеальна площина (поверхня), В – іррегулярна поверхня, С – ідеальний заповнений куб, що заповнює весь доступний тривимірний простір.

Отже, *метрична просторова розмірність може бути не тільки цілим, але й дробовим числом*. Тому метричну розмірність також називають *фрактальною або дробовою* (від лат. *fractus* – подрібнений, зламаний, дробовий) [10-12, 260, 264-268]. Фрактальна розмірність дозволяє кількісно оцінити *ступінь заповнення простору* певним геометричним об'єктом та охарактеризувати *складність його просторової конфігурації*. Серед природних об'єктів, у тому числі серед анатомічних структур, крім неправильних кривих та поверхонь, також зустрічається багато об'єктів зі складною формою, що не може бути однозначно та вичерпно охарактеризована засобами Евклідової геометрії [268]. Це структури зі складною розгалуженою, деревоподібною, сітчастою, комірчастою структурою тощо. Тому *фрактальна розмірність* може стати корисним та інформативним показником, що може доповнити існуючі методи морфометрії та дозволить проводити комплексне оцінювання просторової конфігурації іррегулярних анатомічних структур, у тому числі структур головного мозку.

Фрактальна розмірність тісно пов'язана із поняттям «*фрактал*» та *фрактальною геометрією* [10-12, 264-267], тому далі детальніше розглянемо основні властивості фракталів та алгоритми визначення фрактальної розмірності.

1.4. Фрактальна геометрія та фрактали: історія, визначення, властивості

Фрактальна геометрія є відносно молодою галуззю математики, що в останні десятиліття знайшла своє застосування практично в усіх галузях природничих та технічних наук. Основоположником фрактальної геометрії та автором терміну «*фрактал*» є французький та американський математик Бенуа Мандельброт (*Benoît Mandelbrot*, 1924-2010). Основи фрактальної геометрії Б.Мандельброт описав у 1975 році у своїй роботі «Фрактальні об'єкти: форма, випадковість та розмірність» («*Les Objets fractals: forme, hasard et dimension*») [10]. У 1977 році ця доповнена і допрацьована робота вийшла під назвою «Фрактали: форма, випадковість та розмірність» («*Fractals: Form, Chance and Dimension*») [11], а у 1982 році вийшла

книга «Фрактальна геометрія природи» («*Fractal Geometry of Nature*») [12], що й дотепер залишається науковим бестселером.

У основі фрактальної геометрії лежить поняття *самоподібності* природи, а геометричні об'єкти (математичні множини), що є носіями цієї властивості, у широкому сенсі називають *фракталами* [10-12, 264-267].

Поняття «фрактал» є досить широким та має багато визначень, однак єдиного однозначного визначення цього терміну не існує. За визначенням Б.Мандельброта, «фракталом називається множина, розмірність Гаусдорфа-Безиковича[1] якого строго більше його топологічної розмірності» [12]. У іншому визначенні Б.Мандельброта «фракталом є структура, що складається із частин, що у певному сенсі подібні цілому» [269].

Отже, можна вважати, що фракталом є математична множина або об'єкт, для якого характерними є наступні характеристики [10-12, 264-269]:

- *самоподібність та самоповторюваність* (частина об'єкту частково або повністю, точно або приблизно повторює будову цього об'єкту в цілому);
- *масштабна інваріантність* (будова об'єкту на різних масштабах є подібною, збільшення масштабу не приводить до зміни складності просторової організації фракталу);
- *метрична розмірність* фракталу не збігається із *топологічною розмірністю*[2];
- фрактал є *геометрично іррегулярним* (неправильним), унаслідок чого не може бути адекватно описаним за допомогою методів традиційної геометрії;
- самоподібність фракталів при використанні різних шкал та масштабів описує термін *скейлінг*, що також розглядається як одна із властивостей фракталів [266].

---

[1] Розмірність Гаусдорфа-Безиковича – один із варіантів метричної (фрактальної) розмірності, див. підрозділ 1.6.

[2] За визначенням Б.Мандельброта метрична розмірність фракталів завжди має перевищувати їх топологічну розмірність, але за даними інших математиків є фрактали, метрична розмірність яких є меншою, ніж топологічна [266].

Як проявляються властивості фракталів у Евклідовій та фрактальній геометрії? Щоб з'ясувати це, розглянемо класичний приклад фрактального об'єкту – берегову лінію, яка є одним із перших описаних природних фракталів [12, 266, 270, 271].

У 1951 році англійський математик Льюіс Річардсон (*Lewis Fry Richardson*) під час дослідження зв'язку довжини спільного кордону та кількості конфліктів між сусідніми державами описав *парадокс берегової лінії*, що потім був названий ефектом Річардсона. Були надіслані запити до різних країн щодо довжини їх державних кордонів, проте дані, отримані з різних джерел, відрізнялись. Для того, щоб з'ясувати справжню довжину кордонів, Річардсон почав проводити вимірювання довжини кордонів та берегових ліній самостійно. Для вимірювання довжини берегової лінії використовувались лінійні відрізки фіксованої довжини, за допомогою яких покроково вимірювали довжину контуру на карті (подібно до того, як вимірюють відстані за допомогою землеміра). Довжина берегової лінії (L) визначалась за кількістю відрізків (N), помножених на їх довжину (G): $L=N\times G$. Л.Річардсон помітив, що при використанні відрізків різної довжини загальна довжина берегової лінії відрізнялась: чим меншими (коротшими) були відрізки, використані для вимірювання, тим більшою була загальна довжина берегової лінії. Спочатку, керуючись законами Евклідової геометрії, Річардсон припускав, що при використанні ще коротших відрізків довжина берегової лінії досягне певної фіксованої довжини і надалі при зменшенні міри перестане змінюватися, однак з'ясувалося, що коли довжина відрізку, використаного для вимірювання, наближується до нуля, довжина берегової лінії прямує до нескінченності. Враховуючи це, Річардсон на основі емпіричних даних припустив, що довжина контуру берегової лінії (L) та розмір міри (G) пов'язані між собою рівнянням $L(G) = MG^{1-D}$, де M – розрахункова константа, а D (*dimension*) – певна величина, що кількісно характеризує залежність розмірів міри і вимірюваного об'єкту та називається *розмірністю*. Ця величина варіювала від 1 до 2. Як ми можемо здогадатися, ця розмірність відповідала *метричній (фрактальній) розмірності* берегової лінії [266, 271].

Пізніше до цього питання взявся Б.Мандельброт, який у 1967 році опублікував роботу «*How Long Is the Coast of Britain? Statistical Self-Similarity and Fractional Dimension*» [270], у якій розглядаються математичні аспекти самоподібних кривих. У цій роботі Мандельброт проаналізував закономірності організації самоподібних математичних кривих (які за своєю суттю є лінійними штучними фракталами) та визначив, як визначається метрична розмірність таких кривих. Апроксимація довжини самоподібної лінії (L) відповідала G^{1-D}, де G – довжина відрізка, використаного для вимірювання довжини, а D – *метрична розмірність* (*розмірність Гаусдорфа*). Тобто розмірність математичних самоподібних кривих визначалась аналогічно алгоритму, використаному Річардсоном у своїй роботі. Таким чином, для того, щоб охарактеризувати особливості берегової лінії, методів та підходів Евклідової геометрії виявилося недостатньо і була залучена інша величина – метрична (фрактальна, фракційна) розмірність [12, 266, 270, 271].

Методи та підходи Евклідової геометрії можуть бути не повністю відповідними особливостям просторової організації багатьох інших природніх структур. За визначенням Б. Мандельброта «Хмари – це не сфери, гори – не конуси, берегові лінії – не кола, кора не гладка, а блискавка не рухається по прямій лінії» [10-12].

У природі та математиці існує безліч різних фракталів та геометричних об’єктів, що мають фрактальні властивості, проте ці об’єкти мають дуже різну просторову конфігурацію та розміри, а фрактальна розмірність фракталів може варіювати від 0 до 3. Крім лінійних (контурних) об’єктів, фрактальні властивості мають деревоподібні, сітчасті, комірчасті структури, геометричні фігури, що являють собою осередки неправильної форми, іррегулярні скупчення об’єктів (кластери) та багато інших об’єктів та явищ [10-12, 264-269]. Тобто фракталом у широкому сенсі ми можемо назвати будь-яку структуру, об’єкт або явище, що хоча б наближено відповідає основним характеристикам фракталів.

Усі фрактали можна розділити на *штучні (математичні)* та *природні*. Просторова конфігурація штучних фракталів є чітко регламентованою

математично, тобто структура математичного фракталу описана математичною формулою чи алгоритмом. Для просторової конфігурації природних фракталів у тій чи іншій мірі характерні ті ж властивості, що й для штучних, але їх просторова конфігурація не регламентована математичними формулами та алгоритмами [10-12, 264-269].

У основі алгоритму утворення *математичних фракталів* лежить *ітеративне* (повторне й однотипне) ускладнення будови, при цьому частини фракталу повторюють фрактал у цілому. В основі фракталу лежить певна геометрична фігура, що називається *ініціатором* або затравкою (Рис. 1.5, 1.5). Ця геометрична фігура може бути одновимірною (як пряма на Рис. 1.5), двовимірною (як квадрат на Рис. 1.6) або тривимірною. Форма геометричних фігур ініціатора може бути різною. Також є *генератор* – ускладнений варіант ініціатора, що його заміщує [10-12, 264-269].

Так, на Рис. 1.5 показаний класичний математичний *лінійний фрактал – крива Коха* [12, 265, 266, 273, 275, 276]. Його ініціатором є пряма. При перетворенні ініціатора на генератор відрізок прямої розділяється на три, середній відрізок видаляється та замінюється двома такими ж відрізками (утворюється виступ у формі рівностороннього трикутника). Така трансформація є першою ітерацією у конструюванні цього фракталу. На другій ітерації кожен із чотирьох відрізків генератора, що перед цим замістили ініціатора, стає ініціатором та заміщується генератором. Тобто замість кожного із чотирьох відрізків, що являють собою пряму, розміщується ламана лінія, яка у свою чергу також складається із чотирьох відрізків.

Фракталом, дуже подібним до кривої Коха, є *сніжинка Коха* (Рис.1.5), що відрізняється ініціатором, яким виступає не відрізок прямої, а рівносторонній трикутник, кожна зі сторін якого поводить себе як крива Коха [12, 265, 266, 270, 272, 273].

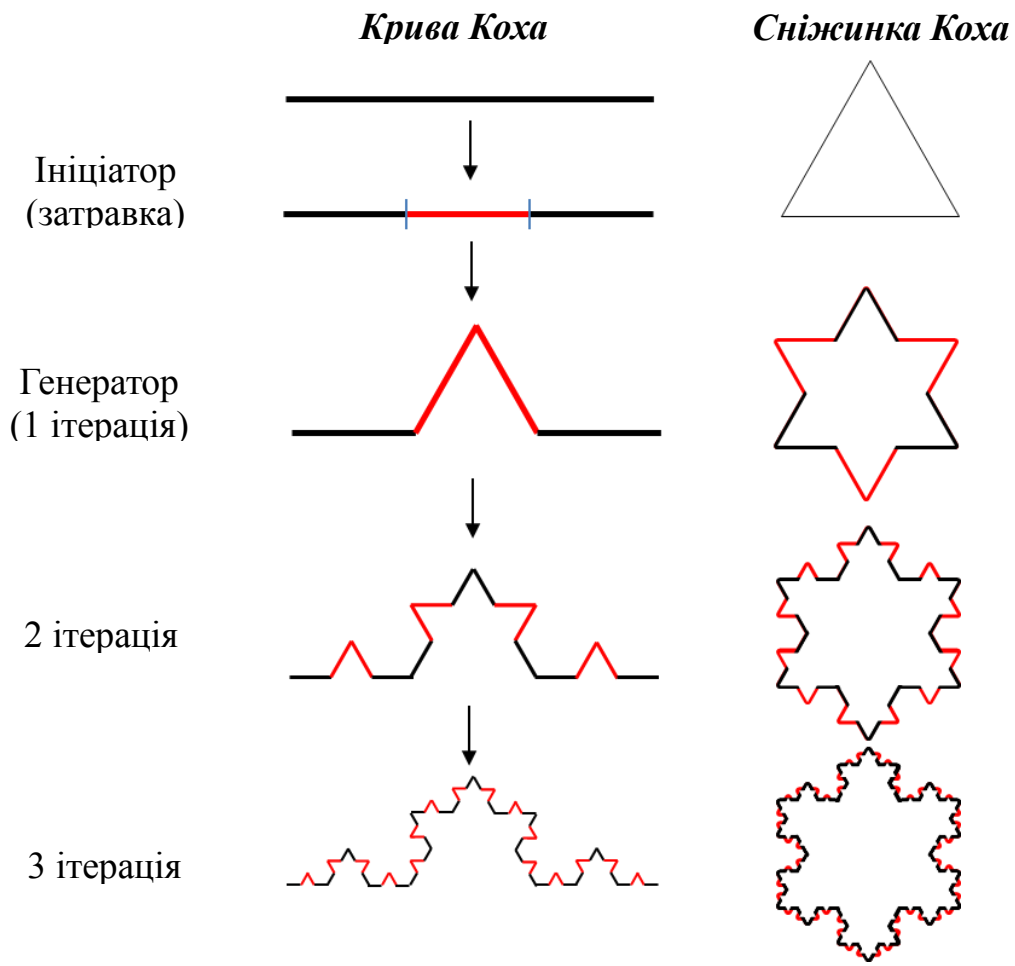


Рис. 1.5. Етапи утворення лінійних математичних фракталів – кривої Коха та сніжинки Коха.

На Рис. 1.6 зображено класичний *деревоподібний фрактал – дерево Піфагора*. У цьому випадку ініціатором виступає квадрат, а генератор складається із трьох квадратів, перший із яких відповідає за розмірами ініціатору, а площа двох інших удвічі менша, ніж площа першого (так звані «Піфагорові штани»). Таким чином, у результаті ітеративного ускладнення будови формується деревоподібна фрактальна структура [12, 265, 266, 274, 275].

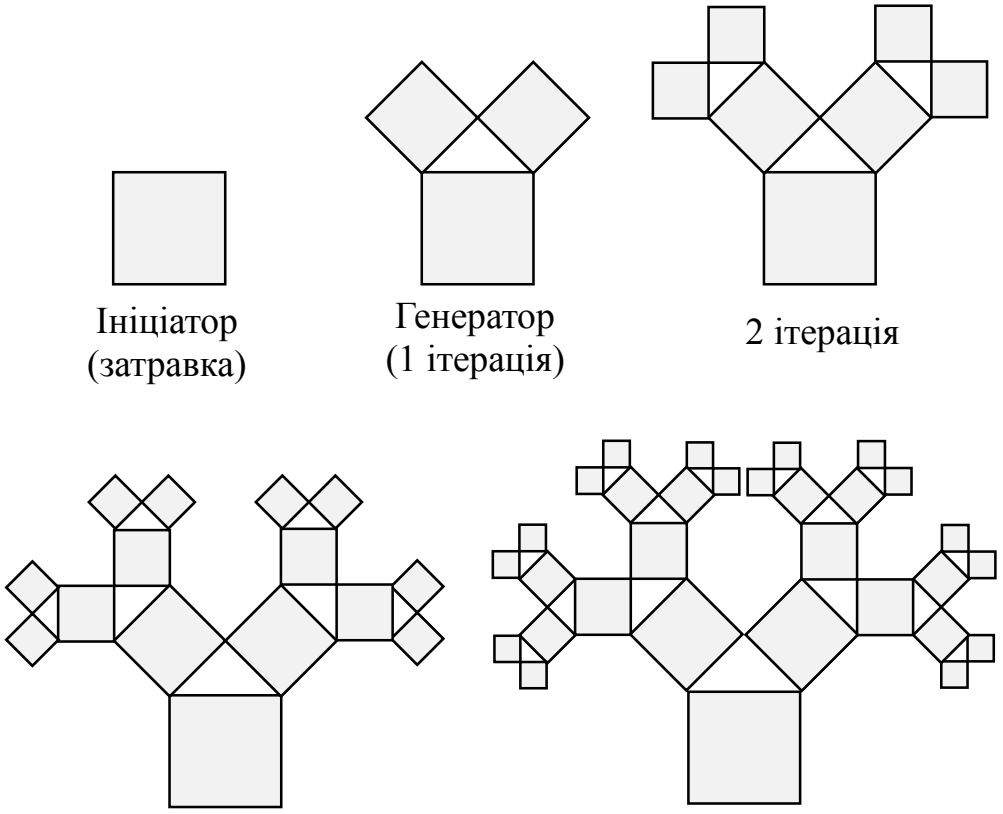


Рис. 1.6. Етапи утворення деревоподібного математичного фракталу – дерева Піфагора

Існує безліч математичних фракталів, серед яких, крім кривої та сніжинки Коха і дерева Піфагора, найбільш відомими є крива Леві, крива Пеано, множина Жюліа, множина Мандельброта, трикутник та килим Серпінського, губка Менгера, пил Кантора та багато інших [10-12, 265, 266].

Крім уже відомих нам природних фракталів – берегової лінії та дерев, природними фракталами у тому чи іншому сенсі є безліч природних структур та явищ. Найбільш чітко фрактальні властивості помітні у конфігурації річок, гірських хребтів, архіпелагів островів, блискавок, скупчень хмар. У організмі людини та тварин фрактальні властивості мають судинна мережа, система вивідних проток екзокринних залоз, бронхіальне дерево, дендритне дерево нейронів, деревоподібно розгалужена біла речовина мозочка, поверхня кори головного мозку та головний мозок у цілому. Фрактальні властивості також має мережа волокон у

тканинах, комірчаста структура респіраторного відділу легень та губчастої речовини кісток. Фрактальні властивості мають структури організму людини та тварин навіть на клітинному, субклітинному та молекулярному рівнях організації [7, 10-12, 276].

Ступінь та форма прояву самоподібності та самоповторюваності можуть бути різними. Для більшості математичних фракталів характерна «класична», або *«строга» самоподібність* (англ. *self-similarity*): частина структури повторює будову структури в цілому, при цьому не відбувається зміни пропорцій структури або патерну її організації. Проте існує інший варіант цієї властивості, характерний здебільшого для природніх фракталів – *самоафінність* (англ. *self-affinity*): частина структури нагадує структуру в цілому, проте можуть змінюватись пропорції цієї структури (за висотою та шириною), а подібність є приблизною, а не точною [277-279]. Фрактали, яким притаманна приблизна самоподібність (самоафінність), також називають *квазифракталами.*

Особливістю математичних фракталів є те, що кількість ітерацій у алгоритмі утворення фракталів є необмеженою і прямує до нескінченності. Через це математичні фрактали проявляють фрактальні властивості (самоподібність та самоповторюваність) на будь-якому масштабі (це характеризує їх масштабну інваріантність). Тобто *скейлінг* та *масштабна інваріантність* таких фракталів проявляються у повному обсязі [10-12, 265, 266, 270-272, 279]. Штучні фрактальні фігури, що мають обмежену кількість ітерацій, називають *передфракталами* [266].

На відміну від математичних фракталів, більшість *природних фракталів* мають обмежений діапазон масштабів, на яких вони проявляють фрактальні властивості [10-12, 266, 268, 270-272, 276]. Наприклад, будова дерева, як класичного природного фрактального об’єкту, є самоподібною та самоповторюваною – будова гілок нагадує дерево у цілому; великі гілки складаються із менших, що нагадують їх будову, а менші гілки, у свою чергу, складаються з іще менших гілок, які теж є подібними до них. Однак, на відміну від штучних фрактальних дерев, розгалуження дерева у природі не є нескінченним, що визначає межі діапазону масштабів, на яких проявляються фрактальні властивості.

Математичні та природні фрактали також можна підрозділити на *монофрактали* та *мультифратали*. Монофрактали мають однаковий принцип структурної організації на різних масштабах, тоді як мультифрактали можуть по-різному проявляти фрактальні властивості на різних масштабах, змінюючи патерн структурної організації [267, 280, 281].

Отже, фрактали у природі, біології, медицині та морфології зустрічаються набагато частіше, ніж це може здатися спочатку. Для того, щоб охарактеризувати просторову конфігурацію геометрично іррегулярних структур, у тому числі й фрактальних об'єктів, доцільно визначати їх фрактальну розмірність. У наступному розділі ми з'ясуємо, які є види фрактальної розмірності та як визначається фрактальна розмірність простих геометричних фігур, штучних фракталів та природних фрактальних об'єктів.

1.5. Алгоритми визначення фрактальної розмірності штучних і природніх фракталів

У математиці існує декілька видів фрактальних розмірностей, серед яких основними є *розмірність Гаусдорфа* (розмірність Гаусдорфа-Безиковича, *Hausdorff dimension*) та *розмірність Мінковського* (розмірність Мінковського-Буліганда, *Minkowski dimension, box counting dimension*). Визначення цих метричних (фрактальних) розмірностей ґрунтується на визначенні зв'язку між метричним розміром об'єкту та метричним розміром міри, використаної для вимірювання цієї фігури.

При дослідженні простих геометричних фігур та математичних фракталів, як правило, визначається *розмірність Гаусдорфа*, що є «строгою» або «справжньою» метричною (фрактальною) розмірністю цих фігур. У основі визначення розмірності Гаусдорфа лежить визначення кількості множин (геометричних фігур) певного розміру, які може вмістити у себе досліджувана фігура (або які можуть покрити цю фігуру) [1-12, 266, 282-285].

Спочатку з'ясуймо, як визначається *розмірність Гаусдорфа геометрично простих фігур*. На Рис. 1.7. зображені три геометрично прості ідеальні фігури –

відрізок прямої, квадрат і куб. Кожна із цих фігур має власні лінійні розміри: відрізок прямої має один лінійний розмір, квадрат – два, куб – три. Розмірність цих фігур дорівнює D, а фігури є D-вимірними. Нехай вихідне значення кожного із лінійних розмірів фігури дорівнює L. Далі зменшимо розмір фігури, для чого зменшимо кожен із лінійних розмірів у M разів (M – фактор масштабування), при цьому кожен із лінійних розмірів (*l*) дорівнюватиме *l*=L/M. Наприклад, при зменшенні лінійного розміру вдвічі *l*=L/2=1/2.

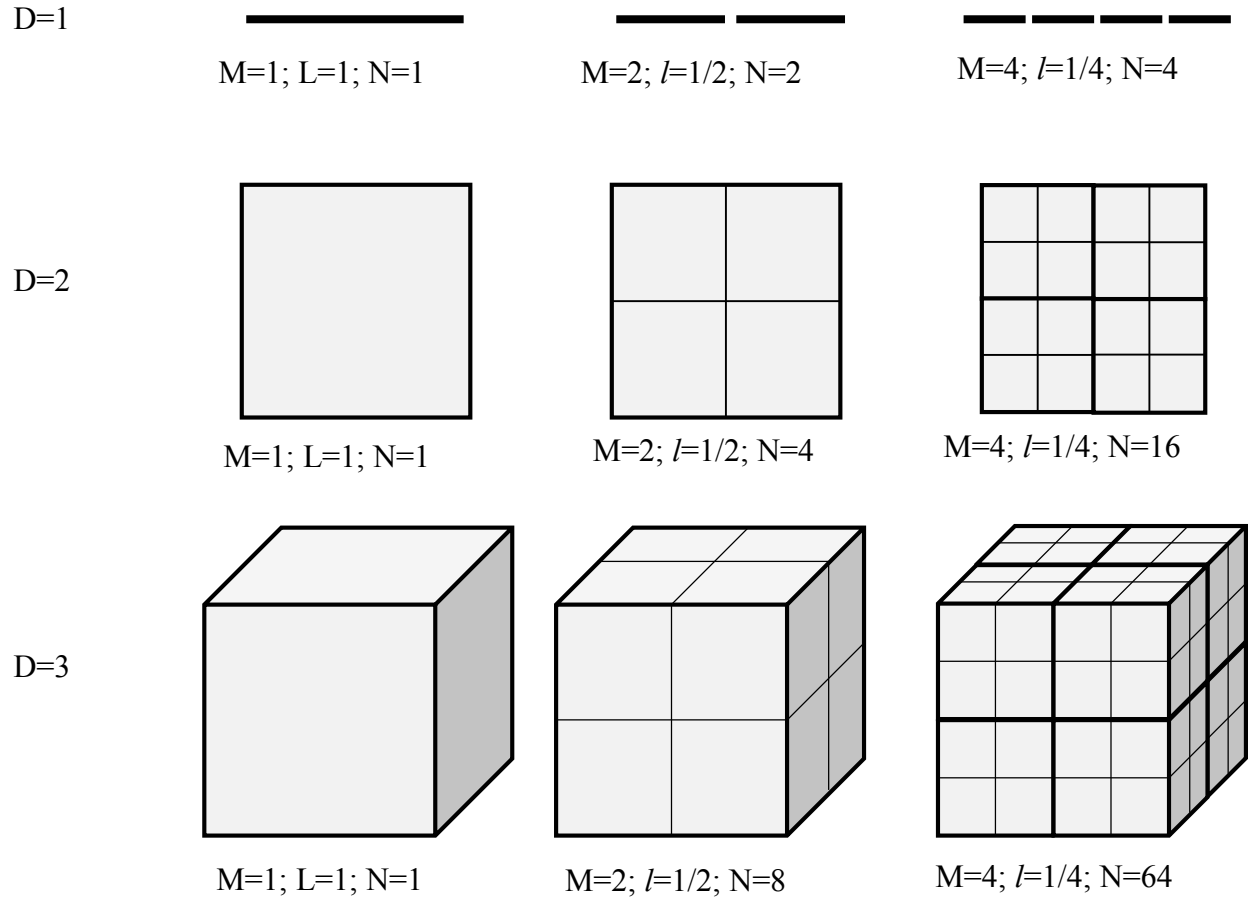


Рис. 1.7. Визначення розмірності Гаусдорфа ідеальних геометричних фігур, пояснення у тексті

Після такої зміни розмірів кожна із вихідних фігур буде вміщувати N зменшених копій вихідної фігури. При зменшенні кожного із існуючих лінійних розмірів удвоє вихідний відрізок прямої завжди вміщує два зменшених відрізка, вихідний квадрат вміщує чотири зменшені квадрати, а один куб – вісім зменшених

кубів. Знаючи, що розмірність (D) прямої дорівнює одиниці, квадрату – двом, а куба – трьом, отримаємо рівняння (1.7).

$$N = M^D \tag{1.7}$$

Звідси випливає, що розмірність (D) може бути визначена за формулою (1.8).

$$D = \frac{\ln(N)}{\ln(M)} \tag{1.8}$$

Враховуючи, що M=L/*l*, а відносне значення L (вихідне значення кожного із лінійних розмірів) ми приймаємо за одиницю, розмірність також може бути описана формулою (1.9).

$$D = \frac{\ln(N)}{\ln(1/l)} \tag{1.9}$$

Отже, розмірність відрізка прямої складає D = ln(2)/ln(2) = ln(4)/ln(4) = 1.

Розмірність квадрату складає D = ln(4)/ln(2) = ln(16)/ln(4) = 2.

Розмірність куба складає D = ln(8)/ln(2) = ln(64)/ln(4) = 3.

Оскільки розмірність Гаусдорфа цих фігур співпадає з їх топологічною розмірністю, можна зробити висновок, що ці фігури не є фракталами.

Як же буде визначатися *розмірність Гаусдорфа штучного фракталу*? Алгоритм визначення цієї розмірності для фракталів має той же принцип, що і для ідеальних фігур (Рис. 1.7), проте для визначення значень M і N враховується алгоритм формування фракталів на кожній ітерації (для монофракталів зміна на кожній ітерації є однаковою). У випадку фракталів фактор масштабування M визначає, у скільки разів зменшується розмір вихідної фігури – ініціатора при утворенні «дочірніх» фігур, що складають генератор, та кількість «дочірніх» фігур N, які утворюють генератор (Рис. 1.8). Для розрахунку фрактальної розмірності використовується формула (1.8).

Спочатку розглянемо *криву Коха*. На кожній ітерації ініціатор, яким виступає лінійний відрізок, замінюється *чотирма* лінійними відрізками. Отже, N = 4. При цьому кожен із чотирьох лінійних відрізків *утричі* коротший за ініціатор. Отже,

M = 3. Таким чином, фрактальна розмірність кривої Коха складає D = ln(4)/ln(3) ≈ 1,26 (Рис. 1.8) [12, 265, 266, 270, 272, 273].

При формуванні *дерева Піфагора* на кожній ітерації виникає два квадрати (отже, N = 2), кожна зі сторін якого менша за сторону материнського квадрата (ініціатора) у √2 разів (сума площ двох квадратів дорівнює площі материнського квадрата), тому M = √2. Із цього виходить, що розмірність Гаусдорфа дерева Піфагора дорівнює D = ln(2)/ln(√2) = 2 (Рис. 1.8) [12, 265, 266, 274, 275].

Отже, проаналізувавши трансформацію, що відбувається при ітеративному перетворенні ініціатора на генератор, ми можемо точно визначити фрактальну розмірність Гаусдорфа математичного фрактала.

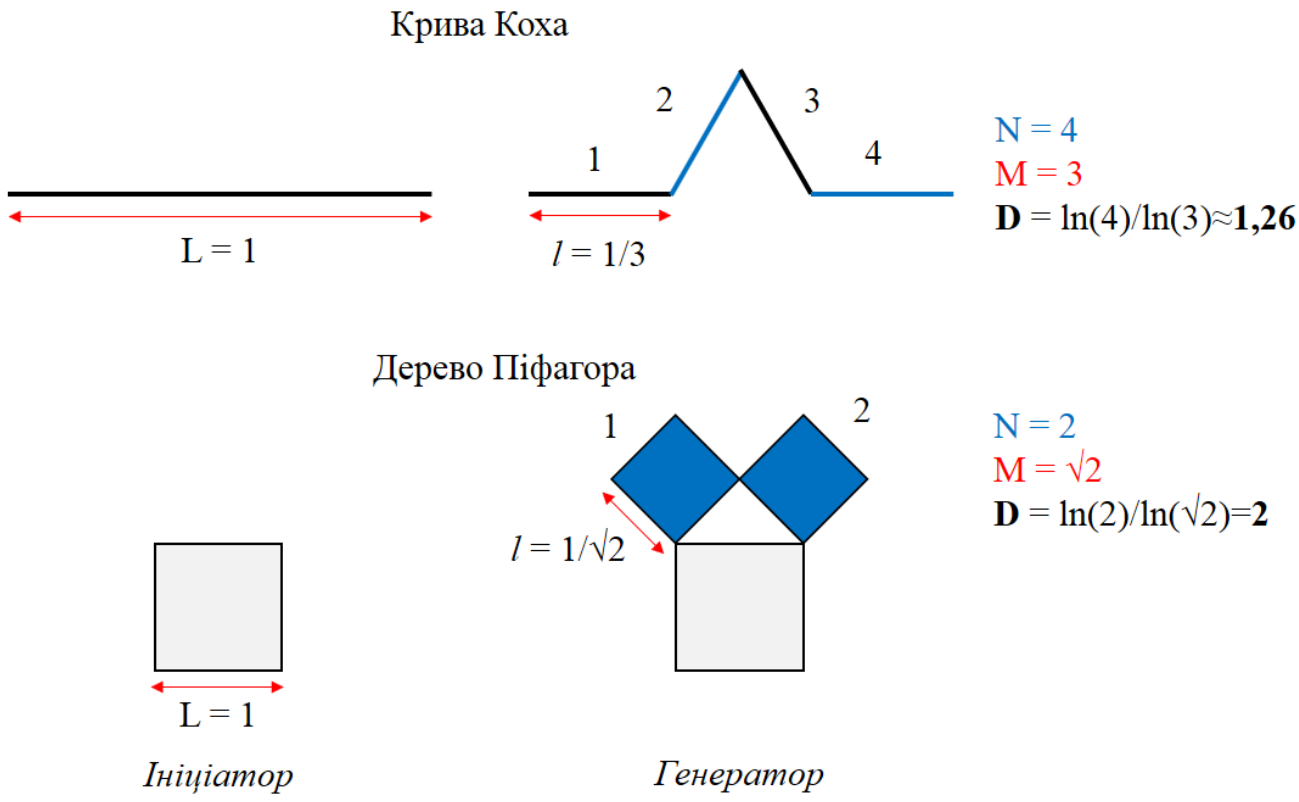


Рис. 1.8. Визначення розмірності Гаусдорфа відрізка кривої Коха та дерева Піфагора, пояснення у тексті

Проте чи можна визначити *розмірність Гаусдорфа для природніх фракталів*, алгоритм формування яких не є відомим? На визначенні розмірності Гаусдорфа ґрунтується класичний спосіб фрактального аналізу – спосіб Річардсона.

Спосіб Річардсона (caliper method, perimeter stepping method, ruler method, divider dimension, compass dimension, yard stick method) історично є одним із перших способів фрактального аналізу. Цей спосіб є аналогічним тому, як Л.Річардсон проводив вимірювання берегової лінії [268, 270, 271, 286].

Спосіб Річардсона виконують наступним чином: лінійний об’єкт (наприклад, зовнішній лінійний контур певної структури або лінійну структуру) покривають прямими – лінійними відрізками, що мають певну фіксовану довжину (l_1=1), та підраховують N_1 – кількість таких відрізків, що можуть бути повністю розміщені на цьому контурі (Рис. 1.9).

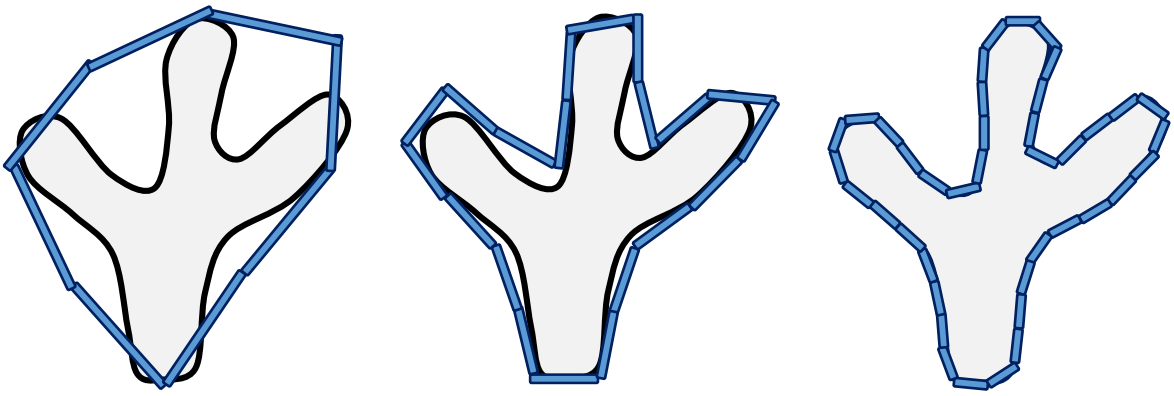


Рис.1.9. Алгоритм фрактального аналізу за допомогою способу Річардсона

Далі довжину відрізків зменшують удвічі та підраховують N_2 – кількість відрізків довжиною l_2=1/2, що можуть бути розміщені на цьому контурі. Далі цю процедуру повторюють кілька разів, ітеративно зменшуючи довжину відрізків удвічі (l_3=1/4, l_4=1/8 l_5=1/16 і так далі) та на кожному із етапів підраховують кількість відрізків із відповідною довжиною (відповідно N_3, N_4, N_5 і так далі). У якості фактору масштабування M у даному випадку виступає величина, зворотна довжині фрактальних відрізків (M = 1/*l*). [268, 270, 271, 286-288].

Оскільки природні фрактальні об’єкти не мають чіткого математичного алгоритму, через що на різних ітераціях можуть спостерігатись зміни співвідношення M і N, для розрахунку фрактальної розмірності використовується декілька етапів фрактального аналізу. Для визначення фрактальної розмірності

розраховують рівняння лінійної регресії (Рис. 1.10), де незалежною змінною *x* виступає ln(M) (що дорівнює ln(1/*l*)), залежною змінною *y* виступає ln(N). Фрактальна розмірність дорівнює коефіцієнту, що характеризує нахил лінії регресії відносно осі абсцис. Так, розрахувавши фрактальну розмірність, використовуючи у якості прикладу Рис. 1.9, було встановлено, що фрактальна розмірність (розмірність Гаусдорфа) дорівнює 1,161 (Рис. 1.10).

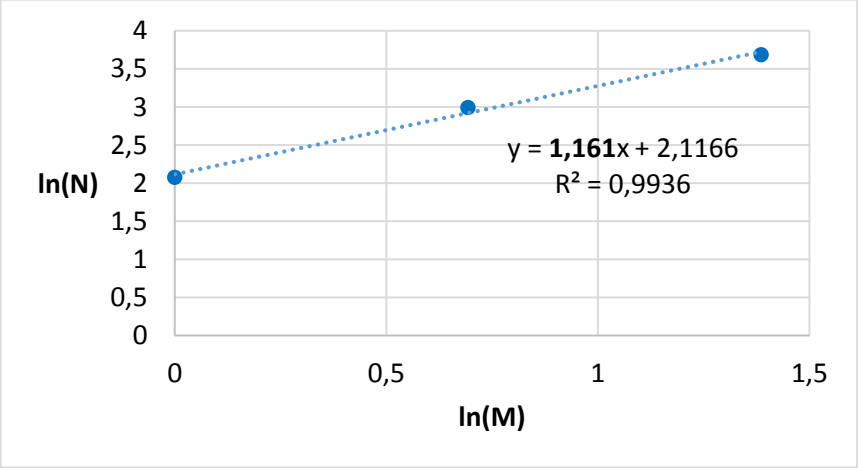


Рис. 1.10. Визначення фрактальної розмірності за допомогою способу Річардсона

Для способу Річардсона найчастіше використовують вимірювання за допомогою штангенциркуля (або циркуля, землеміра тощо – у залежності від галузі використання та особливостей досліджуваного об'єкта), що й обумовлює одну із назв цього способу (англ. «*calipers*» – штангенциркуль). Цей спосіб найчастіше використовується у геології та географії. У дослідженні [289] була розроблена оригінальна модифікація цього способу, адаптована для дослідження деревоподібних структур – дендритного дерева нейронів (у класичному варіанті спосіб caliper використовується лише для дослідження контурів). Для цього дослідники роздруковували скелетоновані зображення нейронів на папері, завчасно розділивши дендритне дерево на лінійні неперервні та нерозгалужені відрізки. Після цього за допомогою циркуля вимірювався кожен із лінійних відрізків, а фрактальна розмірність розраховувалась за сумарною довжиною усіх лінійних відрізків, що входять до складу розгалуженого дендритного дерева.

Спосіб Річардсона може бути використаним для фрактального аналізу контурів фігур. Іншим способом фрактального аналізу, що має на меті визначення розмірності Гаусдорфа *фігури в цілому* (включно з її внутрішнім вмістом), є *спосіб покриття* (*covering method*, аналіз метричної ємності, ємнісний аналіз), що передбачає накладення на зображення однакових геометричних фігур різного розміру (найчастіше – кругів або сфер) (Рис. 1.11). Підраховується мінімальна кількість таких фігур, що можуть повністю покрити досліджуваний об’єкт (N). Фактор масштабування M визначається за зміною розміру геометричних фігур, використаних для покриття (найчастіше – радіус круга або сфери) [12, 268, 286, 290]. Фрактальна розмірність розраховується за допомогою рівняння лінійної регресії – аналогічно до того, як визначається фрактальна розмірність за допомогою способу Річардсона (Рис. 1.10)

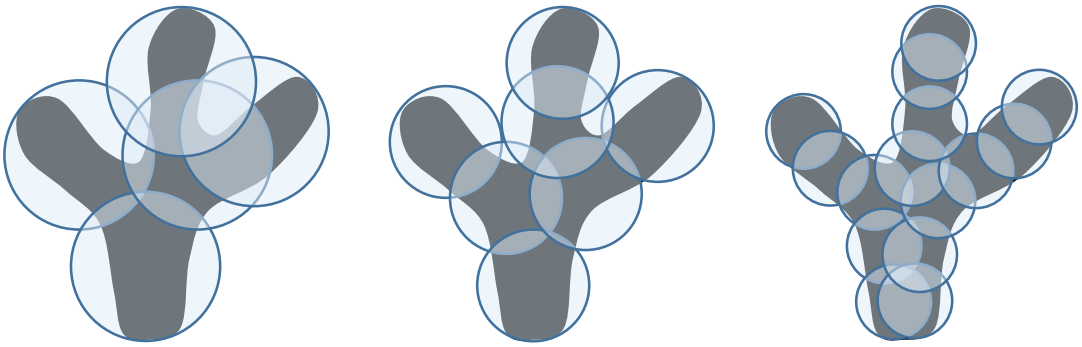


Рис. 1.11. Алгоритм фрактального аналізу за допомогою способу покриття

Отже, для визначення розмірності Гаусдорфа природних фракталів не обов’язково має розраховуватись алгоритм їх формування, а можуть бути використані описані вище способи фрактального аналізу. Проте ці способи є частково суб’єктивними, оскільки відрізки та кола можна накласти по-різному, що може впливати на точність отриманих результатів. Також ці способи у класичному варіанті є рутинними, оскільки підрахунок відрізків та накладених геометричних фігур проводиться вручну. З цих причин наразі визначення розмірності Гаусдорфа у медико-біологічних дослідженнях проводиться дуже рідко.

Зараз у більшості природничих (у тому числі – медико-біологічних) досліджень у якості альтернативи розмірності Гаусдорфа для природних фракталів визначається *розмірність Мінковського* (яку також називають «грубою» розмірністю, на противагу «точній» розмірності Гаусдорфа). Визначення розмірності Мінковського лежить в основі класичного *способу підрахунку квадратів* (*box counting method*), тому розмірність Мінковського також називають *box-counting dimension*, що характеризує алгоритм визначення цієї розмірності [12, 266, 268, 286, 289, 291].

Спосіб підрахунку квадратів (box counting method, grid method, спосіб заповнення комірок) можна назвати «золотим стандартом» серед способів фрактального аналізу через його простоту та універсальність [292]. Цей спосіб використовується у переважній більшості біологічних і медичних досліджень та має велику кількість модифікацій, адаптованих до різних типів зображень, комп'ютерних програм та алгоритмів підрахунку [289, 291-297].

Спосіб підрахунку квадратів може проводитись у двох варіантах. У двовимірному варіанті на зображення накладається фрактальна сітка, що ділить зображення на квадрати заданого розміру (Рис.1.12) [293-295]. Розмір обох сторін квадратів фрактальної сітки кількаразово зменшують удвічі та після кожної ітерації підраховують N – кількість «заповнених» квадратів, що містять фрагменти досліджуваного об'єкту (структури).

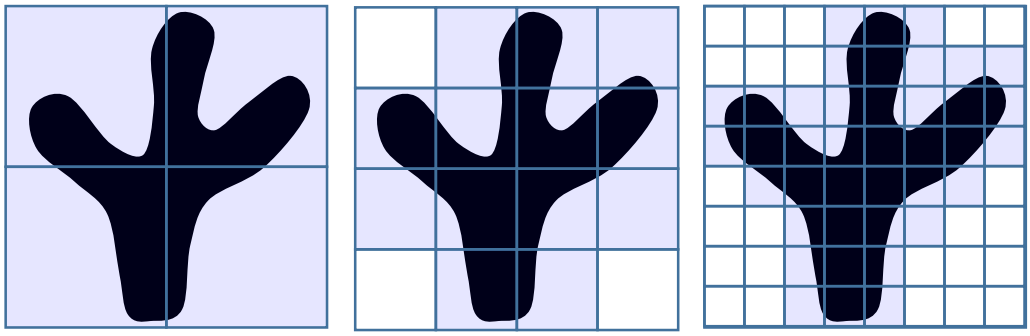


Рис.1.12. Алгоритм визначення розмірності Мінковського за допомогою способу підрахунку квадратів (box counting)

Для визначення фактору масштабування M використовується параметр *box size* (розмір квадрату фрактальної сітки), що на різних ітераціях може мати значення 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 і так далі. Фактор масштабування M є числом, зворотнім *box size*: M = 1/*box size*. Розмірність Мінковського визначається за допомогою рівняння лінійної регресії так само, як визначалась розмірність Гаусдорфа за допомогою способу Річардсона (Рис. 1.10).

Спосіб підрахунку квадратів у тривимірному варіанті передбачає поділ тривимірного зображення (реконструкції досліджуваної структури) не на двовимірні квадрати, а на тривимірні куби розміром *box size*. Підраховується кількість не квадратів, а кубів, у які потрапляють фрагменти досліджуваної геометричної фігури [295-297].

На способі підрахунку квадратів ґрунтується також визначення додаткового морфометричного фрактального показника – *індексу лакунарності*. Для цього замість підрахунку комірок фрактальної сітки, що вміщують досліджувану структуру, підраховується кількість «порожніх» комірок, що відповідають фону [297-301].

Крім класичного способу підрахунку квадратів, на визначенні розмірності Мінковського ґрунтується ще декілька методів фрактального аналізу, що в тій чи іншій мірі є модифікаціями способу підрахунку квадратів.

Grid intercept method є способом фрактального аналізу, близьким до способу box counting та у багатьох випадках розглядається як варіант цього способу, а деякі дослідники не визначають суттєвої різниці між цими двома способами. Для проведення фрактального аналізу покроково змінюють (зменшують) роздільну здатність та підраховують кількість квадратів, що захоплюють фрагменти досліджуваної структури [268, 286, 302-304]. Цей спосіб було розроблено для фрактального аналізу кореневої системи рослин [302-304], інколи цей спосіб використовується для морфологічного дослідження нейронів [268, 286].

Спосіб дилатації (спосіб дилатації пікселів, dilation method, pixel dilatation method) у більшості випадків передбачає дослідження окреслених або скелетонованих зображень, товщина ліній яких становить 1 піксель. Кожен піксель

лінійного контуру або лінійного скелету поетапно заміщується кругами (або пікселями) зростаючого розміру, унаслідок чого контур розширюється (Рис. 1.13). На кожній ітерації (для кожної ширини контуру) визначається площа, покрита контуром. На кожному етапі розраховується довжина контуру як відношення площі контуру до його ширини (діаметру круга або розміру пікселя). Для розрахунку фрактальної розмірності замість N використовується довжина контуру, а фактор масштабування M визначається на основі діаметру круга або розміру розширеного пікселя [268, 286, 305-309].

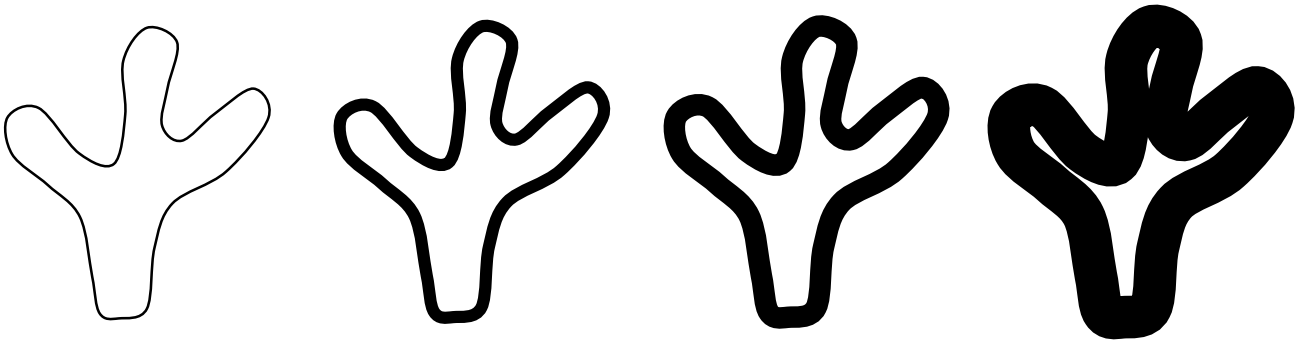


Рис.1.13. Алгоритм фрактального аналізу за допомогою способу дилатації (інтерпретація автора)

Grid intercept method [302] може також розглядатися як варіант способу дилатації пікселів, оскільки на кожній ітерації відбувається збільшення розмірів пікселів унаслідок зменшення роздільної здатності зображення.

Також близьким до цього способу є алгоритм фрактального аналізу скелетонованих зображень білої речовини мозочка на МР зображеннях, використаний у дослідженні Liu зі співавт. [310]. У цьому дослідженні ітеративно змінювали роздільну здатність зображень, проводили скелетонування зображень та на кожній із ітерацій підраховували кількість пікселів, на основі чого розраховували фрактальну розмірність. Автори віднесли власну модифікацію до способу підрахунку квадратів. Отже, до способу дилатації пікселів можуть бути віднесені досить різні способи фрактального аналізу, спільною рисою яких є збільшення розміру пікселя – або шляхом заміни кожного пікселя на круг або

піксель більшого розміру, або шляхом зміни роздільної здатності зображення, унаслідок чого зростає площа зображення, охоплена одним пікселем.

Крім способів фрактального аналізу, що дозволяють визначити фрактальні розмірності Гаусдорфа або Мінковського, існує ряд способів фрактального аналізу, для яких точно не вказується, який саме варіант фрактальної розмірності визначається за їх допомогою. Серед таких способів фрактального аналізу, що використовуються у морфології та нейронауках, можна виділити спосіб «маса-радіус» та спосіб кумулятивних перетинів.

Спосіб «маса-радіус» (mass fractal, mass radius method) передбачає накладання на зображення кіл із різним радіусом, після чого всередині кола визначається «маса» структури: площа або кількість пікселів, кількість фрагментів, молекул, кроків та інших кількісних характеристик, що відповідають досліджуваному об’єкту (Рис. 1.14). Для розрахунку фрактальної розмірності замість N використовується «маса» структури всередині кола (наприклад, площа), а для визначення фактору масштабування використовується радіус кола. Спосіб «маса-радіус» є придатним для фрактального аналізу розгалужених деревоподібних структур. При цьому центр кіл найчастіше розміщують або біля центру розгалуженої структури, або біля точки, що є початком галуження (основи розгалуженої структури) [268, 286].

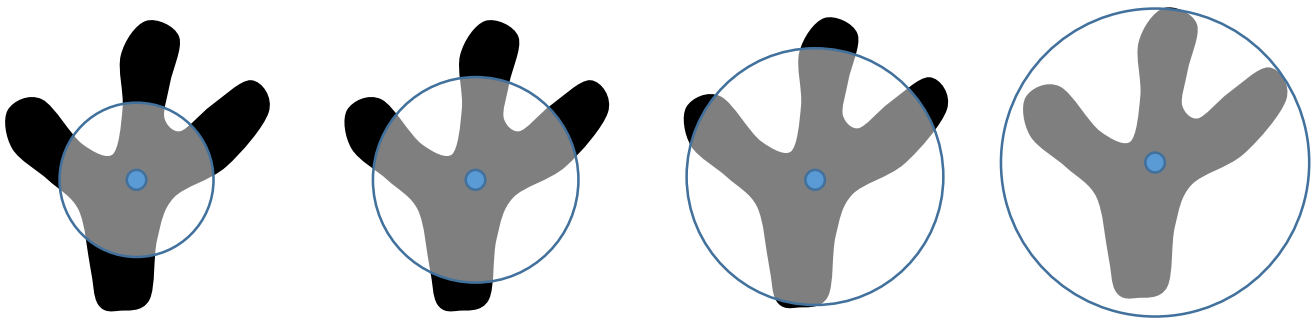


Рис.1.14. Алгоритм фрактального аналізу за допомогою способу «маса-радіус» (інтерпретація автора)

Спосіб кумулятивних перетинів (Cumulative intersection method) є близьким до способу «маса-радіус» і найчастіше застосовується для аналізу деревоподібних

розгалужених структур, наприклад, нейронів. На зображення також накладають кола різного радіусу (Рис. 1.14), однак замість визначення «маси» структури усередині кола підраховують кількість відростків розгалуженої структури, що перетинають межі кола (N) [268, 286]. На підрахунку кількості дендритів, що перетинають контури накладених кіл, також базується спосіб кількісного дослідження нейронів, що має назву *методу Шолла* (Sholl analysis) [311]. Модифікацією способу кумулятивних перетинів є спосіб *«Convex Hull»* («опукла оболонка») [312]. Цей спосіб здебільшого використовується для дослідження нейронів і передбачає використання окреслення дендритного дерева плавним або ламаним контуром, що відповідає найбільш периферійним закінченням дендритів. Після цього побудований контур рівномірно звужують на певну кількість пікселів і підраховують кількість гілок, що перетинають контур.

Для фрактального аналізу можуть бути використані двовимірні та тривимірні зображення. Фрактальна розмірність, як правило, не перевищує значення топологічної розмірності зображень: при проведенні фрактального аналізу двовимірних зображень фрактальна розмірність не перевищує 2 (у більшості випадків варіює від 1 до 2) [293-295], при аналізі тривимірних зображень фрактальна розмірність не перевищує 3 (як правило, варіює від 2 до 3) [295-297]. Більшість анатомічних структур є об'ємними (із фрактальною розмірністю більше 2), але досить часто на медичних зображеннях ці структури відображуються у двовимірній топології (анатомічні, гістологічні, томографічні зрізи тощо). Тому навіть якщо досліджувана фігура є об'ємною і має розмірність, більшу за 2, у двовимірній топології її фрактальна розмірність варіюватиме від 1 до 2. При проведенні дослідження у двовимірній топології ми проводимо оцінку не просторової конфігурації структури у цілому, *а просторової конфігурації проекції об'ємної структури (або її зрізу) на площину.*

Отже, визначення фрактальної (метричної) розмірності для простих геометричних фігур, штучних та природних фракталів проводиться по-різному. Для простих геометричних фігур та штучних фракталів можливе точне визначення розмірності Гаусдорфа, для чого беруться до уваги особливості геометрії цих фігур

та алгоритм формування штучних фракталів. Деякі способи фрактального аналізу дозволяють визначати розмірність Гаусдорфа, проте у біомедичних науках, як правило, визначається розмірність Мінковського. У наступному підрозділі ми розглянемо основні сфери використання фрактального аналізу у медико-біологічних дослідженнях, зокрема у нейроморфології та клінічних нейронауках.

1.6. Використання фрактального аналізу у медицині, нейроморфології та клінічних нейронауках

З часу публікації «Фрактальної геометрії природи» Б. Мандельброта у 1982 році [12] фрактальна концепція організації природних структур набуває все більшого поширення у різних галузях природничих наук. У багатьох напрямках теоретичної і практичної медицини та біології для морфометрії структур зі складною конфігурацією дедалі частіше використовуються різні методи фрактального аналізу [313, 314].

Фрактальний аналіз використовується для дослідження органів та різних анатомічних структур на різних рівнях організації – від макроанатомічного до молекулярного. Для фрактального аналізу використовуються різні типи медичних зображень. Може проводитись фрактальний аналіз електронних мікрофотографій [315], мікрофотографій гістологічних препаратів [268, 286, 289, 294, 295, 316, 317], макрофотографій анатомічних препаратів [318-321], у тому числі серійних анатомічних зрізів [322-325], томографічних зрізів, у тому числі отриманих за допомогою магнітно-резонансної томографії [14-19, 310, 326] або комп’ютерної томографії [327, 328], рентгенограм [329, 330], у тому числі мамографічних зображень [331-334], макрофотографій очного дна [301, 335] тощо.

Наразі в Україні фрактальний аналіз у біомедичних дослідженнях та біомедичній інженерії ще не набув широкого вжитку. Крім робіт дисертанта та наукового консультанта проф. Степаненка О.Ю. зі співавт. [318-324], у доступній літературі вдалося знайти тільки декілька робіт українських вчених, де фрактальний аналіз був використаний у якості морфометричного методу [316, 317, 326, 332, 333]. Зокрема, вченими з Інституту проблем кріобіології і кріомедицини

НАН України був проведений фрактальний аналіз гістологічних препаратів головного мозку щурів після холодових впливів [316]; фрактальний аналіз гістологічних препаратів м'язової тканини свиней був проведений у дослідженні вчених з Миколаївського національного аграрного університету [317]. Також фрактальний аналіз був використаний фахівцями з біомедичної інженерії. Зокрема, вчені з НТУ «КПІ ім. І. Сікорського» використали фрактальний аналіз для дослідження пухлин мозку на МР зображеннях [326]; у ряді робіт проф. Поворознюка А.І. зі співавт. (НТУ «ХПІ») фрактальний аналіз використовувався для дослідження медичних зображень, зокрема, мамограм [332, 333].

Основними сферами застосування фрактального аналізу в світі є дослідження різноманітних структур з геометрично складною конфігурацією – губчастих, кластерних, сітчастих або деревоподібно розгалужених структур, лінійних контурів і поверхонь анатомічних утворень та патологічних осередків. До *губчастих (комірчастих) структур*, що найчастіше досліджуються за допомогою фрактального аналізу, належить губчаста речовина кісток; у цьому випадку фрактальна розмірність дозволяє оцінити щільність розташування кісткових трабекул [328-330]. До *кластерних структур* можна віднести ядерний хроматин; фрактальна розмірність дозволяє оцінити особливості розподілу хроматину у просторі [315]. Кластерний характер також має текстура багатьох медичних зображень, зокрема мамограм, а проведення фрактального аналізу дозволяє охарактеризувати текстуру тканини, наявність та розподіл патологічних осередків [334]. Крім характеризування текстури, також проводиться фрактальний аналіз *контурів* патологічних осередків на мамограмах [331], контурів рубця після інфаркту міокарда [308], атеросклеротичних бляшок [336], пухлин головного мозку [337]. Серед *сітчастих і деревоподібних структур* досліджують судинну мережу різних органів, зокрема головного мозку [319-321], сітківки [301, 335] та пухлин [338]. Крім судинного русла, фрактальний аналіз застосовувався для дослідження іншої деревоподібної структури – бронхіального дерева [339], а патерн розгалуження бронхів та морфогенезу легень розглядається як фрактальний [340].

Класичними фрактальними деревоподібними структурами нервової системи є *дендритне дерево нейронів та розгалужені відростки гліальних клітин*. Нейрони мають іррегулярну деревоподібно розгалужену структуру, що обумовлює їх фрактальні властивості, тому фрактальний аналіз є одним із найбільш прийнятних морфометричних методів для вивчення складності організації нейронів та гліальних клітин [13, 268, 280, 286-289, 294, 295, 305-307]. Фрактальний аналіз дозволяє комплексно оцінити ступінь розгалуженості дендритного дерева, що відображує функціональні особливості нервових клітин. За допомогою фрактального аналізу досліджувались різні типи нейронів, у тому числі клітини Пуркіньє [307], пірамідні клітини [306], нейрони спинного мозку [341], нервові клітини сітківки [268, 286]. Фрактальний аналіз використовувався для класифікації нервових клітин сітківки за ступенем розгалуженості їх дендритного дерева та функціональними характеристиками [268, 286]. На основі досліджень фрактальної геометрії нейронів запропоновано фрактальні моделі патернів арборизації дендритного дерева нервових клітин Пуркіньє [342]. Фрактальний аналіз використовувався для аналізу астроглії [343, 344], за допомогою чого виявлені морфологічні зміни астроцитів при інсульті та деменції [343], виявлені значущі відмінності фрактальної розмірності різних типів астроцитів – протоплазматичних та волокнистих [344]. Фрактальний аналіз дозволив кількісно охарактеризувати зміни конфігурації клітин мікроглії за ступенем активації при запаленні та травматичному ураженні нервової тканини [295, 345, 346].

Для дослідження нейронів та глії найчастіше використовується спосіб підрахунку квадратів [268, 286, 289, 294], рідше застосовуються спосіб Річардсона у різних модифікаціях [268, 286, 289] та варіанти способу кумулятивних перетинів [268, 286, 311]. При проведенні фрактального аналізу використовуються бінарні маски, що відповідають силуетам нейронів в цілому, також використовується окреслення контуру та скелетонування зображень, що дозволяє редукувати товщину гілок дендритного дерева [268, 286]. *Скелетонування зображень* являє собою еродування цифрового зображення, що залишає лише лінійний «цифровий скелет» усередині вихідного силуету. Скелетонування використовувалось як спосіб

попередньої обробки зображень перед фрактальним аналізом нейронів [268, 286, 341] та у якості самостійного нефрактального метода дослідження для кількісного аналізу розгалуженості відростків нейронів [347, 348] та гліальних клітин [349].

Структури головного мозку проявляють *фрактальні властивості* не тільки на мікроскопічному, але й *на макроскопічному рівні організації*, що підтверджує фрактальні закономірності геометрії головного мозку [350]. На анатомічному рівні організації як фрактал розглядається кора головного мозку [351] та мозок в цілому [352]. Як правило, на цьому рівні організації у якості матеріалу дослідження використовуються дані нейровізуалізації: найчастіше – МР зображення, рідше – комп'ютерні томограми [14, 353].

Наразі більшість досліджень, що застосовували фрактальний аналіз структур головного мозку на анатомічному рівні, у якості об'єкта дослідження використовували *півкулі великого мозку*. Перед власне фрактальним аналізом проводиться попередня обробка зображень, що включає їх сегментацію – виділення бінарної маски, що відповідає досліджуваній структурі. Сегментація може проводитись для двовимірних зображень або тривимірних реконструкцій. При проведенні сегментації можуть виділятись різні структури та компоненти тканини головного мозку: тканина мозку в цілому [354], кора головного мозку в цілому (cortical ribbon) [354-362] та біла речовина в цілому [358-366]. Також може визначатись фрактальна розмірність поверхонь – піальної поверхні кори [354, 355, 362, 367-369], у тому числі її скелетонованих зображень [367] та зовнішньої поверхні білої речовини (що є одночасно внутрішньою поверхнею кори – gray-white matter interface) [356, 363-365]. Крім цього, інколи перед фрактальним аналізом проводиться скелетонування бінарних масок білої речовини [363-365]. Більшість робіт включали тривимірні варіанти фрактального аналізу, що потребують побудови тривимірних реконструкцій [354, 356-368], двовимірні варіанти фрактального аналізу були використані лише у декількох роботах [355, 369].

За допомогою фрактального аналізу було встановлене ускладнення конфігурації поверхні головного мозку у новонароджених [370], при цьому в

дитячому віці при збільшенні об’єму головного мозку відзначалось деяке зменшення фрактальної розмірності поверхні кори [369]. Фрактальний аналіз виявив значущі зміни при мальформаціях кори півкуль великого мозку [371]. Також були виявлені значущі зміни фрактальної розмірності кори у дорослих, що були народжені передчасно [372]. Цікавою знахідкою є дані Im K. зі співавт. [368], що встановили позитивний кореляційний зв’язок між значеннями фрактальної розмірності поверхні кори та коефіцієнтом інтелекту (IQ).

Ряд робіт був присвячений дослідженню півкуль великого мозку *при нормальному старінні*: здебільшого було описане зниження фрактальної розмірності кори, її поверхні та білої речовини з віком [15, 16, 354, 363, 364, 369, 373]. Також були виявлені зміни *при патологічному старінні*, обумовленому нейродегенерацією [15-19]. Зокрема, фрактальні розмірності структур головного мозку (здебільшого кори) зменшувались при хворобі Альцгеймера [355, 356, 376] та зниженні когнітивних здібностей [358, 359, 374-376], у тому числі у поєднанні з лейкоареозом та хворобою малих судин [358, 359]; фрактальна розмірність кори була описана як біомаркер, що передбачає перехід зниження когнітивних здібностей у деменцію [358]. Також були встановлені значущі зміни фрактальних розмірностей півкуль великого мозку при розсіяному склерозі [357, 366, 377, 378] та хворобі Паркінсона [379].

Зміни фрактальної розмірності кори півкуль великого мозку (як зменшення, так і збільшення) також були виявлені при деяких *психічних захворюваннях* [380], у тому числі шизофренії [381, 382], у пацієнтів зі слуховими галюцинаціями [383], при біполярних розладах [384, 385], розладах, пов’язаних зі споживанням їжі (нервовій анорексії та булімії) [386, 387] та розладах аутистичного спектру [388].

Фрактальний аналіз також виявився інформативним при нозологіях, пов’язаних з безпосереднім ураженням тканини головного мозку. Були виявлені зміни при травматичному ушкодженні головного мозку [389], транзиторних ішемічних атаках [390] та ішемічних інфарктах головного мозку [391-393]. При цьому фрактальний аналіз використовувався як для характеризування безпосередньо форми і текстури осередку ураження [391-393], так і для

характеризування перебудови структур головного мозку у відновному періоді після перенесеного інсульту [394-396]. Також фрактальний аналіз був застосований для характеризування форми осередків крововиливів; встановлено, що особливості конфігурації крововиливів дозволяли визначити прогресування (наростання) крововиливу, корелювали з прогнозом та рівнем виживання після геморагічних інсультів [397, 398].

Дослідження структур мозочка за допомогою фрактального аналізу є менш численними порівняно з дослідженнями півкуль великого мозку [310, 399-406]. Подібно до досліджень великого мозку, при дослідженні мозочка визначались фрактальні розмірності поверхні кори мозочка [399, 400], кори мозочка в цілому [404-406], білої речовини в цілому [401-405] та скелетонованих зображень білої речовини мозочка [310]. Були визначені зміни фрактальних розмірностей кори та/або білої речовини мозочка при мальформації Кіарі I типу [401-403], спіноцеребелярній атаксії II типу [404], множинній системній атрофії мозочкового типу [405] та розладах аутистичного спектру [406]. За допомогою фрактального аналізу поверхні мозочка були охарактеризовані періоди приросту та стабільності значень фрактальної розмірності протягом внутрішньоутробного періоду онтогенезу [399], проте робіт, що стосуються характеризування нормального старіння мозочка за допомогою фрактального аналізу, у доступній літературі знайти не вдалося.

Більшість досліджень, що включали фрактальний аналіз структур мозочка, були проведені на МР зображеннях, роздільна здатність та деталізація яких є досить обмеженою, що обумовлює складнощі у сегментації МР зображень мозочка.

Пілотними (і поки що єдиними) роботами, що включали проведення фрактального аналізу структур мозочка (його білої речовини – «дерева життя») на анатомічних препаратах, є роботи дисертанта та наукового консультанта даної дисертаційної роботи проф. Степаненка О.Ю. [322-325]. Зокрема, у дослідженні, що увійшло до кандидатської дисертації докторанта («Будова та індивідуальна анатомічна мінливість півкуль мозочка людини», 2017 р.), був проведений фрактальний аналіз білої речовини *півкуль мозочка* та їх часточок на серійних

парасагітальних зрізах [324]. У дослідженні Степаненка О.Ю. встановлено, що фрактальна розмірність білої речовини мозочка значуще знижується з віком у різних філогенетичних зонах [325]. Проте спосіб підрахунку квадратів при його застосуванні для аналізу макрофотографій анатомічних зрізів є рутинним (оскільки підрахунок проводиться вручну), що обумовлює актуальність пошуку більш зручних і менш трудомістких способів фрактального аналізу.

1.7. Проблемні питання та перспективи подальших досліджень (висновки Розділу 1)

Протягом останніх десятиліть фрактальна геометрія стала потужним доповненням класичної Евклідової геометрії й увійшла до методологічного арсеналу багатьох природничих наук. Вивчення іррегулярності, самоподібності та масштабної інваріантності природних структур дозволило вченим по-новому поглянути на звичні об’єкти та явища і відкрило нові перспективні шляхи розвитку багатьох наукових галузей, у тому числі нейроморфології та клінічної нейроанатомії.

Проте, не зважаючи на значну кількість досліджень структур нервової системи із використанням фрактальних методів аналізу, виявилися деякі *проблемні питання застосування фрактального аналізу та фрактальної геометрії у морфології та клінічних нейронауках*.

1. Для фрактального аналізу у нейроморфології та медицині в цілому найчастіше використовується спосіб підрахунку квадратів через його простоту та універсальність. Проте існує потреба у *розробці нових та вдосконаленні існуючих методів фрактального аналізу*, зокрема:

1.1. Є потреба у розробці *способів визначення розмірності Гаусдорфа* для природних фрактальних структур. Наразі визначення розмірності Гаусдорфа проводиться здебільшого для штучних фракталів, тоді як існуючі способи фрактального аналізу, що ґрунтуються на визначенні цієї розмірності (спосіб Річардсона та спосіб покриття) є досить суб’єктивними та рутинними.

1.2. Актуальною є розробка простих та інформативних способів фрактального аналізу, що могли б бути застосовані для дослідження *макрофотографій анатомічних препаратів* та інших медичних зображень, сегментація яких є утрудненою, оскільки використання класичного способу підрахунку квадратів у цих випадках викликає складнощі через трудомісткість, пов'язану з ручним підрахунком.

1.3. Існує потреба у розробці алгоритмів фрактального аналізу, *адаптованих для дослідження структур головного мозку* з урахуванням особливостей їх анатомії та мети дослідження (характеризування структурної складності, вікових змін тощо).

1.4. Більшість способів фрактального аналізу, що наразі застосовуються у нейроморфологічних дослідженнях, є тривимірними, що потребують побудови тривимірних реконструкцій та використання спеціального програмного забезпечення для фрактального аналізу. Це гальмує широке впровадження цих методів у клінічну практику, оскільки інколи побудова тривимірних реконструкцій є ускладненою або неможливою (через низьку якість МР зображень, завелику відстань між томографічними зрізами, брак програмного забезпечення тощо). З іншого боку, оцінка двовимірних МР зображень головного мозку є щоденною практикою у клінічній медицині. Тому *розробка простих у застосуванні двовимірних способів фрактального аналізу*, які мали б інформативність та точність, співставну з тривимірними аналогами, є надзвичайно актуальною.

2. Більшість нейроморфологічних робіт із використанням фрактального аналізу є пошуковими і несистематизованими. Багато досліджень проведені на невеликій кількості об'єктів і дублюють одне одного. Це обумовлює актуальність проведення *систематичного дослідження закономірностей мінливості фрактальних розмірностей структур головного мозку*, зокрема:

2.1. Необхідне встановлення *нормативних параметрів значень фрактальних розмірностей* структур головного мозку, особливо з *урахуванням динаміки вікових змін*.

2.2. У більшості робіт, що включають проведення фрактального аналізу, дослідники найчастіше обмежуються визначенням лише фрактальної розмірності без паралельного використання методів Евклідової геометрії та вивчення анатомічних особливостей досліджуваних структур, що обумовлюють мінливість значень фрактальних розмірностей. Тому актуальним є *вивчення анатомічних передумов* мінливості значень фрактальних розмірностей структур головного мозку та їх *анатомічно обумовлених кореляцій* із нефрактальними морфометричними параметрами.

3. Не зважаючи на фрактальну організацію *мозочка*, ця частина головного мозку дуже рідко була об'єктом фрактального аналізу, а проведені дослідження були методологічно подібними одне до одного. Актуальним є проведення наступних досліджень:

3.1. Існує потреба в розробці алгоритмів *виявлення та сегментації компонентів тканини мозочка* на МР зображеннях.

3.2. Не зважаючи на численні роботи, що стосуються вивчення старіння півкуль великого мозку за допомогою фрактального аналізу, *дослідження старіння мозочка* за допомогою фрактального аналізу не проводились, що обумовлює актуальність вивчення вікової динаміки фрактальних розмірностей мозочка.

Враховуючи проблемні питання застосування методів і підходів фрактальної геометрії у сучасних морфології та клінічних нейронауках, були визначені мета і завдання даного дисертаційного дослідження.

Матеріали, викладені у Розділі 1, опубліковані у наступних роботах: [446, 458, 466-469].

РОЗДІЛ 2.
МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження. Загальна характеристика матеріалу дослідження

Переважна більшість морфологічних досліджень, що лягли в основу даного дисертаційного дослідження, проводились на двох основних вибірках та, відповідно, двох типах морфологічного матеріалу: секційному (трупному) матеріалі та МР зображеннях головного мозку.

До першої вибірки увійшли 100 мозочків трупів людей, що померли від причин, не пов'язаних із патологією нервової системи та не мали ознак ураження структур головного мозку, виявлених під час розтину. Вибірка включала 50 чоловіків та 50 жінок, вік варіював від 20 до 95 років (чоловіки – 20-88 років, жінки – 22-95 років). Середній вік суб'єктів усієї вибірки становив 59,23±1,96 років (M±m)[1], чоловіків – 51,74±2,67 років, жінок – 66,72±2,46 років. Розподіл суб'єктів першої досліджуваної вибірки за віком наведений на Рис. 2.1. та у Таблиці 2.1. Для розподілу суб'єктів за віковими періодами (Табл. 2.1. та Табл. 2.2.) була використана вікова класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я.

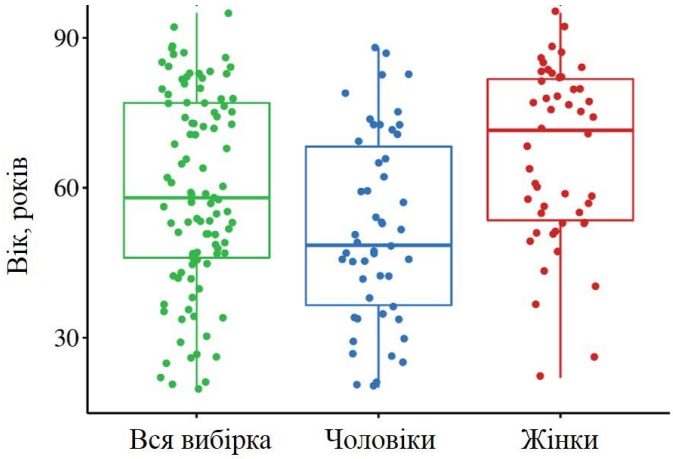


Рис. 2.1. Розподіл за віком суб'єктів першої досліджуваної вибірки (секційний матеріал)

[1] Тут і далі

Таблиця 2.1.

Розподіл суб'єктів першої досліджуваної вибірки (секційний матеріал) за віковими періодами і статтю

Віковий період	Чоловіки	Жінки	Сума
Юнацький вік (20-24 років)	3	1	**4**
Молодий вік (25-44 років)	14	4	**18**
Середній вік (45-59 років)	17	15	**32**
Похилий вік (60-74 років)	10	7	**17**
Старечий вік (75-89 років)	6	21	**27**
Довгожителі (більше 90 років)	0	2	**2**
Сума	**50**	**50**	**100**

До другої вибірки увійшли МР зображення головного мозку 100 осіб, яким була проведена МРТ головного мозку з діагностичною метою та за результатами якої не будо виявлено патології структур головного мозку. З огляду на це, анатомія головного мозку цих осіб вважалась відносно нормальною, а особи, включені у дослідження – умовно здоровими. Вибірка включала 44 чоловіка та 56 жінок, вік варіював від 18 до 86 років (чоловіки – 18-86 років, жінки – 18-72 роки). Середній вік суб'єктів усієї вибірки становив 41,72±1,58 років, чоловіків – 41,43±2,53 років, жінок – 41,95±2,02 років. Віковий розподіл суб'єктів другої досліджуваної вибірки наведений на Рис. 2.2 та у Таблиці 2.2.

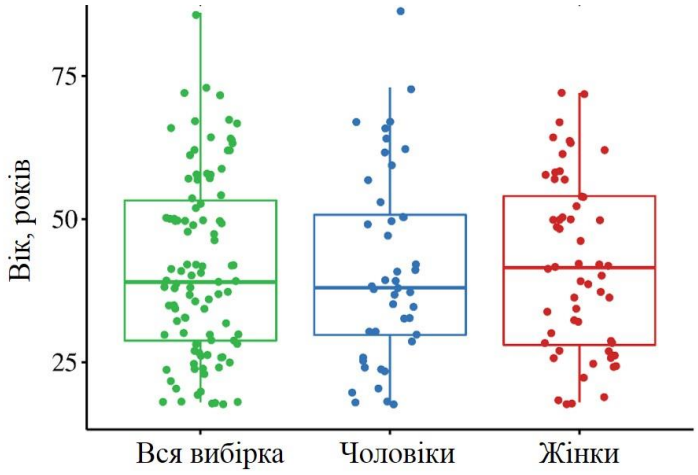


Рис. 2.2. Розподіл за віком суб'єктів другої досліджуваної вибірки (МР зображення головного мозку)

Таблиця 2.2.

Розподіл суб'єктів другої досліджуваної вибірки (МР зображення головного мозку) за віковими періодами і статтю

Віковий період	Чоловіки	Жінки	Сума
Юнацький вік (18-24 років)	8	7	**15**
Молодий вік (25-44 років)	20	25	**45**
Середній вік (45-59 років)	8	16	**24**
Похилий вік (60-74 років)	7	8	**15**
Старечий вік (75-89 років)	1	0	**1**
Довгожителі (більше 90 років)	0	0	**0**
Сума	**44**	**56**	**100**

При дослідженні секційного матеріалу об'єктом дослідження був мозочок, при дослідженні МР зображень – мозочок та півкулі великого мозку. Алгоритм дослідження цих вибірок наведено на Рис. 2.3.

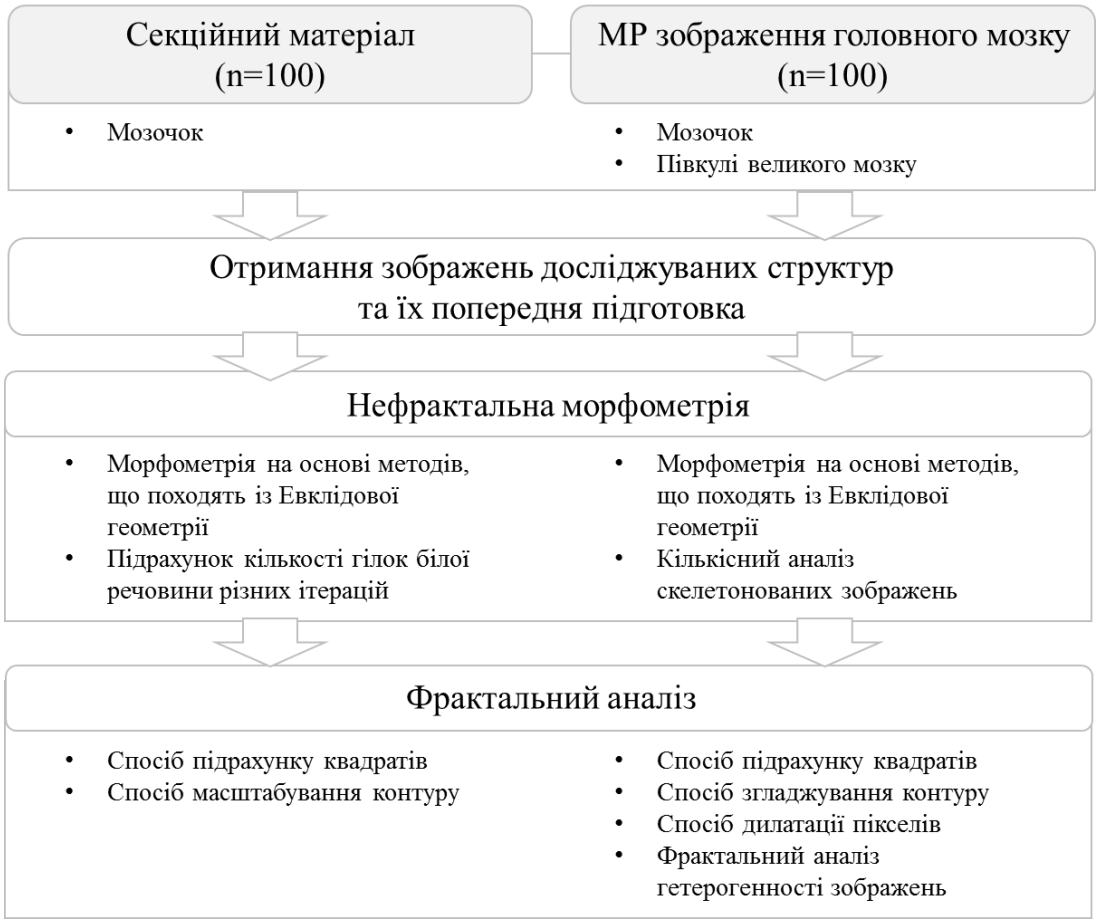


Рис. 2.3. Алгоритм дослідження двох основних вибірок, використаних у даному дисертаційному дослідженні

Для додаткових досліджень були використані два додаткові види морфологічного матеріалу (Рис. 2.4).

По-перше, для створення структурних моделей з імітацією морфологічних змін структур головного мозку були використані МР зображення головного мозку 28-річного здорового волонтера (жіночої статі) із бази «A paired dataset of T1- and T2-weighted MRI at 3 Tesla and 7 Tesla» [407].

По-друге, були використані зображення головного мозку із бази «Big Brain Project» (Jülich, Німеччина) [408, 409]. База «BigBrain» містить тривимірні реконструкції серійних гістологічних зрізів та посмертні МР зображення головного мозку 65-річного донора чоловічої статі. Для даного дисертаційного дослідження були відібрані реконструйовані сагітальні гістологічні зрізи та МР зображення для їх подальшого співставлення та порівняння результатів, отриманих на основі дослідження різних типів матеріалу – секційного (анатомічних та гістологічних зрізів) та МР зображень головного мозку.

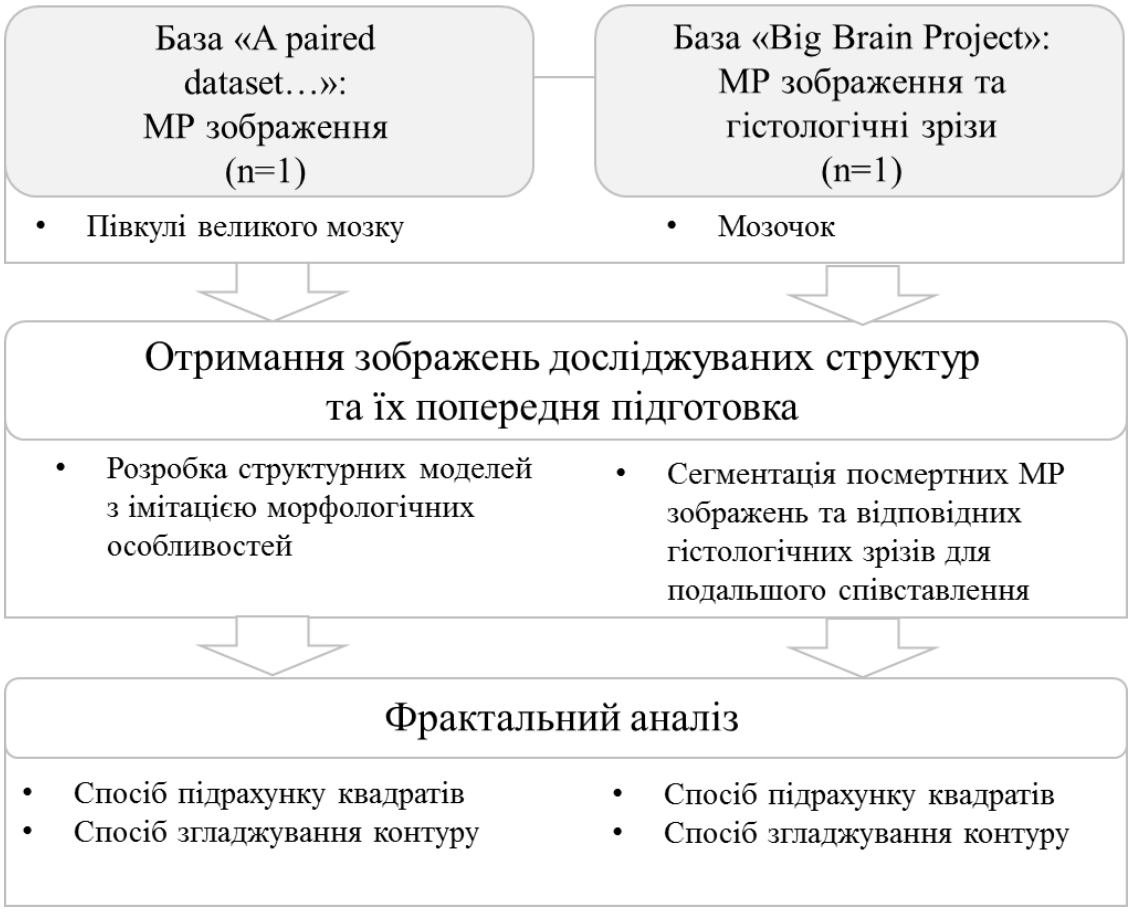


Рис. 2.4. Алгоритм дослідження додаткових видів морфологічного матеріалу

Набір секційного матеріалу проводився на базі КЗОЗ «Харківське обласне бюро судово-медичної експертизи» згідно до договорів №528/09-12, №1025/04-16 та №126-11/23-Н про науково-практичне співробітництво між Харківським національним медичним університетом та КЗОЗ «Харківське обласне бюро судово-медичної експертизи». Набір матеріалу проводився під час судово-медичних розтинів згідно з Інструкцією про проведення судово-медичної експертизи (зареєстрована в Міністерстві юстиції України 26.07.1995 р. за N 254/790, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 17.01.95 р. N 6). Відповідні записи вносились до протоколу реєстрації морфологічного матеріалу та протоколу судово-медичного розтину.

МР зображення головного мозку умовно здорових осіб були отримані на базі ТОВ «Центр променевої діагностики» згідно з договором №172/23-Н про науково-практичне співробітництво між Харківським національним медичним університетом і ТОВ «Центр променевої діагностики».

Решта додаткових морфологічних матеріалів були отримані з відкритих наукових баз («A paired dataset of T1- and T2-weighted MRI at 3 Tesla and 7 Tesla» та «Big Brain Project») [407-409].

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009. Висновок комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету підтверджує, що дослідження проведене з дотриманням прав людини, відповідно до діючого в Україні законодавства, відповідає міжнародним етичним вимогам і не порушує етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень (протоколи засідання комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету № 5 від 01.02.2023 р. та №26 від 10.02.2025 р.).

2.2. Підготовка та нефрактальна морфометрія секційного матеріалу

Після відокремлення мозочка від стовбуру головного мозку визначалась вага мозочка, після чого мозочок протягом місяця фіксувався у 10% водному розчині нейтрального формаліну. Після цього мозочок розтинали за допомогою мікротомного леза у серединній сагітальній площині та за допомогою слайсера BOSCH MAS4201 робили паралельні парасагітальні зрізи у паравермальній ділянці на відстані 5 мм праворуч і ліворуч від серединного зрізу. Після цього за допомогою дзеркального цифрового фотоапарату Nikon D3100 серединний сагітальний переріз черв'яка мозочка фотографували із морфометричною лінійкою, розміщеною поруч (Рис. 2.5.).



Рис. 2.5. Макрофотографія серединного сагітального зрізу мозочка людини

Далі проводили аналіз макрофотографій. Спочатку визначали площу перерізу черв'яка (A) та його периметр (P) (Рис. 2.6). Для морфометрії використовували програму Adobe Photoshop SC5: зображення спочатку калібрували, потім за допомогою інструменту «виділення» уздовж видимої

поверхні мозочка окреслювали ділянку, що відповідає перерізу черв'яка та за допомогою інструменту «аналіз» визначали периметр і площу виділеної ділянки.

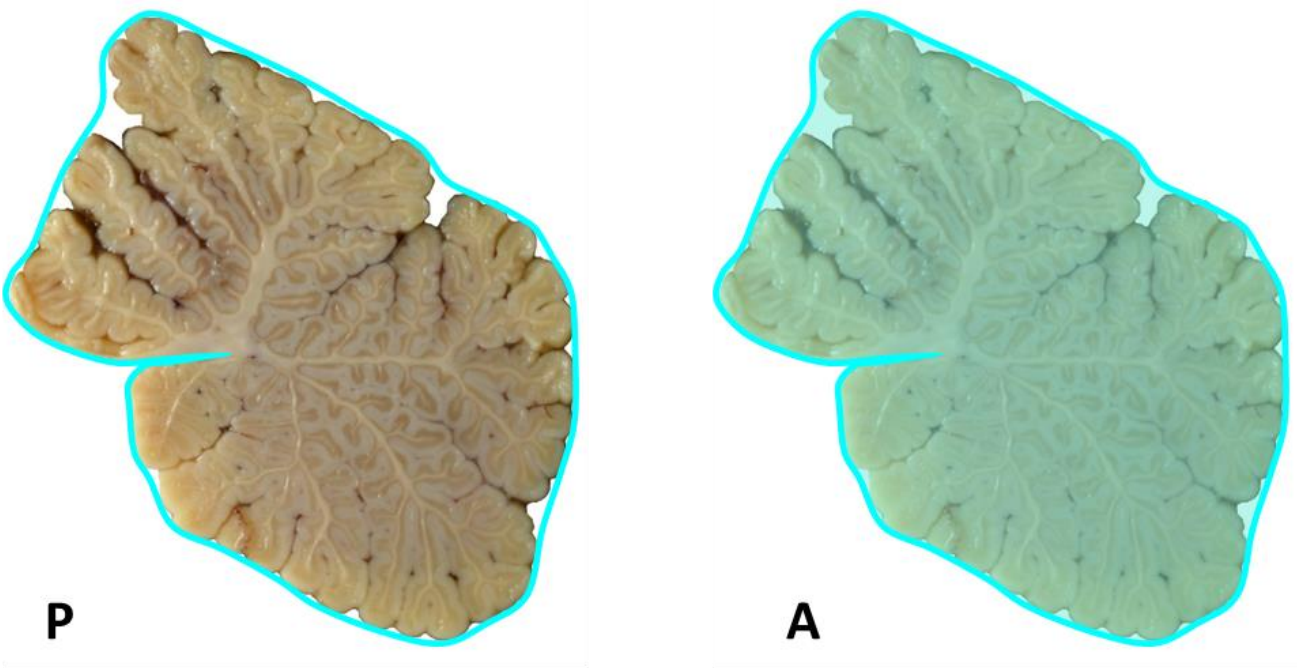


Рис. 2.6. Визначення периметру (P) та площі (A) сагітального перерізу черв'яка мозочка

На основі периметру та площі розраховували відношення периметру до площі (P/A) та фактор форми SF (циркулярність), який розраховували за формулою (1.1) [253, 254].

Після нефрактальної морфометрії проводився фрактальний аналіз білої речовини за допомогою способу *підрахунку квадратів* та розробленого *способу масштабування контуру* (див. пункти 2.4.1. та 2.4.2).

2.3. Підготовка та нефрактальна морфометрія магнітно-резонансних томограм умовно здорових осіб

2.3.1. Протокол МРТ

Томографія головного мозку проводилась за допомогою магнітно-резонансного томографа Siemens Magnetom Symphony (Siemens, Німеччина) зі значенням магнітної індукції 1,5 Тл. МР сканування головного мозку проводилось у трьох площинах: сагітальній (стріловій), корональній (фронтальній, вінцевій) та аксіальній (горизонтальній). МР зображення були отримані із використанням наступних стандартних режимів МРТ: Т1 (Т1-зважені зображення), Т2 (Т2-зважені зображення), PD (proton density – зображення, зважені за протонною щільністю) та FLAIR (fluid attenuated inversion recovery – зображення, отримані у режимі відновлення інверсії, ослабленої рідиною). Параметри томографії, використані в цих режимах, наведені у Табл. 2.3.

Таблиця 2.3.

Параметри магнітно-резонансної томографії

Параметр	Режим магнітно-резонансної томографії				
	T1	**T2**		**PD**	**FLAIR**
	Площина томографії (використана для дослідження)				
	сагітальна	сагітальна, аксіальна	корональна	корональна	аксіальна
TE (echo time, час відлуння)	14 мс	122 мс	130 мс	26 мс	114 мс
TR (repetition time, час повторення)	500 мс	4520 мс	4440 мс	4440 мс	9000 мс
TI (inversion time, час інверсії)	-	-	-	-	2500 мс
SL, товщина зрізу	5мм	5мм	5мм	5мм	5мм

У результаті МР сканування були отримані цифрові МР зображення у форматі DICOM. Роздільна здатність цифрових МР зображень складала 72 пікселі на дюйм; абсолютний масштаб становив 3 пікселі = 1 мм.

2.3.2. Відбір МР зображень головного мозку

Відбір МР зображень мозочка

Для дослідження мозочка умовно здорових осіб (друга основна вибірка) були відібрані серединні сагітальні томографічні зрізи (Т1 та Т2-зважені зображення), що вміщували переріз черв'яка мозочка (Рис. 2.7). Ця ділянка була обрана з урахуванням наступних факторів. По-перше, згідно із принципом медіо-латеральної неперервності [57], звивини та щілини мозочка йдуть із однієї півкулі через черв'як і, не перериваючись, досягають контрлатеральної півкулі. Тому конфігурація та будова мозочка на його серединному сагітальному перерізі відображує особливості будови обох півкуль мозочка. По-друге, саме серединний сагітальний зріз був обраний з метою стандартизації відбору МР зображень для дослідження. Форма й розміри півкуль мозочка можуть значно варіювати, що є проявом індивідуальної анатомічної мінливості. Тому зрізи, що знаходяться на однаковій відстані від серединної сагітальної площини, у різних осіб відповідатимуть різним ділянкам мозочка. Положення серединного сагітального зрізу практично не варіює (у осіб без структурної патології головного мозку) і алгоритм дослідження цієї ділянки набагато простіше стандартизувати.

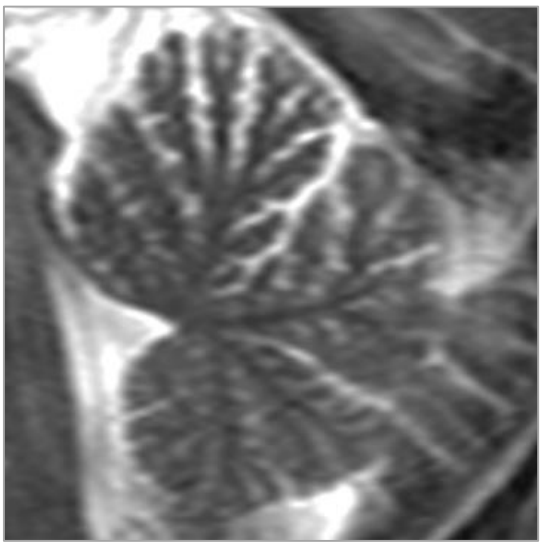


Рис. 2.7. Т2-зважене МР зображення головного мозку: серединний сагітальний переріз черв'яка мозочка людини

Відбір зображень півкуль великого мозку

Для дослідження півкуль великого мозку кожної особи було відібрано 5 томографічних зрізів, у тому числі чотири зрізи у корональній (фронтальній) площині та один зріз у аксіальній (горизонтальній) площині (Рис. 2.8, Рис. 2.9). Були обрані зрізи, що відповідали різним ділянкам півкуль великого мозку, легко ідентифікувалися за анатомічними орієнтирами і відповідали ділянкам головного мозку, де найчастіше виявляються патологічні ураження головного мозку при деяких нейродегенеративних захворюваннях, у тому числі при хворобі Альцгеймера [355].

1-й корональний томографічний зріз (Coronal 1, C1) був розташований на рівні найбільш передніх точок скроневих часток. 2-й корональний зріз (Coronal 2, C2) був розташований на рівні сосочкових тіл (*corpus mamillare*). 3-й корональний зріз (Coronal 3, C3) розташовувався на рівні чотиригорбкової пластинки (*lamina quadrigemina*). Через товщину зрізу 5 мм, корональні зрізи часто захоплювали як верхні (*colliculi superior*), так і нижні горбки (*colliculi inferior*) чотиригорбкової пластинки; у випадках, коли різні томографічні зрізи захоплювали або верхні, або нижні горбки, обирали зріз з добре впізнаваними верхніми горбками. 4-й корональний зріз (Coronal 4, C4) знаходився на рівні валка мозолистого тіла (*splenium corpori callosi*). Аксіальний томографічний зріз (Axial, A) визначався як найбільш верхній аксіальний зріз, що вміщує структури таламуса. Враховуючи товщину зрізу 5 мм, цей зріз розташовувався у верхній частині таламуса.

Загалом було проведене дослідження 500 томографічних зрізів півкуль великого мозку. Для дослідження були відібрані корональні зрізи, отримані у режимах T2 та PD, та аксіальні, отримані у режимах FLAIR або T2.

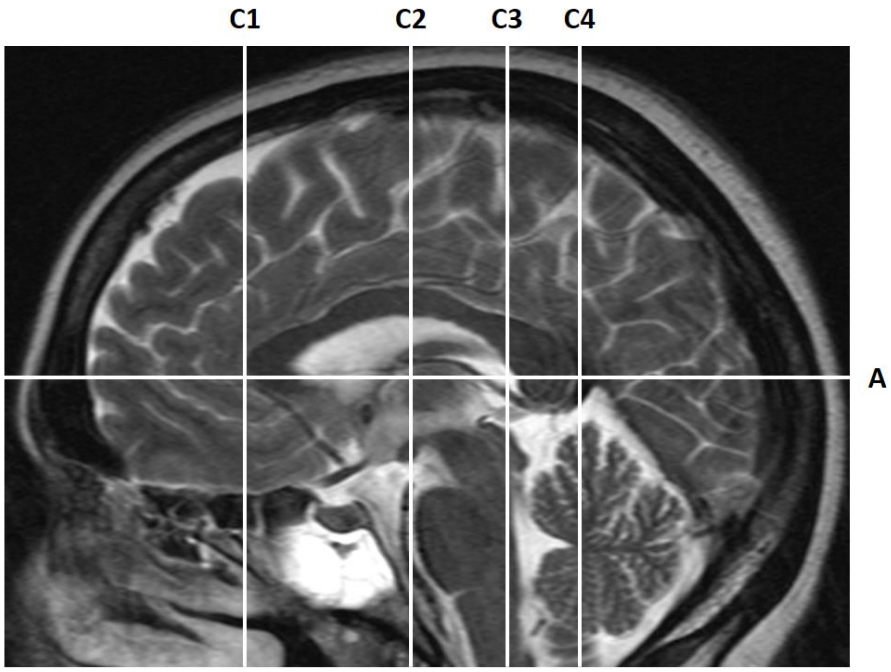


Рис. 2.8. Т2-зважене МР зображення головного мозку у сагітальній площині: локалізація п’яти томографічних зрізів, відібраних для дослідження півкуль великого мозку: чотири корональних зрізи (С1-С4) та аксіальний зріз (А)

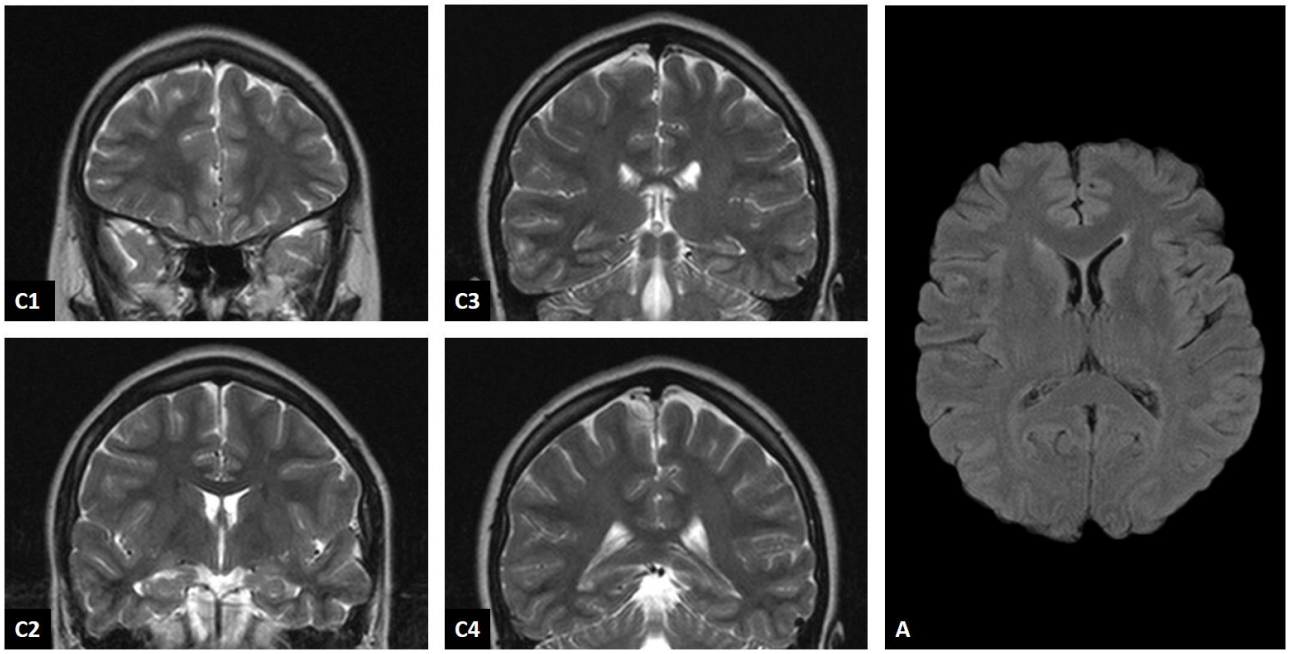


Рис. 2.9. П’ять томографічних зрізів, відібраних для дослідження півкуль великого мозку: чотири корональних зрізи (С1-С4), режим Т2, та аксіальний зріз (А), режим FLAIR

Для дослідження були відібрані МР зображення належної якості, з чіткою візуалізацією досліджуваних структур. Необхідною умовою для включення у дослідження була наявність для кожної особи МР зображень в усіх площинах та всіх необхідних режимах томографії. У дослідження не включались томограми, що містили артефакти на зображеннях (у тому числі внаслідок наявності металічних зубних протезів), МР зображення, на яких був виявлений значний нахил голови, патологічні зміни структур головного мозку або навколишніх структур. Для попереднього дослідження та відбору МР зображень використовувалась програма *Syngo fastview*.

2.3.3. Попередня підготовка МР зображень головного мозку

Після відбору МР зображень проводилася їх попередня обробка. У графічному редакторі Adobe Photoshop CS5 створювалися рамкові «порожні» зображення, які використовувалися для подальшої роботи із цифровим МР зображенням. Фрагмент цифрового МР зображення (у форматі DICOM), що відповідав досліджуваній ділянці, копіювався і вставлявся у створене заздалегідь «рамкове» зображення (у форматі JPEG), при цьому цей фрагмент розміщувався так, щоб томографічний зріз черв'яка мозочка або півкуль великого мозку повністю розміщувався у створеному зображенні та не виходив за його рамки (Рис. 2.8, 2.9). На цьому етапі усі пікселі копіювалися і вставлялися так, як є, без масштабування.

Параметри «рамкового» зображення для МР зображень мозочка (сагітальні зрізи) для дослідження зрізів черв'яка в цілому були наступними: роздільна здатність 128 пікселів на дюйм, абсолютний масштаб 3 пікселі = 1 мм; розмір зображення – 160×160 пікселів (для нефрактальної морфометрії та для фрактального аналізу за допомогою способів підрахунку квадратів та згладжування контуру) або 128×128 пікселів (для способу дилатації пікселів). Додатково створювались «рамкові» зображення розмірами 64×64 пікселі та роздільною здатністю 64 пікселі на дюйм (абсолютний масштаб був незмінним, 3 пікселі=1 мм) для дослідження верхньої та нижньої часток мозочка за допомогою способу дилатації пікселів. Для цього копіювались фрагменти, що відповідають часточкам

верхньої частки мозочка (часточки I-V, верхній палеоцеребеллюм) або нижньої частки мозочка (часточки VI-IX, неоцеребеллюм та нижній палеоцеребеллюм).

Параметри «рамкового» зображення для дослідження півкуль великого мозку були наступними: роздільна здатність 128 пікселів на дюйм, абсолютний масштаб 3 пікселі = 1 мм; розміри зображення для дослідження корональних зрізів складали 400×512 пікселів, для аксіальних зрізів – 800×512 пікселів.

Після переносу зображень у графічний редактор, проводилась їх сегментація: зображення із півтонових (grayscale) конвертувались у бінарний формат. Бінарні зображення містять пікселі лише двох кольорів – чорного та білого; чорні пікселі (значення яскравості дорівнює 0) відповідають досліджуваній структурі, білі (значення яскравості дорівнює 255) відповідають фону. Таким чином створювались бінарні маски (силуетні зображення) тканини мозку в цілому, білої речовини та кори (для дослідження мозочка додатково створювались дві маски шарів кори мозочка – молекулярного та зернистого). Така сегментація була необхідна як для проведення деяких етапів нефрактальної морфометрії (див. пункти 2.3.4, 2.3.5), так і для проведення автоматизованого фрактального аналізу за допомогою способів підрахунку квадратів та дилатації пікселів (див. пункти 2.4.1 та 2.4.5).

Алгоритм сегментації МР зображень мозочка

На першому етапі сегментації МР зображень мозочка створювалась бінарна маска, що апроксимовано відповідає тканині мозочка в цілому (Рис. 2.10). Для цього переріз черв'яка мозочка на МР зображенні окреслювався вздовж його видимої поверхні за допомогою інструменту «виділення» графічного редактора. У виділену ділянку не включались фрагменти мигдаликів мозочка, які можуть бути присутніми у деяких осіб на серединному томографічному зрізі як прояв індивідуальної анатомічної мінливості. Оскільки мигдалики мозочка належать до півкуль мозочка (часточка IX), для дослідження виділялись тільки часточки черв'яка.

Виділену ділянку інвертували, виділяючи, таким чином, пікселі, що відповідають фону. Виділені фонові пікселі заповнювали чорним кольором (для

Т1-зважених зображень) або білим кольором (для Т2-зважених зображень) (Рис. 2.10, В). Після цього проводили сегментацію зображення за допомогою інструменту «поріг» графічного редактора. Цей інструмент проводить сегментацію, забарвлюючи усі пікселі, темніші від заданого порогового значення яскравості (зі значенням яскравості, що є меншим або дорівнює пороговому значенню) у чорний колір, світліші від порогового значення (зі значенням яскравості, більшим за порогове) – у білий колір. Для сегментації тканини мозочка в цілому (Рис. 2.10, С) на Т1 та Т2 зважених зображеннях використовувалось емпіричне порогове значення яскравості 100. Після сегментації Т1-зважених зображень додатково проводилась інверсія кольорів, унаслідок чого чорні пікселі відповідали тканині мозочка.

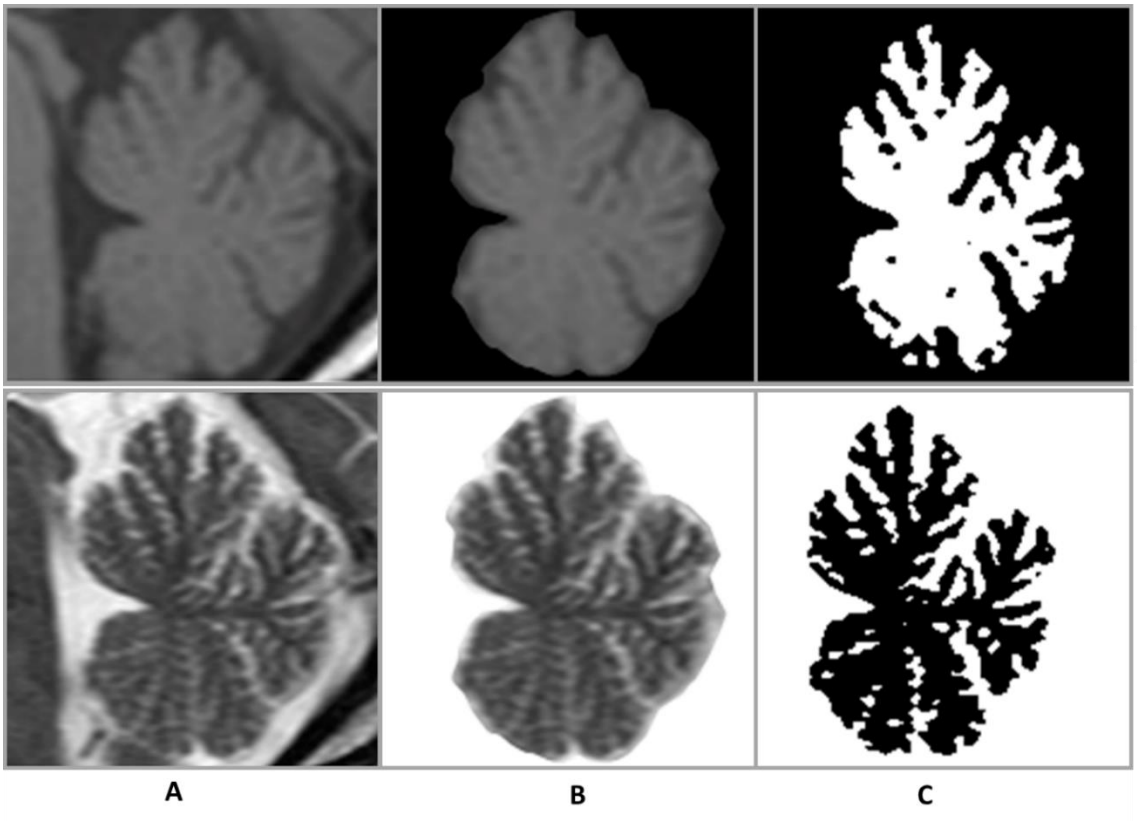


Рис. 2.10. Сегментація Т1-зваженого (верхній ряд) та Т2-зваженого (нижній ряд) МР зображення головного мозку (серединний сагітальний переріз черв’яка мозочка): А – вихідне зображення, В – видалення фону, С – бінарна маска (силуетне зображення), що апроксимовано відповідає тканині мозочка в цілому

Отримані на даному етапі бінарні маски тканини мозочка в цілому використовувались для проведення деяких етапів морфометрії на основі методів, що походять із Евклідової геометрії (пункт 2.3.4), для проведення скелетонування та аналізу скелетонованих зображень (пункт 2.3.5.) та для проведення фрактального аналізу з використанням способу згладжування контуру (пункт 2.4.3).

На наступному етапі сегментації зображень мозочка проводилась *сегментація компонентів тканини мозочка*. Для цього використовувались лише Т2-зважені зображення, оскільки вони є більш гетерогенними і дозволяють за значеннями яскравості виділити пікселі, що відповідають різним компонентам тканини мозочка. Попередня підготовка зображень для способів підрахунку квадратів та дилатації пікселів мала свої відмінності.

На перших етапах дослідження проводився фрактальний аналіз компонентів тканини мозочка за допомогою *способу дилатації пікселів.* Спершу досліджувались зображення розмірами 64×64 пікселі, що відповідають верхній та нижній часткам мозочка (Рис. 2.11). Ці зображення сегментувались з емпіричними пороговими значеннями яскравості 100 та 90 (Рис. 2.11, B, C). Зображення, сегментовані у різних діапазонах, накладались одне на інше у вигляді шарів за допомогою графічного редактора Adobe Photoshop CS5. Використовувався режим накладання «різниця», за допомогою чого виявлялись пікселі, що відрізняються на першому та другому зображеннях (ці пікселі мали діапазон значень яскравості 90-100). Це зображення інвертували та отримували бінарну маску контуру кори мозочка (Рис. 2.11, D). Після цього проводили фрактальний аналіз отриманих зображень.

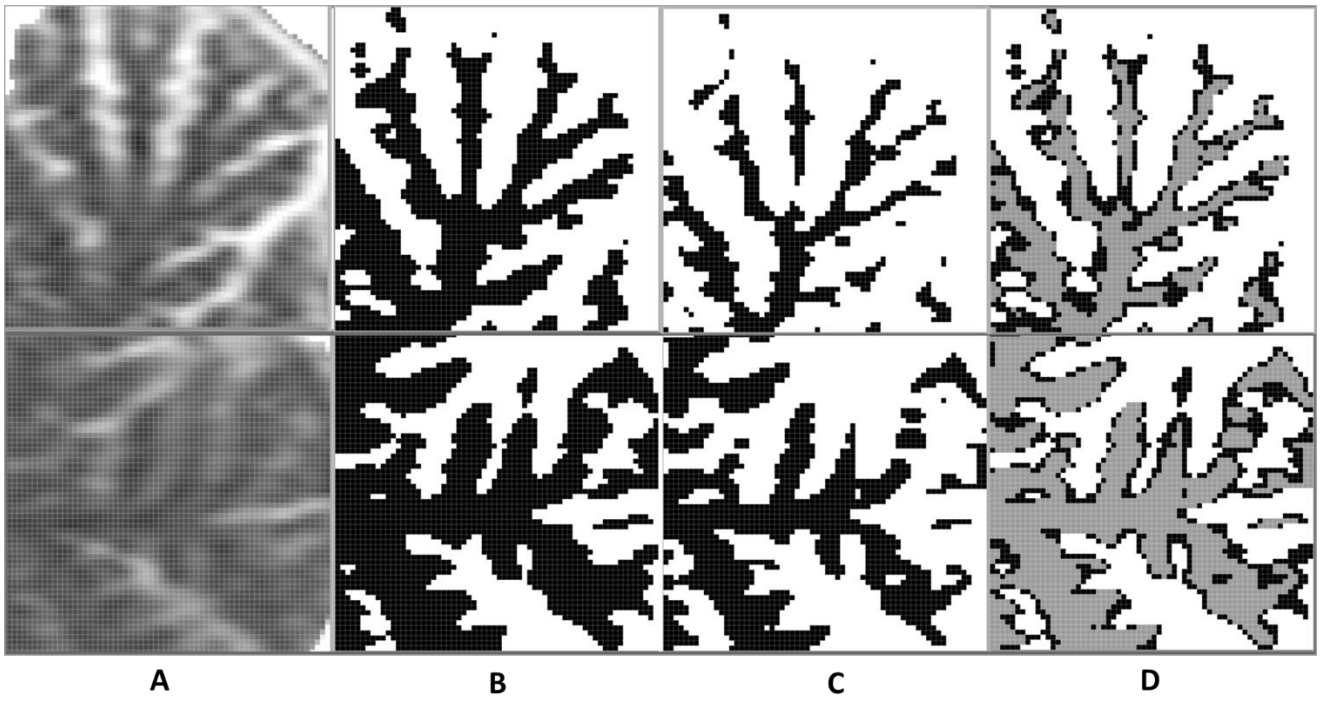


Рис. 2.11. Попередня підготовка Т2-зваженого МР зображень мозочка. Верхній ряд – верхня частка мозочка (часточки I-V), нижній ряд – нижня частка мозочка (часточки I-IX). A – вихідні зображення (розміри зображення 64×64 пікселя, роздільна здатність – 64 пікселя на дюйм); B – сегментація з пороговим значенням яскравості 100 (діапазон 0-100); C – сегментація з пороговим значенням яскравості 90 (діапазон 0-90); D – сегментація у діапазоні яскравості 90-100 (пікселі чорного кольору)

На наступних етапах дослідження проводився фрактальний аналіз Т2-зважених зображень розмірами 128×128 пікселів із попередньо видаленим фоном. Проводилась множинна сегментація із виявленням пікселів у діапазоні п’яти суміжних значень яскравості. Наприклад, для значення яскравості 80 сегментувались усі пікселі зі значеннями яскравості 78, 79, 80, 81 та 82, для значення яскравості 81 сегментувались усі пікселі зі значеннями яскравості 79, 80, 81, 82 та 83. Була проведена сегментація для всього діапазону можливих значень яскравості. Після цього був проведений фрактальний аналіз із визначенням фрактальних розмірностей для всього діапазону значень яскравості (див. пункт 2.4.5). На основі отриманих даних та їх аналізу (підрозділ 6.2) були визначені

основні компоненти тканини мозочка та діапазони значень яскравості, що їм відповідають. Ці дані лягли в основу способу визначення компонентів тканини мозочка (Патент України на корисну модель № 148813). Додатково проводилось співставлення отриманих масок, сегментованих у різних діапазонах яскравості із МР зображеннями для визначення анатомічної відповідності результатів сегментації компонентам тканини мозочка. Таким чином, для сегментації білої речовини було обране порогове значення яскравості 80 (сегментувались усі пікселі у діапазоні яскравості 0-80). Для сегментації кори в цілому використовувався діапазон яскравості 80-100 (різниця між двома зображеннями, сегментованими у діапазонах 0-80 та 0-100). Для сегментації зернистого шару використовувався діапазон яскравості 80-90, для сегментації молекулярного шару використовувався діапазон яскравості пікселів 90-100. Розроблений алгоритм ліг в основу способу сегментації цифрових зображень магнітно-резонансних томограм мозочка людини (Патент України на корисну модель № 150115).

Для фрактального аналізу за допомогою способу підрахунку квадратів перед сегментацією проводилось масштабування зображень: розміри зображення збільшувались із 160×160 пікселів до 360×360 пікселів, унаслідок чого роздільна здатність зростала із 128 пікселів на дюйм до 288 пікселів на дюйм. Абсолютний розмір пікселя (ділянки зображення, що відповідає одному пікселю), при цьому зменшувався: із 3 пікселя = 1 мм до 6,75 пікселів = 1 мм. Для масштабування використовувалась бікубічна інтерполяція. Масштабування проводилось із метою покращення якості бінарних масок, що відповідають різним компонентам тканини мозочка: білій речовині, корі та її молекулярному й зернистому шарам (Рис. 2.12). Без масштабування маски, що відповідали різним компонентам тканини мозочка, були переривчастими та складались із несуцільних ліній та окремих пікселів (Рис. 2.12, А), що обумовлено товщиною шарів кори та гілок білої речовини, меншою за абсолютний розмір пікселя цифрового МР зображення. Після масштабування отримані бінарні маски компонентів тканини мозочка (а саме – шарів кори) були неперервними та мали кращу анатомічну відповідність досліджуваним структурам (Рис. 2.12, В).

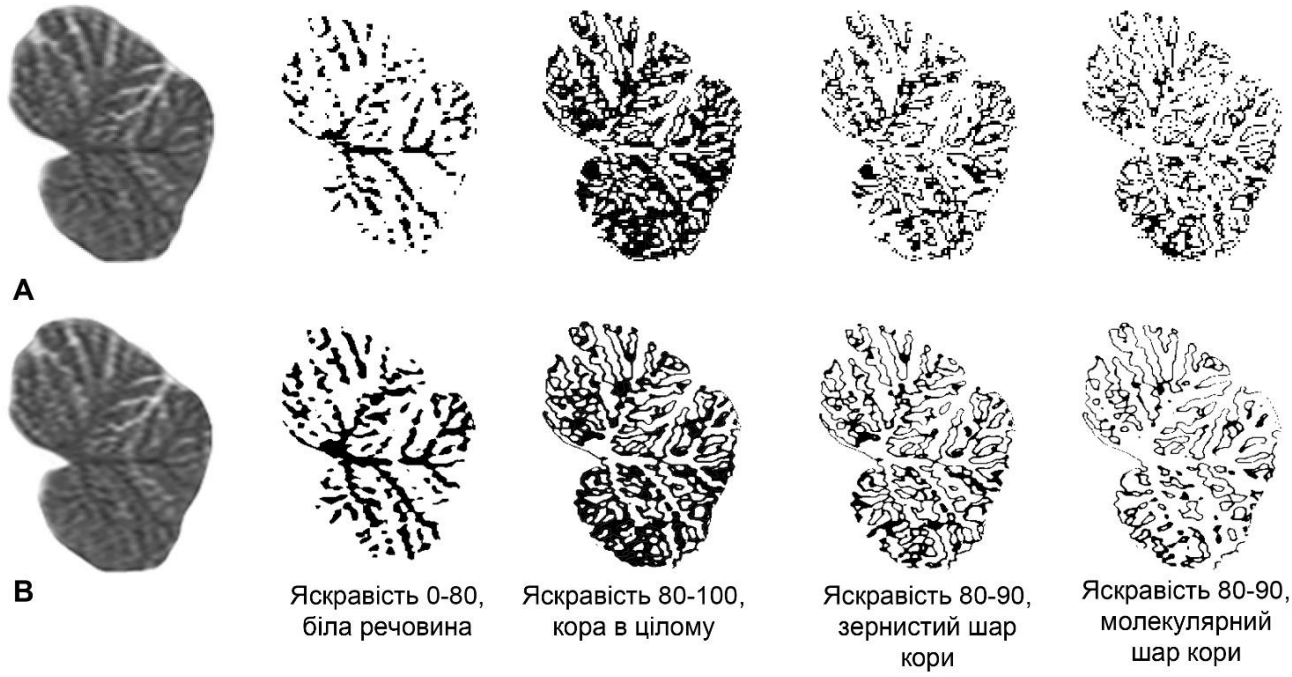


Рис. 2.12. Сегментація Т2-зваженого зображення мозочка з утворенням бінарних масок різних компонентів тканини мозочка: білої речовини, кори в цілому та її зернистого і молекулярного шарів без масштабування (А) та після масштабування (В)

Масштабовані зображення були сегментовані за допомогою інструменту «поріг» із отриманням бінарних масок компонентів тканини мозочка (Рис. 2.12). Так само як і для способу дилатації пікселів, зображення сегментувались у діапазонах 0-100 (тканина мозочка в цілому), 0-80 (біла речовина), 80-100 (кора в цілому), 80-90 (зернистий шар кори) та 90-100 (молекулярний шар кори).

Важливо зазначити, що отримані в результаті сегментації бінарні маски компонентів тканини мозочка (Рис. 2.12), так само, як і маска, що відповідає тканині мозочка в цілому (Рис. 2.10, С), є апроксимованими через малий розмір досліджуваних структур мозочка та відносно низьку роздільну здатність МР зображень, що використовуються з діагностичною метою у щоденній практиці.

Для визначення фрактальної розмірності контуру (поверхні) мозочка за допомогою способу підрахунку квадратів (пункт 5.3.1, результати) був проведений

ще один додатковий етап попередньої підготовки зображення: проводилось окреслення контуру силуету, отриманого при сегментації з пороговим значенням яскравості 100 (Рис. 2.13, A), у результаті чого отримували окреслене зображення (Рис. 2.13, B). Для окреслення використовувався інструмент «outline» програми Image J (пакет «Fiji») [410, 411]. Товщина контуру складала 1 піксель.

Іншим додатковим методом попередньої обробки зображення, що використовувався для фрактального аналізу та для кількісного аналізу скелетонованих зображень, стало скелетонування – еродування силуетного зображення (Рис. 2.13, A) з отриманням цифрового скелету з товщиною гілок 1 піксель (Рис. 2.13, C). Для скелетонування використовувався інструмент «skeletonize» програми Image J. Для скелетонування з метою подальшого фрактального аналізу використовувались маски тканини мозочка в цілому до та після масштабування (пункти 2.4.1 (методика) та 4.2.1 (результати)), а для проведення кількісного аналізу скелетонованих зображень – до масштабування (пункти 2.3.5 (методика) та 4.2.1 (результати)). Фрактальний аналіз цифрових скелетів проводився за допомогою способу підрахунку квадратів.

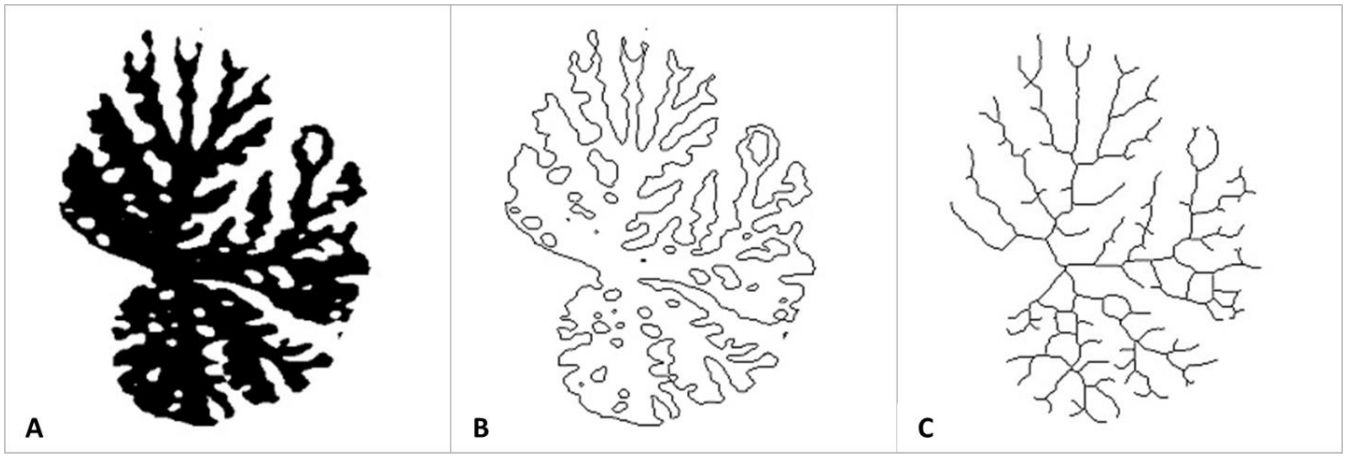


Рис. 2.13. Додаткова сегментація бінарної маски, що відповідає тканині мозочка в цілому (A): окреслення контуру (B) та скелетонування (C) за допомогою інструментів «outline» та «skeletonize» програми Image J

Алгоритм сегментації МР зображень півкуль великого мозку

Під час сегментації МР зображень півкуль великого мозку першим етапом, як і при сегментації МР зображень мозочка, стало створення бінарних масок (силуетних зображень), що відповідають тканині головного мозку в цілому.

Після перенесення МР зображень у графічний редактор, проводилось видалення фонових структур із досліджуваних зображень (Рис. 2.14). Для цього на вихідному зображенні (Рис. 2.14, А) за допомогою ручного виділення обиралися ділянки, що не відповідали досліджуваній структурі (томографічному зрізу півкуль великого мозку), та забарвлювалися білим кольором (для Т2-зважених та PD-зважених зображень) або чорним кольором (для зображень, отриманих у режимі FLAIR) (Рис. 2.14, В).

На наступному етапі проводили попередню («грубу») сегментацію. Для цього зображення із видаленим фоном (Рис. 2.14, В) оброблялися за допомогою інструменту «поріг» графічного редактора. На цьому етапі для сегментації корональних зрізів використовували Т2-зважені зображення, які у порівнянні із PD-зваженими зображеннями є більш контрастними, тому виділення тканини мозку в цілому та відділення його від навколишніх структур продемонструвало кращі результати сегментації саме у цьому режимі. Для сегментації аксіальних зрізів використовувалися зображення, отримані у режимі FLAIR або у режимі Т2. Для Т2-зважених зображень використовувалося емпіричне медіанне порогове значення яскравості 128, при цьому пікселі, що відповідали тканині головного мозку, забарвлювалися чорним кольором, решта – білим кольором. Для зображень, отриманих у режимі FLAIR, використовувалося емпіричне порогове значення яскравості 65, при цьому пікселі, що відповідали тканині головного мозку, забарвлювалися білим кольором, решта – чорним кольором, після чого проводилася інверсія кольорів отриманого зображення.

Далі проводилася «точна» сегментація за допомогою ручної корекції для покращення анатомічної точності отриманих зображень. Для цього використовувалися інструменти графічного редактора. Для того, щоб нівелювати вплив конфігурації шлуночків на отримані значення фрактальної розмірності під

час подальшої морфометрії, ділянки, що відповідають шлуночкам, включались у бінарну маску, що відповідає тканині мозку в цілому (Рис. 2.14, С).

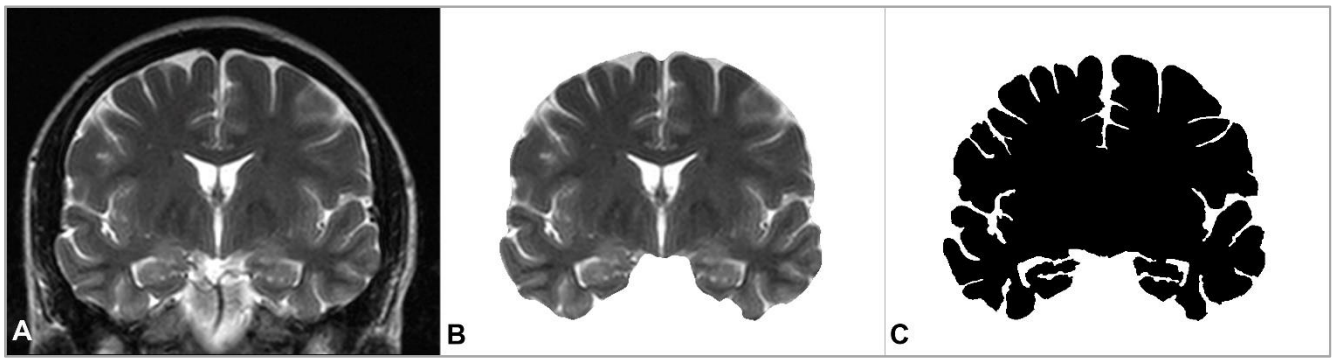


Рис. 2.14. Сегментація Т2-зваженого МР зображення головного мозку (2-й корональний зріз (С2) півкуль великого мозку): А – вихідне зображення, В – заповнення фонових пікселів білим кольором, С – бінарна маска (силуетне зображення), що відповідає тканині півкуль великого мозку в цілому

На другому етапі сегментації отримували бінарні маски, що відповідали білій речовині головного мозку (Рис. 2.15). Для цього так само на вихідному зображенні (Рис. 2.15, А) спочатку видалялись фонові структури (Рис. 2.15, В), після чого проводилася «груба» сегментація за допомогою інструменту «поріг» програми Adobe Photoshop CS5. Оскільки на Т2-зважених зображеннях межа між корою та білою речовиною є менш чіткою, ніж на PD-зважених зображеннях, на цьому етапі додатково використовувалися PD-зважені зображення. Порогові значення яскравості пікселів для Т2-зважених зображень склали 80, PD-зважених зображень – 128, зображень у режимі FLAIR – 105. Для сегментації корональних зрізів використовувалися Т2-зважені та PD-зважені (Рис. 2.15, А) зображення.

Після «грубої» сегментації силуети, отримані із Т2 та PD-зважених зображень зіставлялися і проводилася ручна корекція отриманих силуетів (Рис. 2.15, С). Сіра речовина підкіркових ядер, розташованих у межах силуетів білої речовини, включалась у отримані силуети для того, щоб нівелювати вплив конфігурації підкіркових ядер на конфігурацію білої речовини в цілому; виключення підкіркових ядер з досліджуваних силуетів призвело б до створення

«негативного простору» всередині силуетів і конфігурація виключених із силуетів підкіркових ядер мала б істотний вплив на отримані показники.

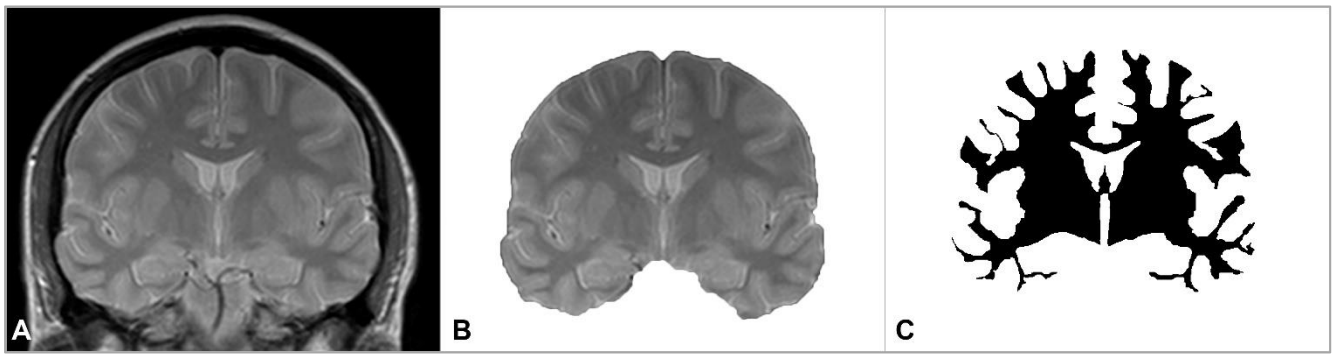


Рис. 2.15. Сегментація PD-зваженого МР зображення головного мозку (2-й корональний зріз (С2) півкуль великого мозку): А – вихідне зображення, В – заповнення фонових пікселів білим кольором, С – бінарна маска (силуетне зображення), що відповідає білій речовині півкуль великого мозку в цілому

На третьому етапі сегментації отримували бінарні маски, що відповідають корі головного мозку (Рис. 2.16). Для цього зіставлялися силуети (маски), що відповідають тканині півкуль великого мозку в цілому (Рис. 2.14, С) та білій речовині (Рис. 2.15, С), отримані на двох попередніх етапах. При зіставленні у програмі Adobe Photoshop CS5 кожен із силуетів розміщувався у окремому шарі, що накладалися один на інший (Рис. 2.16, А). Після цього для одного із шарів змінювався режим накладання на режим «різниця» (Рис 2.16, В). При цьому пікселі, що співпадали в обох силуетах (біла речовина, наявна у власне силуеті білої речовини і силуеті тканини мозку в цілому, а також фон) забарвлювалися чорним кольором, а пікселі, що відрізнялися (кора, що була наявна тільки у силуеті тканини мозку в цілому) – білим кольором. Після цього проводилося злиття шарів в один із наступною інверсією кольорів та ручною корекцією отриманого силуетного зображення кори (Рис. 2.16, С).

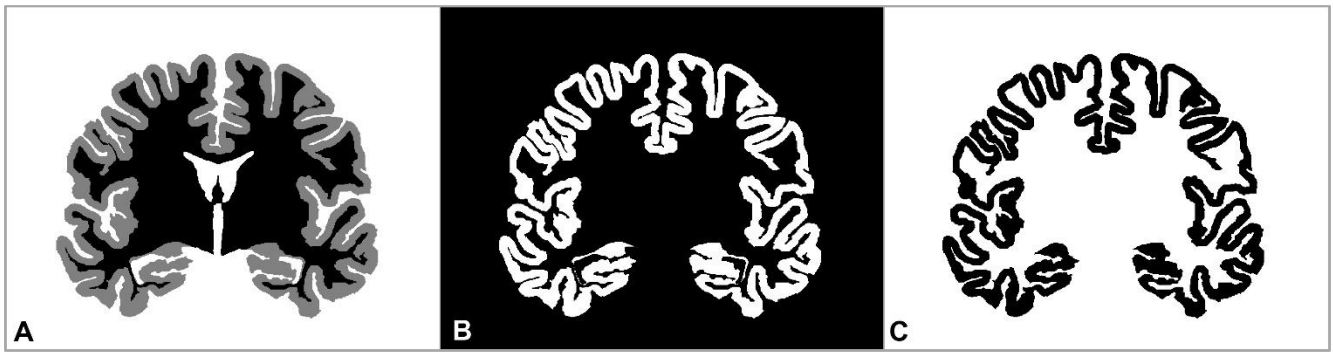


Рис. 2.16. Сегментація МР зображень головного мозку (2-й корональний зріз (С2) півкуль великого мозку): А – зіставлення бінарних масок півкуль великого мозку в цілому та білої речовини; В – виключення силуету білої речовини з силуету півкуль великого мозку в цілому у режимі «різниця»; С – інверсія зображення В з наступною ручною корекцією та отримання бінарної маски (силуетного зображення) кори

Оскільки розміри структур півкуль великого мозку (звивин, борозен, кори та білої речовини) значно перевищують такі у мозочка, їх візуалізація на МР зображеннях є чіткою й однозначною, масштабування зображень для отримання бінарних масок компонентів тканини головного мозку не проводилось, а отримані маски не були апроксимованими.

Отримані бінарні маски тканини півкуль великого мозку в цілому та її компонентів (кори та білої речовини) використовувались для проведення нефрактальної морфометрії на основі методів, що походять із Евклідової геометрії (пункт 2.3.4 (методика) та підрозділ 3.2 (результати)) та фрактального аналізу за допомогою способу підрахунку квадратів (пункт 2.4.1 (методика) та підрозділ 6.1 (результати)).

Бінарні маски, що відповідають тканині півкуль великого мозку в цілому, також були використані для проведення фрактального аналізу контурів (поверхні) півкуль великого мозку за допомогою способу підрахунку квадратів. Для цього проводилось окреслення контуру за допомогою інструменту «outline» програми Image J, товщина контуру складала 1 піксель (Рис. 2.17).

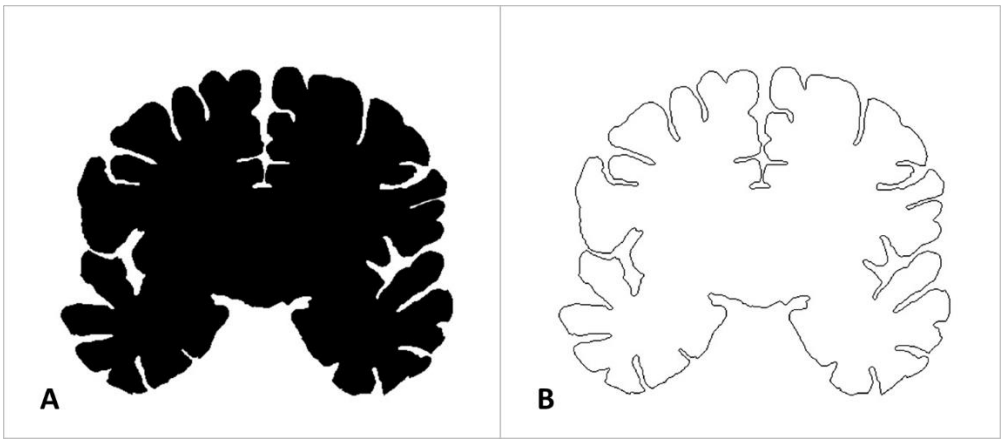


Рис. 2.17. Додаткова сегментація бінарної маски, що відповідає тканині півкуль великого мозку в цілому (A): окреслення контуру (B); 2-й корональний зріз (C2)

Крім окреслення, проводилось скелетонування бінарних масок, що відповідають тканині півкуль великого мозку в цілому (Рис. 2.18). Скелетонування проводилось у якості етапу попередньої підготовки до фрактального аналізу отриманих цифрових скелетів за допомогою способу підрахунку квадратів (пункти 2.4.1 (методика) та 4.2.2 (результати)) та для кількісного аналізу скелетонованих зображень (пункти 2.3.5 (методика) та 4.2.2 (результати)). Для скелетонування використовувався інструмент «skeletonize» програми Image J, товщина ліній цифрового скелету складала 1 піксель.

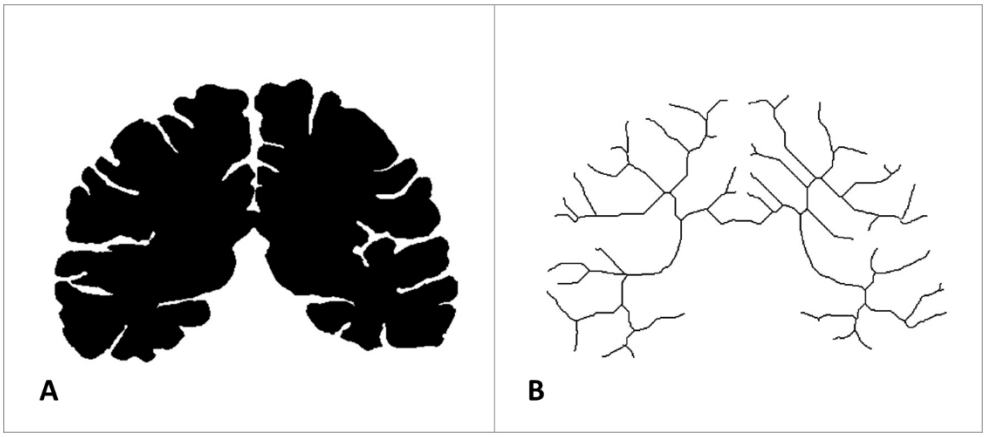


Рис. 2.18. Додаткова сегментація бінарної маски, що відповідає тканині півкуль великого мозку в цілому (A): скелетонування із отриманням цифрового скелету (B); 3-й корональний зріз (C3)

2.3.4. Морфометрія на основі методів, що походять із Евклідової геометрії

На МР зображеннях мозочка визначались два ключові параметри, що походять із Евклідової геометрії – периметр (Р) та площа (А) подібно до того, як проводилась нефрактальна морфометрія трупного матеріалу (Рис. 2.6, підрозділ 2.2). Для визначення цих параметрів використовувався інструмент «аналіз» програми Adobe Photoshop CS5 після відповідного калібрування масштабу зображення. Однак морфометрична оцінка МР зображень мала свої особливості. Визначення периметру та площі перерізу проводилось у двох варіантах. Спершу переріз мозочка на серединному сагітальному томографічному зрізі вручну окреслювали плавною лінією уздовж видимої поверхні та виділяли ділянку, що відповідає тканині мозочка включно зі вмістом щілин і борозен (Рис. 2.19, А). Після цього вимірювали периметр Р1 та площу А1 (Рис. 2.20). На другому етапі морфометрії використовувались бінарні маски, що апроксимовано відповідають тканині мозочка в цілому (Рис. 2.19, В). Всі сегментовані (чорні) пікселі виділялись автоматизовано (інструмент «виділення» – «діапазон кольорів»), після чого за допомогою інструменту «аналіз» визначались периметр Р2 і площа А2 (Рис. 2.20). Периметр Р2 апроксимовано відповідав довжині контуру всієї поверхні мозочка (включно із прихованою в щілинах і борознах), а площа А2 апроксимовано відповідала площі перерізу тканини мозочка в цілому, без урахування вмісту щілин і борозен.

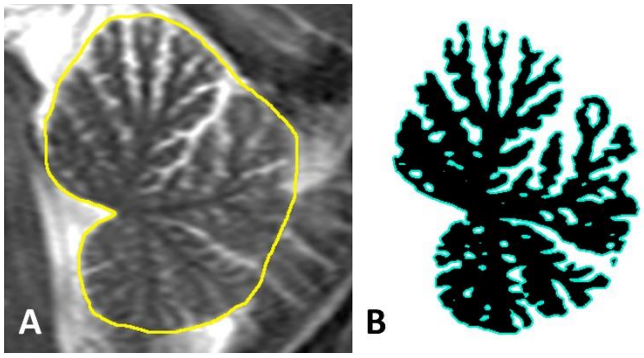


Рис. 2.19. Два варіанти визначення периметру і площі перерізу на Т2-зваженому МР зображенні черв’яка мозочка: уздовж видимої поверхні (А) та уздовж поверхні силуету, що відповідає тканині мозочка в цілому (В)

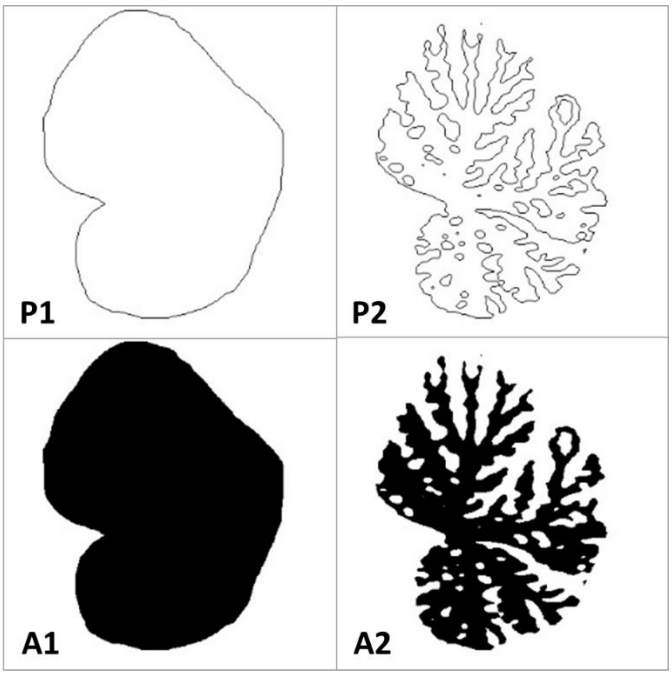


Рис. 2.20. Чотири базові морфометричні параметри перерізу черв'яка мозочка, що походять із Евклідової геометрії: периметри P1 та P2, площі A1 та A2

Морфометрія півкуль великого мозку проводилась подібно до морфометрії мозочка: периметр P1 та площа A1 визначались уздовж видимої поверхні півкуль великого мозку (Рис. 2.21, A; Рис. 2.22). Оскільки звивини та борозни півкуль великого мозку добре візуалізуються на МР зображеннях, для визначення периметру P2 та площі A2 використовувалось ручне окреслення контуру уздовж усієї піальної поверхні (Рис. 2.21, B).

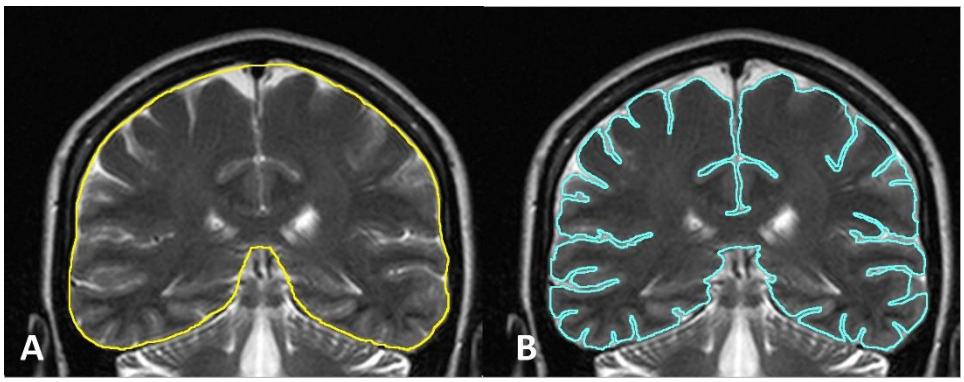


Рис. 2.21. Два варіанти визначення периметру і площі перерізу на T2-зваженому МР зображенні півкуль великого мозку (3-й корональний зріз C3): уздовж видимої поверхні (A) та уздовж всієї піальної поверхні кори (B)

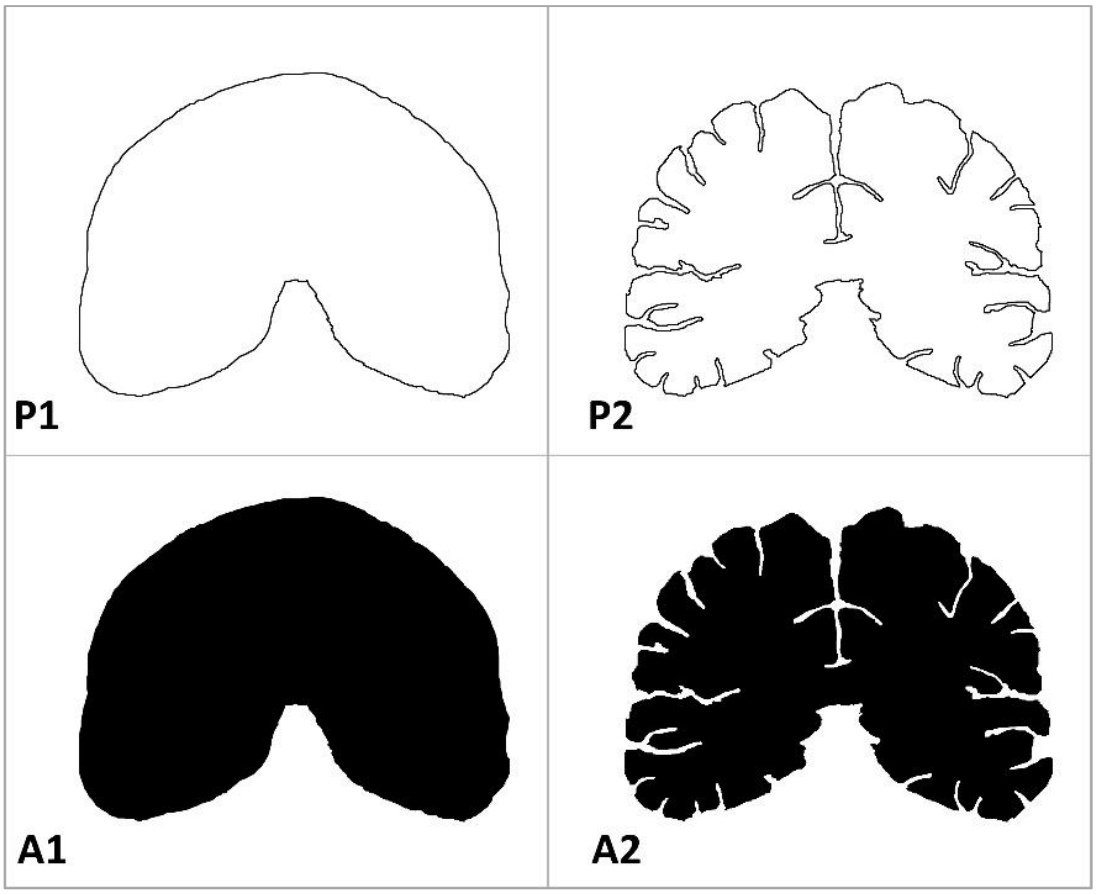


Рис. 2.22. Чотири базові морфометричні параметри півкуль великого мозку, що походять із Евклідової геометрії: периметри P1 та P2, площі A1 та A2

На основі чотирьох базових морфометричних параметрів мозочка і півкуль великого мозку (P1, A1, P2, A2) для кожного дослідженого зображення розраховувались додаткові індекси: відношення периметру до площі P1/A1 та P2/A2 і фактори форми SF1 та SF2. Фактор форми (циркулярність) визначали за формулою (1.1). Також було обчислено співвідношення значень периметрів (P2/P1), яке є двовимірним варіантом індексу гірифікації, і співвідношення значень площі (A2/A1).

2.3.5. Кількісний аналіз скелетонованих зображень

Після скелетонування МР зображень мозочка і півкуль великого мозку (пункт 2.3.3) проводився кількісний аналіз скелетонованих зображень, для якого використовувався інструмент «analyze skeleton» програми Image J (Рис. 2.23, 2.24). У кожному з цифрових скелетів визначалися такі параметри: *branches, junctions, end-point voxels, junction voxels, slab voxels, triple points, quadruple points, average branch length, maximum branch length*. Параметр *branches* характеризує кількість гілок цифрового скелету, параметр *junctions* характеризує кількість з'єднань гілок. Параметр *end-point voxels* (вокселі кінцевих точок) відповідає кількості кінцевих точок гілок цифрового скелету (у випадку дослідження головного мозку – кількості вершин звивин), *junction voxels* (вокселі з'єднань) – кількість вокселів (пікселів), що формують з'єднання гілок, *slab voxels* (слабельні вокселі) – кількість вокселів (пікселів), що формують гілки. Параметр *triple points* характеризує кількість з'єднань, що поєднують між собою три гілки, *quadruple points* – чотири гілки. Параметр *average branch length* є середнім арифметичним значенням абсолютної довжини усіх гілок, а параметр *maximum branch length* є максимальним серед значень абсолютної довжини усіх гілок цифрового скелету.

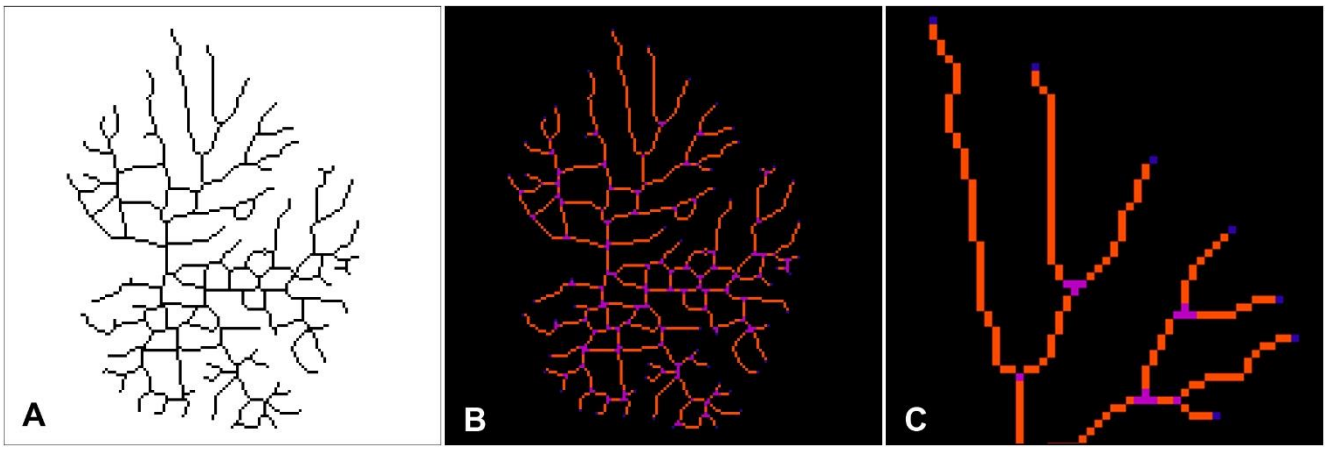


Рис. 2.23. Кількісний аналіз скелетонованого зображення черв'яка мозочка: А – цифровий скелет, отриманий у результаті процедури скелетонування, В, С – кількісний аналіз цифрового скелету: вокселі кінцевих точок (end-point voxels) виділені синім кольором, вокселі з'єднань (junction voxels) виділені бузковим кольором, слабельні вокселі (slab voxels) виділені червоним кольором

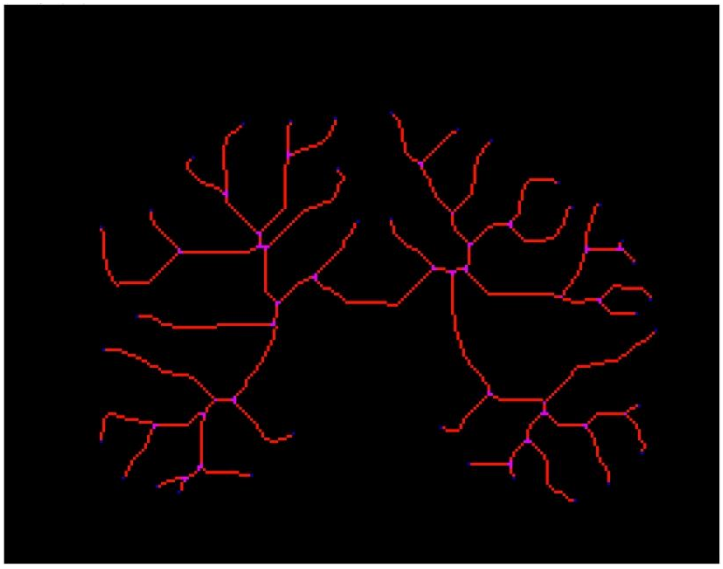


Рис. 2.24. Кількісний аналіз скелетонованого зображення півкуль великого мозку (3-й корональний зріз С3): вокселі кінцевих точок (end-point voxels) виділені синім кольором, вокселі з’єднань (junction voxels) виділені бузковим кольором, слабельні вокселі (slab voxels) виділені червоним кольором

Для гілок, що формують цифрові скелети черв’яка мозочка, був проведений додатковий кількісний аналіз (Рис. 2.25). Визначались довжина гілки та її Евклідова дистанція (відстань між двома кінцевими точками гілки). На основі цих параметрів розраховувався індекс кривизни гілки як відношення довжини гілки до її Евклідової дистанції.

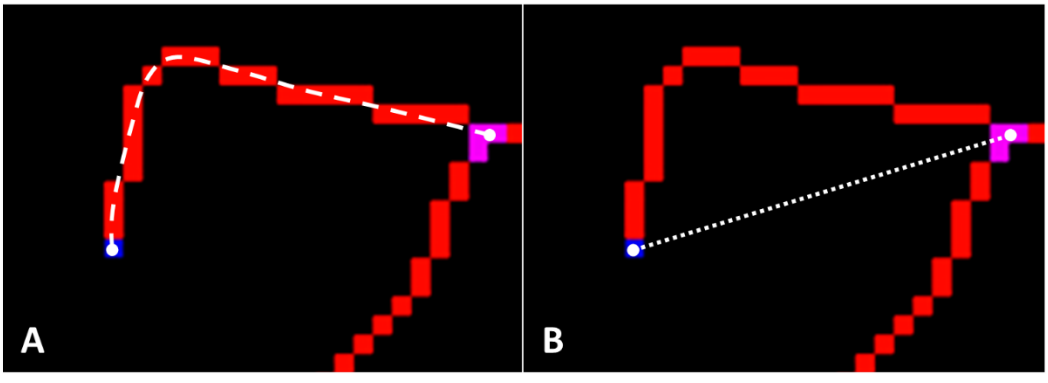


Рис. 2.25. Кількісний аналіз окремих гілок цифрового скелету: А – довжина гілки, В – Евклідова дистанція гілки (відстань між кінцевими точками гілки)

2.4. Фрактальний аналіз

У даному дисертаційному дослідженні для характеризування різних аспектів будови структур мозочка та півкуль великого мозку використовувалось п’ять різних способів фрактального аналізу.

Перш за все, використовувався класичний спосіб *підрахунку квадратів*, що через свою простоту та універсальність найчастіше використовується у морфологічних дослідженнях і обґрунтовано вважається «золотим стандартом» серед способів фрактального аналізу в медицині біології [292]. У пункті 2.4.1 наведені особливості та модифікації класичної методики, що були використані для дослідження різних типів морфологічного матеріалу у даній роботі – макрофотографій трупних мозочків та попередньо сегментованих МР зображень головного мозку.

Проте, не зважаючи на свою універсальність, при дослідженні несегментованих та незабавлених макрофотографій цей спосіб є рутинним і трудомістким. Крім цього, існує потреба у більш широкому спектрі способів фрактального аналізу, адаптованих до дослідження структур головного мозку та для характеризування деяких специфічних фрактальних властивостей цих структур. Це стало передумовою до розробки альтернативних способів фрактального аналізу.

Для забезпечення проведення частини морфометричних досліджень, що лягли в основу даного дисертаційного дослідження, здобувачем були розроблені чотири нові способи фрактального аналізу: масштабування контуру, згладжування контуру, авторська модифікація способу дилатації пікселів та спосіб фрактального аналізу гетерогенності медичних зображень. Характеристика цих способів фрактального аналізу наведена у пунктах 2.4.2-2.4.5. Валідація результатів, отриманих за допомогою нових способів фрактального аналізу та деякі аспекти, що стосуються розробки і подальшої модифікації розроблених способів (на основі отриманих результатів), наведені у підрозділах 4.1 (спосіб масштабування контуру), 5.1 (спосіб згладжування контуру), 6.2 (спосіб дилатації пікселів та спосіб фрактального аналізу гетерогенності зображень).

2.4.1. Спосіб підрахунку квадратів

Для дослідження макрофотографій черв'яка мозочка на зображенні після калібрування виділяли ділянку розмірами 4×4 см, що повністю вміщувала серединний сагітальний переріз черв'яка мозочка (Рис. 2.26, A). Після цього у програмі Adobe Photoshop CS5 на зображення накладали сітку із різним розміром квадрата (*box size*). Параметр *box size* при використанні фрактальної сітки був відносним (відношення сторони квадрату до сторони досліджуваного зображення) (Табл. 2.4). Для фрактального аналізу білої речовини мозочка на макрофотографіях використовували чотири етапи – ітерації із наступними значеннями *box size:* 1/4, 1/8, 1/16 та 1/32 (Рис. 2.26, C-F).

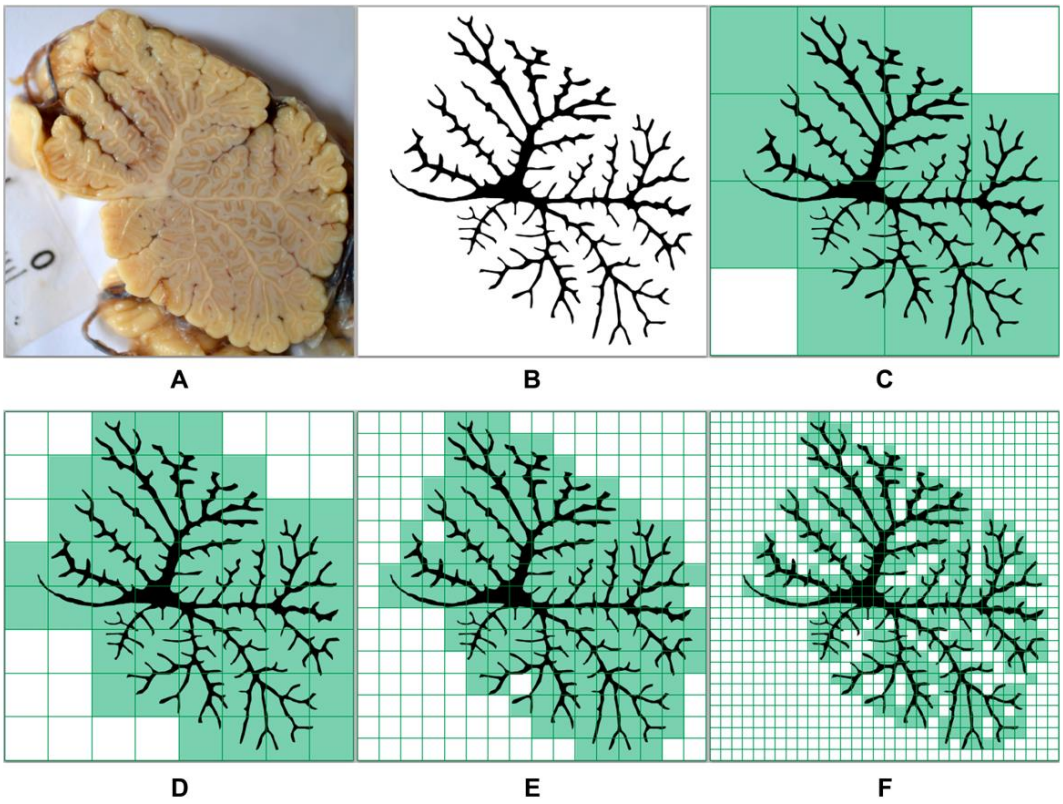
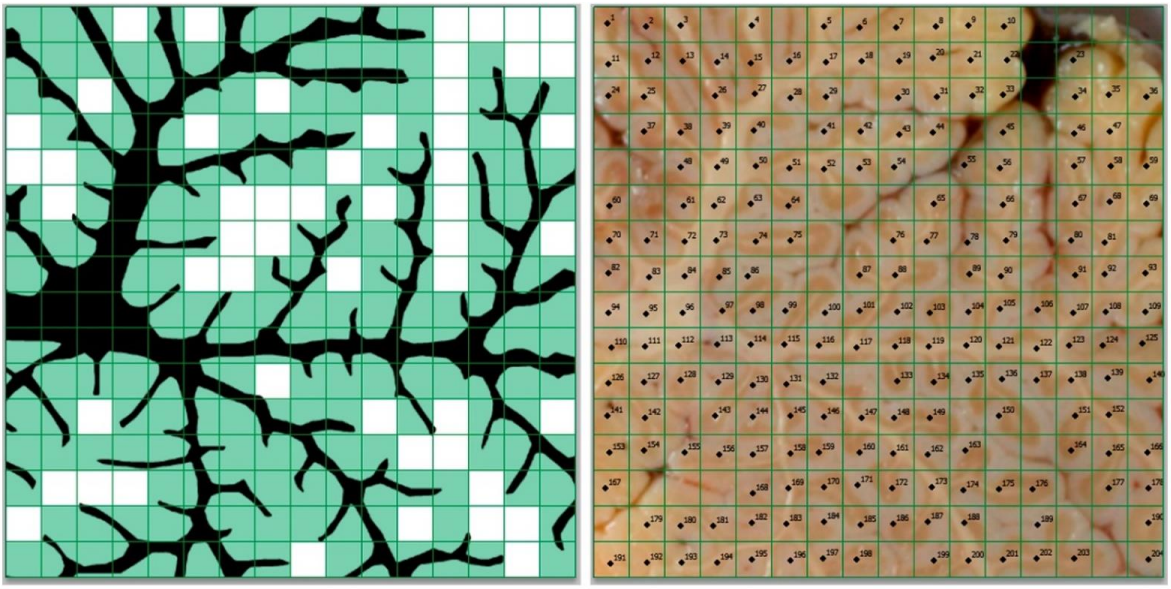


Рис. 2.26. Фрактальний аналіз, класичний спосіб підрахунку квадратів на прикладі дослідження білої речовини мозочка: A – вихідне зображення розмірами 4×4 см, B – виділення білої речовини мозочка (використане для наочності), C – 1-й етап фрактального аналізу, *box size* = 1/4, D – 2-й етап фрактального аналізу, *box size* = 1/8, E – 3-й етап фрактального аналізу, *box size* = 1/16, F – 4-й етап фрактального аналізу, *box size* = 1/32; «заповнені» квадрати, що містять фрагменти досліджуваної структури, виділені темним фоном

На кожному етапі фрактального аналізу підраховували кількість «заповнених» квадратів – комірок фрактальної сітки, що містять фрагменти досліджуваної структури (N) (Табл. 2.4). Оскільки сегментація макрофотографій трупних мозочків не проводилась через складність та трудомісткість, підрахунок «заповнених» квадратів проводився вручну за допомогою інструменту «лічильник» програми Adobe Photoshop CS5 (Рис. 2.27, B). Використовувалась візуальна ідентифікація квадратів, що містять фрагменти білої речовини мозочка.



A B

Рис. 2.27. Підрахунок кількості «заповнених» квадратів, що містять фрагменти білої речовини: A – принцип підрахунку, «заповнені» квадрати виділені темним фоном; B – аналіз несегментованого зображення, ручний підрахунок за допомогою інструменту «лічильник» програми Adobe Photoshop CS5

Таблиця 2.4.

Дані для визначення фрактальної розмірності за допомогою способу підрахунку квадратів

Етап фрактального аналізу	*box size*		1/box size	ln(1/box size)	N	ln(N)
	Абсолютний розмір (см)	Відносний розмір				
1	1×1 см	1/4	4	1,386	14	2,639
2	0,5×0,5 см	1/8	8	2,079	47	3,850
3	0,25×0,25 см	1/16	16	2,773	150	5,011
4	0,125×0,125 см	1/32	32	3,466	410	6,016

Далі розраховувались натуральні логарифми двох чисел – 1/box size та N (Табл. 2.4). На основі цих даних розраховували рівняння лінійної регресії $y=bx+a$, де ln(1/*box size*) є незалежною змінною (x), а ln(N) є залежною змінною (y). Фрактальна розмірність дорівнює коефіцієнту b, що характеризує нахил лінії регресії (Рис. 2.28).

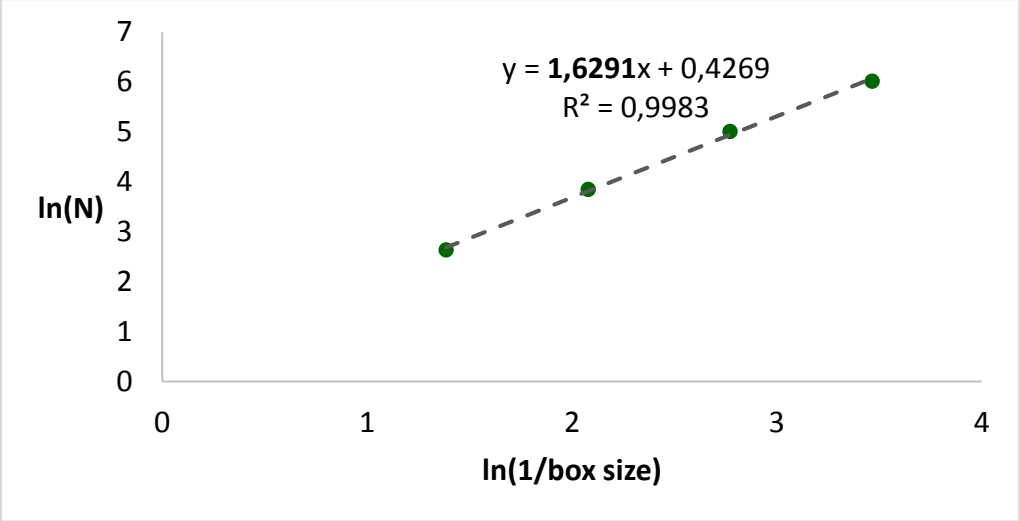


Рис. 2.28. Спосіб підрахунку квадратів: розрахунок рівняння лінійної регресії та визначення фрактальної розмірності. У даному прикладі фрактальна розмірність дорівнює 1,6291

Для обчислення значень фрактальної розмірності (коефіцієнту b рівняння лінійної регресії) використовувалась функція «LINEST» програми Microsoft Excel 2016. Формула, що лежить в основі цієї функції, зі змінними, що використовуються для обчислення фрактальної розмірності, має такий вигляд: (формула 2.1.)

$$FDbc = \frac{\sum_{i=1}^{4}\left(Ln_{(1/box\ size_i)} - \overline{Ln_{\left(\frac{1}{box\ size}\right)}}\right)\left(Ln_{(N_i)} - \overline{Ln_{(N)}}\right)}{\sum\left(Ln_{(1/box\ size_i)} - \overline{Ln_{\left(\frac{1}{box\ size}\right)}}\right)^2} \quad (2.1)$$

де FDbc – фрактальна розмірність (fractal dimension, FD), визначена за допомогою способу підрахунку квадратів (box counting, bc); N – кількість «заповнених» квадратів; *box size* – розмір квадрата фрактальної сітки, i – ітерація (етап фрактального аналізу).

Фрактальний аналіз МР зображень проводився за таким самим принципом, однак аналіз був автоматизованим: для фрактального аналізу використовувався інструмент «fractal box count» програми Image J. Для цього використовувались попередньо сегментовані бінарні маски тканини мозку в цілому, білої речовини, кори (та її шарів для дослідження мозочка), а також окреслені та скелетоновані зображення. Поділ зображень на квадрати проводився програмою автоматизовано, після чого програма підраховувала кількість квадратів, що містять чорні пікселі (які відповідають певному компоненту тканини, контуру або гілкам цифрового скелету). Розміри *box size* були не відносними, а абсолютними і задавалися в пікселях (Рис. 2.29).

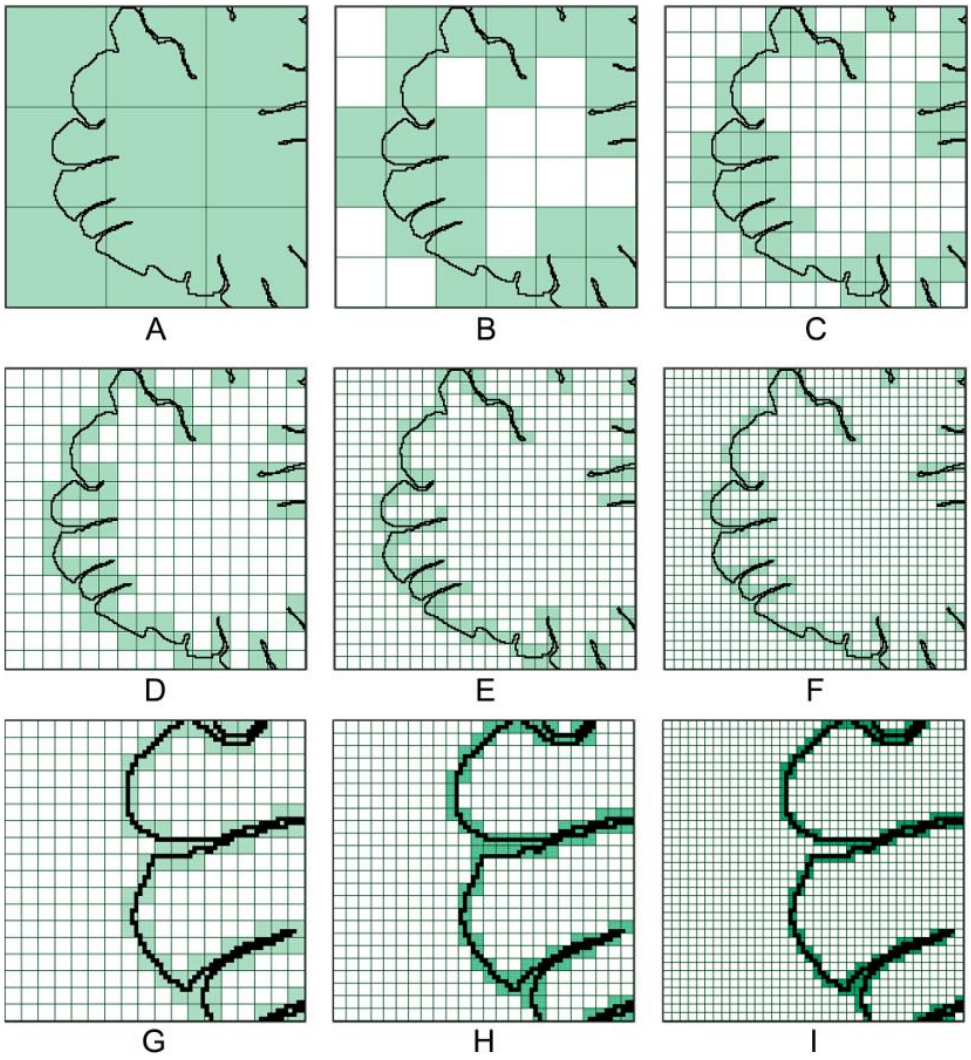


Рис. 2.29. Фрактальний аналіз, класичний спосіб підрахунку квадратів на прикладі дослідження контурів півкуль великого мозку: A-I – етапи фрактального аналізу із розміром *box size* 64, 32, 16, 12, 8, 6, 4, 3 та 2 пікселі відповідно; для

наочності показані фрагменти зображення розмірами 192×192 пікселя (A-F) та 72×72 пікселя (G-I); «заповнені» квадрати, що містять фрагменти досліджуваної структури, виділені темним фоном

Для фрактального аналізу структур мозочка використовувались такі значення *box size:* 2, 4, 8, 16, 32 та 64 пікселя. Для дослідження кори півкуль великого мозку використовувались такі значення *box size*: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32, 64, 128 та 256 пікселів, білої речовини – 4, 6, 8, 12, 16, 32, 64, 128 та 256 пікселів. Для визначення фрактальної розмірності контурів, цифрових скелетів та тканини півкуль великого мозку в цілому використовувались наступні значення *box size:* 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32 та 64 пікселя (Рис. 2.29). Значення фрактальної розмірності розраховувалось так само, як і у випадку дослідження секційного матеріалу.

За допомогою способу підрахунку квадратів були визначені наступні *значення фрактальної розмірності мозочка*:

Трупний (секційний) матеріал:

- FDwm-bc – фрактальна розмірність білої речовини (*wm – white matter, біла речовина*) мозочка, визначена на макрофотографіях трупних мозочків за допомогою способу підрахунку квадратів (*bc – box counting, підрахунок квадратів*).

МР зображення:

- FD100-bc – фрактальна розмірність, визначена на силуетних МР зображеннях, отриманих під час сегментації із порогом яскравості 100 (апроксимована фрактальна розмірність тканини мозочка в цілому);
- FD80-bc – фрактальна розмірність, визначена на зображеннях, отриманих під час сегментації з порогом яскравості 80 (апроксимована фрактальна розмірність білої речовини мозочка);
- FD80-100-bc – фрактальна розмірність, визначена на зображеннях, отриманих під час сегментації у діапазоні яскравості 80-100 (апроксимована фрактальна розмірність кори мозочка в цілому);

- FD80-90-bc – фрактальна розмірність, визначена на зображеннях, отриманих під час сегментації у діапазоні яскравості 80-90 (апроксимована фрактальна розмірність зернистого шару кори мозочка);
- FD90-100-bc – фрактальна розмірність, визначена на зображеннях, отриманих під час сегментації у діапазоні яскравості 90-100 (апроксимована фрактальна розмірність молекулярного шару кори мозочка);
- FDskel-bc – фрактальна розмірність скелетонованих зображень мозочка[1] (*skel – skeleton, скелет*);
- FDcont-bc – фрактальна розмірність окресленого контуру мозочка[1] (*cont – contour, контур*).

Також на *МР зображеннях* були визначені наступні *фрактальні розмірності півкуль великого мозку*:

- FD(Sil)-bc – фрактальна розмірність тканини півкуль великого мозку в цілому, визначена на силуетних зображеннях (*Sil – silhouette, силует*);
- FD(WM)-bc – фрактальна розмірність білої речовини півкуль великого мозку (*WM – white matter, біла речовина*);
- FD(Cort)-bc – фрактальна розмірність кори півкуль великого мозку (*Cort – cortex, кора*);
- FD(Skel)-bc – фрактальна розмірність скелетонованих зображень півкуль великого мозку[1] (*Skel – skeleton, скелет*);
- FD(Cont)-bc – фрактальна розмірність окресленого контуру півкуль великого мозку[1] (*Cont – contour, контур*).

[1] Оскільки визначались подібні значення фрактальних розмірностей як для мозочка, так і для півкуль великого мозку (FD контуру та скелету), для подальшої системи позначень FD скорочення, що стосуються півкуль великого мозку, написані з великої літери та взяті в дужки, наприклад, FD(Skel)-bc, тоді як позначення відповідних фрактальних розмірностей мозочка написані з малої літери і без дужок, наприклад, FDskel-bc. Абревіатура «bc» (box counting, підрахунок квадратів) додана у назви значень FD для позначення способу фрактального аналізу, оскільки для визначення деяких FD додатково використовувались альтернативні способи фрактального аналізу.

2.4.2. Спосіб масштабування контуру

Для розробки нового способу фрактального аналізу за основу було взято спосіб кумулятивних перетинів, що використовується для фрактального аналізу нейронів [268, 286, 311]. При використанні для дослідження мозочка класичного способу кумулятивних перетинів, який передбачає накладання серії кіл на зображення, виявилось, що використання кіл не дозволяє проводити фрактальний аналіз коректно, оскільки форма мозочка та його серединного сагітального перерізу варіює у різних осіб, кола перетинають гілки по-різному, тому у різних мозочках кола одного й того ж діаметру можуть перетинати гілки різних ітерацій (Рис. 2.29).

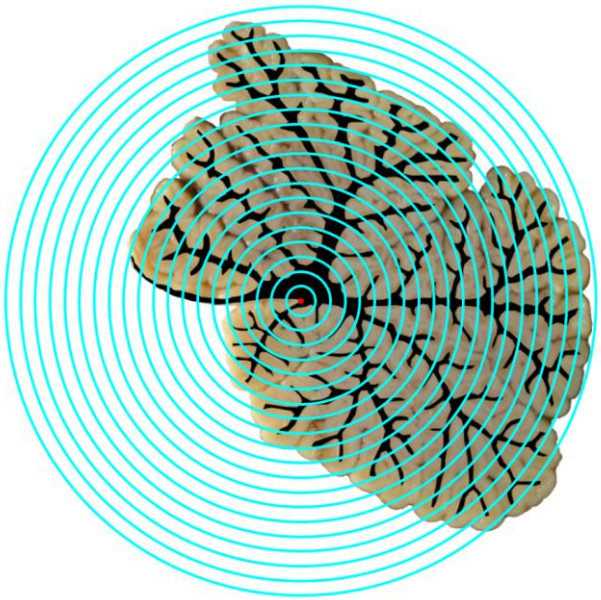


Рис. 2.29. Принцип класичного способу кумулятивних перетинів на прикладі білої речовини мозочка: на зображення накладені кола із різним діаметром, «крок» між колами складає 5% діаметру найбільшого кола; біла речовина мозочка виділена чорним кольором

Оскільки конфігурація мозочка варіює, ми пропонуємо використовувати не кола, а контур зовнішньої поверхні мозочка (Рис. 2.30). Для створення використовувався інструмент «Полілінія» програми Microsoft Power Point. Створений контур копіювали і масштабували пропорційно за висотою і шириною. На першому етапі аналізу використовувався «крок» масштабування 5% (відносно

масштабу вихідного контуру). Для подальшого аналізу були відібрані чотири контури, масштабовані із кроком 25%: 100%, 75%, 50% та 25% (Рис. 2.30). Відповідно використовувалось чотири етапи фрактального аналізу.

Для того, щоб упорядкувати контури відповідно до анатомічних особливостей мозочка, ми пропонуємо використати «контрольну точку», що відповідає вершині кута між верхнім і нижнім мозковим парусом. Після масштабування контрольні точки усіх масштабованих контурів співставляються і розміщуються у відповідній анатомічній ділянці мозочка (Рис.2.30). Таким чином, кожен контур перетинає гілки тільки певної ітерації.

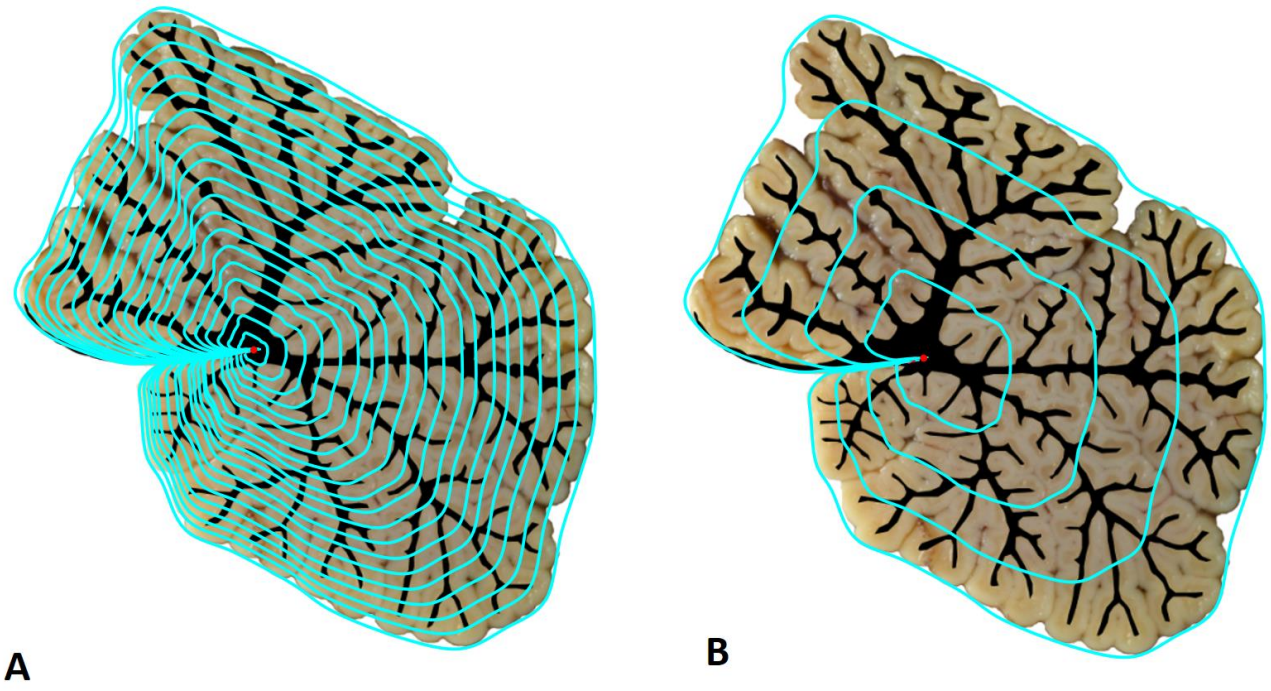


Рис. 2.30. Принцип способу «масштабування контуру»: окреслення зовнішньої поверхні черв'яка мозочка та масштабування отриманого контуру. Масштабовані контури накладені на зображення та впорядковані за «контрольною точкою» (червоного кольору), що розміщена у куті між верхнім і нижнім мозковим парусом. А – накладання контурів, масштабованих із «кроком» 5%, В – накладання контурів, масштабованих із «кроком» 25% (25, 50, 75 і 100%). На кожному етапі підраховується кількість гілок білої речовини, що перетинають масштабовані контури

Далі на кожному етапі фрактального аналізу підраховувалась кількість гілок білої речовини, що перетинають масштабовані контури (N). Гілки, що перетинаються контуром із масштабуванням 25% (1-й етап фрактального аналізу), вважалися гілками першої ітерації, контуром із масштабуванням 50% – другої ітерації (2-й етап), 75% – третьої ітерації (3-й етап), 100% – четвертої ітерації (4-й етап). Так, при проведенні аналізу мозочка, зображеного на Рис. 2.30, було визначено, що його біла речовина мала 8 гілок першої ітерації, 13 гілок другої ітерації, 25 гілок третьої ітерації та 42 кінцеві гілки четвертої ітерації (Табл. 2.5).

У якості фактору масштабування (аналогу *box size*) для визначення фрактальної розмірності був розрахований фактор масштабування Mbr (на основі фактору масштабування гілок дерева Піфагора; br – branch, гілка), що на першому етапі фрактального аналізу дорівнював 1, другому – √2, третьому – 2, четвертому – 2√2 (проміжні розрахунки фактору масштабування наведені у підрозділі 4.1).

Далі розраховується рівняння лінійної регресії, де незалежною змінною є ln(Mbr); залежною змінною є ln(N) (Рис. 2.31). Коефіцієнт, що характеризує кут нахилу прямої відносно осі абсцис, є фрактальною розмірністю, розрахованою за допомогою цього способу. Так, отримане значення фрактальної розмірності білої речовини мозочка на Рис. 2.30 склало 1,6241.

Таблиця 2.5.

Дані для визначення фрактальної розмірності за допомогою способу масштабування контуру

Етап фрактального аналізу	Масштаб контуру	N – Кількість гілок	ln(N)	Фактор масштабування Mbr	ln(M)
1	25%	8	2,079	1	0
2	50%	13	2,565	√2	0,347
3	75%	25	3,219	2	0,693
4	100%	42	3,738	2√2	1,040

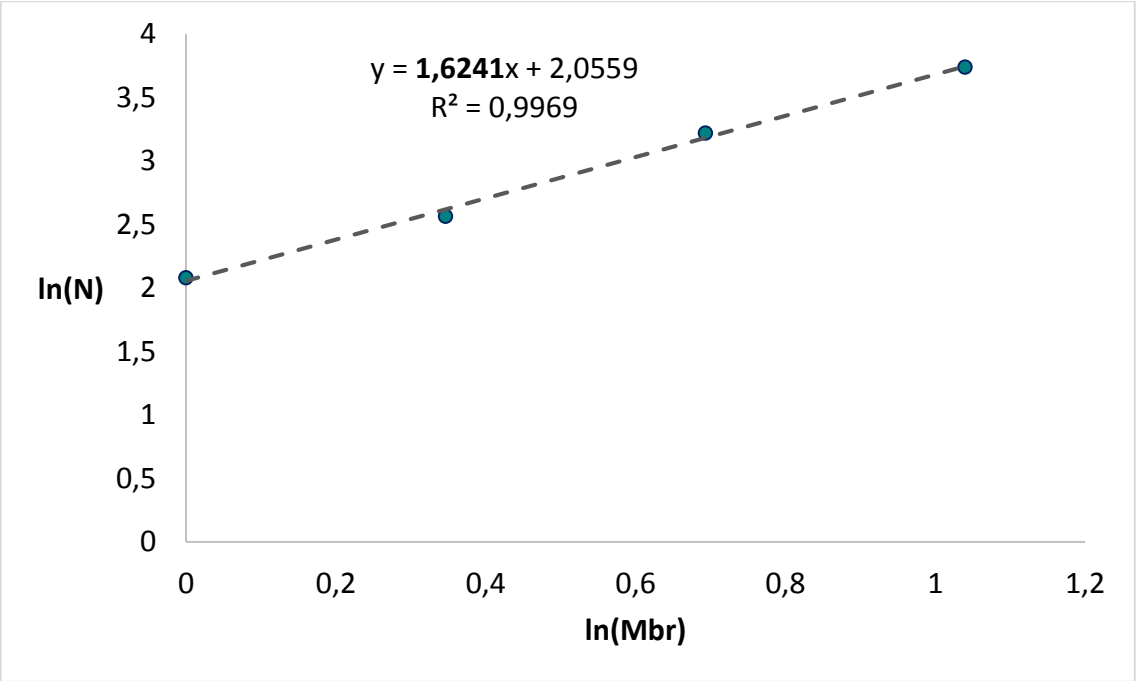


Рис. 2.31. Спосіб масштабування контуру: розрахунок рівняння лінійної регресії та визначення фрактальної розмірності. У даному прикладі фрактальна розмірність дорівнює 1,6241

У наступних розділах фрактальна розмірність білої речовини мозочка, визначена за допомогою способу масштабування контуру (contour scaling), позначена як FDwm-sc (*wm – white matter, біла речовина; sc – scaling, масштабування*).

Для автоматизації розрахунків значення фрактальної розмірності розраховувалось за формулою (2.2):

$$\mathrm{FDsc} = \frac{\sum_{i=1}^{4}\left(ln_{(Mbr_i)} - \overline{ln_{(Mbr)}}\right)\left(ln_{(N_i)} - \overline{ln_{(N)}}\right)}{\sum\left(ln_{(Mbr_i)} - \overline{ln_{(Mbr)}}\right)^2} \qquad (2.2)$$

де FDsc – фрактальна розмірність білої речовини мозочка, визначена за допомогою способу масштабування контуру (scaling); N – кількість гілок, що перетинають контур; Mbr – фактор масштабування, *i* – ітерація (етап фрактального аналізу).

2.4.3. Спосіб згладжування контуру

При розробці способу згладжування контуру за основу було взято класичний спосіб Річардсона (Caliper). Цей спосіб у класичному варіанті є мало застосовним для аналізу медичних зображень, оскільки потребує накладання на контур зображення лінійних відрізків (Рис. 2.32, A, B), що без автоматизації проводиться вручну і підвищує трудомісткість дослідження та вірогідність неточностей у підрахунку.

У розробленому нами способі згладжування контуру використовується дещо інший принцип аналізу контуру фрактальних структур. Для аналізу використовується виділення контуру із покроковим його згладжуванням. Для виділення контуру використовується інструмент «виділення» графічного редактора (у даній роботі використовувалась програма Adobe Photoshop CS5, проте можуть використовуватись й інші графічні редактори зі співставними або кращими параметрами), для згладжування використовується модифікація за допомогою меню «виділення – модифікація – згладжування». Такий алгоритм дозволяє автоматизувати підрахунок відрізків, що покривають досліджуваний контур.

До прикладу, візьмемо відрізок довжиною $L_1 = 1$ та виміряємо контур за допомогою класичного способу Річардсона (Рис. 2.32, A). У результаті підрахунку визначаємо, що контур покривають 6 таких відрізків ($N_1 = 6$). Якщо використати відрізок із довжиною $L_2 = 2$, то цей контур покриватимуть два такі відрізки ($N_2 = 2$) (Рис. 2.32, B).

Згладжування контуру виділеної ділянки модифікує його, видаляючи із контуру всі випини, що мають радіус менший за радіус згладжування. Так, при згладжуванні із радіусом 2 пікселі із контуру будуть видалені усі випини з радіусом кривизни до 2 пікселів, із радіусом 4 пікселі – до 4 пікселів і так далі. Якщо застосувати згладжування із радіусом R, із контуру будуть видалені усі випини з радіусом кривизни, меншим за R (Рис. 2.32, C, D). Таким чином, вимірявши контур до і після згладжування, можна отримати результати, співставні з тими, що можна отримати за допомогою класичного способу Річардсона.

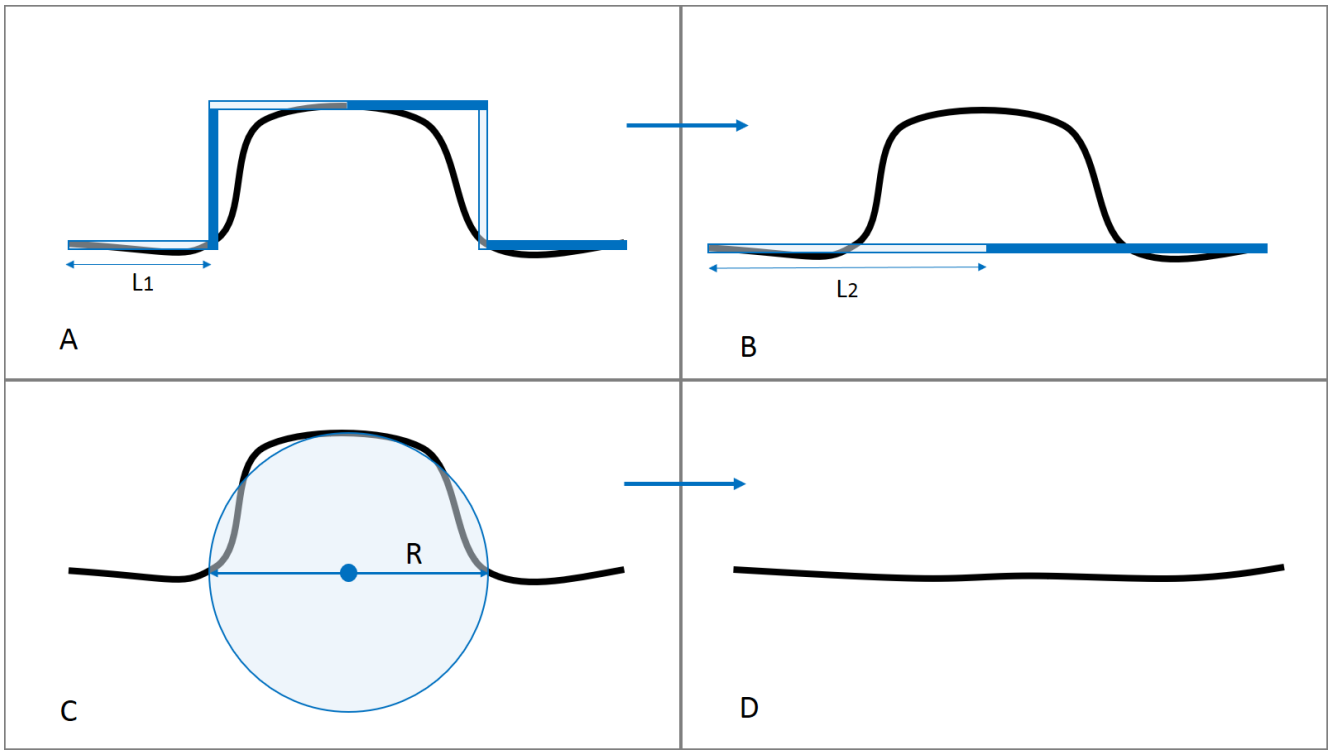


Рис. 2.32. Принцип класичного способу Річардсона (A, B) та способу згладжування контуру (C, D)

Для визначення фрактальної розмірності у класичному способі Річардсона використовуються два значення: кількість відрізків, що покривають досліджуваний контур (N), та їх довжина (L), що є аналогом *box size* способу підрахунку квадратів.

Визначення значень N та L для способу згладжування контуру здійснюється наступним чином. На першому етапі фрактального аналізу використовують найменше можливе значення L. Довжина найкоротших лінійних відрізків ламаної лінії, якими на цифровому зображенні можна покрити лінійний об’єкт та виміряти його довжину (за аналогією із класичним способом Річардсона), дорівнює 1 пікселю. Таким чином, визначивши довжину контуру (периметр (P) виділеної ділянки зображення), можна визначити значення N: $N_1 = P_1 / L_1 = P_1 / 1$. На наступних етапах фрактального аналізу необхідно ітеративно подвоювати довжину L лінійного відрізка, яким вимірюється довжина контуру. Таким чином, на другому етапі фрактального аналізу L буде дорівнювати 2 пікселям, на третьому – 4, четвертому – 8, п’ятому – 16, шостому – 32. Значення N на наступних етапах фрактального аналізу визначається аналогічно: $N_i = P_i / L_i$.

Радіус згладжування контуру R на різних етапах фрактального аналізу дорівнює розміру фрактальної міри L, тому для спрощення розрахунків замість L надалі використовували R (Табл. 2.5). Оскільки згладжування контуру на першому етапі фрактального аналізу не проводилось, значення R_1 для розрахунків приймалося рівним одиниці. Таким чином, розрахунок фрактальної розмірності ґрунтувався на двох величинах: N = P/R та L=R.

Далі розглянемо алгоритм розробленого способу фрактального аналізу на прикладі дослідження півкуль великого мозку. Контур піальної поверхні кори півкуль великого мозку на МР зображеннях окреслювався вручну за допомогою інструменту «виділення» графічного редактора Adobe Photoshop CS5 (Рис. 2.33). Додаткова сегментація, окреслення контуру чи інша попередня обробка зображення не проводилась.

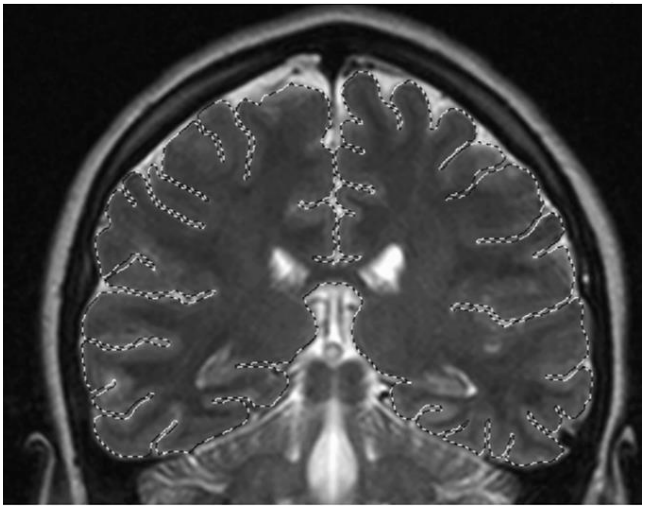


Рис. 2.33. Окреслення контуру піальної поверхні півкуль великого мозку за допомогою інструменту «виділення» графічного редактора Adobe Photoshop CS5; Т2-зважене МР зображення, 3-й корональний зріз (С3)

При дослідженні МР зображень півкуль великого мозку використовувалось шість етапів фрактального аналізу. На першому етапі згладжування контуру не застосовувалось (Рис. 2.34, А). На другому етапі радіус згладжування становив 2 пікселі (2/3 мм), на третьому етапі – 4 пікселі (4/3 мм), на четвертому етапі – 8 пікселів (8/3 мм), на п’ятому етапі – 16 пікселів (16/3 мм) і на шостому етапі – 32

пікселі (32/3 мм) (Рис. 2.34, B-F). Таким чином, із контуру поетапно видалялися ділянки, що відповідали контуру борозен, які мали радіус менший, ніж заданий радіус: найбільш вузькі борозни видалялися з контуру на перших етапах фрактального аналізу, більш широкі борозни – на наступних. У результаті такої поетапної модифікації на останньому етапі фрактального аналізу контур ставав практично повністю гладеньким (Рис. 2.34, F). На кожному етапі визначалась довжина контуру – периметр виділеної ділянки (P).

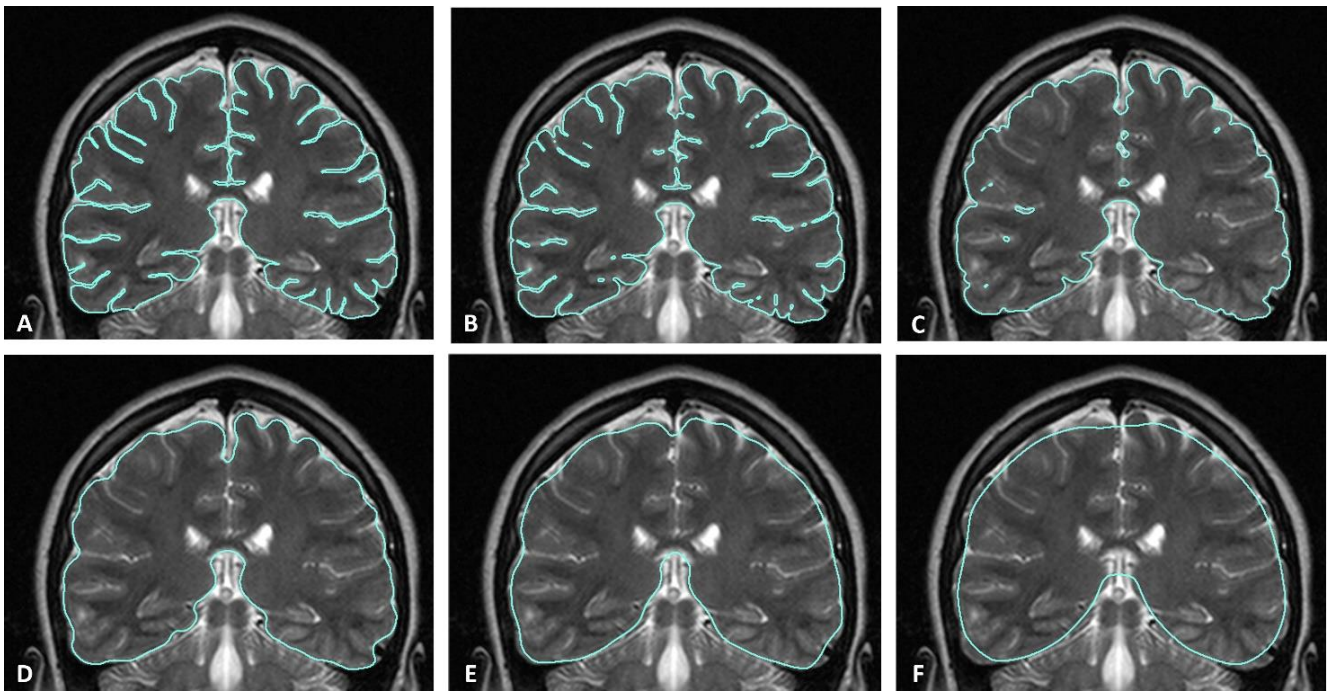


Рис. 2.34. Фрактальний аналіз контуру поверхні півкуль великого мозку, спосіб згладжування контуру, контур виділеної ділянки для наочності окреслено блакитною лінією; 3-й корональний зріз (С3) Етапи фрактального аналізу: A – 1-й етап, контур без згладжування; B – 2-й етап, згладжування з радіусом 2 пікселя; C – 3-й етап, згладжування з радіусом 4 пікселя; D – 4-й етап, згладжування з радіусом 8 пікселів; E – 5-й етап, згладжування з радіусом 16 пікселів; F – 6-й етап, згладжування з радіусом 32 пікселя

Дані, використані для розрахунку фрактальної розмірності контуру півкуль великого мозку на Рис. 2.34, наведені у Табл. 2.5.

Таблиця 2.5.

Дані для визначення фрактальної розмірності за допомогою способу згладжування контуру

Етап фрактального аналізу	L – довжина лінійного відрізка для вимірювання контуру	R – радіус згладжування, R= L	ln(1/ L) = ln(1/R)	P Периметр	N = P/ L = P/R	ln(N) = ln(P/R)
1	1	1*	0.000	4445	4445	8.400
2	2	2	-0.693	2545	1272.5	7.149
3	4	4	-1.386	1749	437.25	6.081
4	8	8	-2.079	1560	195	5.273
5	16	16	-2.773	1386	86.625	4.462
6	32	32	-3.466	1284	40.125	3.692

* – для розрахунків на першому етапі фрактального аналізу радіус згладжування (R) приймався за одиницю.

Розраховувались натуральні логарифми двох значень: P/R (аналог N) та 1/R (аналогічно 1/*box size*) (Табл. 2.5). На основі отриманих значень розраховувалось рівняння лінійної регресії $y=b\times x+c$, у якому незалежною змінною x було значення ln(1/R), а залежною змінною y було значення ln(P/R); фрактальна розмірність дорівнювала коефіцієнту b, що характеризував нахил прямої регресії відносно осі абсцис (Рис. 2.35). Так, фрактальна розмірність, обчислена на основі розрахунків, використаних у якості прикладу (Рис. 2.34, Табл. 2.5), дорівнює 1,3358 (Рис. 2.35).

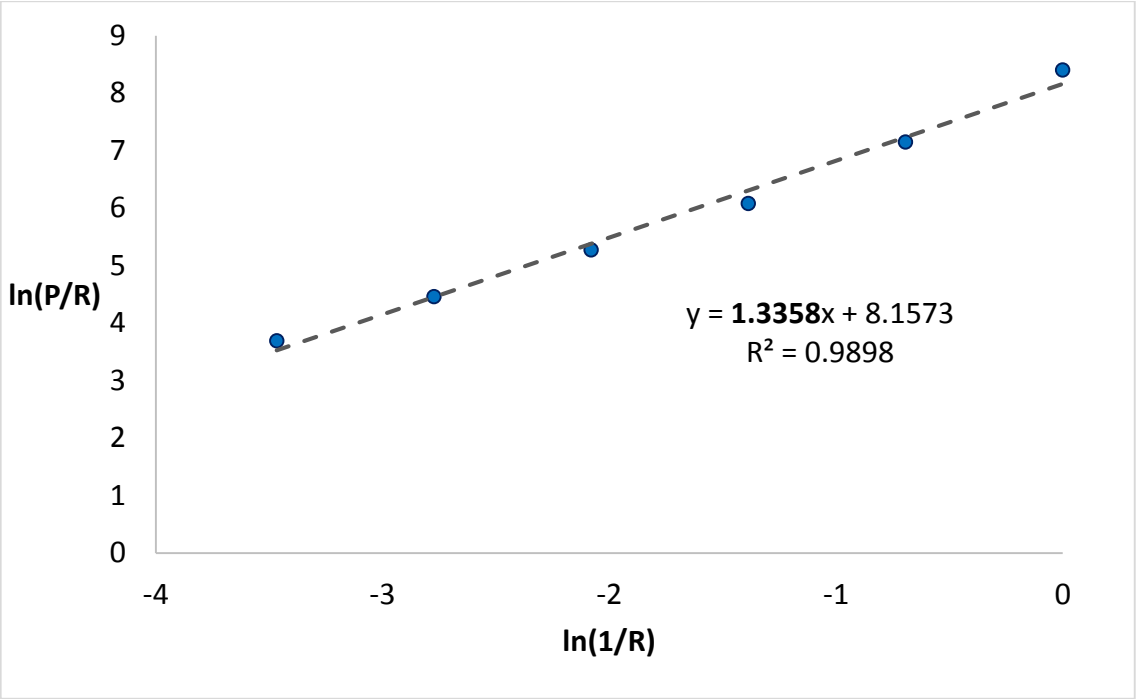


Рис. 2.35. Спосіб згладжування контуру: розрахунок рівняння лінійної регресії та визначення фрактальної розмірності. У даному прикладі фрактальна розмірність дорівнює 1,3358

Для автоматизації підрахунків значення фрактальної розмірності визначалось за формулою (2.3).

$$FD_{sm} = \frac{\sum_{i=1}^{6}\left(ln_{(1/R_i)} - \overline{ln_{(1/R)}}\right)\left(ln_{(P_i/R_i)} - \overline{ln_{(P/R)}}\right)}{\sum\left(ln_{(1/R_i)} - \overline{ln_{(1/R)}}\right)^2} \qquad (2.3)$$

де FDsm – фрактальна розмірність лінійного контуру (smoothing); R – радіус згладжування контуру (в пікселях); P – довжина лінійного контуру (в пікселях), *i* – ітерація (етап фрактального аналізу).

Значення фрактальної розмірності контуру піальної поверхні півкуль великого мозку, визначене за допомогою способу згладжування контуру, у подальших розділах позначене як FD(Cont)-sm (*Cont – contour, контур; sm – smoothing, згладжування*).

Для дослідження мозочка спосіб згладжування контуру застосовувався з використанням такого ж алгоритму та радіусів згладжування контуру, що й для дослідження півкуль великого мозку. Єдиною відмінністю дослідження мозочка від дослідження півкуль великого мозку став спосіб виділення контуру його поверхні: виділення проводилося не вручну, а автоматизовано. Для цього використовувались бінарні маски, що відповідають тканині мозочка в цілому (сегментація із порогом яскравості 100 без масштабування). За допомогою інструменту «виділення» на цих масках автоматично виділяли всі пікселі чорного кольору (таким чином, виділялась ділянка, що відповідає тканині мозочка, а контур ділянки виділення співпадав із контуром усієї поверхні мозочка, включно із поверхнею, прихованою у борознах та щілинах) (Рис. 2.36). Після цього проводилось поетапне згладжування контуру із вимірюванням його довжини та обчисленням значення фрактальної розмірності (Рис. 2.37).

Значення фрактальної розмірності контуру поверхні мозочка, визначене за допомогою способу згладжування контуру, у подальших розділах позначене як FDcont-sm (*cont – contour, контур; sm – smoothing, згладжування*).

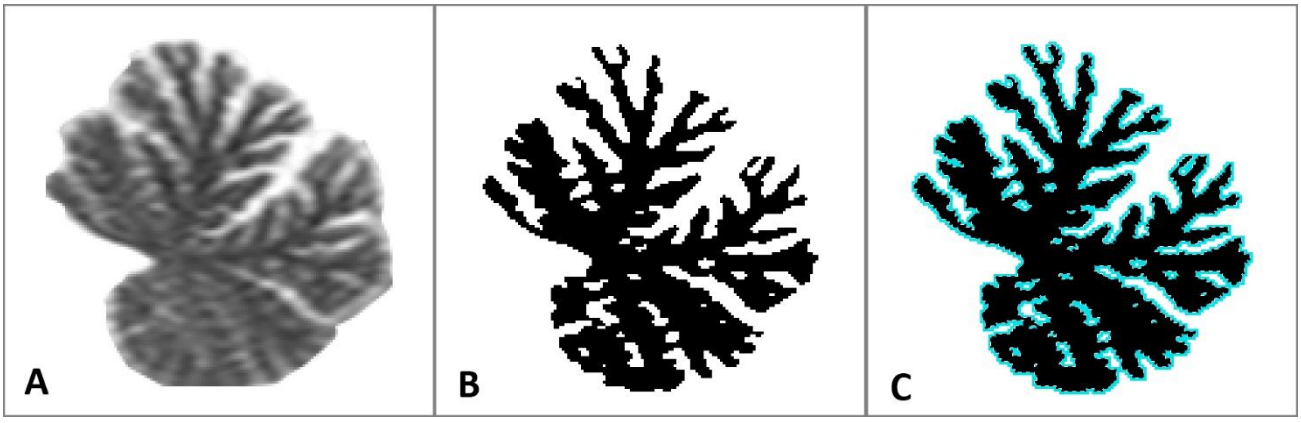


Рис. 2.36. Виділення контуру поверхні мозочка: А – вихідне півтонове Т2-зважене МР зображення; В – бінарна маска, що відповідає тканині мозочка в цілому (сегментація із порогом яскравості 100), С – виділення всіх чорних пікселів, контур виділеної ділянки (для наочності окреслений блакитною лінією) відповідає контуру поверхні мозочка

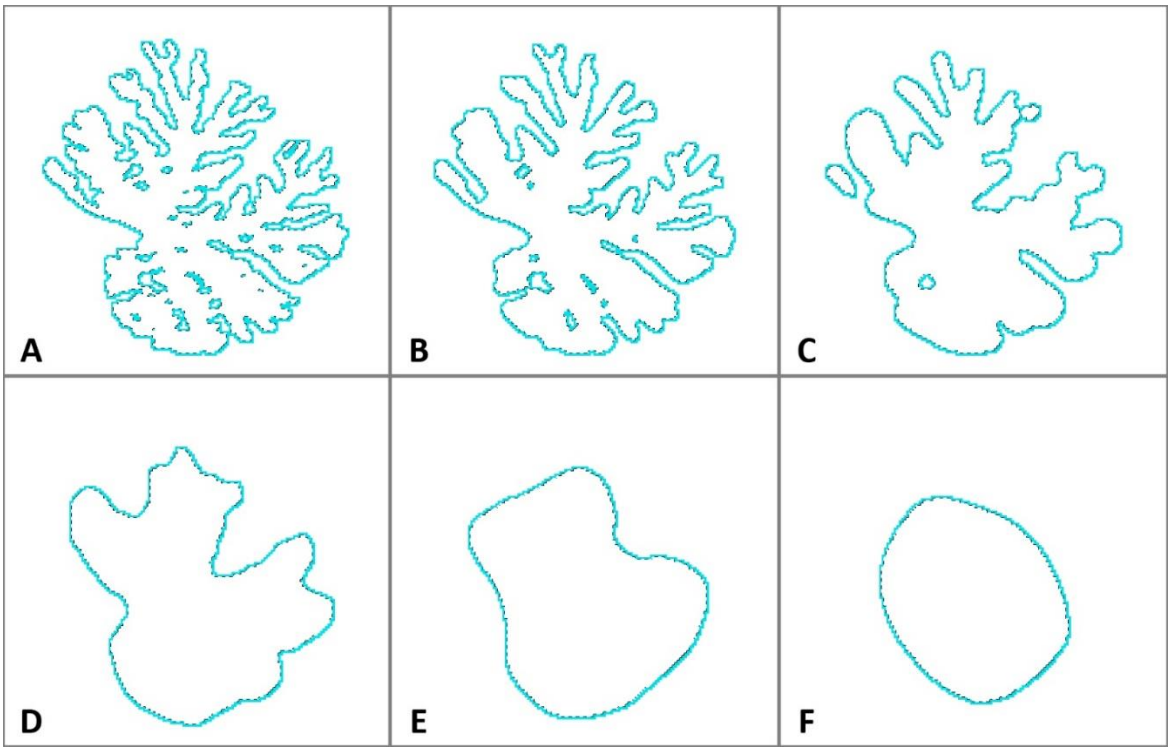


Рис. 2.37. Фрактальний аналіз контуру мозочка, спосіб згладжування контуру, контур виділеної ділянки для наочності окреслено блакитною лінією. Етапи фрактального аналізу: A – 1-й етап, контур без згладжування; B – 2-й етап, згладжування з радіусом 2 пікселя; C – 3-й етап, згладжування з радіусом 4 пікселя; D – 4-й етап, згладжування з радіусом 8 пікселів; E – 5-й етап, згладжування з радіусом 16 пікселів; F – 6-й етап, згладжування з радіусом 32 пікселя

Значення фрактальної розмірності розраховувалось на основі даних не тільки всіх шести етапів фрактального аналізу, але й обмеженої кількості етапів: 1–5, 2–6, 1–4, 2–5. Таким чином, для кожного із 500 томографічних зрізів півкуль великого мозку та 100 зрізів мозочка, відібраних для дослідження, розраховувалось п’ять значень фрактальної розмірності, у тому числі одне – на основі всіх етапів фрактального аналізу та чотири – на основі редукованої кількості етапів. Діапазон етапів фрактального аналізу додавався у абревіатури позначень фрактальної розмірності: FD(Cont)-sm1-6 (розмірність контуру півкуль великого мозку, визначена із використанням 1-6 етапів способу згладжування контуру), FDcont-sm1-4 (розмірність контуру мозочка, визначена із використанням 1-4 етапів способу згладжування контуру) тощо.

2.4.4. Фрактальний аналіз гетерогенності медичних зображень

Даний спосіб фрактального аналізу був розроблений для характеристики текстури МР зображень. У даній роботі цей спосіб аналізу був використаний для характеризування текстури тканини мозочка. Розроблений алгоритм включає наступні етапи. Фрагмент вихідного DICOM зображення (256 можливих значень яскравості, 8 біт на піксель) копіювали і далі переносили у програму Image J. Для прикладу підрахунку використано цифрове Т2-зважене зображення магнітно-резонансної томограми головного мозку, був обраний фрагмент розмірами 32х32 пікселя, що відповідає ділянці верхньої частки черв'яка мозочка (Рис. 2.38). Для дослідження мозочка також використовувались фрагменти Т1 та Т2-зважених зображень розмірами 64×64 пікселя, розташовані у центральній ділянці черв'яка мозочка.

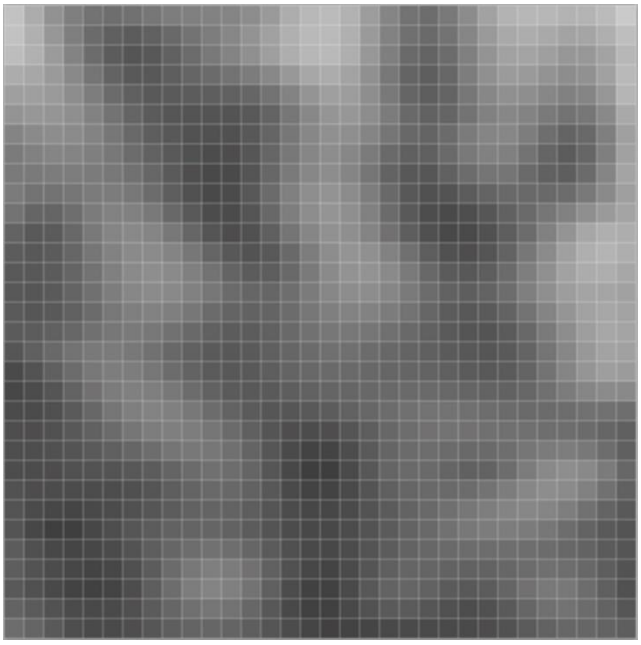


Рис. 2.38. Зображення, використане для аналізу (фрагмент Т2-зваженого зображення магнітно-резонансної томограми головного мозку – ділянка верхньої частки черв'яка мозочка)

Потім за допомогою інструменту «гістограма» графічного редактора Image J визначається розподіл кількості пікселів зображення за усіма можливими значеннями яскравості (0-255) (Рис. 2.39).

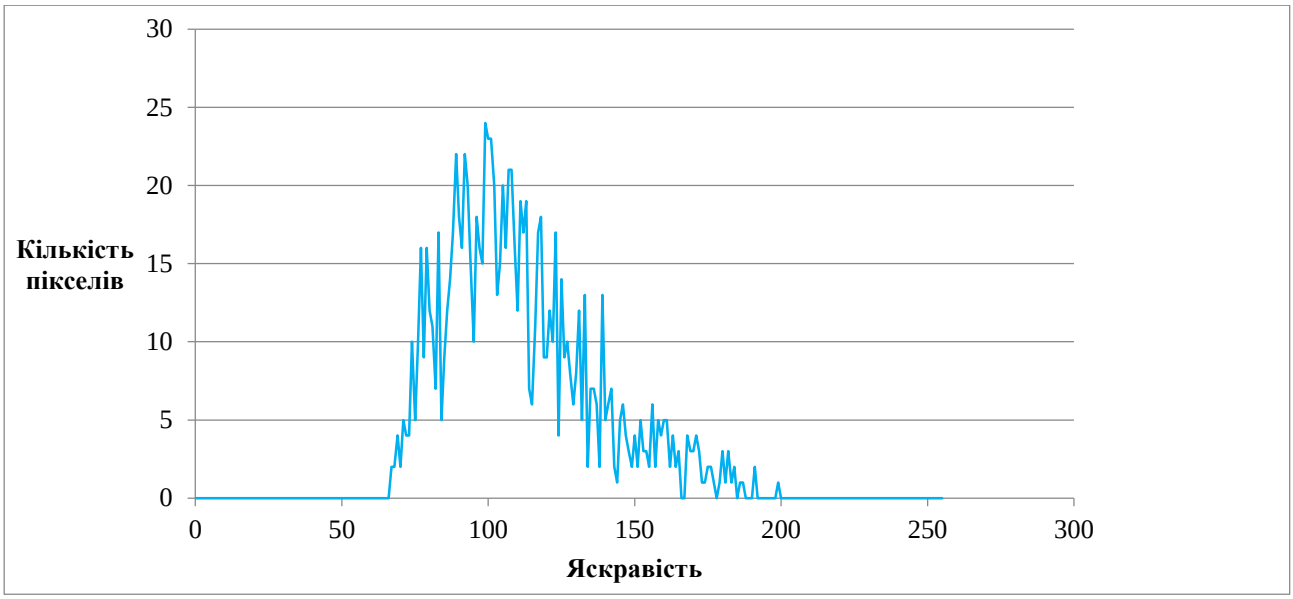


Рис. 2.39. Розподіл кількості пікселів досліджуваного зображення за рівнями яскравості

Як видно із даних Рис. 2.39, розподіл кількості пікселів за значеннями яскравості близький до нормального розподілу, але крива розподілу не є плавною, що характеризує гетерогенність зображення – чим неоднорідніше за яскравістю є зображення, тим більшою є різниця кількості пікселів, що мають суміжні значення яскравості. Тобто чим «строкатішим» є зображення, тим менш плавною є крива графіка розподілу кількості пікселів за значеннями яскравості.

Крива статистичного розподілу кількості пікселів за значеннями яскравості (Рис. 2.39) має фрактальні властивості, оскільки вона є самоповторюваною та самоподібною, а метрична розмірність цієї кривої перевищує її топологічну розмірність, що дорівнює одиниці. Отже, *криву статистичного розподілу можна розглядати як лінійний фрактал*, і, виходячи з цього, можна обчислити фрактальну розмірність цього фракталу.

Для того, щоб визначити фрактальну розмірність кривої розподілу, необхідно побудувати інший графік, що характеризував би статистичний розподіл даних із тими ж статистичними параметрами, що й для вихідних даних, але без значної різниці кількості пікселів із суміжними значеннями яскравості. Тобто потрібно побудувати графік, на якому крива розподілу даних була б плавною, але

максимально подібною до кривої, що характеризує розподіл вихідних даних. Для визначення параметрів такого графіку проводиться поетапне усереднення даних (Рис. 2.40). В цілому використовується шість послідовних етапів усереднення (ітерацій), які в подальшому розглянуті як 2-й – 7-й етапи фрактального аналізу. На другому етапі дослідження для кожного значення яскравості розраховується середнє арифметичне значень кількості пікселів, що відповідають трьом суміжним значенням яскравості. Наприклад, для значення яскравості 100 на другому етапі розраховується середнє арифметичне кількості пікселів для значень яскравості 99, 100 і 101 із першого етапу, для значення яскравості 101 – середнє арифметичне кількості пікселів для значень яскравості 100, 101 і 102 і так далі. На третьому етапі процедура усереднення значень повторюється: наприклад, для значення яскравості 100 також розраховується середнє арифметичне значень для яскравості 99, 100 і 101, але з другого етапу. На четвертому етапі розраховується середнє арифметичне трьох суміжних значень кількості пікселів з третього етапу і так далі. У цілому процедура усереднення повторюється шість разів (тобто ця процедура має 6 ітерацій), що після шостого усереднення (сьомий етап) дозволяє отримати плавну лінію графіка розподілу значень (Рис. 2.40).

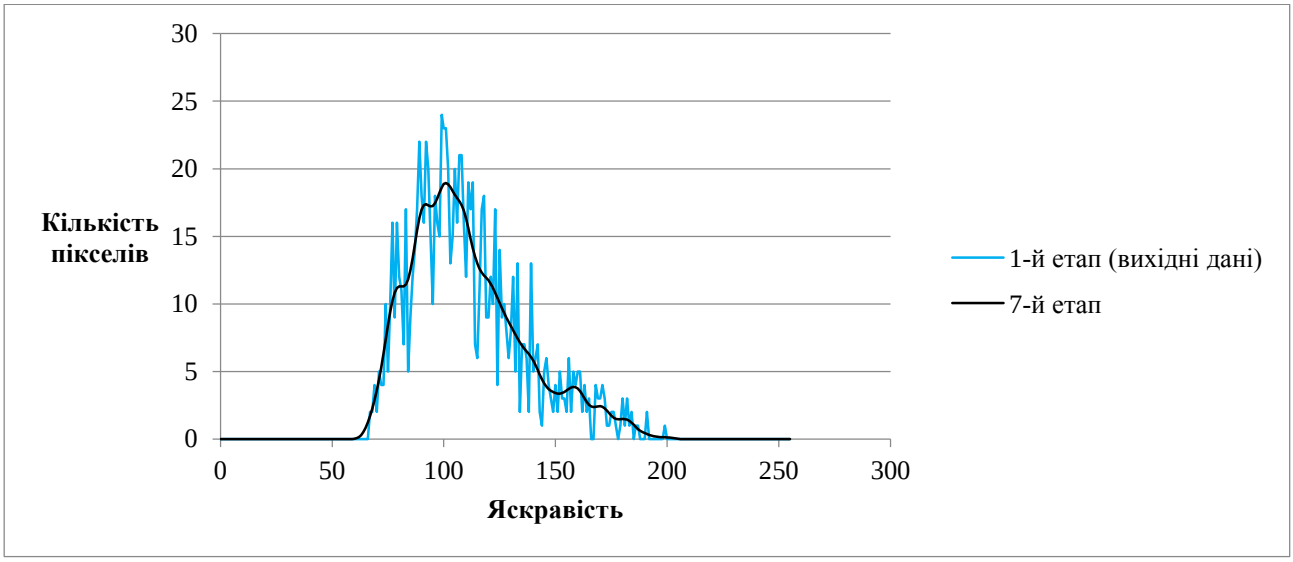


Рис. 2.40. Розподіл кількості пікселів досліджуваного зображення за рівнями яскравості – вихідні дані (1-й етап) та крива графіка після 6-ї ітерації процедури усереднення (7-й етап)

На сьомому етапі лінія графіка згладжується, «зигзагів», що характеризують гетерогенність яскравості, вже не спостерігається. Усереднені дані мають ті ж параметри статистичного розподілу, що й вихідні дані, але не мають суттєвої різниці кількості пікселів, що мають суміжні значення яскравості.

Далі визначається Diff – різниця між кількістю пікселів на 1-6 етапах (вихідні дані та усереднені значення на проміжних етапах) з підсумковими усередненими значеннями кількості пікселів (7-й етап, топологічна розмірність) (Рис. 2.41). Ця різниця кількості пікселів розраховується окремо для кожного значення яскравості пікселів (0-255) й окремо на 1-6 етапах ($Diff_1$ – $Diff_6$).

Після цього розраховується $Diff^2$ – квадрат різниці кількості пікселів для кожного значення яскравості на кожному етапі ($Diff_1^2$ – $Diff_6^2$).

Потім підраховують суму квадратів різниці кількості пікселів для кожного із етапів ($\Sigma(Diff^2)$), за винятком сьомого. При цьому сума різниці значень кількості пікселів може бути розрахована або для усього діапазону можливих значень яскравості (0-255), або лише для певної частини цього діапазону.

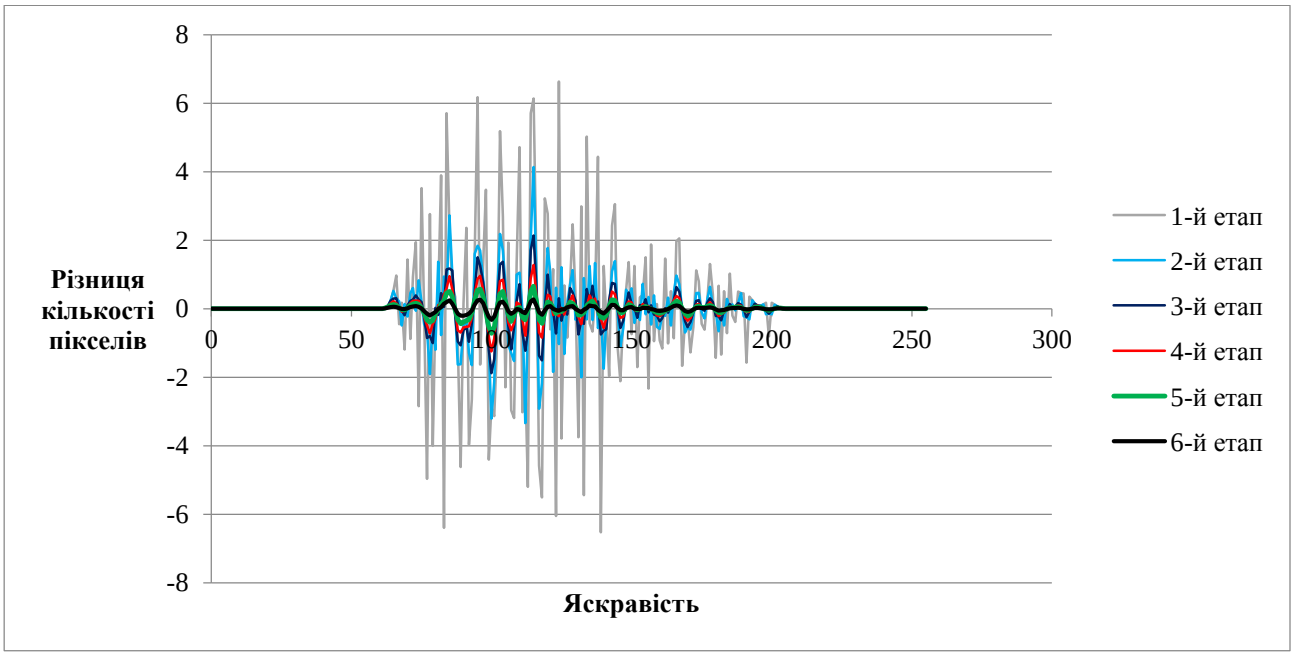


Рис. 2.41. Різниця кількості пікселів на 1-му – 6-му етапах дослідження із даними на 7-му етапі після 6-ї ітерації процедури усереднення кількості пікселів досліджуваного зображення за рівнями яскравості (відповідають осі абсцис)

У подальших розрахунках фрактальної розмірності показник $\Sigma(Diff^2)$ був використаний у якості аналога N. У якості аналога фактору масштабування *box size* був використаний розрахунковий індекс C, що характеризує діапазон даних із певного етапу, усереднених на останньому етапі (Табл. 2.6). При цьому діапазон усереднення (d) для вихідних даних (1-й етап) був визначений, як 6 (однобічний діапазон даних із першого етапу, включених в діапазон усереднення на сьомому етапі, включає шість суміжних значень), для другого етапу – 5, третього етапу – 4, четвертого етапу – 3, п'ятого етапу – 2, шостого етапу – 1. Розрахунковий індекс (C) визначається як 2^d. Так, для вихідних даних (перший етап) цей індекс складає 64, для другого етапу – 32, третього – 16, четвертого – 8, п'ятого – 4, шостого – 2.

Таблиця 2.6

Визначення діапазону усереднення даних на першому-шостому етапах фрактального аналізу

	Етап дослідження						
	1-й етап	2-й етап	3-й етап	4-й етап	5-й етап	6-й етап	7-й етап
Значення яскравості пікселів із 1-6 етапів, усереднені для значення яскравості 100 на останньому етапі	94						
	95	95					
	96	96	96				
	97	97	97	97			
	98	98	98	98	98		
	99	99	99	99	99	99	
	100	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**	**100**
	101	101	101	101	101	101	
	102	102	102	102	102		
	103	103	103	103			
	104	104	104				
	105	105					
	106						
d – однобічний діапазон усереднення	**6**	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**	
C – розрахунковий індекс ($C=2^d$)	**64**	**32**	**16**	**8**	**4**	**2**	

Примітка: визначення діапазону усереднення даних показане на прикладі значення яскравості 100.

Дані заносяться в таблицю (Табл. 2.7). Розраховуються натуральні логарифми двох значень: розрахункового індексу C та $\Sigma(Diff^2)$ – суми квадратів різниці кількості пікселів на різних етапах процедури усереднення.

Таблиця 2.7

Дані для розрахунку фрактальної розмірності для визначення гетерогенності зображення

Етап фрактального аналізу	$\Sigma(Diff^2)$ – сума квадратів різниці кількості пікселів на різних етапах процедури усереднення	$\ln(\Sigma(Diff^2))$	C – розрахунковий індекс	ln(C)
1	913,20	6,82	64	4,16
2	157,00	5,06	32	3,47
3	53,37	3,98	16	2,77
4	20,26	3,01	8	2,08
5	6,72	1,91	4	1,39
6	1,33	0,29	2	0,69

Далі визначається лінійна залежність $\ln(\Sigma(Diff^2))$ (залежна змінна *y*) від ln(C) (незалежна змінна *x*) за рівнянням лінійної регресії: фрактальна розмірність гетерогенності FDhet *(het – heterogeneity, гетерогенність)* дорівнює коефіцієнту нахилу прямої регресії відносно осі абсцис (Рис. 2.42).

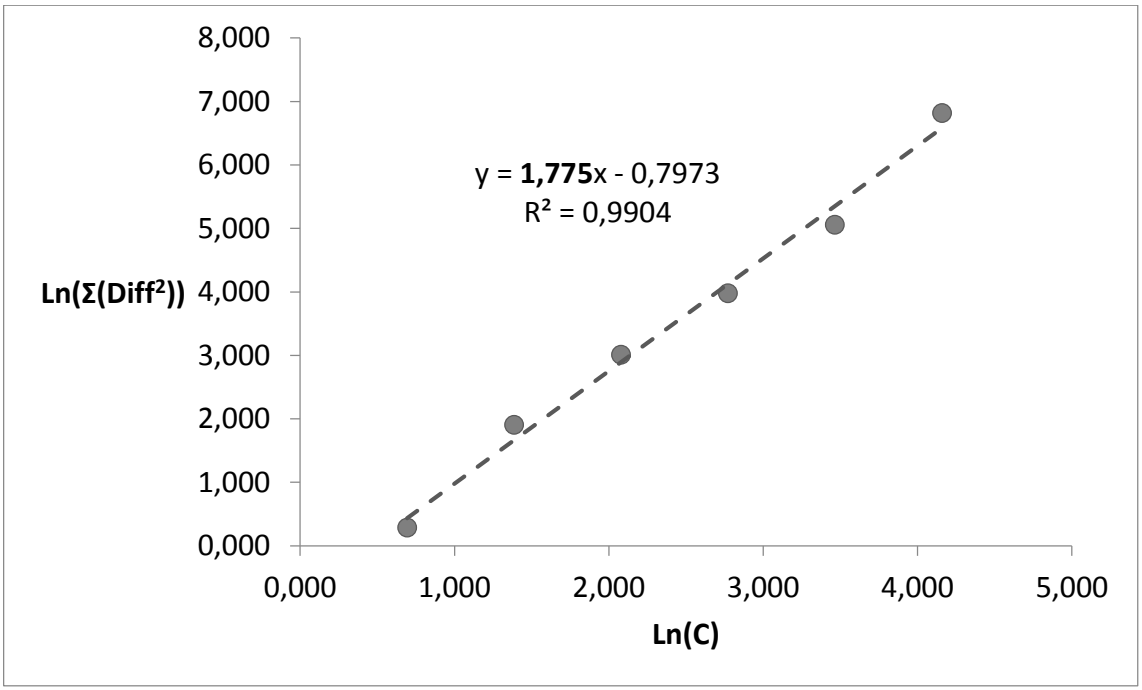


Рис. 2.42. Фрактальний аналіз гетерогенності зображення: розрахунок рівняння лінійної регресії та визначення фрактальної розмірності. У даному прикладі фрактальна розмірність дорівнює 1,775

Для автоматизації підрахунків значення фрактальної розмірності визначалось за формулою (2.4):

$$FD_{het} = \frac{\sum_{i=1}^{6}\left(ln_{(C_i)} - \overline{ln_{(C)}}\right)\left(ln_{(\sum(Diff^2)_i} - \overline{ln_{(\sum(Diff^2)}}\right)}{\sum\left(ln_{(C_i)} - \overline{ln_{(C)}}\right)^2} \qquad (2.4)$$

де FDhet – фрактальна розмірність гетерогенності зображення; Σ(Diff^2) – сума квадратів різниці кількості пікселів на різних етапах процедури усереднення; C – розрахунковий індекс, *i* – ітерація (етап фрактального аналізу).

FDhet, що характеризує гетерогенність зображень, теоретично може варіювати від 1 до 2. FDhet зображення, використаного у якості прикладу розрахунку (Рис.2.38), складає 1,775 (за даними рівняння лінійної регресії, розрахованого на Рис. 2.42).

2.4.5. Спосіб дилатації пікселів

Для даного дисертаційного дослідження було розроблено оригінальну модифікацію способу дилатації пікселів у якості альтернативи автоматизованому варіанту способу підрахунку квадратів. У даній роботі цей спосіб фрактального аналізу був використаний для дослідження МР зображень мозочка.

Для фрактального аналізу використовувались попередньо сегментовані зображення розмірами 128×128 пікселів із роздільною здатністю 128 пікселів на дюйм та зображення розмірами 64×64 пікселя та роздільною здатність 64 пікселя на дюйм (особливості попередньої підготовки зображень див. у пункті 2.3.3). У якості прикладу розглянемо зображення розмірами 64×64 пікселя (Рис. 2.43).

На кожному етапі фрактального аналізу визначається кількість «заповнених» пікселів, що відповідають досліджуваній структурі (N_{full}). Для цього за допомогою інструменту «гістограма» проводять підрахунок пікселів: визначають загальну кількість пікселів (N_{pix}) та кількість білих, «порожніх» пікселів (P_{emp}) (що мають значення яскравості 255). Потім визначають кількість заповнених пікселів (N_{full}), що містять досліджувану структуру, як різницю загальної кількості пікселів та порожніх пікселів ($N_{full} = N_{pix} - P_{emp}$).

На першому етапі всі «заповнені» пікселі є чорними. На другому етапі дослідження розмір кожного пікселя збільшують вчетверо, зменшуючи удвічі роздільну здатність зображення (із 64 до 32 пікселів на дюйм). При цьому кількість пікселів зменшується вчетверо (із 64×64 до 32×32), зображення «розмивається», а площа зображення, яку охоплює один піксель, відповідно зростає в чотири рази, тобто відбувається розширення (дилатація) пікселів (Рис. 2.43).

Оскільки відбувається дилатація пікселів, кожен піксель на даному етапі має значення яскравості, що є середнім значенням яскравості чотирьох пікселів, що охоплювали цю ділянку зображення на попередньому етапі (будемо вважати такі пікселі «розширеними», або дилатованими): білими залишаються лише ті дилатовані пікселі, які відповідають чотирьом білим, фоновим пікселям із попереднього етапу; чорними залишаються дилатовані пікселі, які відповідають чотирьом чорним пікселям із попереднього етапу, які містили фрагменти

досліджуваної структури; але деякі дилатовані пікселі, які зараз охоплюють як ділянки із досліджуваною структурою, так і фонові ділянки (отже на попередньому етапі містили і білі, і чорні пікселі), забарвлюються різними відтінками сірого, оскільки мають середнє значення яскравості пікселів вихідного зображення. Такі сірі пікселі рахуються як заповнені.

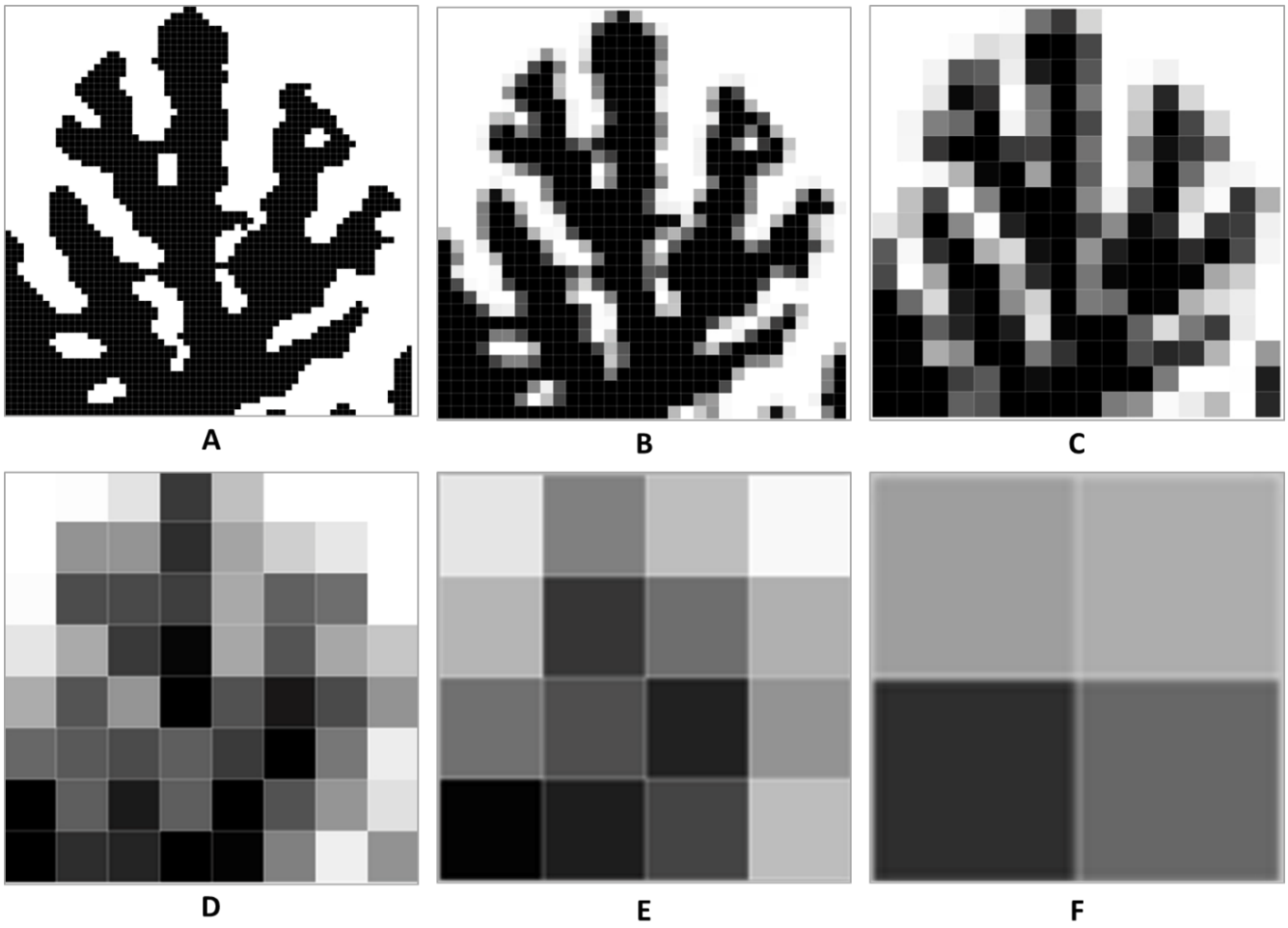


Рис. 2.43. Етапи фрактального аналізу за допомогою способу дилатації пікселів: A – 1-й етап, розмір зображення 64×64 пікселя, роздільна здатність – 64 пікселя на дюйм; B – 2-й етап, розмір зображення 32×32 пікселя, роздільна здатність – 32 пікселя на дюйм; C – 3-й етап, розмір зображення 16×16 пікселів, роздільна здатність – 16 пікселів на дюйм; D – 4-й етап, розмір зображення 8×8 пікселів, роздільна здатність – 8 пікселів на дюйм; E – 5-й етап, розмір зображення 4×4 пікселя, роздільна здатність – 4 пікселя на дюйм; F – 6-й етап, розмір зображення 2×2 пікселя, роздільна здатність – 2 пікселя на дюйм

На третьому та подальших етапах процедуру обробки зображення повторюють. Розміри зображення в пікселях складають 16×16, 8×8, 4×4 та 2×2 пікселя, а роздільна здатність – 16, 8, 4 і 2 пікселя на дюйм відповідно. Дані заносять у таблицю (Табл. 2.8).

Якщо досліджується зображення із розмірами 128×128 пікселів із роздільною здатністю 128 пікселів на дюйм, на початку додається ще один етап фрактального аналізу.

Таблиця 2.8.

Дані для розрахунку кількості «заповнених» пікселів під час фрактального аналізу за допомогою способу дилатації пікселів

Етап фрактального аналізу	N_{pix} – загальна кількість пікселів	N_{emp} – кількість порожніх пікселів	N_{full} – кількість заповнених пікселів
1	4096	2079	2017
2	1024	344	680
3	256	56	200
4	64	7	57
5	16	0	16
6	4	0	4

Для підрахунку фрактальної розмірності також визначається фактор масштабування. Оскільки зображення поділяється на пікселі подібно до того, як фрактальна сітка поділяє зображення на квадрати, для способу дилатації пікселів можна визначити значення *box size* як відношення сторони пікселя до сторони квадрата усього зображення. Показник *box size* визначається роздільною здатністю зображення і на першому етапі складає 1/64, на другому – 1/32, на подальших етапах – 1/16, 1/8, 1/4 та 1/2 відповідно. Оскільки число, зворотне *box size (1/box size)* дорівнює роздільній здатності зображення (*Res*), для спрощення подальших розрахунків замість *1/box size* використовується показник *Res* (Табл. 2.9).

Далі обчислюються натуральні логарифми числа заповнених пікселів (N_{full}) та роздільної здатності зображення (*Res*), на основі яких розраховується рівняння лінійної регресії, де незалежною змінною є ln(Res); залежною змінною є ln(N_{full}) (Рис. 2.44). Коефіцієнт, що характеризує нахил регресії відносно осі абсцис, є фрактальною розмірністю. Так, отримане значення фрактальної розмірності МР зображення мозочка на Рис. 2.43 склало 1,798.

Таблиця 2.9.

Дані для визначення фрактальної розмірності за допомогою способу дилатації пікселів

Етап фрактального аналізу	Розмір зображення (пікселів)	*Res* – роздільна здатність, пікселів на дюйм	*box size*	1/*box size*	ln(*Res*) = ln(1/box size)	N_{full} – кількість заповнених пікселів	ln(N_{full})
1	64×64	64	1/64	64	4,159	2017	7,609
2	32×32	32	1/32	32	3,466	680	6,522
3	16×16	16	1/16	16	3,258	200	5,298
4	8×8	8	1/8	8	2,079	57	4,043
5	4×4	4	1/4	4	1,386	16	2,773
6	2×2	2	1/2	2	0,693	4	1,386

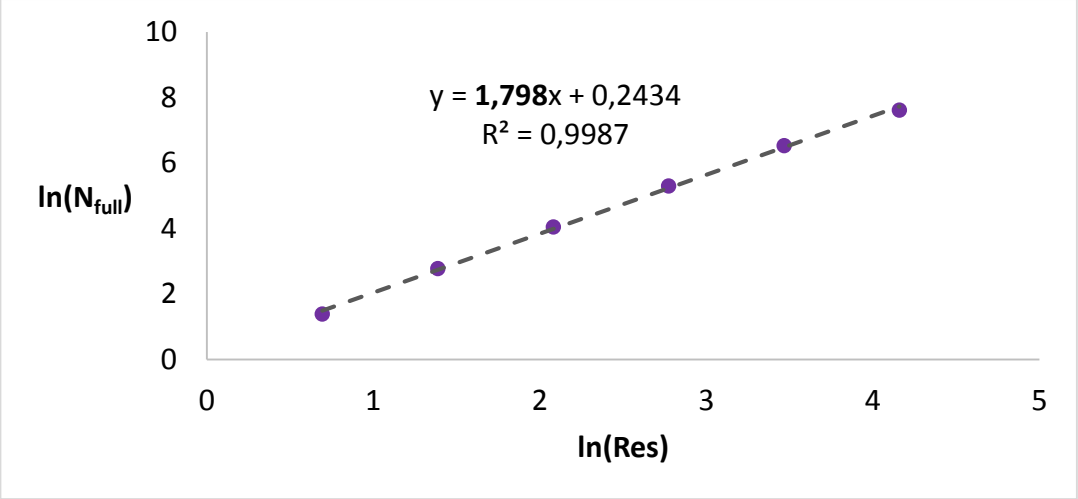


Рис. 2.44. Спосіб дилатації пікселів: розрахунок рівняння лінійної регресії та визначення фрактальної розмірності. У даному прикладі фрактальна розмірність дорівнює 1,798

Для автоматизації розрахунків значення фрактальної розмірності розраховувалось за формулою (2.5):

$$\mathrm{FD}pd = \frac{\sum_{i=1}^{6}\left(ln_{(Res_i)} - \overline{ln_{(Res)}}\right)\left(ln_{(N_{fulli})} - \overline{ln_{(Nfull)}}\right)}{\sum\left(ln_{(Res_i)} - \overline{ln_{(Res)}}\right)^2} \qquad (2.5)$$

де FDpd – фрактальна розмірність, визначена за допомогою способу дилатації пікселів (*pd – pixel dilation, дилатація пікселів*); N_{full} – кількість «заповнених» пікселів; Res – роздільна здатність зображення, *i* – ітерація (етап фрактального аналізу).

За допомогою способу дилатації пікселів були визначені наступні види фрактальних розмірностей мозочка:

- FD100-pd – фрактальна розмірність, визначена на зображеннях, сегментованих із порогом яскравості 100 (апроксимована фрактальна розмірність тканини мозочка в цілому);
- FD90-pd – фрактальна розмірність, визначена на зображеннях, сегментованих із порогом яскравості 90.
- FD80-pd – фрактальна розмірність, визначена на зображеннях, сегментованих із порогом яскравості 80 (апроксимована фрактальна розмірність білої речовини);
- FD80-100-pd – фрактальна розмірність, визначена на зображеннях, отриманих під час сегментації у діапазоні яскравості 80-100 (апроксимована фрактальна розмірність кори мозочка в цілому);
- FD80-90-pd – фрактальна розмірність, визначена на зображеннях, отриманих під час сегментації у діапазоні яскравості 80-90 (апроксимована фрактальна розмірність зернистого шару кори мозочка);
- FD90-100-pd – фрактальна розмірність, визначена на зображеннях, отриманих під час сегментації у діапазоні яскравості 90-100 (фрактальна розмірність контуру кори мозочка та її молекулярного шару).

Додатково визначали діапазональні значення фрактальних розмірностей після сегментації зображень у діапазоні 5 суміжних значень (пункт 2.3.3) (Рис. 2.45). Для того, щоб визначити рівномірність чи нерівномірність наростання або зменшення FDpd на різних ділянках діапазону яскравості, обчислювалась різниця значень фрактальної розмірності на різних ділянках діапазону яскравості – приріст діапазонального значення FDpd, що показує, наскільки відрізняється FDpd структур мозочка із кожним наступним значенням яскравості від FDpd структур із попереднім значенням яскравості. Для цього від FDpd структур із певним діапазоном значень яскравості відіймали попередній FDpd, що відповідає структурам зі значеннями яскравості, меншими за значення попереднього діапазону на одиницю. Наприклад, від FD80 відіймали FD79, від FD81 відіймали FD80 і т.д. (Рис. 2.45). Після цього проводили аналіз отриманих залежностей і визначали кластери пікселів, що відповідають різним компонентам тканини мозочка на МР зображеннях (див. підрозділ 6.2).

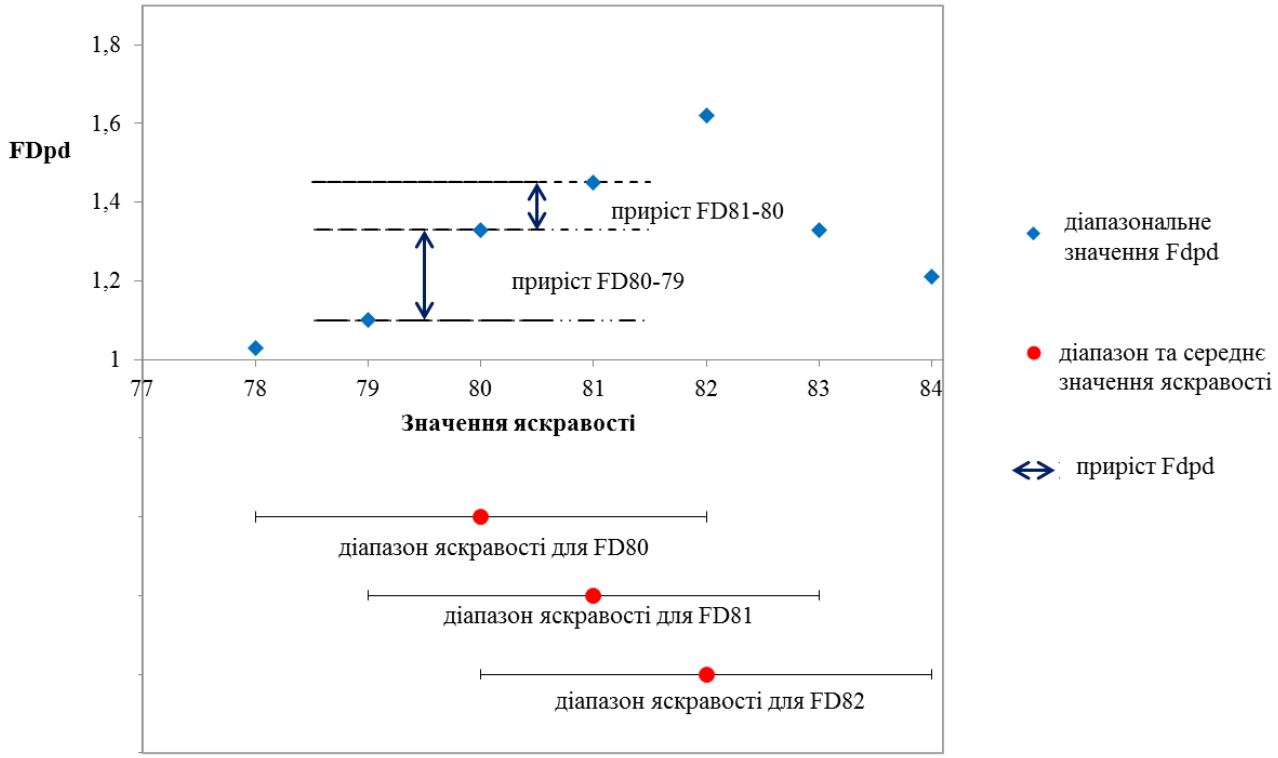


Рис. 2.45. Методика визначення діапазону значень яскравості для підрахунку діапазонального значення FDpd та визначення приросту FDpd, пояснення у тексті

2.5. Підготовка та створення структурних моделей головного мозку на основі магнітно-резонансних зображень

У якості основи для створення структурних моделей було використане цифрове T1-зважене МР зображення, отримане із відкритої бази «A paired dataset of T1- and T2-weighted MRI at 3 Tesla and 7 Tesla» [407]. Томографія була проведена за допомогою томографа Siemens Magnetom Terra зі значенням магнітної індукції 7 Тл. Для аналізу було використане корональне зображення, розташоване на рівні сосочкових тіл, С2 (Рис. 2.46, А). Для створення моделі піальна поверхня кори та поверхні білої речовини були окреслені за допомогою інструменту «полілінія» програми Microsoft PowerPoint (Рис. 2.46, В), у результаті чого були утворені векторні маски (Рис. 2.46, С). Масштаб зображень складав 1 мм = 3 пікселі.



Рис. 2.46. Створення структурної моделі на основі томографічного зрізу півкуль великого мозку

Отримане вихідне зображення (модель 1) було модифіковане двома шляхами: для створення моделі 2 зі зменшеною структурною складністю деякі суміжні звивини були попарно об’єднані, у результаті чого кількість звивин на зображенні зменшилась; для створення моделі 3 з імітацією вікових змін зображення було масштабоване (95% від вихідного зображення за висотою та шириною), а контур кори був звужений на 3 пікселі, у результаті чого борозни були розширені та поглиблені (Рис. 2.47). Після створення моделей були утворені бінарні маски, що відповідали тканині півкуль великого мозку в цілому, корі в цілому, білій речовині в цілому. У якості додаткової обробки силуети були скелетоновані та окреслені.

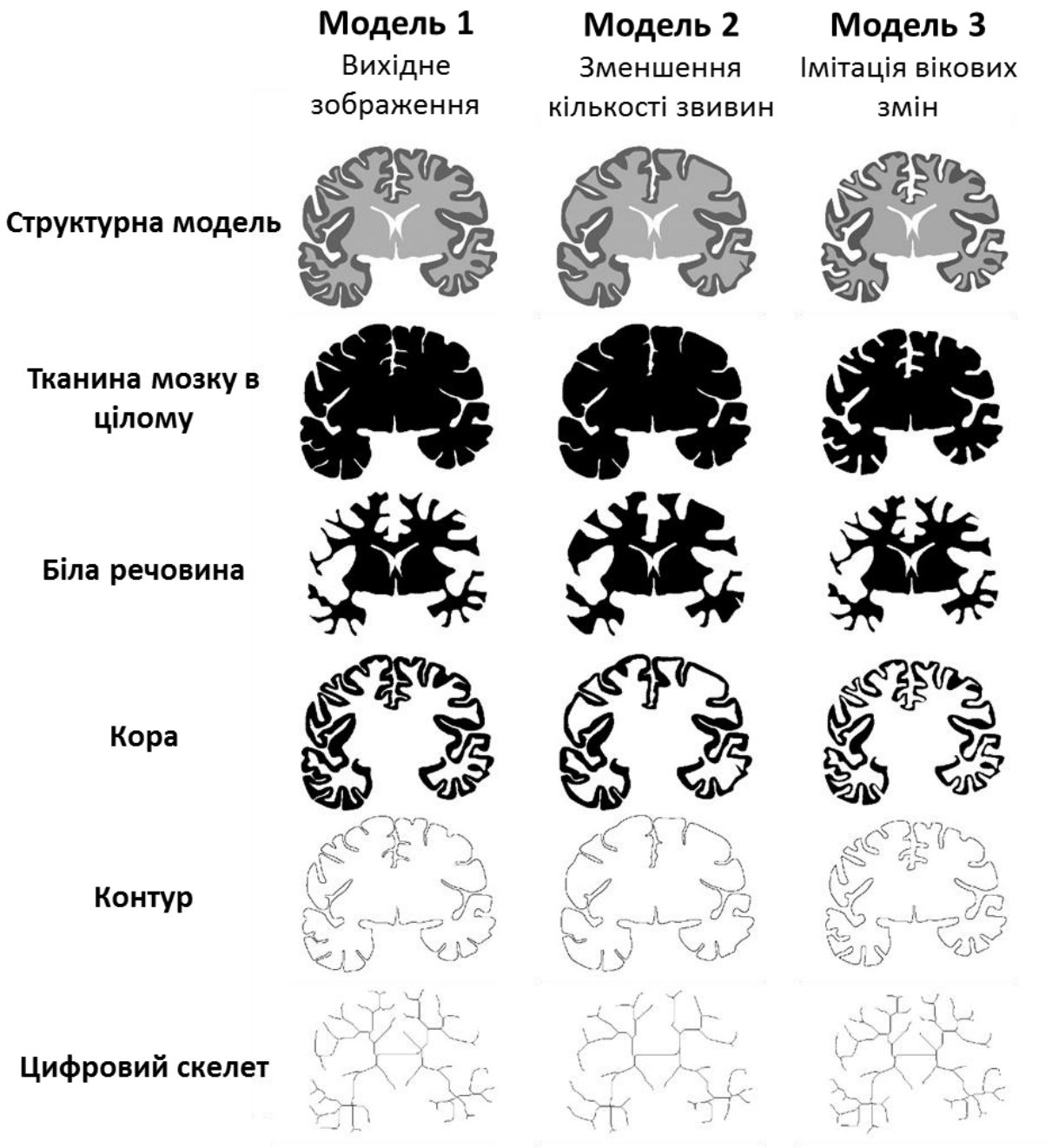


Рис. 2.47 Структурні моделі півкуль великого мозку

Після попередньої обробки був проведений фрактальний аналіз: за допомогою способу підрахунку квадратів були визначені наступні значення фрактальної розмірності: FD(Sil)-bc (тканина в цілому), FD(WM)-bc (біла речовина), FD(Cort)-bc (кора), FD(Skel)-bc (цифрові скелети), FD(Cont)-bc (контур). За допомогою способу згладжування контуру була визначена FD(Cont)-sm. Також був проведений кількісний аналіз скелетонованих зображень, встановлені значення площ A1 та A2, і периметрів P1 і P2.

2.6. Дослідження зображень із бази «Big Brain Project»

Відкрита база «Big Brain Project» містить посмертні МР зображення та серійні гістологічні зрізи головного мозку 65-річного донора. Згідно до інформації, наведеної у цій базі, процедура підготовки головного мозку та отримання зображень була наступною. Головний мозок був фіксований у формаліні та відсканований у 2003 році за допомогою МР сканера. У 2005 році мозок був розрізаний на 7404 зрізів товщиною 20 мкм кожен за допомогою великорозмірного мікротому. Для виготовлення таких зрізів була обрана корональна (фронтальна) площина. Зрізи мозку були поміщені на предметне скло та забарвлені для виявлення тіл нейронів за допомогою методу Меркеля, у результаті чого перикаріони забарвились у чорний колір, нейропіль залишався світлим. Зрізи були оцифровані за допомогою планшетного сканера із роздільною здатністю 2400 пікселів на дюйм. Після видалення артефактів, на основі гістологічних зрізів було створено тривимірну модель головного мозку [408, 409].

Для даного дисертаційного дослідження із бази «Big Brain Project» за допомогою програми «Siibra-Explorer» були отримані зображення зрізів черв’яка мозочка у серединній сагітальній площині. Було отримано декілька суміжних зрізів, фрагменти яких із найкращою візуалізацією різних часточок були суміщені, у результаті чого був отриманий панорамний гістологічний зріз черв’яка мозочка (Рис. 2.48). Для подальшого дослідження після калібрування масштабу були підібрані наступні параметри зображення: розміри 1024×1024 пікселя, роздільна здатність 300 пікселів на дюйм, абсолютний масштаб – 30 пікселів = 1мм.

Далі була проведена сегментація зображень. Для цього ділянки, що відповідають певному компоненту тканини мозочка, окреслювались вручну за допомогою графічного редактора Adobe Photoshop SC5 та забарвлювались чорним кольором, фонові пікселі були білими. Таким чином було отримано бінарні маски тканини мозочка в цілому, білої речовини, кори в цілому та її зернистого і молекулярного шарів (Рис. 2.49).



Рис. 2.48. Панорамний гістологічний зріз черв’яка мозочка, отриманий із бази «Big Brain Project» [408, 409]. Забарвлення за методом Меркеля

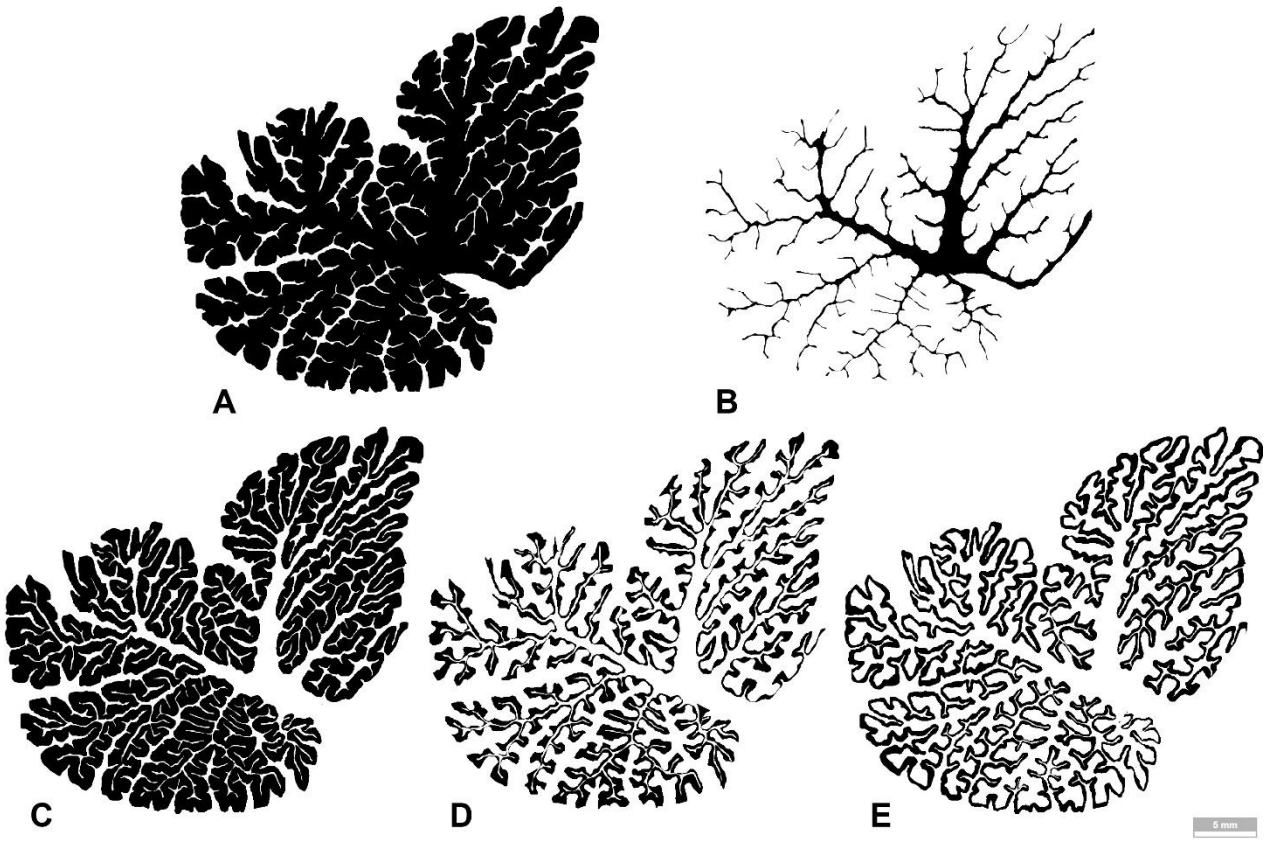


Рис. 2.49. Сегментація панорамного гістологічного зрізу черв’яка мозочка, отриманого із бази «Big Brain Project» із отриманням бінарних масок: A – тканина мозочка в цілому, B – біла речовина, C – кора в цілому, D – зернистий шар кори, E – молекулярний шар кори

Бінарні маски були використані для проведення фрактального аналізу за допомогою способу підрахунку квадратів з метою з'ясування моно- чи мультифрактальності різних компонентів тканини мозочка. Бінарна маска, що відповідає тканині мозочка в цілому (Рис. 2.50, A), була використана для проведення фрактального аналізу за допомогою способу згладжування контуру. Для цього виділялись всі пікселі чорного кольору, у результаті межа виділеної ділянки співпадала із контуром піальної поверхні кори мозочка.

Також із бази «Big Brain Project» були отримані T1-зважені МР зображення черв'яка мозочка у серединній сагітальній площині (Рис. 2.50, A). Були підібрані наступні параметри зображення: розмір 102×102 пікселя, роздільна здатність 128 пікселів на дюйм, абсолютний масштаб зображення – 3 пікселі = 1 мм (оскільки ідентичний масштаб мали МР зображення другої основної вибірки). Кольори зображення були інвертовані (Рис. 2.50, B), після чого проведена сегментація із використанням інструменту «поріг». У результаті сегментації була отримана бінарна маска тканини мозочка в цілому (Рис. 2.50, C), використана для фрактального аналізу за допомогою способу згладжування контуру. Далі порівнювались результати фрактального аналізу, отримані за допомогою дослідження гістологічного зрізу та МР зображення одного й того ж об'єкту.

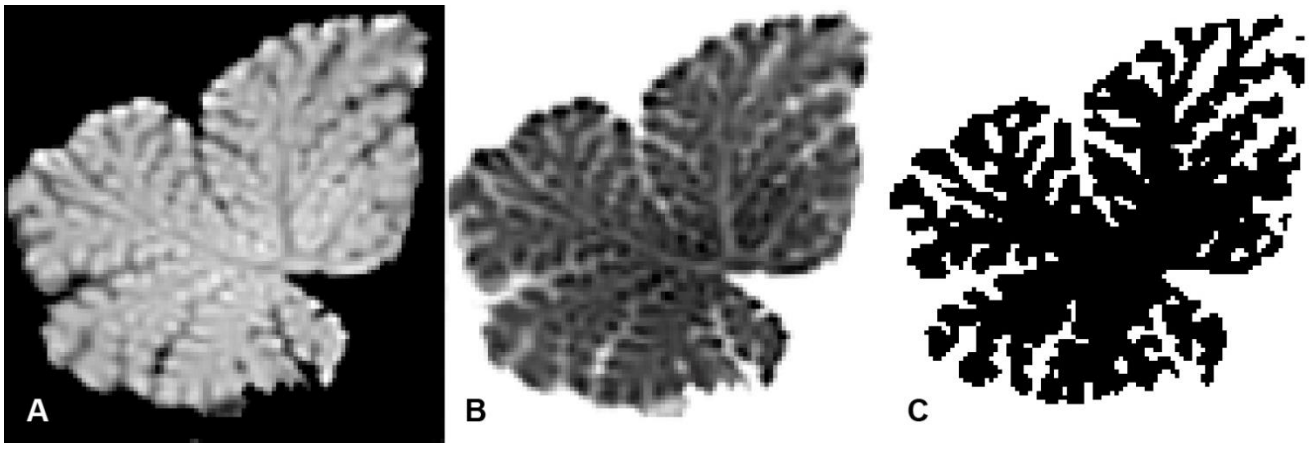


Рис. 2.50. T1-зважене МР зображення мозочка (серединний сагітальний зріз) із бази «Big Brain Project»: A – вихідне зображення, B – інверсія кольорів, C – бінарна маска, що відповідає тканині мозочка в цілому

2.7. Статистична обробка отриманих даних

Дані описової статистики для варіаційних рядів морфометричних параметрів представлені як середнє (M), похибка середнього (m), середнє квадратичне відхилення (σ), коефіцієнт варіації (CV), медіана (Me), значення 25-го та 75-го процентилів (Q1 та Q3), мінімальне (min) та максимальне (max) значення. Дані описової статистики для всіх вибірок включали як параметри, що використовуються у параметричній статистиці (M, m, σ, CV), так і параметри непараметричної статистики (Me, розподіл за квартилями) для уніфікації представлення даних та можливості їх співставлення. Для дискретних характеристик (кількість гілок білої речовини тощо) підраховувалась кількість об'єктів, яким притаманна певна характеристика.

Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Шапіро-Уілка (Shapiro-Wilk W test). Оскільки частина варіаційних рядів мала розподіл, що статистично значуще відрізнявся від нормального, для перевірки статистичної значущості різниці даних різних вибірок або різних параметрів використовувались непараметричні тести.

У випадках, якщо порівнювались дві групи (як правило, значення параметрів у чоловіків та жінок), використовувався непараметричний тест Манні-Уітні (Mann Whitney U test). Для перевірки статистичної значущості відмінностей поширеності атрибутивних (дискретних) бінарних характеристик (наприклад, наявність 7 або 8 первинних гілок білої речовини мозочка) у чоловіків та жінок використовувався критерій χ^2.

Якщо порівнювалось декілька вибірок (як правило, значення параметрів, визначених на п'яти різних томографічних зрізах півкуль великого мозку), використовувався тест Крускала-Уолліса (Kruskal-Wallis KW test). Якщо нульова гіпотеза про відсутність статистичних відмінностей спростовувалась, використовувався post-hoc тест Данна для подальших попарних порівнянь досліджуваних вибірок і з'ясування, які саме вибірки статистично значуще відрізняються. При проведенні post-hoc тесту для рівня статистичної значущості α використовувалась поправка Бонферроні (встановлений рівень статистичної

значущості α поділяли на кількість пар порівнюваних вибірок; наприклад при попарному порівнянні значень п’яти томографічних зрізів кількість таких пар дорівнювала 10; тому рівень статистичної значущості α поділявся на 10).

Для дослідження взаємозв’язків досліджуваних параметрів був проведений кореляційний аналіз. З урахуванням того, що частина варіаційних рядів мала розподіл даних, що значуще відрізнявся від нормального, у більшості випадків розраховувався непараметричний коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (R_S). Для великих вибірок (n=100) з нормальним розподілом даних для визначення кореляційних зв’язків досліджуваних параметрів з віком додатково розраховувався параметричний коефіцієнт кореляції Пірсона (R_P). Значущість коефіцієнтів кореляції оцінювалась за допомогою критерію Стьюдента.

Для характеризування вікової динаміки досліджуваних параметрів були розраховані рівняння лінійної регресії (формула 2.6) [413].

$$\hat{y} = a + bx \tag{2.6}$$

де x – незалежна змінна, y – залежна змінна, $\hat{y}$ – значення залежної змінної у точці x, a – коефіцієнт зсуву, b – коефіцієнт нахилу.

коефіцієнт зсуву a визначався за формулою (2.7) [413]:

$$a = \frac{(\sum Y) * (\sum X^2) - (\sum X) * (\sum XY)}{n * (\sum X^2) - (\sum X)^2} \tag{2.7}$$

де X та Y – значення незалежної та залежної змінних у n членів вибірки.

коефіцієнт нахилу b визначався за формулою (2.8) [413]:

$$b = \frac{n * (\sum XY) - (\sum X) * (\sum Y)}{n * (\sum X^2) - (\sum X)^2} \tag{2.8}$$

де X та Y – значення незалежної та залежної змінних у n членів вибірки.

Достовірність апроксимації рівнянь регресії оцінювалась за допомогою коефіцієнту детермінації R^2. Рівняння лінійної регресії в цілому порівнювались за допомогою критерію Фішера (Fisher F test).

На основі отриманих даних були розраховані довірчі інтервали значень за формулою (2.9) [413]:

$$CI = \hat{y} \pm t_{\alpha} * \sqrt{\left(\frac{n-1}{n-2}\right) * (S_Y^2 - b^2 S_X^2)} * \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{\left(x - \overline{X}\right)^2}{(n-1)S_X^2}} \quad (2.9)$$

де *CI* – довірчий інтервал значень (confidence interval); *x* – незалежна змінна; *y* – залежна змінна; $\hat{y}$ – значення рівняння регресії (залежної змінної) у точці *x* (визначається за формулою 2.7); t_{α} – значення критерію Стьюдента із заданим рівнем значимості α та кількістю ступенів свободи 2(n-1); n – кількість членів вибірки; b – коефіцієнт нахилу; S_X – стандартне відхилення незалежної змінної *x*; S_Y – стандартне відхилення залежної змінної *y*; X та Y – значення незалежної та залежної змінних у n членів вибірки.

Як правило, у якості незалежної змінної для розрахунку рівнянь лінійної регресії та довірчих інтервалів значень виступав вік, а межі довірчого інтервалу значень дозволяли визначити з 95% вірогідністю верхню і нижню межі діапазону, в який має потрапляти значення досліджуваного параметру у певному віці.

Для всіх розрахунків було обрано рівень статистичної значущості α = 0,05.

Статистична обробка даних проводилась за допомогою програми Microsoft Excel 2016. Для створення більшості діаграм використовувались засоби програми Microsoft Excel 2016. Для створення діаграм із розподілом даних типів «box with jetter» і «raincloud» та дендрограм використовувались засоби програми SRPlot [414].

Оригінальні методи дослідження, використані для проведення досліджень та описані у цьому розділі, освітлені у наступних роботах: [417, 419, 420, 426, 440, 472-476].

РОЗДІЛ 3.
НЕФРАКТАЛЬНЕ МОРФОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МОЗОЧКА ТА ПІВКУЛЬ ВЕЛИКОГО МОЗКУ: МЕТОДИ, ЩО ПОХОДЯТЬ ІЗ ЕВКЛІДОВОЇ ГЕОМЕТРІЇ

Різні анатомічні структури організму людини, у тому числі структури головного мозку, можуть розглядатись з використанням різних підходів та методів дослідження. Мозочок та півкулі великого мозку можна розглядати і *як об'єкт дослідження Евклідової геометрії*, і *як фрактали різних типів*.

Хоча дана робота присвячена закономірностям *фрактальної організації* структур головного мозку, доцільним і важливим є проведення дослідження із використанням *нефрактальних морфометричних методів*, що походять із Евклідової геометрії. Актуальність проведення попереднього морфометричного дослідження із використанням «класичних» морфометричних методів (які наразі найчастіше використовуються в морфології) обумовлена браком інформації щодо взаємозв'язків фрактальних розмірностей структур головного мозку з нефрактальними параметрами. Крім того, розглядаючи параметри, що походять із фрактальної геометрії, необхідно встановити, у яких випадках вони є більш чи менш інформативними у порівнянні з параметрами, що походять із Евклідової геометрії.

Отже, у даному розділі ми розглянемо мозочок та півкулі великого мозку з точки зору *Евклідової геометрії* та визначимо значення ряду морфометричних параметрів, що характеризують *абсолютні розміри* цих структур головного мозку (периметр та площа перерізу, маса мозочка) та особливості їх *форми* (додаткові морфометричні параметри, розраховані на основі периметру і площі).

3.1. Морфометричне дослідження мозочка

Для характеризування абсолютних розмірів мозочка при дослідженні трупного матеріалу були визначені його маса, площа (A) та периметр (P) серединного сагітального перерізу черв'яка. На основі значень площі та периметру

були розраховані додаткові параметри, що характеризують особливості форми перерізу черв'яка – відношення периметру до площі P/A та фактор форми SF (shape factor, циркулярність). Описові статистичні параметри цих морфометричних показників наведені у Табл. 3.1.

Таблиця 3.1.

Описові статистичні параметри нефрактальних параметрів мозочка, що походять із Евклідової геометрії (дослідження секційного матеріалу)

Параметр	Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
Маса, г	Вся вибірка	143,59	1,67	16,74	11,66	103	130	146	153	181
	Чоловіки	151,84	1,99	14,07	9,27	119	144	152	162	181
	Жінки	135,34	2,14	15,13	11,18	103	123	137	147	165
Площа A, $см^2$	Вся вибірка	10,50	0,12	1,16	11,05	7,66	9,68	10,39	11,14	13,44
	Чоловіки	10,92	0,17	1,19	10,89	8,92	10,07	10,77	11,85	13,44
	Жінки	10,08	0,14	0,97	9,67	7,66	9,40	10,13	10,61	12,73
Периметр P, см	Вся вибірка	14,00	0,08	0,84	6,03	11,94	13,41	14,05	14,54	15,67
	Чоловіки	14,21	0,12	0,82	5,77	12,46	13,66	14,22	14,72	15,54
	Жінки	13,80	0,12	0,83	6,00	11,94	13,19	13,80	14,37	15,67
P/A	Вся вибірка	1,342	0,009	0,085	6,36	1,142	1,290	1,352	1,396	1,559
	Чоловіки	1,310	0,012	0,087	6,66	1,142	1,229	1,319	1,366	1,479
	Жінки	1,375	0,010	0,070	5,11	1,229	1,339	1,379	1,411	1,559
SF	Вся вибірка	0,672	0,004	0,041	6,07	0,577	0,644	0,673	0,698	0,842
	Чоловіки	0,679	0,006	0,045	6,57	0,604	0,644	0,676	0,711	0,842
	Жінки	0,665	0,005	0,036	5,35	0,577	0,641	0,671	0,692	0,747

Значення маси, площі A, периметру перерізу P та відношення периметру до площі P/A мали розподіл, що статистично значуще не відрізнявся від нормального розподілу ($p > 0,05$), проте розподіл значень фактору форми SF значуще відрізнявся від нормального розподілу ($p = 0,02$).

Значення всіх параметрів у чоловіків та жінок статистично значуще відрізнялись ($p < 0,05$), при цьому всі абсолютні розміри мозочка (маса, площа та периметр перерізу) і фактор форми були більшими у чоловіків, а відношення P/A – у жінок.

Досліджені параметри були пов’язані між собою *кореляційними зв’язками* різної сили та спрямованості (Табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

Кореляційні взаємозв’язки нефрактальних параметрів мозочка, що походять із Евклідової геометрії (дослідження секційного матеріалу)

Параметр	Маса	A	P	P/A	SF
Маса	-	0,539*	0,529*	-0,437*	-0,063
A	0,539*	-	0,863*	-0,888*	0,085
P	0,529*	0,863*	-	-0,545*	-0,426*
P/A	-0,437*	-0,888*	-0,545*	-	-0,521*
SF	-0,063	0,085	-0,426*	-0,521*	-

* – $p < 0,05$

Маса мозочка, *площа перерізу* черв’яка та *периметр* були пов’язані між собою статистично значущими позитивними кореляційними зв’язками: при зростанні абсолютних розмірів мозочка в цілому (що відображається у зростанні його маси) спостерігається закономірне зростання розмірів черв’яка мозочка, що відображається у зростанні площі та периметру його перерізу. *Відношення периметру до площі P/A* мало негативні кореляційні взаємозв’язки як з периметром, так і з площею, що свідчить про зростання відносного значення периметру при зменшенні абсолютних розмірів мозочка. *Фактор форми SF*, на відміну від відношення периметру до площі, практично не корелював із площею, проте був пов’язаний негативними кореляційними зв’язками із периметром і відношенням периметру до площі.

Всі абсолютні розміри мозочка (маса, площа і периметр перерізу) статистично значуще зменшувались з віком, проте відносні параметри – P/A і SF – мали слабкі і здебільшого не значущі зв’язки з віком (Табл. 3.3).

Таблиця 3.3.

Кореляційні зв’язки нефрактальних параметрів мозочка, що походять із Евклідової геометрії, з віком (дослідження секційного матеріалу)

Параметр	Вся вибірка	Чоловіки	Жінки
Маса	-0,479*	-0,356*	-0,370*
A	-0,352*	-0,250	-0,245
P	-0,349*	-0,251	-0,324*
P/A	0,259*	0,170	0,079
SF	0,065	0,049	0,278*

*– $p < 0,05$

Наступним кроком стало дослідження мозочка за допомогою *морфометрії МР зображень*. Так само, як і на трупних зразках, на МР зображеннях були визначені абсолютні розміри серединного сагітального перерізу черв’яка – площа та периметр перерізу. Ці параметри були визначені у двох варіантах: площа A1 і периметр P1 визначались так само, як і площа A і периметр P на трупних зразках, уздовж видимої поверхні мозочка; після проведення автоматизованої сегментації МР зображень та створення бінарних масок, що відповідають тканині мозочка в цілому, були визначені площа A2 і периметр P2 (Рис. 3.1). Так само, як і при проведенні морфометрії трупних зразків, були визначені відношення периметру до площі P1/A1 і P2/A2 та фактори форми SF1 і SF2.

Новими параметрами, розрахованими на основі морфометрії МР зображень, стали співвідношення площ A2/A1 і двовимірний варіант індексу гірифікації P2/P1.

Співвідношення площ A2/A1 (Рис. 3.1, A) дозволяє опосередковано оцінити ступінь заповнення простору тканиною мозочка. Площа A2 відповідає тканині мозочка в цілому, без урахування вмісту щілин і борозен. Площа A1 також включає «порожній» простір, що відповідає вмісту щілин і борозен. Чим більше простору заповнює власне тканина мозочка і чим менше залишається «вільного» простору (тобто чим вужчими є щілини і борозни), тим більшим буде співвідношення A2/A1.

Індекс гірифікації, P2/P1 (Рис. 3.1, B) дозволяє опосередковано охарактеризувати ступінь «складчастості» поверхні кори мозочка. Периметр P1

відповідає видимій поверхні мозочка, периметр P2 включає також контури поверхні кори, прихованої всередині щілин і борозен. Чим більше складок, звивин, прихованих у щілинах і борознах, має кора, тим більшими будуть різниця периметрів P1 та P2 та їх співвідношення P2/P1.

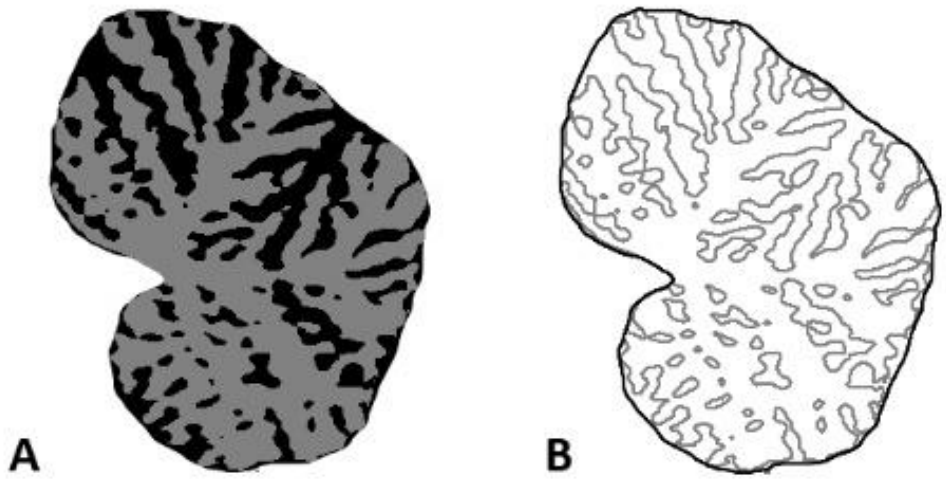


Рис. 3.1. Серединний сагітальний переріз черв'яка мозочка (сегментоване МР зображення) та нефрактальні морфометричні параметри, визначені на основі Евклідової геометрії: А – співставлення площі A1 (чорного кольору) і площі A2 (сірого кольору, перекриває силует площі A1); В – співставлення периметру P1 (контур чорного кольору) і периметру P2 (контур сірого кольору)

Описові статистичні дані досліджених нефрактальних параметрів черв'яка мозочка, визначених на МР зображеннях, наведені у Табл. 3.4.

Розподіли значень площ A1 і A2 та їх співвідношення A2/A1, периметру P2, співвідношення периметрів P2/P1 та фактору форми SF2 статистично значуще не відрізнялись від нормального розподілу ($p > 0,05$). Проте розподіли значень параметрів P1, P1/A1, P2/A2 та SF1 значуще відрізнялись від нормального, $p < 0,05$.

Різниця значень у чоловіків та жінок була статистично значущою для більшості досліджуваних показників ($p < 0,05$), крім значень обох площ та їх співвідношення (A1, A2, A2/A1) та відношення периметру до площі P1/A1 ($p > 0,05$).

Таблиця 3.4.

Описові статистичні параметри нефрактальних параметрів мозочка, що походять із Евклідової геометрії (дослідження МР зображень)

Параметр	Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
A1, см^2	Вся вибірка	11,67	0,12	1,18	10,12	8,59	10,89	11,48	12,48	15,59
	Чоловіки	11,78	0,20	1,32	11,22	8,59	10,91	11,66	12,76	15,59
	Жінки	11,59	0,14	1,06	9,17	8,86	10,84	11,45	12,42	14,71
A2,см^2	Вся вибірка	6,97	0,09	0,94	13,44	4,58	6,29	6,91	7,60	10,06
	Чоловіки	7,00	0,14	0,95	13,52	4,68	6,26	6,99	7,58	10,06
	Жінки	6,94	0,12	0,93	13,48	4,58	6,30	6,85	7,61	9,02
A2/A1	Вся вибірка	0,597	0,005	0,052	8,70	0,491	0,560	0,599	0,634	0,700
	Чоловіки	0,595	0,008	0,052	8,77	0,492	0,559	0,596	0,633	0,694
	Жінки	0,598	0,007	0,052	8,72	0,491	0,560	0,600	0,635	0,700
P1, см	Вся вибірка	14,17	0,08	0,80	5,62	12,60	13,59	14,13	14,67	16,40
	Чоловіки	14,33	0,11	0,74	5,17	13,00	13,72	14,38	14,74	16,30
	Жінки	14,05	0,11	0,82	5,86	12,60	13,53	13,83	14,35	16,40
P2, см	Вся вибірка	41,13	0,54	5,36	13,02	29,13	37,48	41,35	44,09	57,87
	Чоловіки	42,95	0,94	6,23	14,50	29,23	39,90	42,92	45,72	57,87
	Жінки	39,69	0,54	4,07	10,25	29,13	37,12	39,27	42,18	48,03
P2/P1	Вся вибірка	2,899	0,032	0,319	11,00	2,182	2,683	2,866	3,089	3,690
	Чоловіки	2,988	0,051	0,341	11,42	2,182	2,831	2,986	3,214	3,690
	Жінки	2,829	0,038	0,284	10,02	2,213	2,646	2,782	3,026	3,523
P1/A1	Вся вибірка	1,221	0,008	0,081	6,66	1,024	1,151	1,224	1,258	1,521
	Чоловіки	1,226	0,014	0,095	7,74	1,043	1,146	1,224	1,267	1,521
	Жінки	1,217	0,009	0,069	5,70	1,024	1,156	1,223	1,255	1,423
P2/A2	Вся вибірка	5,981	0,097	0,968	16,19	4,192	5,194	5,860	6,666	8,888
	Чоловіки	6,188	0,140	0,930	15,03	4,452	5,614	6,054	6,814	8,888
	Жінки	5,819	0,130	0,975	16,75	4,192	5,100	5,684	6,329	8,409
SF1	Вся вибірка	0,730	0,005	0,047	6,42	0,573	0,714	0,741	0,763	0,814
	Чоловіки	0,719	0,007	0,045	6,20	0,604	0,695	0,732	0,748	0,779
	Жінки	0,739	0,006	0,047	6,40	0,573	0,719	0,747	0,766	0,814
SF2	Вся вибірка	0,054	0,001	0,014	25,22	0,026	0,044	0,054	0,061	0,097
	Чоловіки	0,050	0,002	0,014	27,12	0,026	0,043	0,048	0,057	0,097
	Жінки	0,057	0,002	0,013	22,70	0,031	0,049	0,058	0,065	0,091

При вивченні *кореляційних взаємозв'язків між параметрами черв'яка мозочка*, визначених на МР зображеннях (Табл. 3.5), спостерігались закономірності, подібні до тих, що були виявлені під час кореляційного аналізу морфометричних параметрів секційного матеріалу.

Таблиця 3.5.

Кореляційні взаємозв'язки нефрактальних параметрів мозочка, що походять із Евклідової геометрії (дослідження МР зображень)

	A1	A2	A2 / A1	P1	P2	P2 / P1	P1 / A1	P2 / A2	SF1	SF2
A1	-	0,721*	-0,008	0,827*	0,533*	0,238*	-0,830*	-0,151	0,161	-0,173
A2	0,721*	-	0,649*	0,720*	0,215*	-0,092	-0,482*	-0,619*	-0,034	0,258*
A2 / A1	-0,008	0,649*	-	0,180	-0,246*	-0,402*	0,202*	-0,769*	-0,265*	0,571*
P1	0,827*	0,720*	0,180	-	0,540*	0,149	-0,421*	-0,151	-0,339*	-0,181*
P2	0,533*	0,215*	-0,246*	0,540*	-	0,890*	-0,435*	0,576*	0,066	-0,867*
P2 / P1	0,238*	-0,092	-0,402*	0,149	0,890*	-	-0,361*	0,761*	0,288*	-0,938*
P1 / A1	-0,830*	-0,482*	0,202*	-0,421*	-0,435*	-0,361*	-	0,023	-0,611*	0,212*
P2 / A2	-0,151	-0,619*	-0,769*	-0,151	0,576*	0,761*	0,023	-	0,095	-0,890*
SF1	0,161	-0,034	-0,265*	-0,339*	0,066	0,288*	-0,611*	0,095	-	-0,105
SF2	-0,173	0,258*	0,571*	-0,181	-0,867*	-0,938*	0,212*	-0,890*	-0,105	-

* – $p < 0,05$

Абсолютні розміри черв'яка мозочка (площі A1 та A2 та периметри P1 та P2) були пов'язані між собою позитивними статистично значущими кореляційними зв'язками, що свідчить про одночасне зростання усіх цих параметрів при зростанні розмірів мозочка в цілому. При цьому площа A1 та периметр P1 були пов'язані сильнішим кореляційним зв'язком, ніж площа A2 та периметр P2. Сила зв'язку між двома площами була більшою у порівнянні зі зв'язком між двома периметрами. *Відношення периметру до площі* P1/A1, як і відповідне значення P/A, визначене на секційному матеріалі, мало негативні зв'язки з усіма абсолютними розмірами мозочка, що підтверджує припущення про зростання цього параметру при зменшенні абсолютних розмірів мозочка в цілому. Інше відношення периметру до площі, P2/A2, мало подібні закономірності, проте відрізнялося наявністю позитивної кореляції із периметром P2. *Фактори форми* SF1 та SF2, як і фактор

форми SF, визначений на секційному матеріалі, були пов'язані негативним зв'язками із відповідними значеннями периметрів та відношеннями периметру до площі. *Співвідношення площ* A2/A1 практично не залежало від площі A1 та мало значущий зв'язок із площею A2. *Співвідношення периметрів* P2/P1 мало позитивні зв'язки з обома значеннями периметрів, проте кореляційні взаємозв'язки з периметром P2 були сильнішими.

Далі були визначені кореляційні взаємозв'язки досліджуваних параметрів і віку (Табл. 3.6).

Таблиця 3.6.

Кореляційні взаємозв'язки нефрактальних параметрів мозочка, що походять із Евклідової геометрії, з віком (дослідження МР зображень)

Параметр	Вся вибірка	Чоловіки	Жінки
A1	-0,413*	-0,479*	-0,366*
A2	-0,352*	-0,380*	-0,342*
A2 / A1	-0,043	0,096	-0,173
P1	-0,344*	-0,414*	-0,238
P2	-0,239*	-0,405*	-0,05
P2 / P1	-0,113	-0,315*	0,091
P1 / A1	0,348*	0,393*	0,312*
P2 / A2	0,041	-0,177	0,268
SF1	-0,110	-0,162	-0,086
SF2	0,073	0,310*	-0,174

* – $p < 0,05$

Подібно до параметрів, визначених на секційному матеріалі, абсолютні розміри перерізу черв'яка (A1, A2, P1, P2) продемонстрували значущі негативні кореляційні взаємозв'язки з віком. При цьому співвідношення площ (A2/A1) не мало значущого кореляційного зв'язку з віком. Значення периметру P1 корелювало з віком дещо сильніше, ніж значення P2. Двовимірний індекс гірифікації (P2/P1) мав статистично значущий негативний кореляційний зв'язок з віком тільки у чоловіків. Відношення периметру до площі P1/A1, як і відповідне значення P/A, визначене на секційному матеріалі, зростало з віком. Цю залежність можна

пояснити впливом абсолютних розмірів мозочка та їх віковою динамікою: при зменшенні розмірів перерізу спостерігається зростання відношення периметру до площі, тому вікове зменшення розмірів мозочка може обумовлювати зростання значень P1/A1. Параметри P2/A2, SF1 та SF2 мали з віком здебільшого слабкі і статистично не значущі кореляційні взаємозв'язки.

3.2. Морфометричне дослідження півкуль великого мозку

Для дослідження МР зображень півкуль великого мозку були визначені такі ж морфометричні показники, що й для дослідження МР зображень мозочка. Дані описової статистики цих параметрів наведені у Табл. 3.7.

Таблиця 3.7.

Описові статистичні параметри нефрактальних параметрів півкуль великого мозку

Параметр	Зріз	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
A1, см2	C1	57,24	0,62	6,22	10,86	44,97	52,57	56,72	60,57	76,56
	C2	103,59	0,78	7,84	7,57	87,06	97,87	102,67	109,51	124,66
	C3	103,81	0,77	7,74	7,46	87,24	98,65	103,76	108,61	128,14
	C4	102,17	0,79	7,86	7,69	85,31	97,00	102,07	107,03	122,24
	C1-C4	91,70	0,66	6,58	7,17	77,87	87,45	91,17	95,98	110,92
	A	165,95	1,19	11,86	7,15	140,10	158,30	164,88	172,74	197,78
A2, см2	C1	47,76	0,59	5,93	12,42	36,51	43,76	47,96	51,38	65,22
	C2	90,17	0,77	7,70	8,54	74,10	85,16	89,03	94,28	109,88
	C3	90,48	0,71	7,12	7,86	71,61	86,01	90,73	95,10	108,95
	C4	90,32	0,73	7,27	8,04	73,69	85,23	90,80	94,36	109,41
	C1-C4	79,68	0,62	6,21	7,79	65,27	75,57	79,92	82,64	96,45
	A	154,11	1,08	10,77	6,99	127,15	147,35	152,91	161,94	182,12
A2/A1	C1	0,834*	0,004	0,041	4,93	0,688	0,813	0,835	0,865	0,911
	C2	0,870*	0,003	0,031	3,61	0,755	0,854	0,878	0,892	0,923
	C3	0,872*	0,003	0,033	3,75	0,753	0,857	0,876	0,893	0,927
	C4	0,884*	0,003	0,028	3,17	0,797	0,867	0,889	0,905	0,934
	C1-C4	0,865*	0,003	0,030	3,48	0,749	0,849	0,870	0,886	0,920
	A	0,927*	0,002	0,023	2,53	0,821	0,921	0,934	0,942	0,955
P1, см	C1	30,74	0,14	1,44	4,68	27,83	29,89	30,70	31,60	34,40
	C2	45,56	0,21	2,07	4,54	41,33	43,97	45,47	47,05	50,83
	C3	46,26	0,20	1,95	4,22	41,73	45,05	46,32	47,38	51,90
	C4	45,17	0,19	1,92	4,26	40,33	44,12	45,05	46,33	50,50
	C1-C4	41,93	0,16	1,60	3,82	38,63	40,69	41,84	42,95	46,49
	A	52,40	0,23	2,32	4,43	47,69	50,86	52,34	54,06	60,20

* – розподіл значень значуще відрізняється від нормального розподілу, $p < 0,05$.

Таблиця 3.7 (продовження).

Параметр	Зріз	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
P2, см	C1	85,69	0,93	9,32	10,88	68,67	78,97	85,17	91,04	114,07
	C2	124,47	1,13	11,35	9,12	99,63	115,85	124,88	132,03	154,63
	C3	128,03	1,10	10,98	8,58	107,17	121,23	126,73	135,79	153,50
	C4	122,64	0,98	9,76	7,96	92,07	115,98	123,35	129,02	151,83
	C1-C4	115,21	0,83	8,29	7,20	96,53	108,25	114,92	121,19	138,45
	A	152,46*	1,99	19,94	13,08	118,43	136,58	150,64	163,87	214,60
P2/P1	C1	2,785	0,024	0,239	8,58	2,279	2,614	2,790	2,961	3,583
	C2	2,732	0,022	0,219	8,00	2,211	2,572	2,722	2,874	3,464
	C3	2,767	0,021	0,205	7,41	2,359	2,610	2,745	2,901	3,246
	C4	2,715	0,018	0,184	6,77	2,238	2,587	2,700	2,835	3,318
	C1-C4	2,750	0,015	0,154	5,61	2,445	2,634	2,745	2,858	3,136
	A	2,797*	0,036	0,357	12,76	2,148	2,546	2,742	2,998	3,881
P1/A1	C1	0,541	0,004	0,038	6,99	0,446	0,517	0,539	0,565	0,668
	C2	0,441	0,002	0,019	4,38	0,402	0,428	0,443	0,454	0,501
	C3	0,447	0,002	0,021	4,77	0,378	0,432	0,447	0,460	0,502
	C4	0,443	0,002	0,019	4,35	0,395	0,430	0,441	0,457	0,500
	C1-C4	0,468	0,002	0,019	4,07	0,417	0,456	0,467	0,481	0,518
	A	0,303*	0,002	0,017	5,48	0,258	0,294	0,305	0,315	0,340
P2/A2	C1	1,809	0,020	0,202	11,18	1,379	1,670	1,783	1,942	2,286
	C2	1,387	0,014	0,141	10,14	1,083	1,278	1,381	1,481	1,905
	C3	1,421	0,014	0,142	9,96	1,111	1,331	1,416	1,506	1,854
	C4	1,363*	0,012	0,124	9,09	1,088	1,262	1,357	1,445	1,792
	C1-C4	1,495	0,012	0,116	7,73	1,227	1,414	1,479	1,572	1,783
	A	0,917*	0,014	0,143	15,63	0,642	0,815	0,903	0,979	1,395
SF1	C1	0,760*	0,004	0,037	4,85	0,605	0,740	0,768	0,783	0,824
	C2	0,627	0,003	0,030	4,80	0,556	0,609	0,624	0,648	0,695
	C3	0,610*	0,003	0,030	4,97	0,527	0,595	0,614	0,629	0,685
	C4	0,629	0,002	0,024	3,83	0,565	0,612	0,630	0,648	0,675
	C1-C4	0,656	0,002	0,020	2,97	0,588	0,646	0,656	0,671	0,694
	A	0,760	0,004	0,036	4,68	0,644	0,738	0,763	0,785	0,834
SF2	C1	0,083	0,002	0,015	18,22	0,052	0,073	0,081	0,092	0,129
	C2	0,075	0,001	0,013	17,28	0,046	0,066	0,073	0,084	0,112
	C3	0,071	0,001	0,012	16,72	0,046	0,062	0,070	0,078	0,103
	C4	0,077*	0,001	0,012	15,23	0,046	0,068	0,075	0,083	0,125
	C1-C4	0,076	0,001	0,010	12,67	0,058	0,069	0,076	0,082	0,102
	A	0,095	0,002	0,023	24,69	0,046	0,078	0,094	0,110	0,163

* – розподіл значень значуще відрізняється від нормального розподілу, $p < 0,05$.

Значення параметрів, що характеризують абсолютні розміри перерізів головного мозку, були значуще вищими у чоловіків на більшості зрізів ($p < 0,05$). Індекс гірифікації P2/P1 у чоловіків та жінок значуще не відрізнявся ($p > 0,05$). Різниця значень решти параметрів варіювала і залежала від томографічного зрізу (Рис. 3.2)

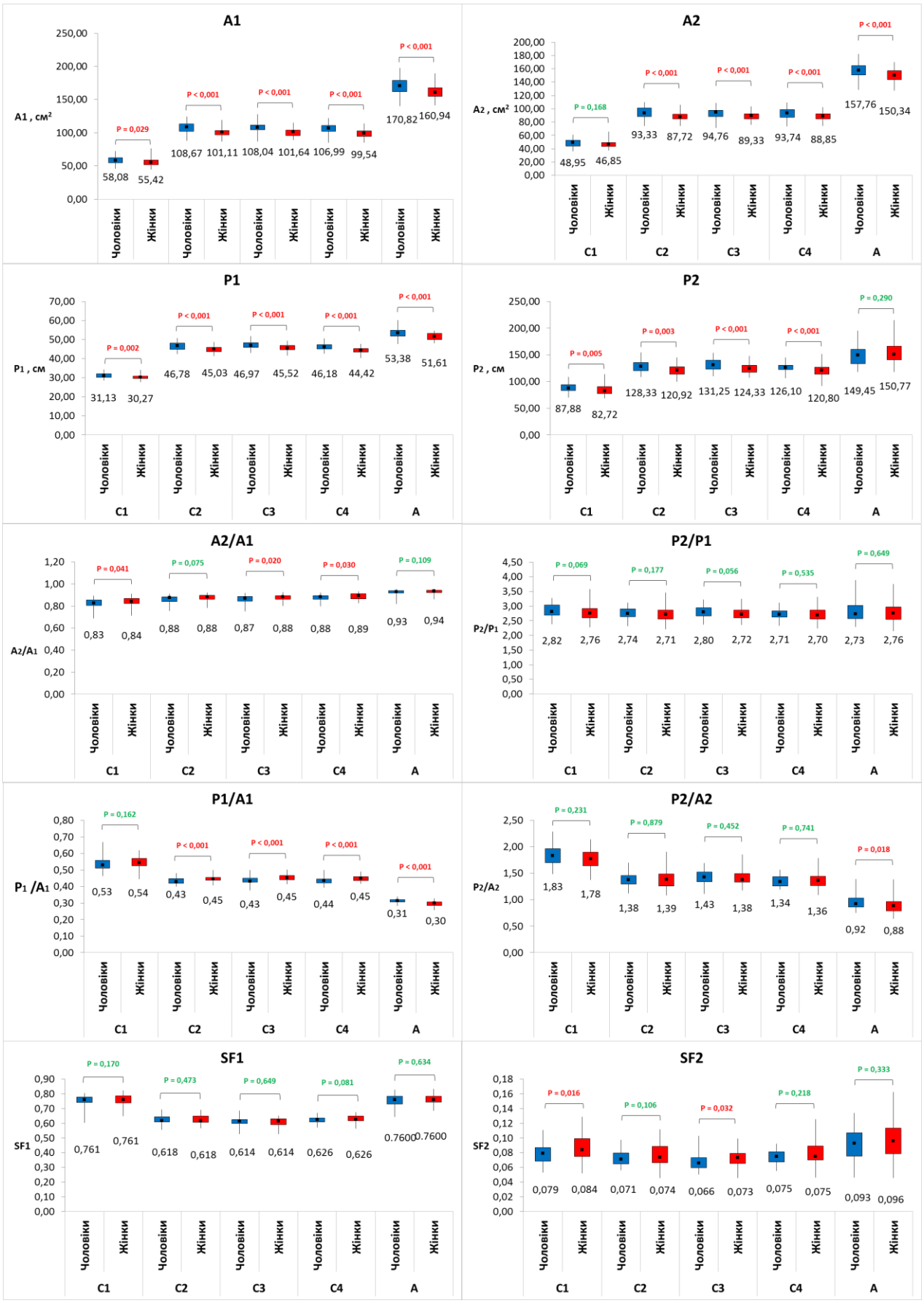


Рис. 3.2. Розподіл значень нефрактальних параметрів півкуль великого мозку у чоловіків та жінок; на графіку наведені значення медіани (Me)

При порівнянні значень морфометричних параметрів, визначених на різних томографічних зрізах півкуль великого мозку, нульова гіпотеза про відсутність значущих відмінностей були відкинута для більшості морфометричних параметрів ($p < 0,001$), крім індексу гірифікації P2/P1, що не відрізнявся на різних зрізах, $p = 0,247$. Для решти параметрів було проведене попарне порівняння значень різних зрізів за допомогою пост-хок тесту. У результаті виявилась наступна закономірність: як правило, не відрізнялись між собою значення 2-го, 3-го і 4-го корональних зрізів (пари C2-C3, C3-C4, C2-C4), при цьому значення 1-го коронального (C1) і аксіального (A) зрізів значуще відрізнялись як між собою, так і від значень решти корональних зрізів, $p < 0,05$ (такими були відмінності для параметрів A1, A2, A2/A1, P1, P2, P1/A1, P2/A2). Значення фактору форми SF1 не відрізнялись на 2-4 корональних зрізах (при їх попарних співставленнях), також не було різниці значень у парі C1-A. Значення фактору форми SF2 не відрізнялись у парах C2-C3 і C2-C4, проте значення у парі C3-C4 відрізнялись, на відміну від решти морфометричних параметрів.

Якщо порівняти між собою п’ять досліджених томографічних зрізів півкуль великого мозку (Рис. 3.3), можна помітити, що зрізи C2-C4 є близькими за розмірами, тоді як зріз C1 має найменші абсолютні розміри, а зріз A – найбільші. Різниця значень абсолютних розмірів різних зрізів (параметри A1, A2, P1, P2) обумовлює відмінності у додаткових індексах, що характеризують форму півкуль великого мозку. Проте ступінь гірифікації поверхні головного мозку на різних зрізах практично не відрізняється.

Значення морфометричних параметрів, визначених на різних томографічних зрізах, були пов’язані між собою позитивними кореляційними зв’язками, при цьому найбільшу силу взаємозв’язків мали значення суміжних корональних зрізів: C1 і C2, C2 і C3, C3 і C4 (Табл. 3.8). При цьому сильніші кореляційні зв’язки між зрізами мали абсолютні розміри та співвідношення площ A2/A1, тоді як інші параметри, розраховані на основі значень площі і периметру, визначених на різних зрізах, корелювали слабше.

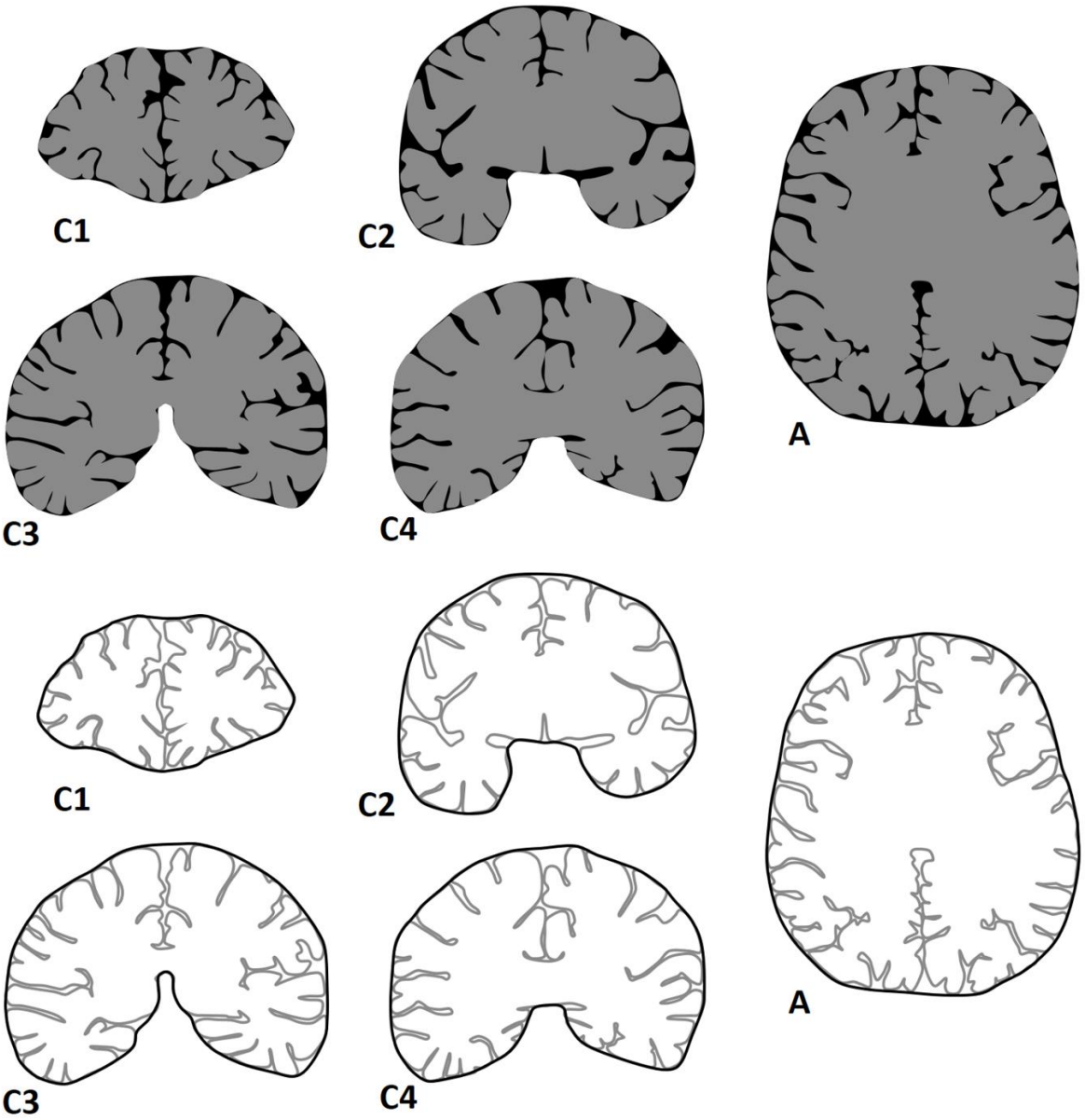


Рис. 3.3. Два варіанти визначення площі і периметру на п’яти томографічних зрізах півкуль великого мозку (С1-С4 – 1-й-4-й корональні зрізи, А – аксіальний зріз); ділянка, що відповідає площі А1, показана чорним кольором, площі А2 – сірим (перекриває площу А1), контур, що відповідає периметру Р1, забарвлений чорним кольором, периметру Р2 – сірим

Таблиця 3.8.

Кореляційні взаємозв'язки нефрактальних параметрів півкуль великого мозку, визначених на різних томографічних зрізах

A1					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,65*	0,47*	0,38*	0,27*
C2	0,65*	-	0,85*	0,77*	0,52*
C3	0,47*	0,85*	-	0,96*	0,61*
C4	0,38*	0,77*	0,96*	-	0,60*
A	0,27*	0,52*	0,61*	0,60*	-

A2					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,65*	0,52*	0,36*	0,31*
C2	0,65*	-	0,87*	0,74*	0,52*
C3	0,52*	0,87*	-	0,91*	0,58*
C4	0,36*	0,74*	0,91*	-	0,59*
A	0,31*	0,52*	0,58*	0,59*	-

P1					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,71*	0,50*	0,58*	0,38*
C2	0,71*	-	0,65*	0,71*	0,38*
C3	0,50*	0,65*	-	0,87*	0,50*
C4	0,58*	0,71*	0,87*	-	0,52*
A	0,38*	0,38*	0,50*	0,52*	-

P2					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,48*	0,44*	0,47*	0,05
C2	0,48*	-	0,57*	0,53*	0,10
C3	0,44*	0,57*	-	0,61*	0,24*
C4	0,47*	0,53*	0,61*	-	0,18
A	0,05	0,10	0,24*	0,18	-

A2/A1					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,64*	0,68*	0,66*	0,53*
C2	0,64*	-	0,82*	0,75*	0,44*
C3	0,68*	0,82*	-	0,79*	0,51*
C4	0,66*	0,75*	0,79*	-	0,49*
A	0,53*	0,44*	0,51*	0,49*	-

P2/P1					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,37*	0,39*	0,32*	0,02
C2	0,37*	-	0,46*	0,35*	0,15
C3	0,39*	0,46*	-	0,44*	0,22*
C4	0,32*	0,35*	0,44*	-	0,24*
A	0,02	0,15	0,22*	0,24*	-

P1/A1					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,48*	0,42*	0,23*	0,11
C2	0,48*	-	0,58*	0,51*	-0,02
C3	0,42*	0,58*	-	0,78*	-0,07
C4	0,23*	0,51*	0,78*	-	0,06
A	0,11	-0,02	-0,07	0,06	-

P2/A2					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,42*	0,44*	0,26*	0,17
C2	0,42*	-	0,59*	0,42*	0,28*
C3	0,44*	0,59*	-	0,58*	0,39*
C4	0,26*	0,42*	0,58*	-	0,40*
A	0,17	0,28*	0,39*	0,40*	-

SF1					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,08	0,11	0,18	0,17
C2	0,08	-	0,11	0,12	0,13
C3	0,11	0,11	-	0,51*	-0,04
C4	0,18	0,12	0,51*	-	0,07
A	0,17	0,13	-0,04	0,07	-

SF2					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,41*	0,45*	0,36*	0,15
C2	0,41*	-	0,51*	0,40*	0,23*
C3	0,45*	0,51*	-	0,52*	0,34*
C4	0,36*	0,40*	0,52*	-	0,36*
A	0,15	0,23*	0,34*	0,36*	-

* – $p < 0,05$

Досліджені морфометричні параметри були пов’язані між собою *кореляційними зв’язками* різної сили та спрямованості (Табл. 3.9). *Абсолютні розміри* (площі A1 та A2 та периметри P1 та P2) були пов’язані між собою позитивними статистично значущими кореляційними зв’язками. При зростанні розмірів головного мозку зростає його площа на томографічних зрізах (у тому числі площі A1 та A2) і, відповідно, зростають значення периметрів перерізу головного мозку (периметри P1 та P2). Так само, як і у випадку дослідження мозочка, площа A1 та периметр P1 були пов’язані кореляційним зв’язком більшої сили, ніж площа A2 та периметр P2. Сила кореляційних зв’язків між двома площами (A1 та A2), як правило, була більшою у порівнянні із силою зв’язків між двома периметрами (P1 та P2). *Відносні значення площі* (A2/A1) позитивно і значуще корелювали зі значеннями площі A2, тоді як із площею A1 це співвідношення мало слабкі і часто негативні кореляційні взаємозв’язки. З іншими параметрами кореляційні взаємозв’язки були здебільшого слабкими. *Відносні значення периметру* P2/P1 (двовимірний індекс гірифікації) слабко корелювали із абсолютними розмірами мозку (визначеними за площами A1 та A2). Натомість значення P2/P1 були пов’язані сильними позитивними кореляційними зв’язками із периметром P2, тоді як із периметром P1 цей індекс здебільшого не мав статистично значущих зв’язків. Серед інших параметрів, з якими цей індекс корелював значуще на всіх зрізах, є відношення периметру до площі P2/A2 (позитивні зв’язки) та фактор форми SF2 (негативні зв’язки). *Відношення периметру до площі* P1/A1 півкуль великого мозку, як і відповідний параметр мозочка, мало негативні зв’язки з усіма абсолютними розмірами перерізу мозку (A1, A2, P1, P2). Відношення периметру до площі P2/A2 так само корелювало із абсолютними значеннями площі (A1 та A2), проте це відношення здебільшого не мало значущих зв’язків із периметром P1, а зв’язки із периметром P2 були позитивними. *Фактори форми* SF1 та SF2, як правило, не мали значущих зв’язків зі значеннями площ, проте мали негативні кореляції з відповідними значеннями периметрів (P1 або P2) та іншими індексами, розрахованими на їх основі (P1/A1, P2/A2, P2/P1).

Таблиця 3.9.

Кореляційні взаємозв'язки нефрактальних параметрів півкуль великого мозку

Зріз С1

	A1	A2	A2/A1	P1	P2	P2/P1	P1/A1	P2/A2	SF1	SF2
A1	-	0,91	0,14	0,87	0,62	0,29	-0,95	-0,37	0,49	-0,12
A2	0,91	-	0,49	0,75	0,53	0,24	-0,89	-0,56	0,52	0,04
A2/A1	0,14	0,49	-	0,02	-0,07	-0,10	-0,20	-0,63	0,28	0,43
P1	0,87	0,75	0,02	-	0,63	0,25	-0,70	-0,21	0,08	-0,23
P2	0,62	0,53	-0,07	0,63	-	0,89	-0,54	0,37	0,15	-0,80
P2/P1	0,29	0,24	-0,10	0,25	0,89	-	-0,27	0,60	0,13	-0,89
P1/A1	-0,95	-0,89	-0,20	-0,70	-0,54	-0,27	-	0,42	-0,70	0,04
P2/A2	-0,37	-0,56	-0,63	-0,21	0,37	0,60	0,42	-	-0,39	-0,83
SF1	0,49	0,52	0,28	0,08	0,15	0,13	-0,70	-0,39	-	0,15
SF2	-0,12	0,04	0,43	-0,23	-0,80	-0,89	0,04	-0,83	0,15	-

Зріз С2

	A1	A2	A2/A1	P1	P2	P2/P1	P1/A1	P2/A2	SF1	SF2
A1	-	0,89	0,02	0,82	0,42	0,06	-0,82	-0,34	-0,05	-0,03
A2	0,89	-	0,41	0,76	0,36	0,02	-0,73	-0,47	-0,08	0,07
A2/A1	0,02	0,41	-	0,01	-0,18	-0,22	-0,02	-0,52	0,00	0,39
P1	0,82	0,76	0,01	-	0,46	0,02	-0,39	-0,17	-0,57	-0,15
P2	0,42	0,36	-0,18	0,46	-	0,88	-0,26	0,61	-0,18	-0,89
P2/P1	0,06	0,02	-0,22	0,02	0,88	-	-0,09	0,79	0,05	-0,94
P1/A1	-0,82	-0,73	-0,02	-0,39	-0,26	-0,09	-	0,38	-0,48	-0,07
P2/A2	-0,34	-0,47	-0,52	-0,17	0,61	0,79	0,38	-	-0,17	-0,89
SF1	-0,05	-0,08	0,00	-0,57	-0,18	0,05	-0,48	-0,17	-	0,20
SF2	-0,03	0,07	0,39	-0,15	-0,89	-0,94	-0,07	-0,89	0,20	-

Зріз С3

	A1	A2	A2/A1	P1	P2	P2/P1	P1/A1	P2/A2	SF1	SF2
A1	-	0,87	-0,14	0,81	0,51	0,16	-0,85	-0,19	0,09	-0,13
A2	0,87	-	0,29	0,70	0,31	-0,02	-0,76	-0,48	0,10	0,13
A2/A1	-0,14	0,29	-	-0,17	-0,46	-0,45	0,06	-0,68	0,11	0,65
P1	0,81	0,70	-0,17	-	0,54	0,07	-0,41	-0,05	-0,45	-0,23
P2	0,51	0,31	-0,46	0,54	-	0,86	-0,32	0,64	-0,13	-0,88
P2/P1	0,16	-0,02	-0,45	0,07	0,86	-	-0,18	0,79	0,14	-0,90
P1/A1	-0,85	-0,76	0,06	-0,41	-0,32	-0,18	-	0,28	-0,55	-0,01
P2/A2	-0,19	-0,48	-0,68	-0,05	0,64	0,79	0,28	-	-0,21	-0,92
SF1	0,09	0,10	0,11	-0,45	-0,13	0,14	-0,55	-0,21	-	0,18
SF2	-0,13	0,13	0,65	-0,23	-0,88	-0,90	-0,01	-0,92	0,18	-

Зріз С4

	A1	A2	A2/A1	P1	P2	P2/P1	P1/A1	P2/A2	SF1	SF2
A1	-	0,92	-0,09	0,89	0,51	0,01	-0,89	-0,38	0,02	0,00
A2	0,92	-	0,27	0,78	0,39	-0,08	-0,86	-0,56	0,11	0,17
A2/A1	-0,09	0,27	-	-0,15	-0,24	-0,22	0,00	-0,52	0,22	0,45
P1	0,89	0,78	-0,15	-	0,52	-0,01	-0,60	-0,26	-0,40	-0,08
P2	0,51	0,39	-0,24	0,52	-	0,81	-0,39	0,49	-0,16	-0,81
P2/P1	0,01	-0,08	-0,22	-0,01	0,81	-	-0,03	0,79	0,05	-0,94
P1/A1	-0,89	-0,86	0,00	-0,60	-0,39	-0,03	-	0,43	-0,43	-0,08
P2/A2	-0,38	-0,56	-0,52	-0,26	0,49	0,79	0,43	-	-0,23	-0,89
SF1	0,02	0,11	0,22	-0,40	-0,16	0,05	-0,43	-0,23	-	0,20
SF2	0,00	0,17	0,45	-0,08	-0,81	-0,94	-0,08	-0,89	0,20	-

Зрізи С1 - С4 (середнє значення)

	A1	A2	A2/A1	P1	P2	P2/P1	P1/A1	P2/A2	SF1	SF2
A1	-	0,89	-0,08	0,92	0,62	0,21	-0,88	-0,23	0,06	-0,20
A2	0,89	-	0,32	0,80	0,53	0,16	-0,81	-0,45	0,13	-0,02
A2/A1	-0,08	0,32	-	-0,15	-0,23	-0,23	-0,04	-0,65	0,28	0,53
P1	0,92	0,80	-0,15	-	0,63	0,17	-0,67	-0,13	-0,29	-0,26
P2	0,62	0,53	-0,23	0,63	-	0,85	-0,48	0,44	-0,09	-0,82
P2/P1	0,21	0,16	-0,23	0,17	0,85	-	-0,19	0,68	0,09	-0,90
P1/A1	-0,88	-0,81	-0,04	-0,67	-0,48	-0,19	-	0,35	-0,44	0,07
P2/A2	-0,23	-0,45	-0,65	-0,13	0,44	0,68	0,35	-	-0,29	-0,85
SF1	0,06	0,13	0,28	-0,29	-0,09	0,09	-0,44	-0,29	-	0,21
SF2	-0,20	-0,02	0,53	-0,26	-0,82	-0,90	0,07	-0,85	0,21	-

Зріз А

	A1	A2	A2/A1	P1	P2	P2/P1	P1/A1	P2/A2	SF1	SF2
A1	-	0,94	-0,20	0,87	0,17	0,02	-0,22	0,00	-0,07	-0,10
A2	0,94	-	0,05	0,78	0,00	-0,16	-0,31	-0,22	-0,03	0,11
A2/A1	-0,20	0,05	-	-0,32	-0,59	-0,53	-0,10	-0,63	0,22	0,63
P1	0,87	0,78	-0,32	-	0,23	0,00	0,00	0,06	-0,52	-0,14
P2	0,17	0,00	-0,59	0,23	-	0,89	-0,18	0,76	-0,10	-0,90
P2/P1	0,02	-0,16	-0,53	0,00	0,89	-	0,02	0,91	0,15	-0,96
P1/A1	-0,22	-0,31	-0,10	0,00	-0,18	0,02	-	0,36	-0,40	-0,14
P2/A2	0,00	-0,22	-0,63	0,06	0,76	0,91	0,36	-	-0,02	-0,95
SF1	-0,07	-0,03	0,22	-0,52	-0,10	0,15	-0,40	-0,02	-	0,03
SF2	-0,10	0,11	0,63	-0,14	-0,90	-0,96	-0,14	-0,95	0,03	-

Примітка: у таблиці наведені значення коефіцієнту кореляції Rs; ці значення є статистично значущими при $|Rs| \geq 0,20$

Також були визначені коефіцієнти кореляції досліджуваних морфометричних параметрів *з віком* (Табл. 3.10).

Таблиця 3.10.

Кореляційні взаємозв'язки нефрактальних параметрів півкуль великого мозку з віком

Параметр	Зріз					
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**C1-C4**	**A**
A1	-0,234*	-0,146	-0,030	0,029	-0,078	-0,051
A2	-0,418*	-0,327*	-0,259*	-0,142	-0,298*	-0,169
A2/A1	-0,461*	-0,498*	-0,535*	-0,441*	-0,548*	-0,385*
P1	-0,204*	-0,038	0,148	0,082	0,018	0,042
P2	-0,229*	-0,141	0,029	-0,155	-0,154	0,124
P2/P1	-0,182	-0,118	-0,050	-0,182	-0,177	0,097
P1/A1	0,212*	0,199*	0,166	0,040	0,181	0,111
P2/A2	0,205*	0,184	0,273*	0,085	0,240*	0,186
SF1	-0,074	-0,156	-0,291*	-0,177	-0,311*	-0,169
SF2	-0,010	-0,036	-0,195	0,017	-0,070	-0,161

* – $p < 0,05$

Більшість морфометричних параметрів не мали статистично значущих кореляцій з віком. Так, обидва периметри та індекси, розраховані на їх основі, зокрема індекс гірифікації P2/P1 при старінні залишались незмінними. Проте звертає на себе увагу наявність значущих негативних кореляційних зв'язків між віком і площею A2 і *співвідношенням площ A2/A1*. При старінні об'єм тканини мозку може зменшуватись за рахунок атрофічних змін [150-153], що може призводити до зменшення площі перерізу, особливо площі A2, що відповідає тканині головного мозку в цілому. Проте співвідношення площ A2/A1 корелювало з віком сильніше. Причина слабких кореляцій площі A2 з віком може полягати у мінливості абсолютних розмірів мозку. Однак, розрахувавши відносну площу A2/A1, ми беремо за основу площу A1, що так само залежить від індивідуальної мінливості розмірів мозку, але менше корелює з віком. Таким чином ми нівелюємо вплив індивідуальної мінливості і за допомогою співвідношення площ A2/A1

можемо більш ефективно охарактеризувати вікові зміни. Чому ж цей показник виявився найбільш чутливим до вікових змін? Різниця площ A1 і A2 відповідає вмісту борозен (оскільки площа A1 включає «порожні» ділянки, що відповідають борознам, а площа A2 – ні), тому *співвідношення A2/A1 буде зменшуватись при розширенні борозен* півкуль великого мозку, що спостерігається при старінні головного мозку. Чутливість до вікового розширення борозен і обумовлює наявність значущих кореляцій між показником A2/A1 і віком.

Щоб детальніше з'ясувати закономірності мінливості значень нефрактальних морфометричних параметрів, що походять із Евклідової геометрії, проведемо *дослідження структурних моделей* головного мозку (Рис. 3.4). Модель 1 (Рис. 3.4, A) є вихідним зображенням; модель 2 (Рис. 3.4, B) є зображенням зі зменшеною кількістю звивин та борозен; а модель 3 (Рис. 3.4, C) імітує вікові зміни – розширення борозен та зменшення загальних розмірів головного мозку.

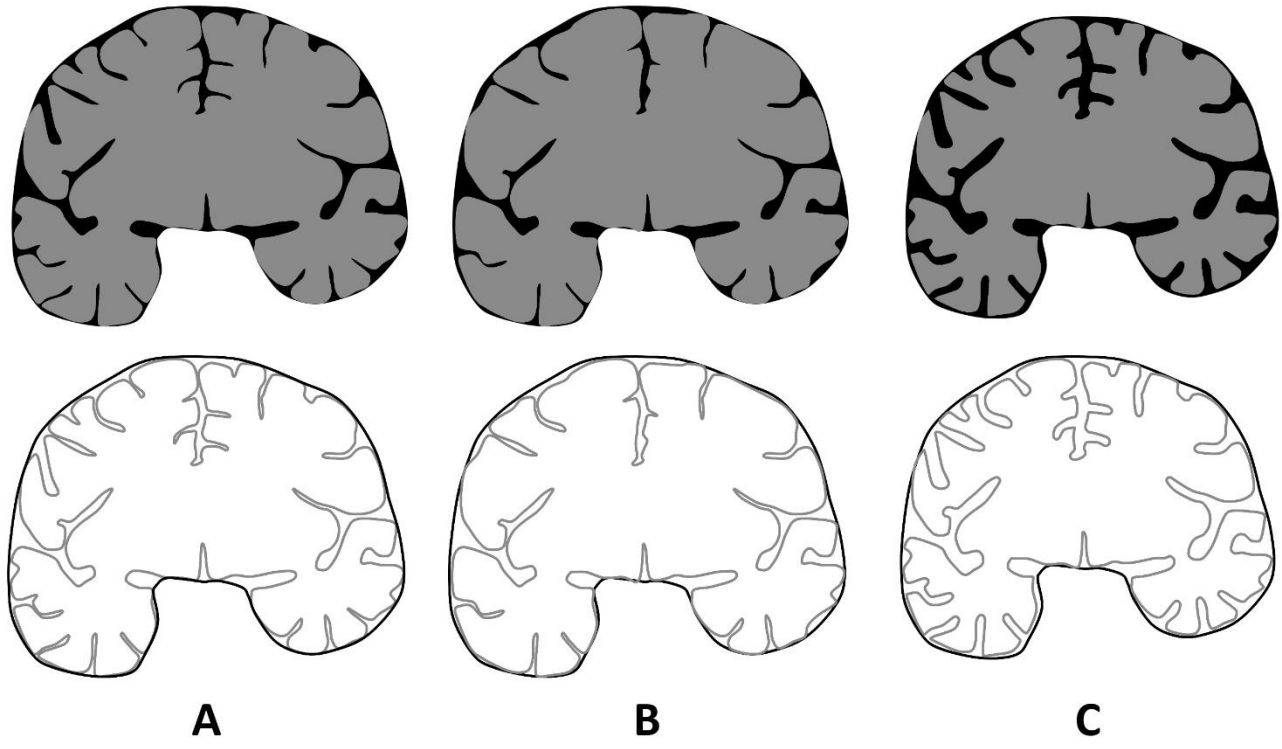


Рис. 3.4. Структурні моделі півкуль великого мозку (лінійний контур піальної поверхні): A – модель 1, вихідне зображення, B – модель 2, зменшена кількість звивин та борозен, C – модель 3, імітація вікових змін; ділянка, що відповідає площі A1, показана чорним кольором, A2 – сірим (перекриває площу A1), контур, що відповідає периметру P1, забарвлений чорним кольором, периметру P2 – сірим

На цих моделях були визначені значення десяти основних нефрактальних параметрів, що походять із Евклідової геометрії (Табл. 3.11).

Таблиця 3.11.

Значення нефрактальних параметрів структурних моделей півкуль великого мозку

Параметр	**Модель1** Вихідне зображення	**Модель 2** Зменшення кількості звивин	**Модель 3** Імітація вікових змін
A1, см^2	99,89	99,89	88,79
A2, см^2	86,85	88,28	69,9
A2/A1	0,869	0,884	0,787
P1, см	44,21	44,21	41,69
P2, см	124,79	108,97	118,01
P2/P1	2,823	2,465	2,831
P1/A1	0,443	0,443	0,470
P2/A2	1,437	1,234	1,688
SF1	0,642	0,642	0,642
SF2	0,070	0,093	0,063

При зменшенні кількості звивин та борозен (*модель 2*, Рис. 3.4, В, Табл. 3.11) площа A1, периметр P1 та розраховані на їх основі індекси залишились практично незмінними. Проте звертає на себе увагу значуще зменшення периметру P2 та індексу гірифікації (P2/P1), розрахованого на його основі. Зменшення гірифікації поверхні головного мозку призводить до зменшення протяжності контуру кори, якому відповідає периметр P2. Враховуючи мінливість абсолютних розмірів головного мозку (а, отже, і периметрів P1 і P2), більш інформативним є відносне значення периметру P2, а саме індекс гірифікації P2/P1. Так само, як і у випадку співвідношення площ, беручи за основу периметр P1, ми нівелюємо влив індивідуальної мінливості розмірів мозку та можемо оцінити ступінь гірифікації: чим більше звивин матиме головний мозок, тим більшою буде протяжність контуру, прихованого у борознах, а, отже, і більшим буде співвідношення P2/P1. Отже, індекс гірифікації P2/P1 можна вважати найбільш чутливим серед нефрактальних параметрів до складності конфігурації поверхні головного мозку.

При імітації вікових змін (*модель 3*, Рис. 3.4, С, Табл. 3.11), не зважаючи на зменшення значень периметрів P1 та P2, їх співвідношення P2/P1 (індекс гірифікації) залишилось практично незмінним. Значення обох площ A1 та A2 дещо зменшились унаслідок зменшення загальних розмірів мозку. Проте також помітно зменшилось співвідношення площ A2/A1. Якби ці площі, подібно до периметрів, зменшувались пропорційно одна відносно одної, співвідношення площ залишилося б незмінним. Проте площа A2 зменшувалась більш значно, оскільки крім рівномірного зменшення розмірів мозку (його рівномірного «масштабування»), додатковим і не менш значущим фактором є розширення борозен, що й призводить до зменшення значень площі A2 та до зменшення співвідношення A2/A1. Отже, співвідношення площ A2/A1 можна вважати найбільш чутливим серед нефрактальних параметрів до ширини щілин та борозен головного мозку.

Цікавою і важливою відмінністю мозочка від півкуль великого мозку є відсутність значущої кореляції між показником A2/A1 та віком. При цьому площа A1 мозочка корелює з віком майже так само, як і площа A2. Тому можна припустити, що у мозочку не відбувається такого значущого розширення борозен, як у півкулях великого мозку, проте відбувається зменшення загальних розмірів мозочка зі збереженням пропорцій між площами A1 і A2. Щоб підтвердити або спростувати цю гіпотезу, у наступних розділах проаналізуємо цю морфологічну особливість за допомогою методів фрактальної геометрії.

Висновки Розділу 3

1. За допомогою морфометричних методів, що походять із Евклідової геометрії, були встановлені значення нефрактальних морфометричних параметрів мозочка та півкуль великого мозку. Ці параметри можна розділити на декілька груп. До першої групи можна віднести *абсолютні розміри*: масу мозочка, площі перерізу A, A1 та A2, а також периметри P, P1 та P2. Ці параметри дозволяють оцінити абсолютні розміри досліджуваних структур, їх мінливість та вікову динаміку. У подальшому ці розміри дозволять встановити, як корелюють різні фрактальні розмірності з абсолютними розмірами структур головного мозку. До

другої групи можна віднести *відносні розміри*: відносне значення площі перерізу (співвідношення A2/A1) та індекс гірифікації (співвідношення P2/P1). До третьої групи можна віднести *допоміжні розрахункові індекси* – відношення периметру до площі (P/A, P1/A1 та P2/A2) і фактори форми (SF, SF1 та SF2). Ці індекси дозволяють оцінити взаємозв'язки та відносні значення периметрів і площ, на основі яких вони розраховані.

2. Індекс гірифікації (співвідношення периметрів P2/P1) є показником, найбільш чутливим до кількості поверхневих структурних елементів (звивин, щілин та борозен) на перерізі черв'яка мозочка або півкуль великого мозку. При зростанні складності конфігурації поверхні кори (що проявляється у збільшенні кількості структурних елементів) зростає довжина контуру поверхні кори, прихованої всередині щілин і борозен. Це призводить до збільшення різниці периметрів P2 і P1 та до збільшення відношення периметру P2 до периметру P1.

3. Співвідношення площ A2/A1 є найбільш чутливим до ширини щілин і борозен нефрактальним показником: чим ширшими є щілини і борозни мозочка або півкуль великого мозку, тим більше «вільного» простору (не заповненого тканиною головного мозку) вміщує площа A1, тим більшою є різниця площ A2 і A1 і тим меншим є відношення площ A2/A1.

4. Вікові зміни нефрактальних морфометричних параметрів мозочка передусім полягають у пропорційному зменшенні його абсолютних розмірів, тоді як індекс гірифікації P2/P1 та співвідношення площ A2/A1 залишаються практично незмінними. Відсутність вікового зменшення параметру A2/A1 свідчить про відсутність значущого вікового розширення щілин і борозен мозочка.

5. При старінні у півкулях великого мозку так само, як і у мозочку, індекс гірифікації P2/P1 практично не змінюється. Однак спостерігається значуще зниження співвідношення площ A2/A1, що свідчить про вікове розширення борозен півкуль великого мозку.

Результати дослідження, описані у Розділі 3, були опубліковані у наступних роботах: [433, 437, 439, 440].

РОЗДІЛ 4.
ДЕРЕВОПОДІБНИЙ ФРАКТАЛЬНИЙ ПРИНЦИП ЯК ОСНОВА СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ МОЗОЧКА І ПІВКУЛЬ ВЕЛИКОГО МОЗКУ. ФРАКТАЛЬНЕ ТА НЕФРАКТАЛЬНЕ ОЦІНЮВАННЯ СТРУКТУРНОЇ СКЛАДНОСТІ ДЕРЕВОПОДІБНИХ ФРАКТАЛІВ

Мозочок та півкулі великого мозку в цілому або їх складові частини можуть розглядатися як *фрактали різних типів* із різним характером структурної організації – деревоподібні, лінійні, силуетні, кластерні тощо, за допомогою чого можуть характеризуватись різні аспекти їх структурної і просторової організації.

Класичним прикладом фракталів є *фрактальні дерева* – деревоподібно розгалужені структури, що мають самоподібну, самоповторювану організацію. На анатомічному рівні як фрактальне дерево із явним деревоподібним патерном арборизації може розглядатись *розгалужена біла речовина мозочка*, його «дерево життя» (*arbor vitae cerebelli*), що формує основу його кори, а тому і *«каркас» мозочка в цілому*. Тому в цьому розділі пропонується розглянути анатомію мозочка як таку, що підпорядковується законам організації деревоподібних фракталів.

На відміну від мозочка, *півкулі великого мозку* не мають чіткого і явного деревоподібного принципу організації. Однак ми пропонуємо використати для характеризування структурної організації півкуль великого мозку підхід як до деревоподібного фракталу, використавши *аналіз цифрового скелету* півкуль великого мозку – *«віртуального»*, не явного *«каркасу»* усередині силуетів півкуль великого мозку, який має деревоподібний принцип організації.

Для дослідження фрактальних дерев використовуються як *фрактальні*, так і *нефрактальні* методи дослідження. *Фрактальний аналіз деревоподібних фракталів* дозволяє кількісно оцінити ступінь заповнення структурою простору, що опосередковано характеризує ступінь розгалуження певної структури: чим більше розгалужується певна структура, тим більше гілок вона має і тим більше доступного простору займають її гілки.

Із фрактальними властивостями деревоподібних фракталів напряму пов’язані такі характеристики, як структурна складність і просторова складність. *Структурна складність* характеризує те, наскільки складною є будова певного об’єкту – чим більше складових елементів (наприклад, гілок) має певна структура та чим складнішим є принцип їх поєднання, тим більшою буде її структурна складність. *Просторова складність* характеризує те, наскільки складною є просторова конфігурація певної структури. Як правило, більша структурна складність обумовлює зростання складності просторової конфігурації певної структури. Зростання як структурної, так і просторової складності обумовлює підвищення ступеня заповнення простору структурою та зростання значень її фрактальної розмірності. Отже, фрактальна розмірність деревоподібних фракталів дозволяє опосередковано охарактеризувати і їх структурну, і просторову складність.

Проте для характеризування цих властивостей деревоподібних фракталів можуть бути використані й *нефрактальні методи*. Крім індексу гірифікації, що походить з Евклідової геометрії (див. Розділ 3), для оцінювання структурної складності може використовуватись *кількісний аналіз скелетонованих зображень*. Явна деревоподібна організація «дерева життя» мозочка і подібність її до дендритного дерева нейронів дозволяє використати методики, розроблені для аналізу нейронів у дослідженні структурної складності мозочка. Не зважаючи на відсутність явної деревоподібності форми півкуль великого мозку в цілому, деревоподібна організація їх цифрових скелетів також дозволяє провести кількісну оцінку структурної складності півкуль великого мозку за допомогою кількісного аналізу скелетонованих зображень. Таким чином, метод, розроблений для характеризування мікроскопічних структур (нейронів), буде вперше застосовано на анатомічному рівні організації головного мозку.

Отже, у даному розділі ми розглянемо «каркасні» структури мозочка та півкуль великого мозку (як «явні» – «дерево життя» мозочка, так і «віртуальні» – цифровий скелет мозочка та півкуль великого мозку) як деревоподібні фрактали. Перш за все, з’ясуємо, чи мають ці структури фрактальні властивості, якими є їх

прояви, визначимо розмірності Мінковського та Гаусдорфа для цих структур, а також дослідимо їх структурну складність за допомогою фрактального і кількісного аналізів скелетонованих зображень.

4.1. Мозочок та його «дерево життя» як класичні деревоподібні фрактали. Оцінювання фрактальних властивостей та структурної складності

Деревоподібно розгалужену білу речовину мозочка (*Arbor vitae cerebelli, «дерево життя»* мозочка) можна назвати одним із класичних, еталонних природніх деревоподібних фракталів. В основі формування «дерева життя» мозочка лежить деревоподібний поділ більших гілок білої речовини на менші гілки різних генерацій, що обумовлює самоподібність та самоповторюваність цієї структури (невеликі розгалужені гілки білої речовини мозочка нагадують більші гілки, до складу яких вони входять) (Рис. 4.1).

Такий принцип формування структури мозочка є надзвичайно близьким до алгоритму формування математичних (штучних) деревоподібних фракталів (наприклад, *дерева Піфагора*) (Рис. 4.2).

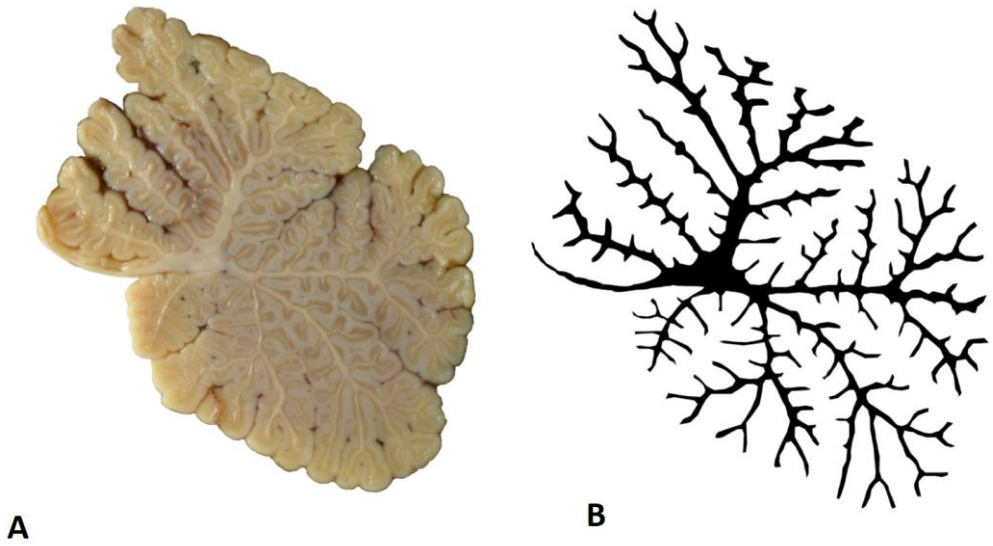


Рис. 4.1. «Дерево життя» мозочка (деревоподібно розгалужена біла речовина): А – серединний сагітальний переріз черв’яка мозочка (секційний матеріал), В – бінарна маска білої речовини мозочка із зображення А

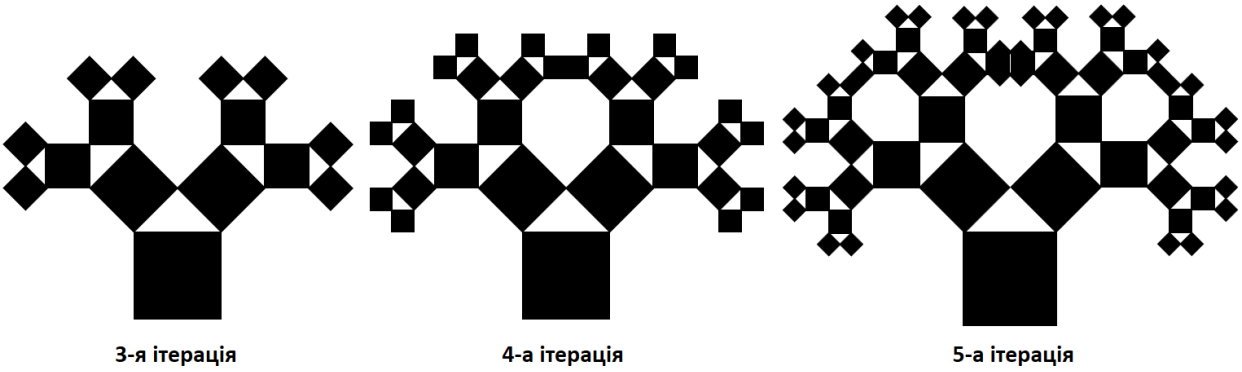


Рис. 4.2. Дерево Піфагора – класичний деревоподібний математичний фрактал (у якості прикладу наведено дерево Піфагора 3-ї, 4-ї та 5-ї ітерацій)

Проте не будемо обмежуватися простою констатацією візуальної подібності «дерева життя» мозочка із штучними фрактальними деревами, а спробуємо більш детально розглянути фрактальні властивості цієї структури для подальшого підбору коректних методів дослідження.

Першою фрактальною властивістю, що звертає на себе увагу, є *самоподібність* та *самоповторюваність* структури фрактальних дерев: гілки дерева точно або приблизно повторюють структуру дерева в цілому. Розглядаючи «дерево життя» мозочка у цьому контексті, можна сказати, що, не зважаючи на велику подібність до математичних фракталів, цій структурі характерна радше приблизна *самоафінність*, ніж «строга» самоподібність.

Маючи самоафінну організацію, фрактальне дерево може проявляти як *монофрактальні*, так і *мультифрактальні* властивості. Щоб з’ясувати належність «дерева життя» мозочка до тієї чи іншої групи фракталів та перевірити наявність фрактальних властивостей, застосуємо фрактальний аналіз за допомогою класичного *способу підрахунку квадратів*. За допомогою цього способу фрактального аналізу проводиться *первинна перевірка* структур для визначення наявності фрактальних властивостей, моно- чи мультифрактальності, визначення діапазону масштабів, на яких структура проявляє фрактальні властивості та для визначення подальшого алгоритму дослідження.

У якості зразка для перевірки *фрактальних властивостей білої речовини мозочка* використаємо бінарну маску «дерева життя» (Рис. 4.1, В), створену на основі макрофотографії серединного зрізу (Рис. 4.1, А).

Для первинної перевірки потрібно провести фрактальний аналіз із використанням максимально можливого діапазону *box size*. Оскільки розмір досліджуваного зображення складав 1024×1024 пікселів, найбільшим розміром *box size* став розмір 512 пікселів (1/2), найменшим – 1 піксель (1/1024). Для фрактального аналізу було використано 18 етапів із наступними значеннями *box size:* 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 64, 96, 128, 192, 256, 384, 512 пікселів (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1.

Дані для фрактального аналізу «дерева життя» мозочка за допомогою способу підрахунку квадратів

Етап фрактального аналізу	N	ln(N)	*box size* (абсолютне значення, кількість пікселів)	*box size* (відносне значення)	1/*box size*	ln(1/*box size*)
1	125043	11,736	1	1/1024	1024	6,931
2	34585	10,451	2	1/512	512	6,238
3	16830	9,731	3	3/1024	341,33	5,833
4	10252	9,235	4	1/256	256	5,545
5	5274	8,571	6	3/512	170,67	5,140
6	3379	8,125	8	1/128	128	4,852
7	1834	7,514	12	3/256	85,33	4,447
8	1254	7,134	16	1/64	64	4,159
9	710	6,565	24	3/128	42,67	3,753
10	479	6,172	32	1/32	32	3,466
11	259	5,557	48	3/64	21,33	3,060
12	159	5,069	64	1/16	16	2,773
13	76	4,331	96	3/32	10,67	2,367
14	48	3,871	128	1/8	8	2,079
15	24	3,178	192	3/16	5,33	1,674
16	14	2,639	256	1/4	4	1,386
17	9	2,197	384	3/8	2,67	0,981
18	4	1,386	512	1/2	2	0.693

Далі, використовуючи класичний алгоритм фрактального аналізу, розраховуємо ln(N) та ln(1/*box size*); на основі цих значень розраховуємо рівняння лінійної регресії, де ln(1/*box size*) є незалежною змінною *x*, а ln(N) – залежною змінною *y* (Рис. 4.3).

Також для порівняння із білою речовиною мозочка розглянемо класичний штучний *деревоподібний монофрактал – дерево Піфагора*. Для фрактального аналізу були використані зразки 3-ї, 4-ї та 5-ї ітерацій (Рис. 4.4).

На цьому етапі нас в першу чергу цікавить не отримане значення фрактальної розмірності, а *характер залежності двох змінних*, використаних для розрахунку рівняння (Рис. 4.3, Рис. 4.4.).

Якщо досліджувана структура має *фрактальні властивості*, залежність ln(N) від ln(1/*box size*) (і, відповідно, розподіл точок, що відповідають різним етапам фрактального аналізу) матиме *лінійний характер* із чітко вираженим одним або декількома *сегментами нахилу*. Ці сегменти, що мають лінійний характер залежності та однаковий кут нахилу, відповідають діапазону масштабів, на яких структура *демонструє фрактальні властивості* та має *однаковий характер структурної організації*.

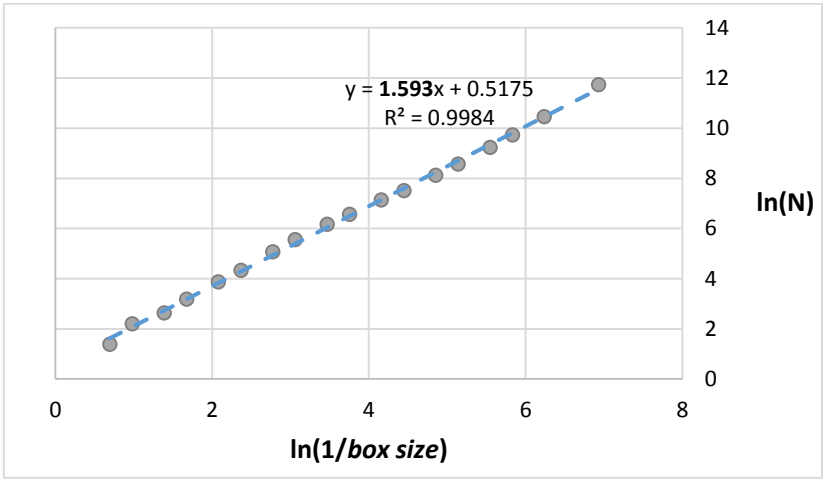


Рис. 4.3. Фрактальний аналіз «дерева життя» мозочка за допомогою способу підрахунку квадратів: розрахунок рівняння лінійної регресії, що характеризує залежність ln(N) від ln(1/*box size*)

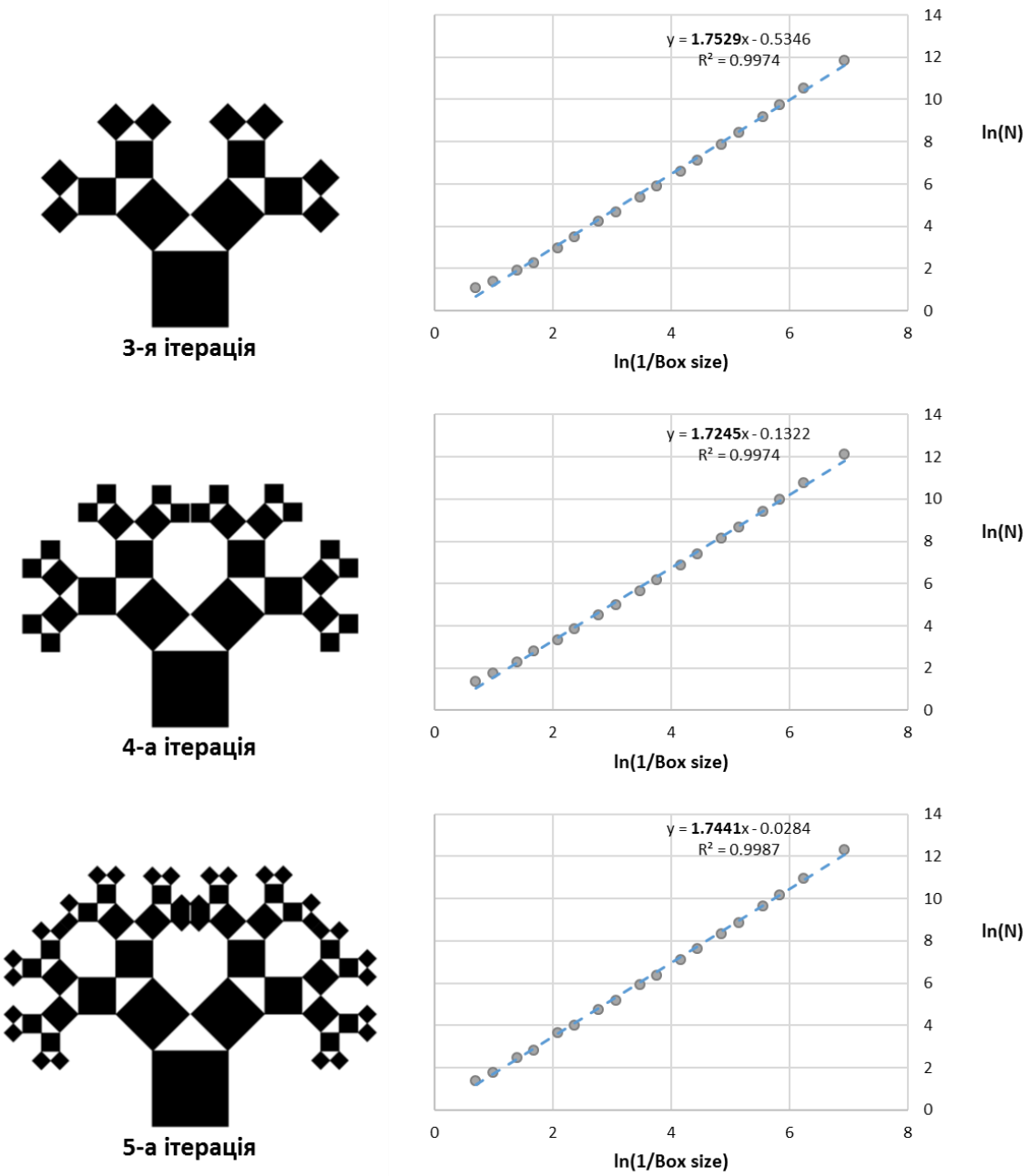


Рис. 4.4. Фрактальний аналіз дерева Піфагора за допомогою класичного способу підрахунку квадратів

Як видно із Рис. 4.4, класичний деревоподібний фрактал, дерево Піфагора, на всіх трьох ітераціях і на всьому діапазоні масштабів демонструє лінійний характер розподілу точок – це свідчить про те, що ця структура має фрактальні властивості на всьому дослідженому діапазоні масштабів. *Математичні (штучні) фрактали не мають обмеження кількості ітерацій* і тому, як правило, демонструють фрактальні властивості на всьому можливому діапазоні масштабів.

Однак *для природних фракталів кількість ітерацій є обмеженою*, через що ці фрактали демонструють фрактальні властивості лише на *обмеженому діапазоні масштабів*. Саме на цьому діапазоні залежність ln(N) від ln(1/*box size*) матиме лінійний характер. Цей діапазон може співпадати або навіть виходити за межі дослідженого під час первинної перевірки діапазону масштабів, або бути невеликим та чітко визначатись у вигляді лінійного сегменту. Тому для подальшого фрактального аналізу мають бути відібрані масштаби та розміри *box size,* де досліджувана структура демонструє фрактальні властивості, а, отже, і лінійний характер залежності ln(N) від ln(1/*box size*).

Як видно із даних на Рис. 4.3, *біла речовина мозочка* демонструє лінійний характер залежності ln(N) від ln(1/*box size*), що свідчить про наявність фрактальних властивостей, які спостерігаються на всьому дослідженому діапазоні масштабів. Тобто «дерево життя» мозочка демонструє «фрактальну поведінку» на досить широкому діапазоні масштабів, у даному випадку співставному із тим, який демонструє дерево Піфагора.

Наступним кроком під час дослідження залежності ln(N) від ln(1/*box size*) є визначення кількості *лінійних сегментів із одним кутом нахилу*. Якщо спостерігається один такий сегмент, це свідчить про те, що структура однаково проявляє фрактальні властивості та *не змінює характеру своєї будови* на різних масштабах. Такі структури є *монофракталами*. Наприклад, дерево Піфагора на Рис. 4.4. на всіх трьох ітераціях має односегментний характер розподілу точок, що є проявом монофрактальності цієї структури. Якщо на графіку, що демонструє залежність ln(N) від ln(1/*box size*), визначається *декілька сегментів із різним нахилом*, можна стверджувати, що структура змінює характер своєї організації на різних масштабах, що свідчить про її *мультифрактальну* природу. Як видно із даних Рис. 4.3, біла речовина мозочка демонструє монофрактальний характер залежності на всьому дослідженому діапазоні масштабів.

Визначення моно- чи мультифрактальності відіграє ключову роль у подальшому дослідженні структур: будова монофракталів може бути описана одним значенням фрактальної розмірності (а, отже, класичні способи фрактального

аналізу є адекватними для проведення подальшого дослідження), тоді як для мультифракталів мають застосовуватись інші підходи (наприклад, визначення генералізованої фрактальної розмірності).

Для монофракталів важливим є *визначення діапазону масштабів для подальшого проведення фрактального аналізу*. Як вже було сказано вище, цей діапазон масштабів (і значень *box size*) має відповідати лінійному сегменту, де структура демонструє фрактальні властивості. Однак обраний діапазон масштабів не обов'язково має охоплювати увесь цей діапазон. Враховуючи лінійність залежності двох змінних, значення фрактальної розмірності, визначені на різних діапазонах масштабів (але у межах загального діапазону, де структура демонструє фрактальні властивості), будуть близькими. Так, на Рис. 4.5. наведені дані фрактального аналізу, проведеного за допомогою автоматизованого підрахунку із використанням 18 етапів (програма Image J) та дані ручного підрахунку, проведеного з використанням 4 етапів фрактального аналізу – помітно, що лінія регресії, яка відповідає ручному підрахунку, співпадає з лінією регресії, що відповідає автоматизованому підрахунку і охоплює ширший діапазон масштабів.

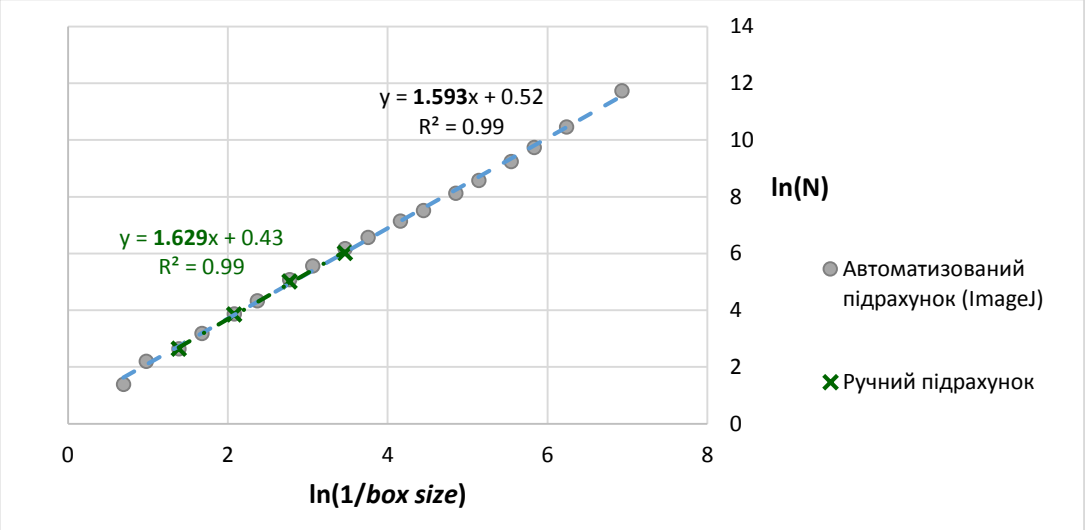


Рис. 4.5. Співставлення діапазонів *box size*, використаних для фрактального аналізу «дерева життя» мозочка з використанням автоматизованого і ручного підрахунку

Враховуючи отримані дані та особливості методики, для подальшого фрактального аналізу білої речовини мозочка з використанням секційного матеріалу було відібрано чотири етапи із наступними значеннями *box size*: 1/4 (1×1 см), 1/8 (0,5×0,5 см), 1/16 (0,25×0,25 см) та 1/32 (0,125×0,125 см) (Рис. 4.5). Враховуючи те, що підрахунок кількості «заповнених» квадратів, які містять фрагменти білої речовини мозочка, у подальшому дослідженні проводився вручну, а визначення цих квадратів було візуальним (без автоматизації), було вирішено обмежитись чотирма етапами із найменшим розміром *box size* 0,125×0,125 см.

Для подальшого аналізу з метою нівелювання впливу вікових змін із загальної вибірки було відібрано 30 суб'єктів віком 20-47 років. Для цих мозочків був проведений фрактальний аналіз білої речовини із застосуванням способу підрахунку квадратів. Дані описової статистики фрактальної розмірності FDwm-bc наведені у Табл. 4.2. Розподіл значень FDwm-bc статистично значуще не відрізнявся від нормального розподілу (p = 0,59), Рис. 4.6.

Таблиця 4.2.

Описові статистичні параметри фрактальної розмірності FDwm-bc

M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
1,486	0,013	0,070	4,715	1,345	1,434	1,487	1,542	1,629

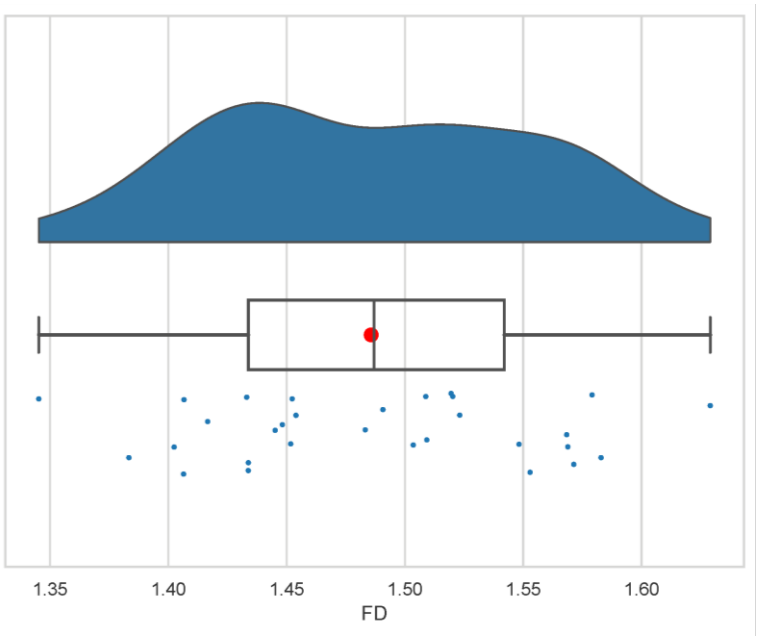


Рис. 4.6. Розподіл значень фрактальної розмірності FDwm-bc

Значення фрактальної розмірності FDwm-bc мали статистично значущі позитивні кореляційні взаємозв’язки середньої сили з масою мозочка, площею та периметром перерізу, тоді як із відношенням периметру до площі P/A ці зв’язки були негативними (Табл. 4.3). Зі значеннями фактору форми фрактальна розмірність FDwm-bc статистично значущих зв’язків не мала. Таким чином, при зростанні абсолютних розмірів мозочка (маси, площі перерізу та периметру перерізу) спостерігається зростання значень фрактальної розмірності, що свідчить про зростання ступеня розгалуження білої речовини.

Таблиця 4.3.

Кореляційні зв’язки фрактальної розмірності FDwm-bc із нефрактальними параметрами

Маса мозочка	Площа перерізу A	Периметр перерізу P	Відношення периметру до площі P / A	Фактор форми SF
0,485*	0,413*	0,434*	-0,387*	0,042

* – $p < 0,05$

Отже, класичний спосіб підрахунку квадратів дозволив підтвердити наявність фрактальних властивостей «дерева життя» мозочка, його монофрактальність та визначити значення фрактальної розмірності FDwm-bc.

Не зважаючи на відносну універсальність цього способу фрактального аналізу, методика підрахунку є трудомісткою (за умови дослідження несегментованих зображень підрахунок N проводиться вручну), що обумовлює актуальність пошуку альтернативних способів фрактального аналізу. Крім того, фрактальний аналіз за допомогою способу підрахунку квадратів у даному випадку не дає цілісної картини щодо структурної складності, характеру галуження та кількості ітерацій фрактального дерева. Отже, наявність відкритих питань щодо фрактального аналізу фрактальних дерев спонукала нас до продовження наукового пошуку, у результаті якого був розроблений *новий спосіб фрактального аналізу фрактальних дерев – спосіб масштабування контуру*.

Фрактальний аналіз за допомогою способу масштабування контуру

На першому етапі фрактального аналізу та розробки способу масштабування контуру був проведений аналіз із малим інтервалом масштабування контуру (5%) – так само, як і при проведенні попередньої перевірки за допомогою способу підрахунку квадратів був застосований аналіз із малим кроком значень *box size*. Для цього були використані масштаби 100%, 95%, 90% і так далі (Рис. 4.7). Для кожного етапу фрактального аналізу підраховувалась кількість гілок білої речовини, що перетинають контур (N). У якості фактору масштабування (аналогу *box size*) був використаний відносний масштаб контуру Msc[1]: для масштабу 100% він дорівнював 1, для масштабу 95% – 0,95; масштабу 90% – 0,9 і так далі. Далі були розраховані ln(N) та ln(Msc) і була досліджена залежність цих змінних (Рис. 4.7).

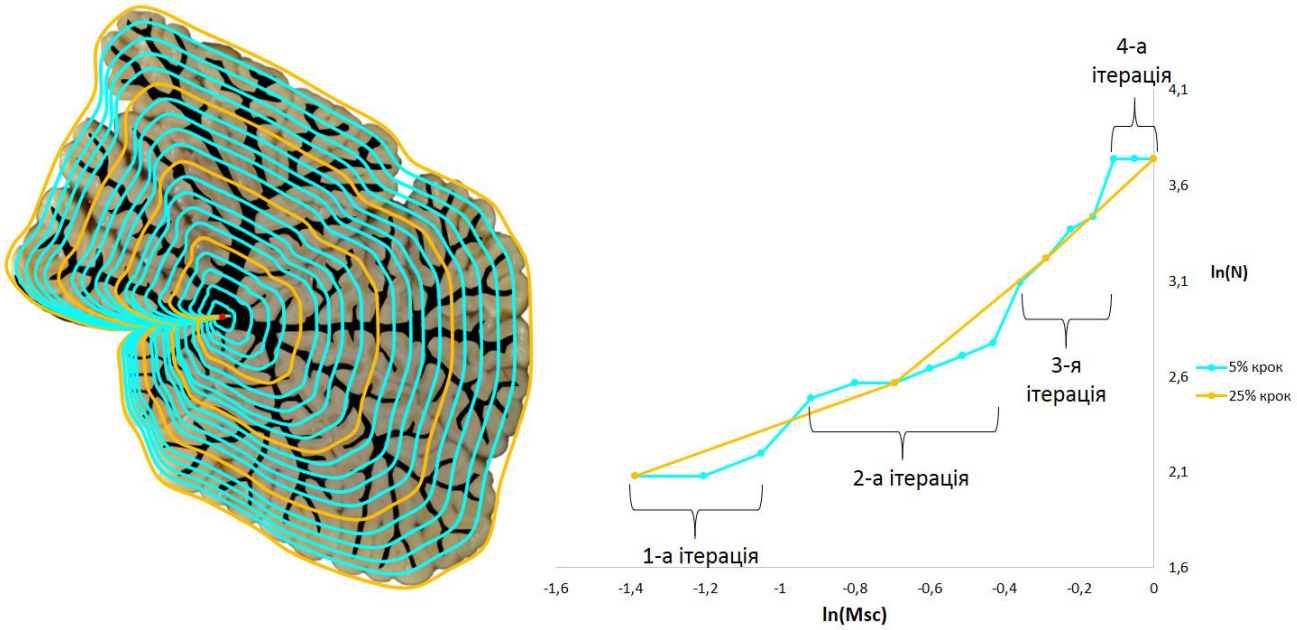


Рис. 4.7. Фрактальний аналіз білої речовини мозочка за допомогою способу масштабування контуру: попередній аналіз із кроком масштабування 5% (контури виділені блакитним кольором) та із кроком 25% (контури, що відповідають масштабам 100%, 75%, 50% та 25%, виділені помаранчевим кольором)

[1] M – фактор масштабування, sc – scaling, масштабування; класичний спосіб кумулятивних перетинів, на основі якого був розроблений спосіб масштабування контуру, передбачає використання у якості фактору масштабування радіуса або діаметра кіл, що накладаються на зображення. Оскільки були використані не кола, а масштабовані контури, у якості фактору масштабування може бути використаний відносний масштаб контуру, що змінюється пропорційно до радіуса кіл, використаних для класичного способу кумулятивних перетинів.

Характер залежності ln(N) від ln(Msc) принципово відрізнявся від того характеру, який ми могли спостерігати під час проведення аналізу за допомогою способу підрахунку квадратів: залежність була не лінійною, натомість виявилось декілька інтервалів – «плато», що на графіку в цілому мали вигляд «сходинок». Оскільки «дерево життя» мозочка є природнім фракталом і може мати певні відмінності від математичних фракталів, була проведена перевірка розробленої методики на дереві Піфагора 3-ї, 4-ї та 5-ї ітерацій (Рис. 4.8). Його «крона» окреслювалась плавним контуром, що вирівнювався за серединою верхньої сторони «материнського» квадрата («стовбура»).

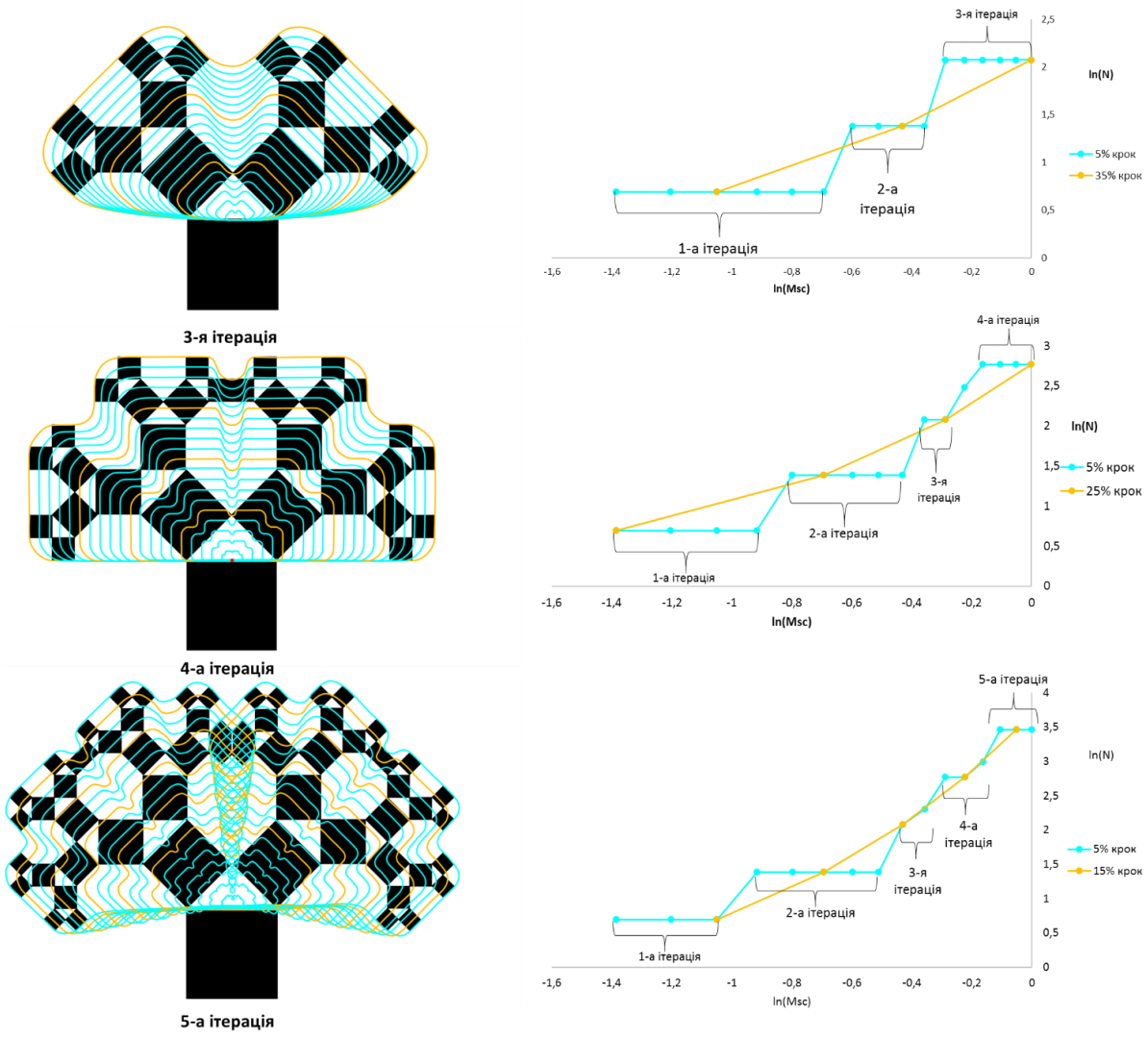


Рис. 4.8. Фрактальний аналіз дерева Піфагора за допомогою способу масштабування контуру: попередній аналіз із кроком масштабування 5% та зі зменшеним кроком 35% (для 3-ї ітерації), 25% (для 4-ї ітерації) та 15% (для 5-ї ітерації)

Як видно із даних Рис. 4.8, характер залежності ln(N) від ln(Msc) при досліджені дерева Піфагора був подібним до того, що спостерігався при дослідженні «дерева життя» мозочка (Рис.4.7): залежність не була лінійною і так само визначалось декілька «сходинок» на цих графіках.

Враховуючи те, що масштабовані контури перетинають гілки однієї і тієї ж ітерації, кілька послідовних контурів, масштабованих із малим «кроком» будуть перетинати гілки однієї ітерації. Далі йтиме серія контурів, що перетинають гілки іншої ітерації і так далі. Такі серії масштабованих контурів (із суміжними діапазонами масштабування) у результаті дають «плато» на графіку, що має вигляд «сходинки». Отже, аналізуючи залежність ln(N) від ln(Msc), можна визначити кількість ітерацій гілок, що наявні у певному фрактальному дереві. Так, графік, що характеризує дерево Піфагора 3-х ітерацій, мав три «сходинки», дерево Піфагора 4-х ітерацій – 4 «сходинки» і дерево Піфагора 5-ти ітерацій – 5 «сходинок» (Рис. 4.8).

Якщо звернути увагу на Рис. 4.7, можна помітити, що графік залежності ln(N) від ln(Msc), який характеризує білу речовину мозочка, має 4 «сходинки», а, отже, можна зробити висновок, що «дерево життя» мозочка має 4 ітерації. Тому для подальшого фрактального аналізу білої речовини мозочка були відібрані контури, масштабовані із кроком 25%: 100% (відповідає гілкам 4-ї ітерації), 75% (відповідає гілкам 3-ї ітерації), 50% (відповідає гілкам 2-ї ітерації) і 25% (відповідає гілкам 1-ї ітерації). За допомогою масштабування контуру із таким кроком визначалась кількість гілок кожної із чотирьох ітерацій.

Таким чином, можна вважати, що анатомія білої речовини мозочка підпорядковується фрактальним законам. З огляду на це, як гілки першої ітерації можна розглядати гілки білої речовини, що безпосередньо відходять від мозкового тіла мозочка – це 7 або 8 основних гілок білої речовини, що формують основу десяти класичних часточок черв’яка [9] (Рис. 4.10). У деяких випадках часточка III (Lobulus Centralis II), може бути відсутня, що є проявом індивідуальної анатомічної мінливості, у таких мозочках відповідна їй 3-я гілка білої речовини відсутня, а від

мозкового тіла відходять 7 гілок замість 8 [9]. Далі йде 2-3 ітеративні поділи гілок, кожна з яких розділяється на 2 або 3 гілки. Кінцева (четверта) ітерація – малі поверхневі гілки (листки зі стержнем білої речовини усередині), які формують видиму поверхню мозочка.

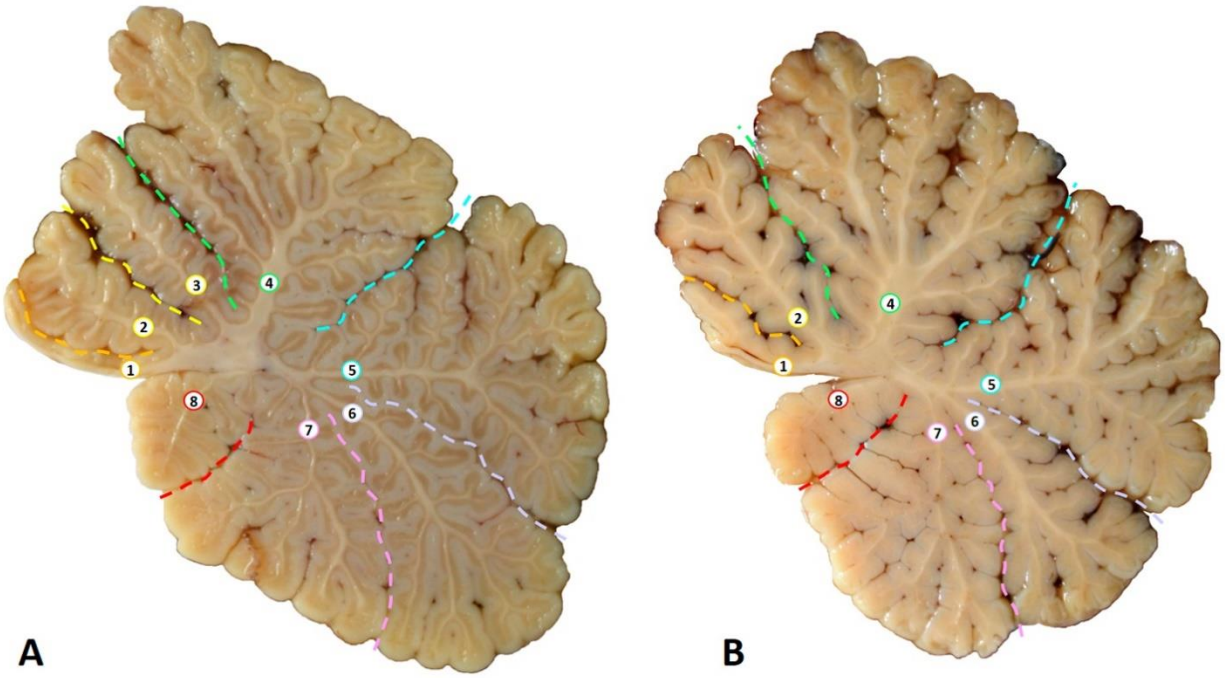


Рис. 4.10. «Дерево життя» мозочка: серединний сагітальний переріз черв'яка мозочка та основні гілки першої ітерації (позначені арабськими цифрами). А – мозочок, що має 8 основних гілок, В – мозочок, що має 7 основних гілок (3-тя гілка відсутня)

У дослідженій вибірці (n=100) 7 основних гілок білої речовини першої ітерації, що відходять від мозкового тіла, було виявлено у 62% спостережень (70% у чоловіків і 54% у жінок), 8 основних гілок 1-ї ітерації були виявлені у 38% спостережень (30% у чоловіків та 46% спостережень у жінок) (Табл. 4.4). Вісім первинних основних гілок у жінок зустрічались статистично значуще частіше, ніж у чоловіків ($p < 0,05$).

Кількість гілок другої ітерації варіювала від 10 до 18. Середня кількість гілок цієї ітерації була статистично значуще більшою у чоловіків ($p = 0,047$). Кількість гілок третьої ітерації варіювала від 19 до 28. Середня кількість гілок цієї ітерації

так само була більшою у чоловіків, однак різниця не була статистично значущою (p = 0,210). Кількість кінцевих гілок четвертої ітерації варіювала від 34 до 53 і була статистично значуще більшою у чоловіків у порівнянні з жінками (p = 0,022). Отже, абсолютна кількість гілок на 2-4 ітераціях була більшою у чоловіків, тоді як у жінок частіше зустрічалась більша кількість первинних гілок, що одразу відходять від мозкового тіла мозочка.

Таблиця 4.4.

Розподіл кількості гілок білої речовини мозочка, що належать до різних ітерацій

Ітерація 1				**Ітерація 2**				**Ітерація 3**				**Ітерація 4**			
Кіль-кість гілок	N (вся вибір ка)	N (чоло віки)	N (жін-ки)	**Кіль-кість гілок**	N (вся вибір ка)	N (чоло-віки)	N (жін-ки)	**Кіль-кість гілок**	N (вся вибір ка)	N (чоло-віки)	N (жін-ки)	**Кіль-кість гілок**	N (вся вибір ка)	N (чоло-віки)	N (жін-ки)
7	62	35	27	**10**	2	0	2	**19**	1	0	1	**34**	1	1	0
8	38	15	23	**11**	3	0	3	**20**	2	1	1	**35**	1	0	1
				12	15	7	8	**21**	4	3	1	**36**	2	1	1
				13	21	8	13	**22**	10	3	7	**37**	5	1	4
				14	28	17	11	**23**	19	8	11	**38**	5	2	3
				15	18	10	8	**24**	19	10	9	**39**	3	0	3
				16	7	6	1	**25**	27	14	13	**40**	5	3	2
				17	5	2	3	**26**	9	6	3	**41**	8	4	4
				18	1	0	1	**27**	5	2	3	**42**	11	5	6
								28	4	3	1	**43**	9	2	7
												44	12	6	6
												45	6	4	2
												46	4	2	2
												47	6	3	3
												48	10	9	1
												49	3	1	2
												50	4	3	1
												51	1	1	0
												52	2	1	1
												53	2	1	1
M	7,4	7,3	7,5	**M**	13,8	14,1	13,5	**M**	24,1	24,3	23,9	**M**	43,6	44,5	42,7

Щоб з’ясувати, як змінюється відносна кількість гілок різних ітерацій, були обчислені співвідношення кількості гілок суміжних ітерацій: відношення кількості гілок 2-ї ітерації до 1-ї, 3-ї ітерації до 2-ї, 4-ї ітерації до 3-ї (Табл. 4.5).

Таблиця 4.5.

Статистичні параметри співвідношень кількості гілок білої речовини мозочка, що належать до різних ітерацій

Параметр	Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
Відношення 2/1	Вся вибірка	1,88	0,02	0,24	12,82	1,25	1,71	1,88	2,00	2,57
	Чоловіки	1,94	0,03	0,20	10,25	1,63	1,75	2,00	2,00	2,43
	Жінки	1,82	0,04	0,27	14,63	1,25	1,63	1,86	2,00	2,57
Відношення 3/2	Вся вибірка	1,76	0,02	0,20	11,53	1,35	1,64	1,76	1,86	2,40
	Чоловіки	1,74	0,03	0,19	11,04	1,35	1,60	1,74	1,86	2,17
	Жінки	1,79	0,03	0,21	11,91	1,35	1,65	1,79	1,92	2,40
Відношення 4/3	Вся вибірка	1,82	0,02	0,20	11,29	1,36	1,68	1,80	1,95	2,48
	Чоловіки	1,84	0,03	0,22	11,81	1,36	1,69	1,82	1,99	2,48
	Жінки	1,79	0,03	0,19	10,68	1,39	1,67	1,78	1,92	2,30

Як з’ясувалося, співвідношення кількості гілок різних ітерацій були близькими. Найбільшим було співвідношення кількості гілок 2-ї та 1-ї ітерацій, найменшим – 3-ї та 2-ї. При порівнянні значень цих співвідношень у чоловіків та жінок було визначено, що різниця була статистично значущою тільки для першого співвідношення кількості гілок ($p=0,01$), два інші співвідношення у чоловіків та жінок значуще не відрізнялись ($p>0,05$).

На основі визначеної кількості гілок різних ітерацій були обчислені значення *фрактальної розмірності*. Спершу була проведена *валідація результатів* із використанням *дерева Піфагора 4-ї ітерації* (Рис. 4.11). Спочатку для розрахунків був використаний фактор масштабування Msc, що на 1-му етапі фрактального аналізу склав 0,25 (найменший контур, що складає 25% від вихідного), на 2-му – 0,5, 3-му – 0,75, 4-му – 1 (Табл. 4.6). Далі маємо розрахувати натуральні логарифми двох чисел – N та Msc.

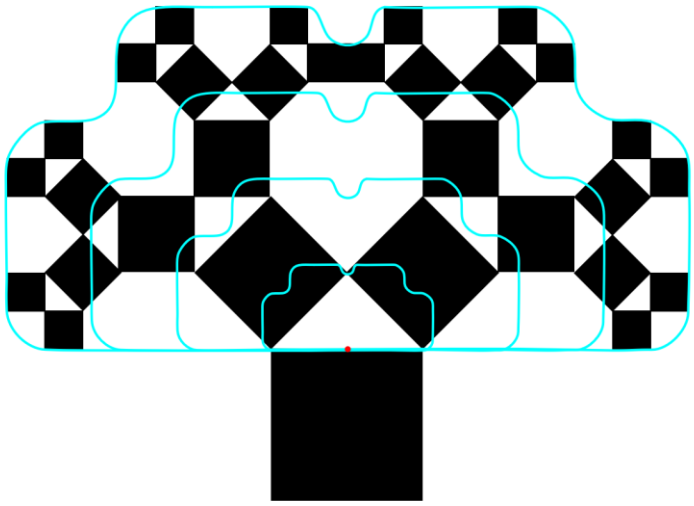


Рис. 4.11. Фрактальний аналіз дерева Піфагора. Спосіб масштабування контуру

Таблиця 4.6.

Дані для визначення фрактальної розмірності дерева Піфагора за допомогою способу масштабування контуру

Етап фрактального аналізу	N - Кількість гілок дерева Піфагора	ln(N)	Msc - Масштаб контуру	ln(Msc)	L_i - довжина гілки дерева Піфагора	Mbr = $1/L_i$	ln(Mbr)
1	2	0,693	0,25	-1,386	1	1	0
2	4	1,386	0,5	-0,693	$1/\sqrt{2}$	$\sqrt{2}$	0,347
3	8	2,079	0,75	-0,288	1/2	2	0,693
4	16	2,773	1	0	$1/2\sqrt{2}$	$2\sqrt{2}$	1,040

Далі розраховуємо рівняння лінійної регресії, де незалежною змінною є натуральний логарифм зміни фрактальної міри (масштабу) на різних ітераціях, у даному випадку це ln(Msc); залежною змінною є ln(N) (Рис. 4.12). Коефіцієнт, що характеризує кут нахилу прямої відносно осі абсцис, є фрактальною розмірністю, розрахованою за допомогою цього способу. Так, отримане значення розмірності склало 1,459 (R^2 =0,96).

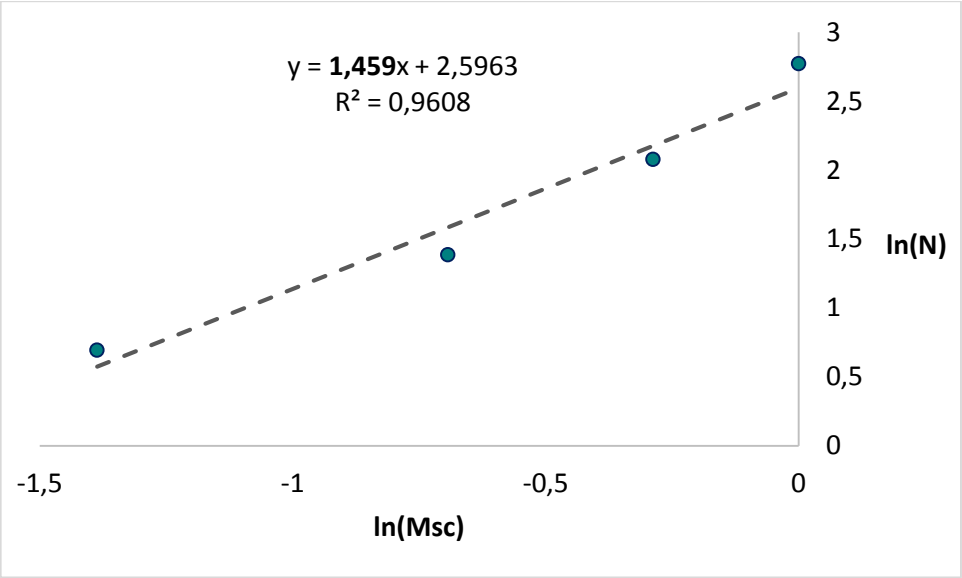


Рис. 4.12. Визначення фрактальної розмірності дерева Піфагора на основі фактору масштабування Msc.

Однак фрактальна розмірність дерева Піфагора, визначена за допомогою фактора масштабування Msc, не відповідає його істинній розмірності Гаусдорфа (FD = 2). Тому необхідно підібрати інший фактор масштабування для розрахунків. Оскільки для визначення розмірності Гаусдорфа математичних фракталів враховується зміна довжини гілок (сторони квадрата) на кожній ітерації при побудові фрактального дерева, було вирішено використати цю міру. Так, довжина гілки (сторони квадрата) (L_i) на кожній ітерації менша від попередньої у $\sqrt{2}$ разів. Якщо довжина сторони квадрата на 1-й ітерації складає $L_1 = 1$, то на другій ітерації вона дорівнюватиме $L_2 = 1/\sqrt{2}$, на 3-й ітерації $L_3 = 1/(\sqrt{2}\times\sqrt{2}) = 1/2$, на четвертій – $L_4 = 1/(\sqrt{2}\times\sqrt{2}\times\sqrt{2}) = 1/2\sqrt{2}$ (табл. А1). Тому фактор масштабування гілок на різних ітераціях становить $Mbr_i = 1/L_i$.

Використавши ln(Mbr[1]:) замість ln(Msc) у якості незалежної змінної, було знову розраховане рівняння лінійної регресії (Рис. 4.13). Визначена фрактальна розмірність при цьому склала 2 (R^2 =1), що збігається з істинною розмірністю Гаусдорфа дерева Піфагора. Тому для визначення фрактальної розмірності «дерева життя» мозочка був використаний саме фактор масштабування гілок Mbr.

[1] M – фактор масштабування, br – branch, гілка

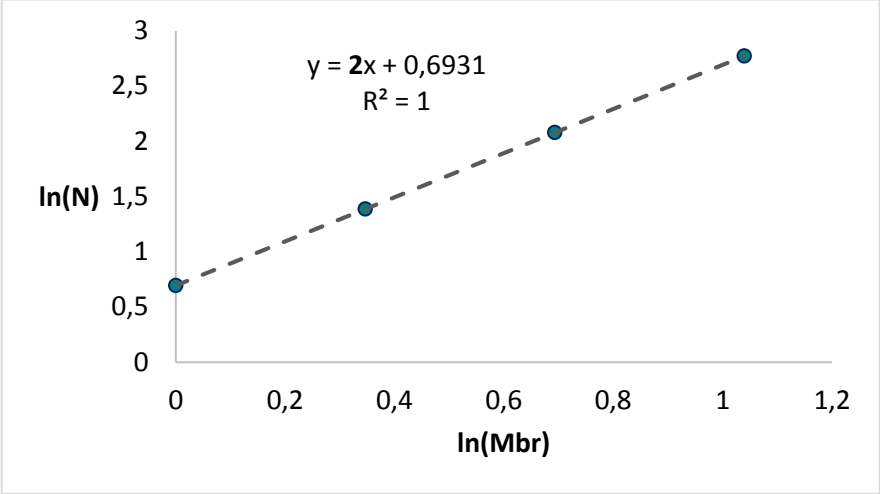


Рис. 4.13. Визначення фрактальної розмірності *дерева Піфагора* на основі фактору масштабування Mbr.

Додаткова валідація розробленого алгоритму обчислення за допомогою дерева Піфагора 3-ї та 5-ї ітерацій дозволила отримати значення фрактальної розмірності, що дорівнюють 2, що збігається з істинною розмірністю Гаусдорфа дерева Піфагора.

Також для валідації було використане бінарне фрактальне дерево з фактором масштабування √2 (Рис. 4.14), розмірність якого також дорівнює 2 (FD = ln(2)/ln(√2) = 2). Отриманий результат співпав зі значенням розмірності Гаусдорфа цього фракталу.

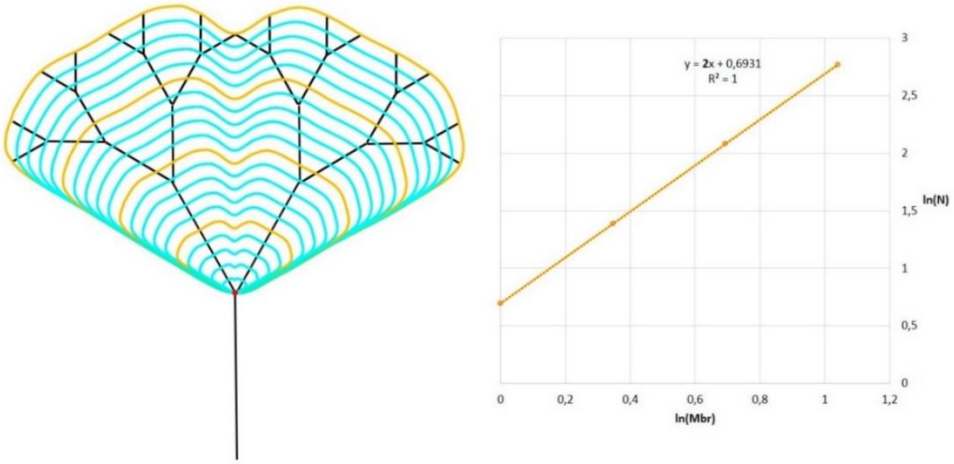


Рис. 4.14. Валідація способу масштабування контуру за допомогою бінарного фрактального дерева; отримане значення фрактальної розмірності дорівнює 2

Таким чином, розроблений алгоритм обчислення фрактальної розмірності був використаний для проведення фрактального аналізу «дерева життя» мозочка, були обчислені значення фрактальної розмірності FDwm-sc (Табл. 4.7).

Таблиця 4.7.

Описові статистичні параметри значень фрактальної розмірності FDwm-sc

Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
Вся вибірка	1,697	0,010	0,099	5,838	1,478	1,630	1,702	1,775	1,913
Чоловіки	1,721	0,013	0,094	5,459	1,478	1,668	1,730	1,784	1,890
Жінки	1,674	0,014	0,099	5,940	1,502	1,600	1,651	1,748	1,913

Розподіл значень FDwm-sc статистично значуще не відрізнявся від нормального розподілу (p = 0,31), Рис. 4.15.

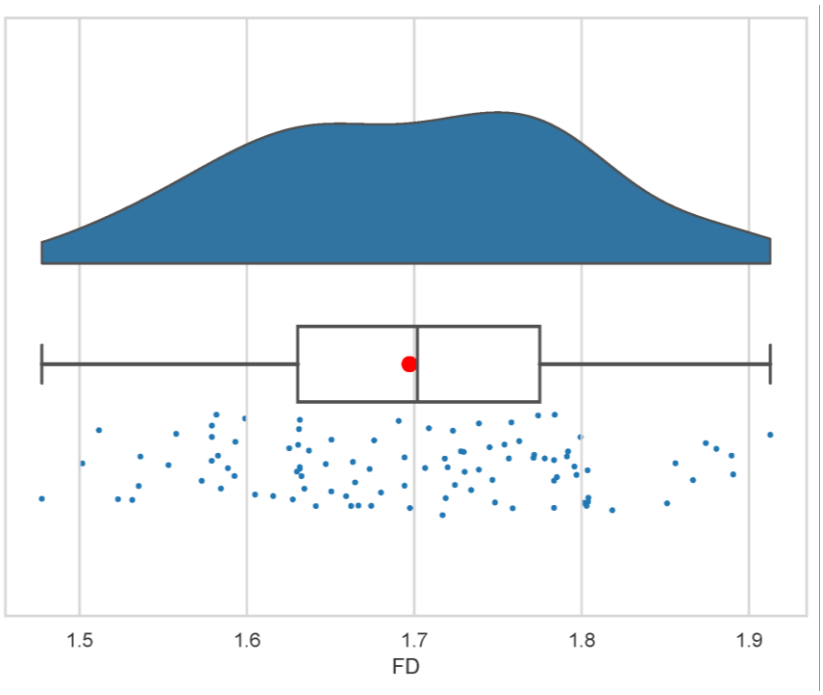


Рис. 4.15. Розподіл значень фрактальної розмірності FDwm-sc

Розраховані значення фрактальної розмірності варіювали у вузькому діапазоні (коефіцієнт варіації не перевищував 6%). Однак, якщо зіставити два мозочка із відносно низьким і відносно високим значеннями фрактальної

розмірності, помітно, що мозочок із високим значенням фрактальної розмірності має більш розгалужену білу речовину (Рис. 4.16).

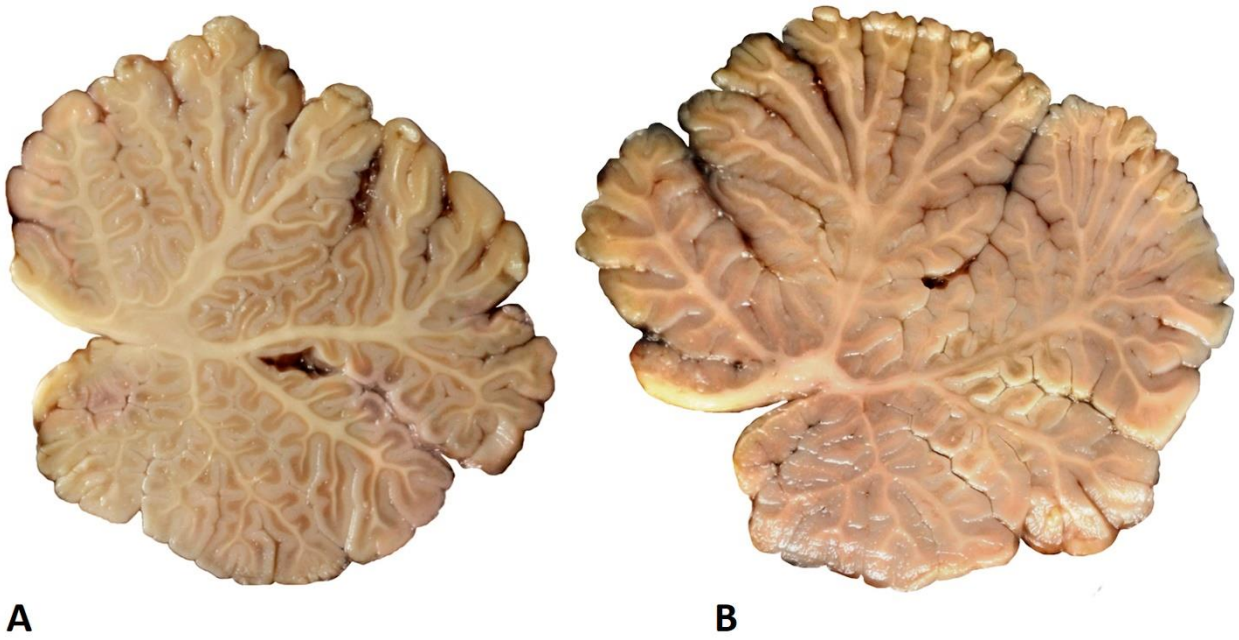


Рис. 4.16. Мозочок із відносно низьким (A, фрактальна розмірність FDwm-sc = 1,579) та відносно високим (B, фрактальна розмірність FDwm-sc = 1,851) значеннями фрактальної розмірності FDwm-sc

При порівнянні значень FDwm-sc у чоловіків та жінок з'ясувалось, що у чоловіків ці значення були значуще вищими (P=0,01) (Рис. 4.17).

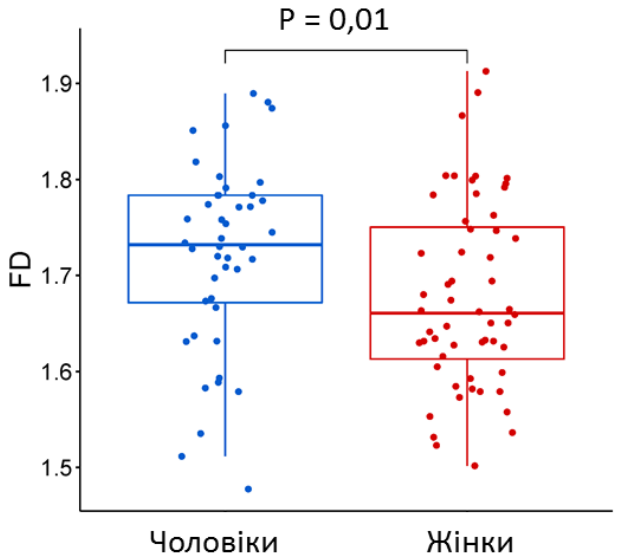


Рис. 4.17. Значення фрактальної розмірності FDwm-sc у чоловіків та жінок

Значення фрактальної розмірності FDwm-sc не мали статистично значущого кореляційного зв’язку з віком ні для вибірки в цілому (Rs = -0,182, p > 0,05), ні для чоловіків (Rs = -0,115, p > 0,05), ні для жінок (Rs = -0,087, p > 0,05). Рівняння лінійної регресії, що характеризують вікову динаміку фрактальної розмірності у чоловіків та жінок (Додаток А, Рис. А1), статистично значуще не відрізнялись (p > 0,05).

Значення FDwm-sc значуще корелювали з більшістю нефрактальних параметрів (Табл. 4.8). Значення FDwm-sc позитивно корелювали із абсолютними розмірами мозочка: чим більшими були розміри (маса) мозочка в цілому та площа і периметр поперечного перерізу його черв’яка, тим розгалуженішою була біла речовина мозочка. У порівнянні з FDwm-bc, значення FDwm-sc продемонстрували слабший зв’язок із масою мозочка, проте сильніше корелювали із параметрами перерізу черв’яка – його площею та периметром.

Таблиця 4.8.

Кореляційні зв’язки фрактальної розмірності FDwm-sc із нефрактальними параметрами

Маса мозочка	Площа перерізу A	Периметр перерізу P	Відношення периметру до площі P / A	Фактор форми SF
0,299*	0,434*	0,521*	-0,268*	-0,241*

* – p < 0,05

Отже, враховуючи характер кореляційних взаємозв’язків фрактальної розмірності FDwm-sc з іншими параметрами, можна зробити наступний висновок: *зростання абсолютних розмірів мозочка призводить до зростання складності його структурної організації*, що проявляється у збільшенні ступеня галуження білої речовини. При зростанні розмірів «дерево життя» не «масштабується», натомість зростає кількість його структурних елементів (гілок), а, отже, і ступеня розгалуження білої речовини.

Цей фактор обумовлює різницю значень FDwm-sc у чоловіків та жінок: більші загальні розміри та площа перерізу мозочка у чоловіків призводять до

зростання ступеня галуження білої речовини, що обумовлює зростання значень FDwm-sc у чоловіків. У жінок менші розміри мозочка обумовлюють дещо менший ступінь галуження білої речовини, що також проявляється у меншій кількості гілок 2-ї, 3-ї та 4-ї ітерацій. Цікавою особливістю є те, що у жінок частіше зустрічається більша первинна кількість гілок (1-ї ітерації), які в подальшому розгалужуються менше, ніж у чоловіків.

Оскільки у даній роботі був використаний новий спосіб фрактального аналізу і розмірність FDwm-sc раніше не визначалась ані для мозочка, ані для інших деревоподібних фракталів, порівняймо значення цієї фрактальної розмірності зі значеннями фрактальної розмірності FDwm-bc, визначеною за допомогою класичного способу фрактального аналізу – способу підрахунку квадратів.

Значення фрактальної розмірності FDwm-sc були значуще вищими за відповідні значення фрактальної розмірності FDwm-bc ($p < 0,001$). Між двома значеннями фрактальної розмірності був позитивний кореляційний зв'язок середньої сили ($Rs = 0,495$, $p < 0,05$), Рис. 4.18.

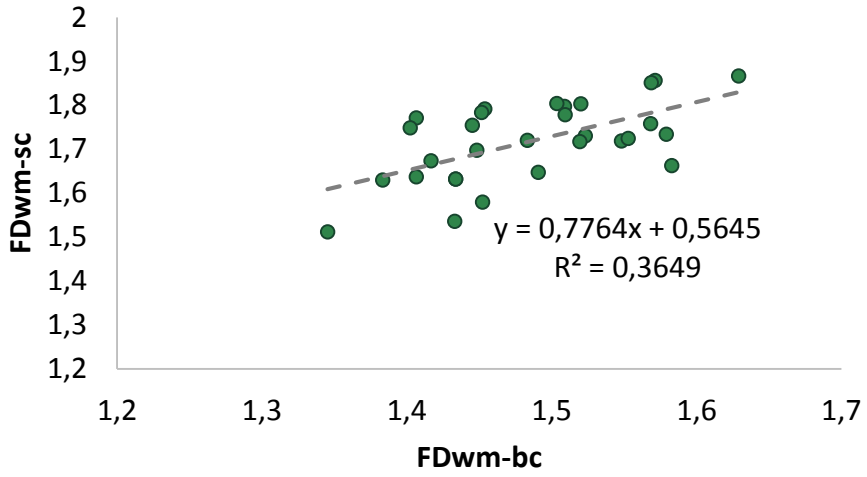


Рис. 4.18. Взаємозв'язки двох фрактальних розмірностей «дерева життя» мозочка: FDwm-bc та FDwm-sc, визначених за допомогою різних способів фрактального аналізу

Не зважаючи на значущий позитивний зв'язок між двома розмірностями, сила цього зв'язку є меншою, ніж можна було очікувати (обидві фрактальні

розмірності характеризують один об’єкт – білу речовину мозочка і передусім описують ступінь її галуження). У чому ж полягає причина відмінності значень двох фрактальних розмірностей та такого характеру кореляційних взаємозв’язків?

Дві фрактальні розмірності «дерева життя» мозочка, визначені за допомогою двох способів фрактального аналізу відповідають різним варіантам фрактальних розмірностей, що використовуються у фрактальній геометрії для характеризування штучних і природних фракталів. Розмірність FDwm-bc, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів, є *розмірністю Мінковського*, а розмірність FDwm-sc є *розмірністю Гаусдорфа*. Хоча обидві розмірності є фрактальними розмірностями, які, на перший погляд, характеризують такі властивості фракталів, як структурна і просторова складність та ступінь заповнення простору, різниця цих розмірностей є принциповою.

Розмірність Гаусдорфа, що вважається «істинною» розмірністю штучних фракталів, характеризує алгоритм їх формування. У випадку деревоподібних фракталів ця розмірність характеризує, скільки гілок і з яким фактором масштабування додається на кожній ітерації формування фрактального дерева. Фрактальною властивістю, що передусім характеризується за допомогою цієї розмірності, є *структурна складність*. Чим більша кількість гілок виникатиме на кожній ітерації формування фрактального дерева, тим більшою буде його розмірність Гаусдорфа (Рис. 4.19).

Дотепер визначення розмірності Гаусдорфа було можливим тільки для штучних фрактальних дерев, оскільки їх розмірність Гаусдорфа є наперед відомою, бо вона визначається на основі алгоритму формування фракталу. Розроблений у даній роботі спосіб масштабування контуру дозволяє визначити розмірність Гаусдорфа і для природніх фрактальних дерев, що не мають визначеного математичного алгоритму формування, а тому й заздалегідь відомої розмірності Гаусдорфа. Валідація цього способу з використанням штучних фрактальних дерев із заздалегідь відомою розмірністю Гаусдорфа підтвердила правильність визначення фрактальної розмірності деревоподібних фракталів.

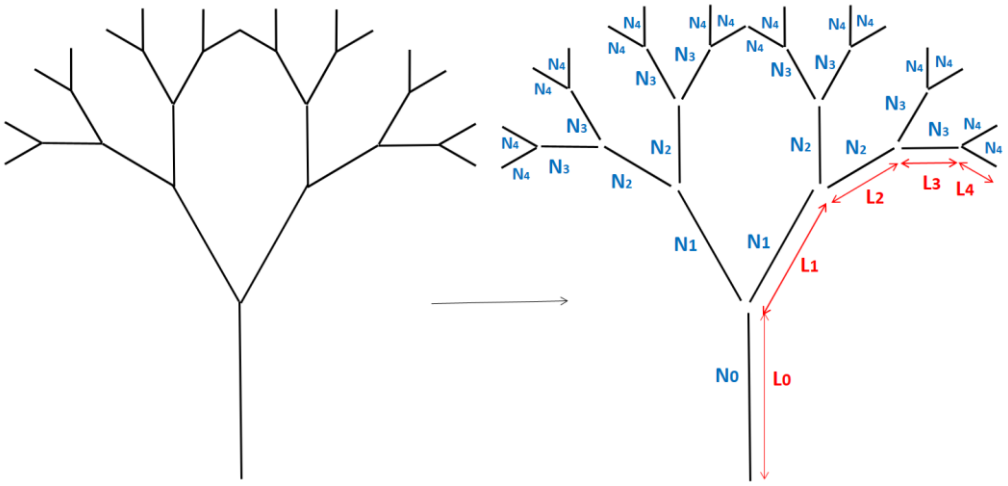


Рис. 4.19. Принцип визначення розмірності Гаусдорфа штучного фрактального дерева: визначається кількість структурних елементів, що виникають на кожній ітерації (N) та фактор масштабування M, який у даному випадку визначається на основі довжини гілок L ($M = L_{i-1} / L_i$); розмірність Гаусдорфа дорівнює $FD = \ln(N)/\ln(M)$; у даному випадку $FD = \ln(2)/\ln(\sqrt{2}) = 2$

Розмірність Мінковського (її також називають *box counting* dimension), що визначається за допомогою способу підрахунку квадратів (*box counting* method) призначена передусім для апроксимованого характеризування ступеня заповнення простору *квазифрактальними структурами* (у тому числі природними фракталами). Якщо для визначення розмірності Гаусдорфа визначається кількість складових структурних елементів різних ітерацій та фактору їх масштабування (тобто проводиться *«поділ» фракталу на складові елементи та їх аналіз*), то для визначення розмірності Мінковського проводиться *«поділ» на фрагменти простору*, у якому знаходиться певна фрактальна структура (поділ на квадрати або куби фрактальною сіткою) (Рис. 4.20). Чим більшим є *ступінь заповнення простору* фрактальною структурою, тим у більшу кількість фрагментів простору (квадратів фрактальної сітки) потрапляють частини цієї структури і тим вищою є їх розмірність Мінковського.

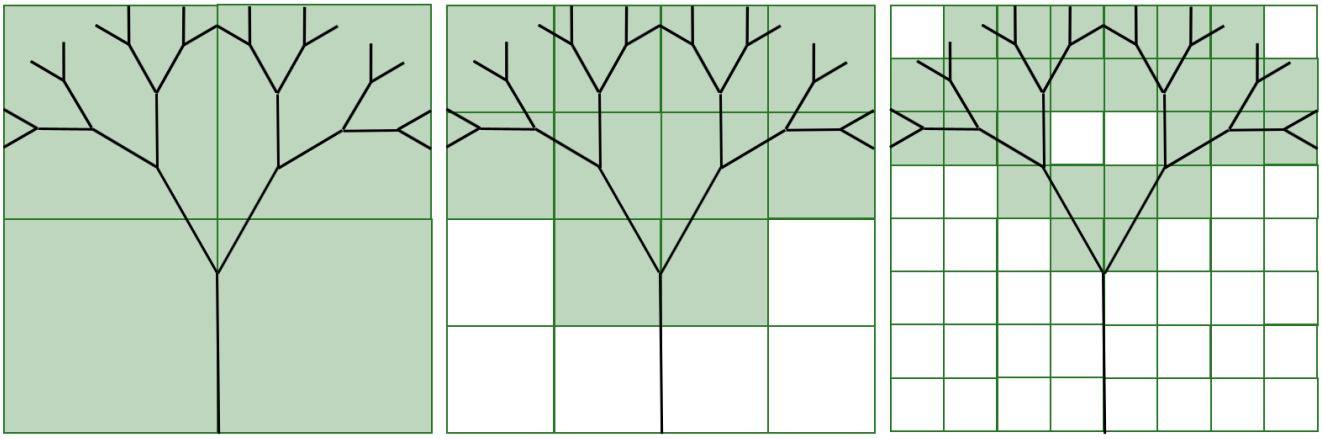


Рис. 4.20. Принцип визначення розмірності Мінковського – проводиться «поділ простору» на фрагменти різного розміру (квадрати фрактальної сітки)

При зростанні *структурної складності* (яка передусім характеризується розмірністю Гаусдорфа) зростатиме кількість гілок фрактального дерева. Більша кількість гілок підвищить ймовірність того, що більше фрагментів простору вміщуватимуть фрагмент як мінімум однієї гілки фрактального дерева (Рис. 4.21), а, отже, буде зростати й розмірність Мінковського. Це обумовлює наявність позитивної і значущої кореляції між двома розмірностями – Мінковського і Гаусдорфа, оскільки обидві залежать від цього фактора.

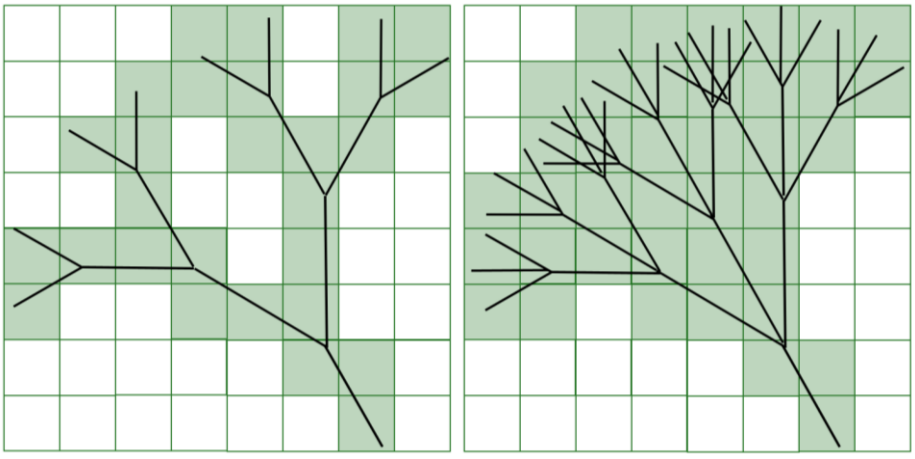


Рис.4.21. Ступінь заповнення простору фрактальними деревами із різною кількістю гілок: двогілкове та тригілкове фрактальні дерева. Зростання кількості гілок призводить до збільшення ступеня заповнення простору – більше квадратів фрактальної сітки вміщують фрагменти гілок

Як видно із даних на Рис. 4.21, два фрактальні дерева із однаковою кількістю ітерацій та довжиною гілок, але різною кількістю гілок (двогілкове та тригілкове дерева) по-різному заповнюють простір: чим більше гілок має дерево, тим більше квадратів фрактальної сітки містять фрагменти гілок.

Крім кількості гілок, що утворюються на кожній ітерації, кількість гілок природніх фракталів може зростати зі *зростанням кількості ітерацій галуження* за умов однакового розміру структури в цілому (Рис. 4.22): чим більшим є ступінь галуження, тим більше точок галуження має таке фрактальне дерево і тим більшою є кількість ітерацій галуження. У свою чергу, це призводить до збільшення кількості гілок такого фрактального дерева і, відповідно, до зростання ступеня заповнення простору.

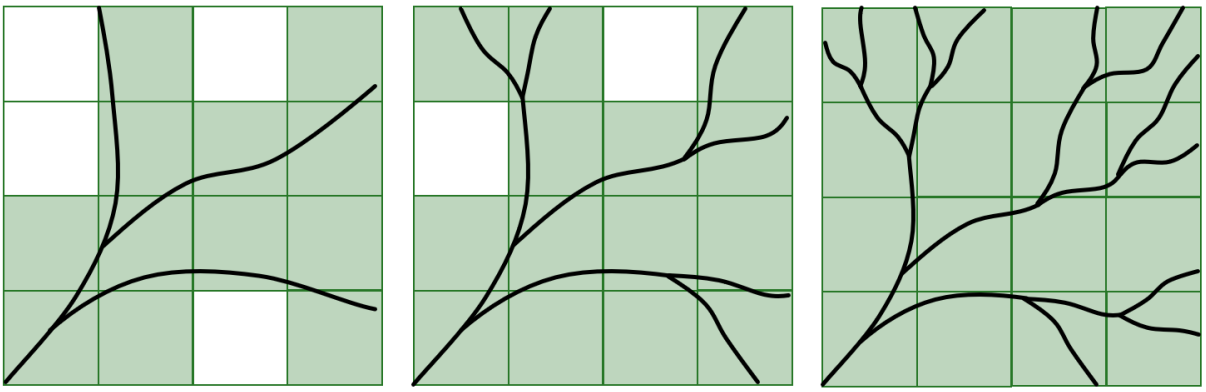


Рис.4.22. Ступінь заповнення простору фрактальними деревами із різною кількістю ітерацій: при зростанні кількості ітерацій зростає кількість гілок і ступінь ступеня галуження фрактального дерева

Проте розмірність Мінковського також залежить не тільки від кількості гілок та кількості ітерацій, але й від *рівномірності заповнення гілками простору*: маючи однакову кількість гілок, фрактальне дерево може мати компактну «крону», а може мати «крону» із більш «широким» розподілом гілок (Рис. 4.23), у цьому випадку фрактальне дерево заповнюватиме більше простору («потраплятиме» у більшу кількість «фрагментів простору» – квадратів фрактальної сітки), ніж дерево із компактнішим або нерівномірним розподілом гілок.

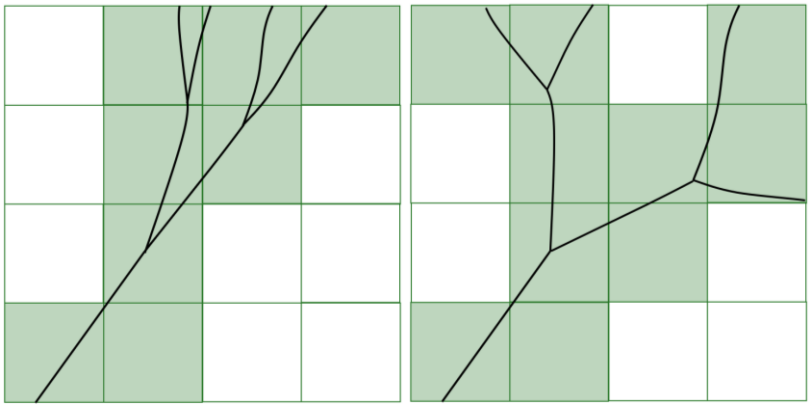


Рис.4.23. Ступінь заповнення простору фрактальними деревами із однаковою кількістю гілок, але різним розподілом гілок у просторі

Ще одним важливим фактором, що впливає на розмірність Мінковського, є *товщина гілок фрактального дерева* (Рис. 4.24). Так, був проведений фрактальний аналіз *оголеного дерева Піфагора* (цей фрактал має такий самий принцип формування, що й класичне дерево Піфагора, проте квадрати замінюються лінійними відрізками; оскільки оголене дерево Піфагора має той самий фактор масштабування гілок, що й класичне дерево Піфагора, розмірність Гаусдорфа цих двох фракталів є однаковою і дорівнює двом). Це фрактальне дерево мало різну товщину гілок – 1, 8 та 16 пікселів. Як видно із даних на Рис. 4.23, при зростанні товщини гілок зростали й значення розмірності Мінковського. Чим більшою є товщина гілок, тим більше простору в цілому заповнюватиме фрактальне дерево.

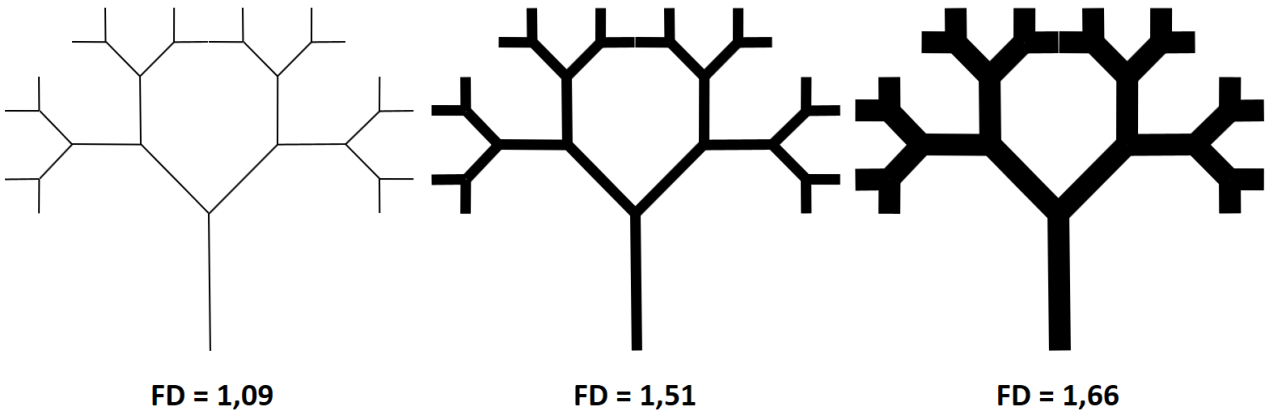


Рис. 4.24. Розмірність Мінковського оголеного дерева Піфагора із товщиною гілок 1, 8 та 16 пікселів. Розмірність Гаусдорфа дорівнює двом для всіх зразків

Отже, результати дослідження, викладені вище (Рис. 4.4 та 4.24), свідчать про те, що *розмірність Мінковського може не співпадати з розмірністю Гаусдорфа*. Більш того, розмірність Мінковського штучних фракталів, як правило, не співпадає із їх розмірністю Гаусдорфа [275]. Маючи однакові значення розмірності Гаусдорфа, що в першу чергу характеризує структурну складність, фрактальні дерева можуть мати різні значення розмірності Мінковського, що залежить не тільки від структурної складності, але й від особливостей просторової конфігурації структурних елементів (гілок) фрактального дерева. Одна фрактальна структура може мати декілька фрактальних розмірностей, що характеризують різні аспекти її просторової та структурної організації.

Розмірність Гаусдорфа білої речовини мозочка (FDwm-sc), визначена за допомогою способу масштабування контуру, залежить від ступеня розгалуження білої речовини, проте не залежить від товщини гілок білої речовини. Велика подібність «дерева життя» мозочка до математичних фракталів дозволила нам визначити її розмірність Гаусдорфа та охарактеризувати мозочок як фрактальне дерево. *Розмірність Мінковського білої речовини мозочка* (FDwm-bc), визначена за допомогою способу підрахунку квадратів, залежить від ступеня розгалуження білої речовини, рівномірності її галуження та товщини гілок. Велика кількість факторів, що впливають на значення розмірності Мінковського, є і недоліком, і перевагою цієї розмірності: реагуючи на різні особливості досліджуваних зображень, розмірність Мінковського є більш «пластичною» для характеризування різних аспектів структурної організації фрактальних дерев, тоді як розмірність Гаусдорфа «строго» оцінює їх структурну складність.

Для більш детального характеризування фрактальних властивостей фрактальних дерев не будемо обмежуватись аналізом деревоподібної структури в цілому, але й спробуємо оцінити особливості просторової конфігурації «віртуального каркасу» мозочка і півкуль великого мозку за допомогою фрактального та кількісного аналізів скелетонованих зображень.

4.2. Структурна складність мозочка та півкуль великого мозку. Фрактальний та кількісний аналізи скелетонованих МР зображень

Як ми з'ясували у попередньому підрозділі, різні фрактальні структури можуть мати як «явний» деревоподібний характер їх організації, так і «прихований», що лежить в основі формування певної структури або відповідає особливостям її структурної та просторової організації.

Для виявлення і характеризування «прихованого» деревоподібного принципу організації може використовуватись аналіз *цифрового скелету* певної структури (її «віртуального каркасу»), для чого проводиться процедура *скелетонування*. Ця процедура еродує зображення (бінарну маску), залишаючи лише сполучні лінії товщиною 1 піксель усередині силуету.

Дотепер скелетонування здебільшого використовувалось для дослідження фрактальних дерев із явним деревоподібним принципом їх організації (дендритного дерева нейронів) для нівелювання товщини гілок цих фрактальних структур. Так, застосувавши процедуру скелетонування до бінарної маски «дерева життя» мозочка отримаємо дуже подібну структуру, проте із максимально редукованою товщиною гілок (Рис. 4.25).

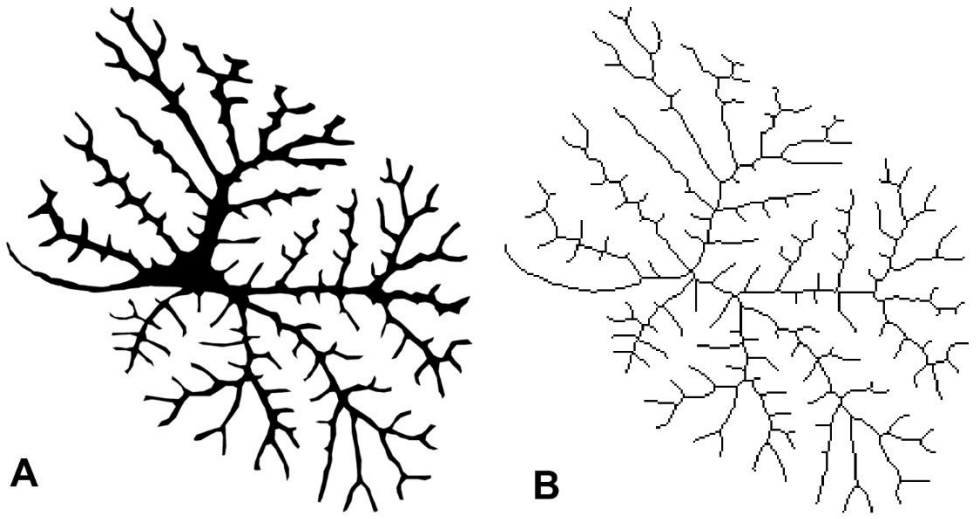


Рис. 4.25. Бінарна маска білої речовини мозочка до (A) і після (B) процедури скелетонування

Скелетоноване зображення у даному випадку подібне до вихідного зображення так, як оголені фрактальні дерева (у тому числі вже знайоме нам оголене дерево Піфагора, Рис. 4.24), що складаються із лінійних відрізків, подібні до «класичних» фрактальних дерев (наприклад, «класичного» дерева Піфагора, Рис. 4.2).

Проте спробуймо застосувати процедуру скелетонування до структур без «явного» деревоподібного принципу організації. Для цього використаємо бінарну маску *сніжинки Коха* – класичного лінійного фракталу. Для скелетонування були використані бінарні маски із забарвленим внутрішнім фоном, були обрані зразки 1-ї, 2-ї та 3-ї ітерацій (Рис. 4.26).

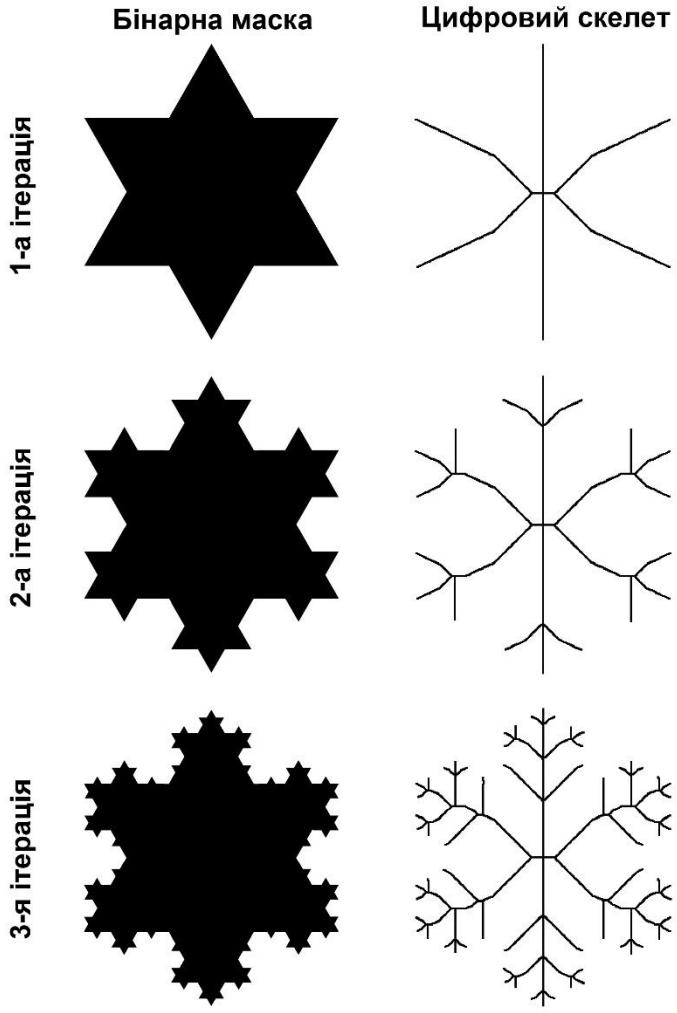


Рис. 4.26. Процедура скелетонування сніжинки Коха 1-ї, 2-ї та 3-ї ітерацій

При скелетонуванні фрактальної структури без явного деревоподібного принципу виявляються всі вершини фрактальної структури, що сполучаються між собою «гілками» «скелету». У результаті скелетонування отримуємо лінійний «цифровий скелет», що відповідає внутрішньому «віртуальному каркасу» певної структури. Так, при скелетонуванні сніжинки Коха були виявлені всі вершини цієї фігури, що були сполучені між собою в ієрархічному вигляді, відповідно до того, якій ітерації яка вершина відповідає (Рис. 4.27).

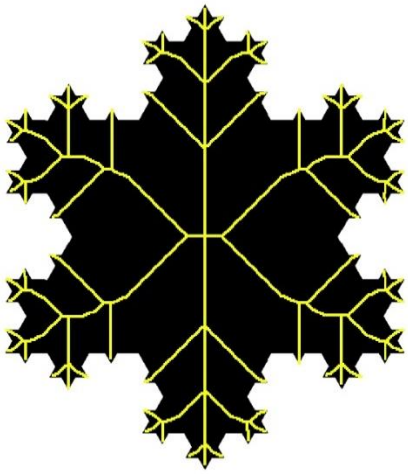


Рис. 4.27. Результат скелетонування сніжинки Коха (3-я ітерація): цифровий скелет заповнює простір усередині бінарної маски і поєднує між собою всі вершини цього фракталу

Далі спробуємо провести скелетонування бінарних масок мозочка та півкуль великого мозку і оцінити особливості їх структурної та просторової організації і закономірності мінливості розмірності Мінковського скелетонованих фрактальних дерев.

4.2.1. Оцінювання структурної і просторової складності цифрового скелету мозочка

При скелетонуванні бінарної маски, отриманої в результаті сегментації МР зображення мозочка, отримуємо цифровий скелет, який відповідає основним гілкам білої речовини мозочка. Тобто «явний» деревоподібний каркас мозочка, його «дерево життя» та «віртуальний каркас», його цифровий скелет мають подібний характер будови і при зіставленні співпадають (Рис. 4.28). Тому дослідження цифрового скелету мозочка дозволить, передусім, охарактеризувати принцип будови його «дерева життя».

Основними вершинами бінарної маски мозочка, що виявляються під час скелетонування, є вершини термінальних (кінцевих) гілок, які формують видиму поверхню мозочка, а також гілок, що утворюють поверхні часточок, приховані в основних щілинах мозочка.

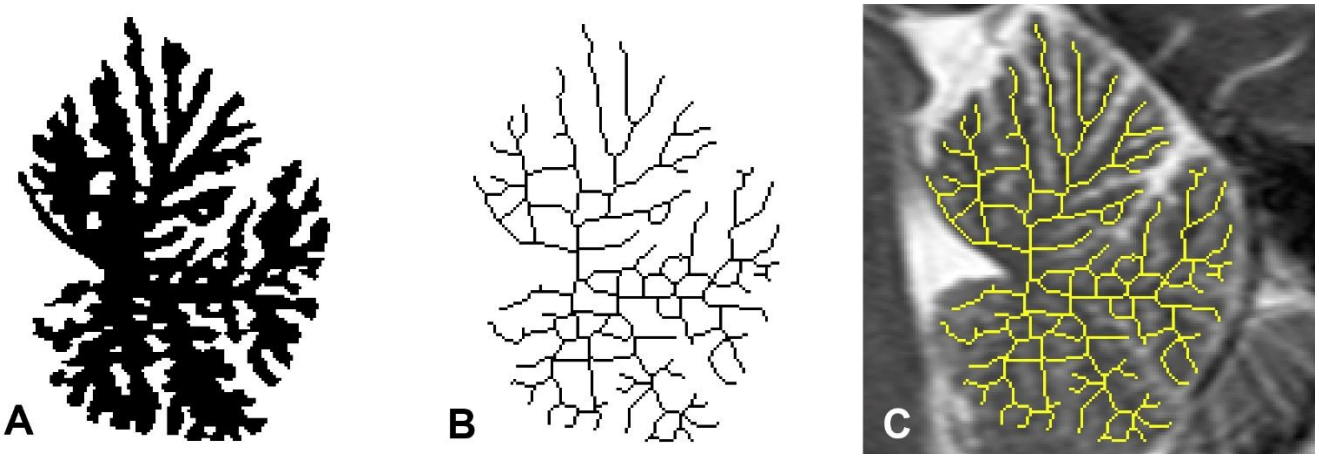


Рис. 4.28. Скелетонування МР зображення мозочка: А – бінарна маска, що апроксимовано відповідає тканині мозочка в цілому, В – цифровий скелет, С – співставлення цифрового скелету із МР зображенням (режим Т2)

Далі встановимо значення фрактальної розмірності цифрових скелетів мозочка за допомогою класичного способу *підрахунку квадратів*. Для цього

проведемо *первинну перевірку* для визначення наявності фрактальних властивостей та з'ясування моно- чи мультифрактальності цифрового скелету.

Для первинної перевірки було використане зображення із Рис. 4.28, В. Розміри зображення склали 128×128 пікселів. Так, максимальне значення *box size* дорівнювало 64 пікселям, або 1/2. Мінімально можливе значення *box size* дорівнювало одному пікселю, або 1/128. Для фрактального аналізу був використаний наступний ряд можливих значень *box size:* 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48 та 64 пікселя. Досліджуючи залежність ln(N) від ln(1/*box size*) (Рис. 4.29), можна помітити лінійний характер залежності двох змінних із одним сегментом нахилу, що свідчить про *монофрактальну поведінку цифрового скелету мозочка* на різних масштабах.

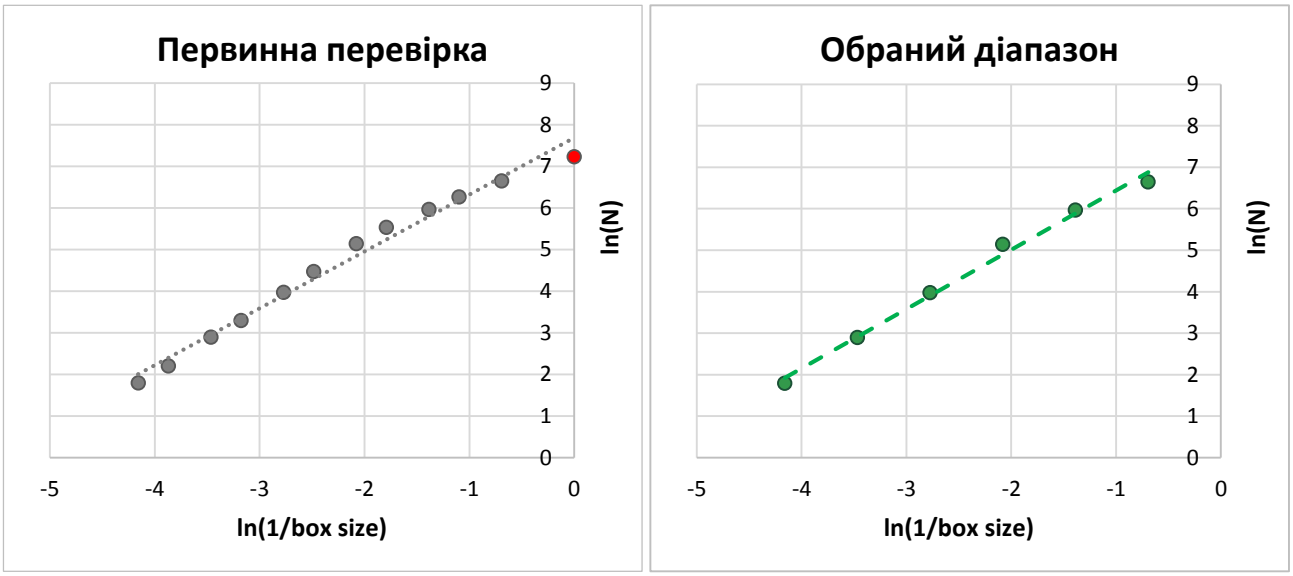


Рис. 4.29. Фрактальний аналіз цифрового скелету мозочка, первинна перевірка: залежність ln(N) від ln(1/*box size*) демонструє монофрактальний характер

Враховуючи те, що загальна лінійна тенденція дещо змінюється для найменшого значення *box size* (точка, що відповідає цьому значенню, лежить далі від лінії регресії, у порівнянні з рештою точок), це значення *box size* не використовувалось для подальшого аналізу. Таким чином, для проведення фрактального аналізу були відібрані наступні значення *box size:* 2, 4, 8, 16, 32 та 64

пікселя (Рис. 4.29). Були визначені значення фрактальної розмірності (Мінковського) FDskel-bc (Табл. 4.8).

Таблиця 4.8.

Описові статистичні параметри фрактальної розмірності FDskel-bc

Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
Вся вибірка	1,340	0,004	0,038	2,856	1,212	1,321	1,341	1,361	1,436
Чоловіки	1,342	0,006	0,038	2,835	1,212	1,325	1,344	1,361	1,423
Жінки	1,339	0,005	0,039	2,891	1,239	1,319	1,337	1,361	1,436

Розподіл значень фрактальної розмірності FDskel-bc значуще не відрізнявся від нормального розподілу (p = 0,16) (Рис. 4.30).

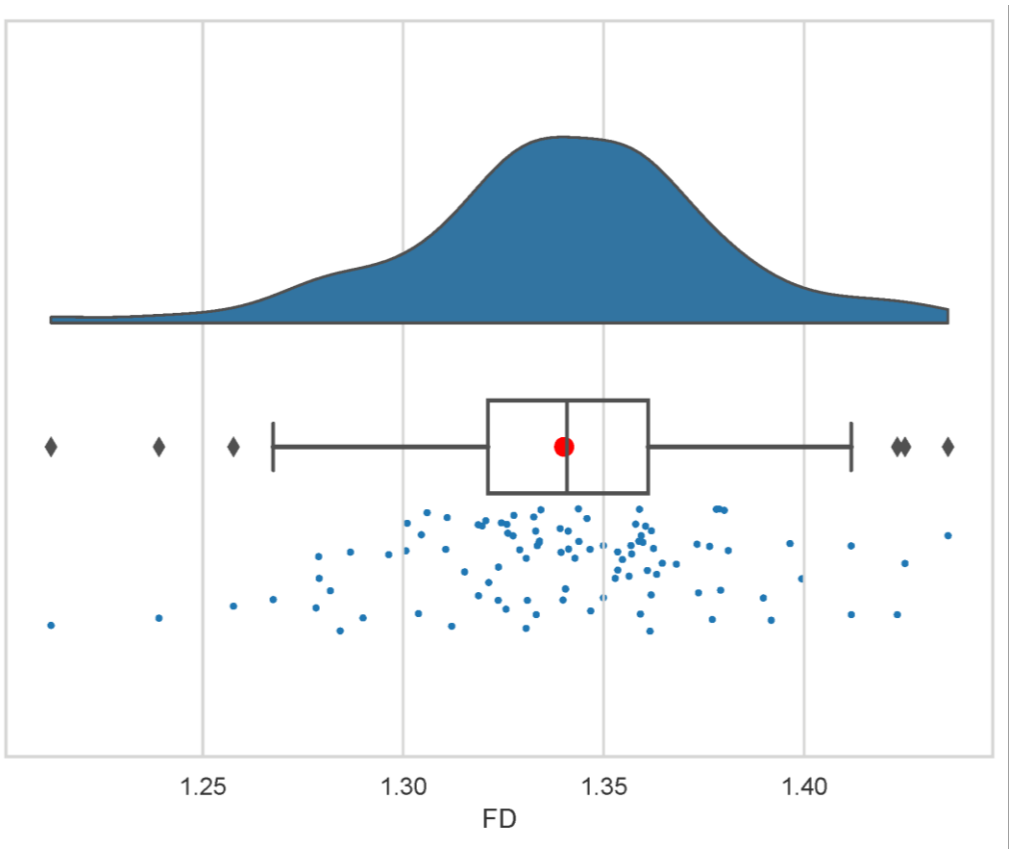


Рис. 4.30. Розподіл значень фрактальної розмірності FDskel-bc

Значення фрактальної розмірності FDskel-bc у чоловіків та жінок статистично значуще не відрізнялись, p = 0,52.

Також були досліджені кореляційні взаємозв'язки з *нефрактальними параметрами, що походять із Евклідової геометрії* (Табл. 4.9). Значення FDskel-bc мали слабкі позитивні, проте статистично значущі кореляційні зв'язки як із абсолютними розмірами перерізу черв'яка мозочка (A1, A2, P1, P2), так і з відносними значеннями площі (A2/A1) і периметру (P2/P1). Отже, *при зростанні розмірів черв'яка мозочка спостерігається зростання ступеня галуження його цифрового скелету*, що відповідає характеру кореляційних взаємозв'язків фрактальних розмірностей білої речовини мозочка, визначених у попередньому розділі (FDwm-bc та FDwm-sc). При цьому значення периметрів та індекс гірифікації (P2/P1) мали дещо сильніші кореляційні зв'язки зі значенням FDskel-bc, порівняно зі значеннями площ. Отже, протяжність поверхні мозочка корелює зі ступенем галуження його цифрового скелету. Решта параметрів, що характеризують відношення периметрів до площі та фактори форми, не мали значущих взаємозв'язків зі значеннями фрактальної розмірності FDskel-bc.

Таблиця 4.9.

Кореляційні зв'язки фрактальної розмірності FDskel-bc з нефрактальними параметрами, що походять із Евклідової геометрії

Параметр									
A1	A2	A2 / A1	P1	P2	P2 / P1	P1 / A1	P2 / A2	SF1	SF2
0,176	0,261*	0,224*	0,255*	0,339*	0,259*	-0,062	0,009	-0,022	-0,181

* – $p < 0,05$

Для того, щоб детальніше вивчити особливості структурної організації цифрового скелету та визначити інші фактори, що впливають на значення FDskel-bc, проведемо *кількісний аналіз цифрових скелетів мозочка*.

Описові статистичні дані параметрів цифрових скелетів мозочка наведені у Табл. 4.10. Більшість досліджених параметрів мали розподіл, що значуще не відрізнявся від нормального розподілу ($p > 0,05$) за винятком середньої та

максимальної довжини гілок (параметри «*Average branch length*» та «*Maximum branch length*») ($p < 0,05$).

Таблиця 4.10.

Описові статистичні параметри кількісних параметрів цифрових скелетів мозочка

Параметр цифрового скелету	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
Branches	114,57	2,56	25,58	22,33	48	98	114	130	178
Junctions	59,52	1,42	14,16	23,79	25	51	58	67	97
End-point voxels	43,29	0,54	5,36	12,38	28	40	44	47	58
Junction voxels	231,74	6,05	60,51	26,11	85	194	226	262	416
Slab voxels	745,80	9,90	99,03	13,28	431	679	734	816	956
Triple points	45,83	1,11	11,12	24,27	19	38,75	45	52	77
Quadruple points	11,08	0,37	3,71	33,52	2	9	11	14	20
Average branch length (кількість пікселів)	10,77*	0,10	1,01	9,37	8,88	10,11	10,65	11,43	13,44
Maximum branch length (кількість пікселів)	33,17*	0,53	5,34	16,09	22,31	29,46	32,03	35,86	47,46

* – розподіл значень значуще відрізняється від нормального розподілу, $p < 0,05$.

Значення більшості параметрів цифрових скелетів у чоловіків та жінок значуще не відрізнялись за винятком кількості кінцевих точок (*End-point voxels*), кількість яких була значуще вищою у чоловіків, $p < 0,05$ (Рис. 4.31).

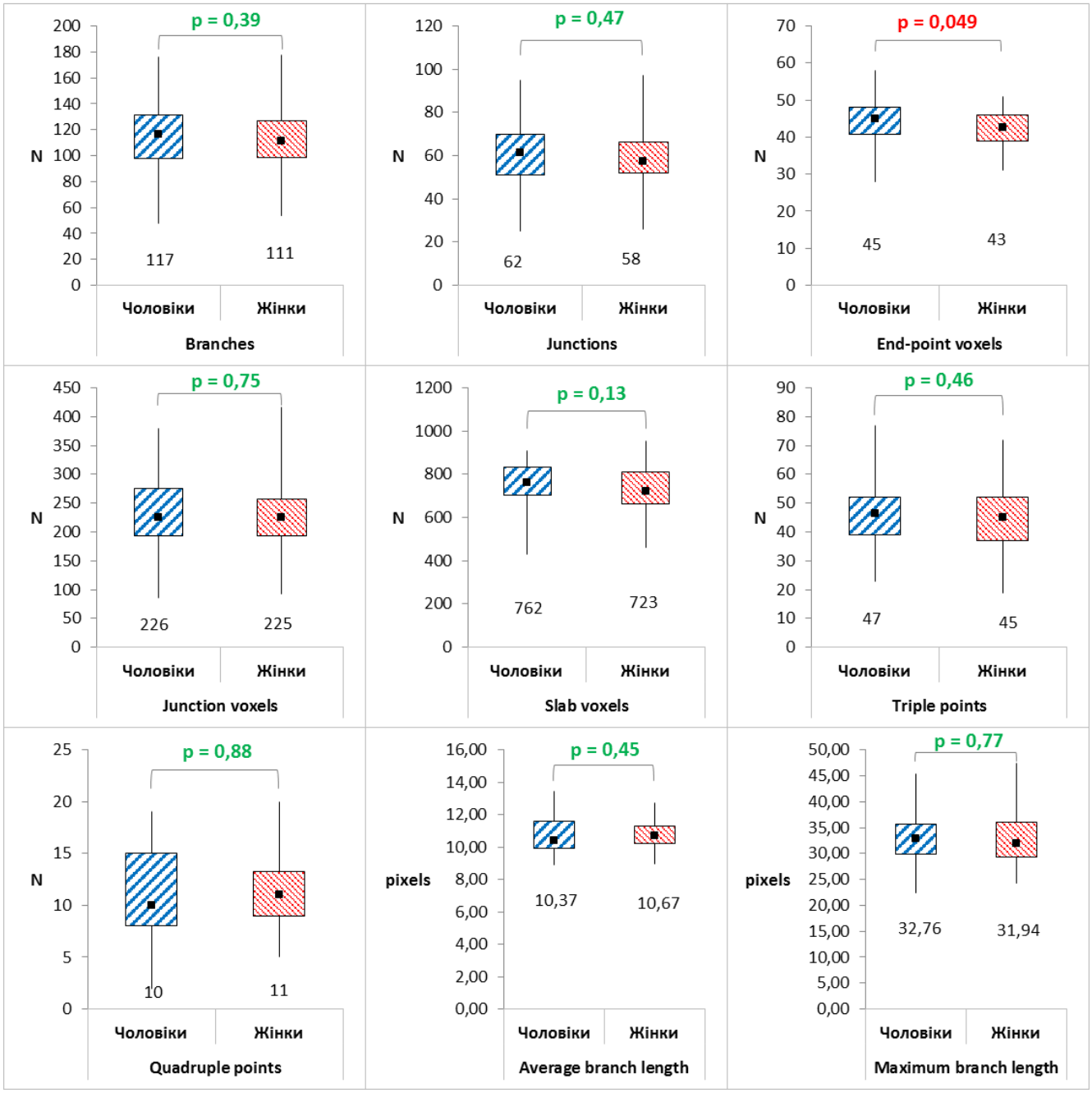


Рис. 4.31. Значення кількісних параметрів цифрового скелету мозочка у чоловіків та жінок. На рисунку наведені значення медіани (Me) у чоловіків та жінок

Більшість параметрів, визначених у процесі кількісного аналізу, притаманні суто цифровим скелетам, проте кількість кінцевих точок цифрового скелету (*End-point voxels*) може розглядатись як аналог кількості термінальних гілок (гілок 4-ї ітерації), визначених у підрозділі 4.1 на секційному матеріалі. При порівнянні ці параметри статистично значуще не відрізнялись: різниця не була значущою ні для вибірок в цілому, ні для чоловіків, ні для жінок (Рис. 4.32). При цьому значення

обох параметрів (*End-point voxels* та кількість гілок 4-ї ітерації) були дещо вищими у чоловіків, що вказує на більший ступінь галуження білої речовини та цифрового скелету, який її повторює, у мозочках чоловіків.

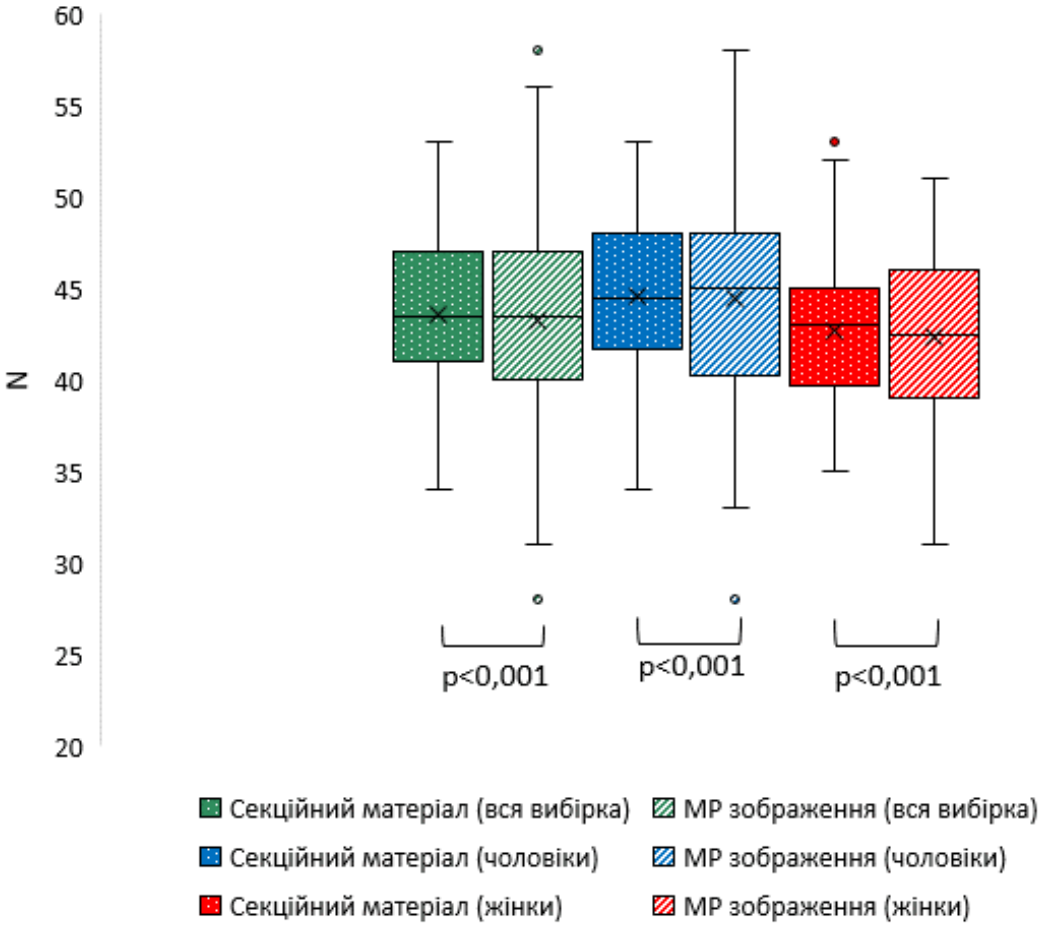


Рис. 4.32. Порівняння кількості термінальних гілок білої речовини мозочка (4-ї ітерації), визначених на секційному матеріалі, та кількості кінцевих точок цифрових скелетів (End-point voxels), визначених на МР зображеннях

Для того, щоб з’ясувати, які фактори обумовлюють мінливість кількісних параметрів цифрових скелетів, звернімо увагу на кореляційні зв’язки цих параметрів з *нефрактальними параметрами, що походять із Евклідової геометрії* (Табл. 4.11).

Таблиця 4.11.

Кореляційні взаємозв'язки кількісних параметрів цифрових скелетів мозочка та нефрактальних параметрів, що походять із Евклідової геометрії

Параметр, що походить із Евклідової геометрії	Параметр цифрового скелету мозочка								
	Branches	Junctions	End-point voxels	Junction voxels	Slab voxels	Triple points	Quadruple points	Average branch length	Maximum branch length
A1	0,338*	0,341*	0,359*	0,294*	0,626*	0,380*	0,105	-0,016	0,087
A2	0,355*	0,397*	0,115*	0,353*	0,697*	0,465*	0,025	0,048	0,106
A2 / A1	0,153	0,209*	-0,225*	0,190	0,349*	0,259*	-0,064	0,082	0,032
P1	0,383*	0,386*	0,366*	0,327*	0,644*	0,408*	0,128	-0,084	0,030
P2	0,385*	0,344*	0,612*	0,327*	0,495*	0,342*	0,153	-0,238*	-0,054
P2 / P1	0,279*	0,228*	0,558*	0,241*	0,272*	0,209*	0,148	-0,253*	-0,089
P1 / A1	-0,217*	-0,215*	-0,274*	-0,194	-0,430*	-0,254*	-0,081	-0,019	-0,079
P2 / A2	0,012	-0,053	0,387*	-0,030	-0,181	-0,109	0,092	-0,211*	-0,103
SF1	0,002	0,004	0,033	0,024	-0,021	0,024	0,040	0,008	-0,058
SF2	-0,204*	-0,143	-0,557*	-0,153	-0,146	-0,110	-0,135	0,255*	0,110

* – $p < 0,05$

Так, більшість параметрів цифрових скелетів (крім параметрів *Quadruple points*, *Average branch length* та *Maximum branch length*) мали позитивні кореляційні взаємозв'язки із абсолютними розмірами перерізу черв'яка мозочка: площами A1 та A2 і периметрами P1 та P2. Кількість гілок (*Branches*) та їх з'єднань (*Junctions*) приблизно однаково корелювали із цими параметрами.

Звертає на себе увагу характер кореляційних взаємозв'язків кількості кінцевих точок цифрового скелету (*End-point voxels*), що мали найсильніші взаємозв'язки із периметром P2 та індексом гірифікації P2/P1. При зростанні кількості звивин зростатиме як периметр P2 і індекс гірифікації, так і кількість вершин, що при скелетонуванні виявляться у вигляді кінцевих точок цифрового скелету.

Параметр *Junction voxels* практично повторює характер кореляційних зв'язків параметру *Junctions*. Параметр *Slab voxels*, що відповідає гілкам цифрового скелету,

має сильніші кореляційні зв’язки з абсолютними розмірами перерізу мозочка, особливо зі значеннями площі. Це пояснюється тим, що при зростанні площі зростає кількість гілок, що заповнюють доступний простір. При цьому зростає й кількість вокселів (пікселів), які утворюють ці гілки.

Параметри *Triple points* та *Quadruple points*, що є підвидами з’єднань (з’єднань трьох або чотирьох гілок в одній точці) мали подібний до параметрів *Junctions* та *Junction voxels* характер кореляційних зв’язків із нефрактальними параметрами, що походять із Евклідової геометрії. Оскільки більшість з’єднань, є саме з’єднаннями трьох гілок в одній точці (одна гілка поділяється на дві дочірні), параметр *Triple points* був більше подібним за характером і силою кореляційних зв’язків із параметрами *Junctions* та *Junction voxels*. Точок, що відповідають з’єднанню чотирьох гілок, або *Quadruple points* (одна гілка поділяється на три дочірні) було значуще менше, це параметр був значно мінливішим за попередній, через що параметр *Quadruple points* мав здебільшого слабкі та незначущі кореляційні зв’язки з іншими параметрами.

Середня та максимальна довжина гілки (*Average branch length* та *Maximum branch length)* мали переважно слабкі та статистично незначущі кореляційні зв’язки з параметрами, що походять із Евклідової геометрії. Звертає на себе увагу те, що середня довжина гілки мала протилежний напрямок кореляційних зв’язків із цими параметрами, у порівнянні із кількістю кінцевих точок (*End-point voxels*). Зокрема, при зростанні периметру P2 та індексу гірифікації P2/P1 зростала кількість кінцевих точок, водночас середня довжина гілки зменшувалась.

В цілому, більшість параметрів цифрових скелетів (крім параметрів *Average branch length* та *Maximum branch length)* мали із параметрами, що походять із Евклідової геометрії, кореляційні взаємозв’язки, дуже подібні до тих, що продемонстрували значення фрактальної розмірності FDskel-bc. Щоб з’ясувати закономірності взаємозв’язків цих параметрів, проведемо кореляційний аналіз та визначимо кореляційні взаємозв’язки кількісних параметрів цифрових скелетів: характер їх взаємозв’язків між собою (Табл. 4.12) та зі значеннями фрактальної розмірності FDskel-bc (Табл. 4.13).

Таблиця 4.12.

Кореляційні взаємозв'язки кількісних параметрів цифрових скелетів мозочка

Параметр	Branches	Junctions	End-point voxels	Junction voxels	Slab voxels	Triple points	Quadruple points	Average branch length	Maximum branch length
Branches	-	0,987*	0,634*	0,957*	0,805*	0,910*	0,710*	-0,831*	-0,291*
Junctions	0,987*	-	0,552*	0,938*	0,812*	0,952*	0,672*	-0,815*	-0,254*
End-point voxels	0,634*	0,552*	-	0,558*	0,475*	0,516*	0,395*	-0,626*	-0,236*
Junction voxels	0,957*	0,938*	0,558*	-	0,771*	0,827*	0,736*	-0,763*	-0,301*
Slab voxels	0,805*	0,812*	0,475*	0,771*	-	0,780*	0,490*	-0,390*	-0,065
Triple points	0,910*	0,952*	0,516*	0,827*	0,780*	-	0,467*	-0,765*	-0,178
Quadruple points	0,710*	0,672*	0,395*	0,736*	0,490*	0,467*	-	-0,641*	-0,285*
Average branch length	-0,831*	-0,815*	-0,626*	-0,763*	-0,390*	-0,765*	-0,641*	-	0,391*
Maximum branch length	-0,291*	-0,254*	-0,236*	-0,301*	-0,065	-0,178	-0,285*	0,391*	-

* – $p < 0,05$

Як видно із даних Табл. 4.12, чітко визначається дві групи параметрів цифрових скелетів за характером їх кореляційних взаємозв'язків. До *першої групи* можна віднести параметри *Branches, Junctions, End-point voxels, Junction voxels, Slab voxels, Triple points* та *Quadruple points*: ці параметри позитивно і значуще корелювали між собою і водночас мали негативні кореляційні взаємозв'язки із *другою групою* параметрів, до якої можна віднести середню і максимальну довжину гілки – *Average branch length* та *Maximum branch length.*

Якщо звернути увагу на *кореляційні взаємозв'язки фрактальної розмірності FDskel-bc* із кількісними параметрами цифрових скелетів (Табл. 4.13), можна побачити, що фрактальна розмірність має значущі позитивні (сильні і середньої

сили) кореляційні зв’язки із параметрами першої групи і негативні кореляційні зв’язки із параметрами другої групи.

Таблиця 4.13.

Кореляційні взаємозв’язки кількісних параметрів цифрових скелетів мозочка та фрактальної розмірності FDskel-bc

Branches	Junctions	End-point voxels	Junction voxels	Slab voxels	Triple points	Quadru-ple points	Average branch length	Maxi-mum branch length
0,801*	0,772*	0,494*	0,775*	0,681*	0,693*	0,563*	-0,615*	-0,240*

* – $p < 0,05$

Отже, враховуючи характер кореляційних взаємозв’язків кількісних параметрів цифрового скелету та значення фрактальної розмірності FDskel-bc, можна визначити наступні закономірності у структурі цифрових скелетів.

Кількісні параметри цифрових скелетів, віднесені до першої групи, характеризують ступінь галуження цифрового скелету і білої речовини мозочка: чим розгалуженішим є скелет, тим більше гілок та їх з’єднань він матиме, тим більшою буде кількість кінцевих точок такого скелету. Ці параметри характеризують структурну складність мозочка. Відповідно, при зростанні ступеня галуження цифрового скелету зростатиме й значення фрактальної розмірності, оскільки при зростанні кількості гілок (та пов’язаних із ними параметрів першої групи) цифровий скелет заповнюватиме більше простору.

Оскільки параметри, віднесені до першої групи та фрактальна розмірність FDskel-bc мали слабкі, але позитивні кореляційні зв’язки із абсолютними розмірами перерізу мозочка (площею та периметром) та з індексом гірифікації, можна зробити висновок, що ступінь галуження цифрового скелету зростає зі збільшенням абсолютних розмірів мозочка та ступеня його гірифікації.

Оскільки параметри, віднесені до другої групи (середня та максимальна довжина гілок), мають негативні зв’язки із рештою параметрів, можна зробити

висновок, що при зростанні ступеня галуження цифрового скелету зменшується довжина гілок і навпаки. Якщо цифровий скелет має велику кількість гілок, ці гілки будуть коротшими, ніж у мозочка, що має меншу кількість гілок. У мозочка, що має більші значення фрактальної розмірності FDskel-bc, цифровий скелет буде складатися із великої кількості коротких гілок (Рис. 4.33, А), тоді як мозочок із меншим значенням FDskel-bc матиме цифровий скелет, що складатиметься із невеликої кількості більш довгих гілок (Рис. 4.33, В).

Враховуючи особливості кореляційних взаємозв'язків досліджених параметрів зі значеннями нефрактальних параметрів, що походять із Евклідової геометрії, можна зробити висновок, що при зростанні абсолютних розмірів мозочка та ступеня його гірифікації буде зростати кількість, але не довжина гілок, яка, навпаки, зменшуватиметься.

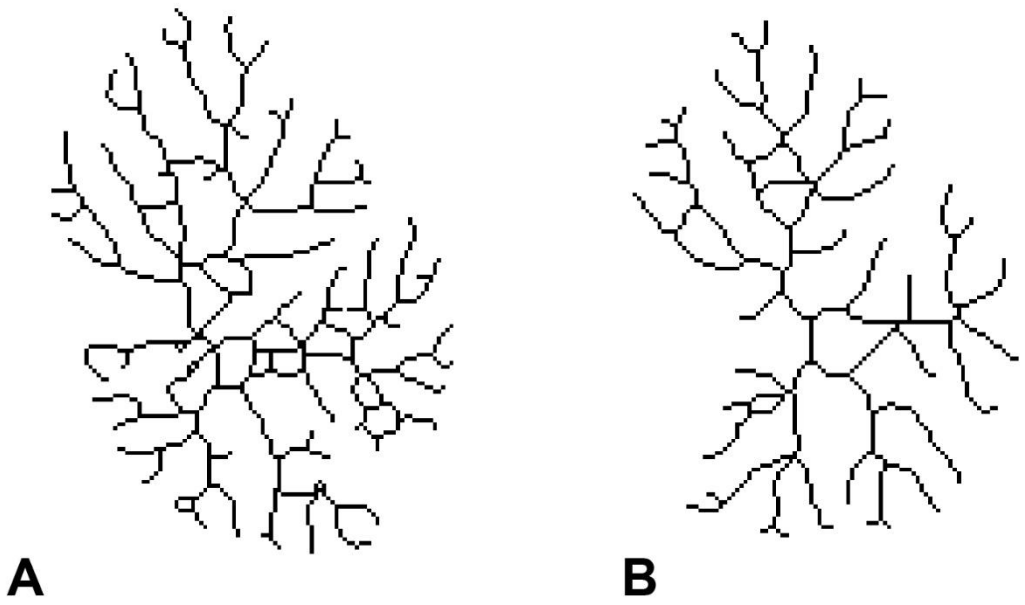


Рис. 4.33. Два крайніх варіанти будови цифрових скелетів мозочка: А – цифровий скелет із відносно великою кількістю коротких гілок, FDskel-bc = 1,41; В – цифровий скелет із відносно малою кількістю довгих гілок, FDskel-bc = 1,25

Ще одним важливим фактором, що може мати вплив на значення фрактальної розмірності і кількісних параметрів цифрового скелету мозочка, є вік. Тому визначимо *вікові особливості* та зміни цих параметрів у процесі старіння.

Значення фрактальної розмірності FDskel-bc мали статистично значущий негативний кореляційний зв’язок з віком для вибірки в цілому ($Rs = -0,251$, $p < 0,05$), проте коефіцієнти кореляції, розраховані окремо для чоловіків та жінок, не були статистично значущими (чоловіки: $Rs = -0,297$, $p > 0,05$; жінки: $Rs = -0,216$, $p > 0,05$).

Рівняння лінійної регресії, що характеризують вікову динаміку значень FDskel-bc у чоловіків та жінок, статистично значуще не відрізнялись, $p > 0,05$ (Додаток А, Рис. А2). Враховуючи відсутність значущих відмінностей як значень фрактальної розмірності, так і вікової динаміки, був розрахований загальний для двох статей довірчий інтервал значень (Додаток А, Рис. А3).

Враховуючи значуще зменшення площі перерізу черв’яка мозочка з віком, для виключення впливу площі були розраховані нормалізовані за площею A1 значення коефіцієнтів кореляції між значеннями FDskel-bc та віком. Так, для всієї вибірки нормалізована кореляція становила $Rs = -0,199$, $p > 0,05$, для чоловіків – $Rs = -0,270$, $p > 0,05$, для жінок – $Rs = -0,148$, $p > 0,05$. Таким чином, після виключення впливу площі A1 значення коефіцієнтів кореляції зменшились. Можна припустити що значення FDskel-bc, маючи кореляційні зв’язки із розмірами мозочка, зменшуються з віком переважно через зменшення розмірів мозочка.

Найближчою до фрактальної розмірності FDskel-bc є фрактальна розмірність FDwm-sc, що так само характеризує ступінь розгалуження білої речовини мозочка. Обидві фрактальні розмірності зростають при збільшенні розмірів (площі перерізу) черв’яка мозочка. Проте фрактальна розмірність FDwm-sc з віком не змінюється, на відміну від FDskel-bc. Якби FDskel-bc так само корелювала з площею та віком, ці значення не мали б навіть опосередкованого зв’язку з віком. Отже, крім ступеня розгалуження білої речовини мозочка існують фактори, що опосередковано впливають на значення FDskel-bc. Можна припустити, що структура цифрового скелету мозочка може змінюватись із віком. Тому дослідимо вікові зміни параметрів цифрового скелету мозочка (Табл. 4.14).

Таблиця 4.14.

Кореляційні зв’язки кількісних параметрів цифрових скелетів мозочка з віком

Параметр цифрового скелету	Вся вибірка		Чоловіки		Жінки	
	Rs	Rsn(A1)#	Rs	Rsn(A1)	Rs	Rsn(A1)
Branches	-0,364*	-0,261*	-0,390*	-0,282	-0,317*	-0,214
Junctions	-0,350*	-0,244*	-0,394*	-0,294	-0,287*	-0,172
End-point voxels	-0,249*	-0,119	-0,282	-0,081	-0,204	-0,132
Junction voxels	-0,336*	-0,247*	-0,348*	-0,240	-0,307*	-0,225
Slab voxels	-0,379*	-0,170	-0,449*	-0,207	-0,307*	-0,110
Triple points	-0,348*	-0,227*	-0,430*	-0,329*	-0,277*	-0,143
Quadruple points	-0,223*	-0,198	-0,150	-0,134	-0,248	-0,207
Average branch length	0,227*	0,242*	0,222	0,228	0,210	0,240
Maximum branch length	0,035	0,078	0,000	-0,013	0,082	0,160

Примітки: * – $p < 0,05$, # – коефіцієнт кореляції Спірмена, нормалізований за площею A1

Досліджені параметри цифрових скелетів мали здебільшого слабкі негативні кореляційні зв’язки з віком, за винятком середньої та максимальної довжини гілок, що мали тенденцію до збільшення з віком (Табл. 4.14). Якщо коефіцієнти кореляції, що характеризують вибірку в цілому були значущими, то після нормалізації за площею A1, ці кореляції зменшили свою силу, а параметри *End-point voxels*, *Slab voxels* та *Quadruple points* не мали значущих зв’язків з віком. Отже, так само, як і значення фрактальної розмірності FDskel-bc, більшість параметрів скелетонованих зображень мають слабку тенденцію до зниження з віком, проте виключення впливу абсолютних розмірів мозочка (площі A1) не нівелювало цих кореляційних зв’язків, а вплив площі не пояснює цілком вікового зменшення значень досліджених параметрів.

Додатковим фактором, що може спричинювати зменшення значень кількісних параметрів мозочка з віком, є згладжування поверхні мозочка та спрощення його просторової конфігурації, що призводить до згладжування частини вершин та спрощення форми звивин. Це призводить до зменшення

складності конфігурації цифрового скелету та, відповідно, до зменшення кількості його гілок.

Крім цього, через ущільнення тканини мозочка може спостерігатись зміна конфігурації бінарних масок, що відповідають тканині в цілому: частина найвужчих щілин і борозен (і вершини звивин усередині них) не виявляється і ці ділянки при скелетонуванні заміщуються більш простими кластерами гілок, що складаються із меншої кількості довших гілок.

Враховуючи відсутність значущих кореляційних зв’язків з віком після нормалізації за площею A1, кількість кінцевих точок цифрового скелету (*End-point voxels*) разом із індексом гірифікації P2/P1 можуть розглядатись як основні параметри, що характеризують структурну складність мозочка та мінімально залежать від вікових змін.

Отже, отримані результати співвідносяться із описаними раніше закономірностями мінливості фрактальної розмірності фрактальних дерев: значення фрактальної розмірності зростають при збільшенні кількості гілок та кінцевих точок розгалуженої структури. Крім того, виявилось, що важливим фактором, що обумовлює мінливість значень фрактальної розмірності, є довжина гілок: чим довшими є гілки цифрового скелету, тим меншим є ступінь галуження цього скелету (за інших рівних умов) та меншими є значення фрактальної розмірності. Крім довжини, на значення фрактальної розмірності також можуть впливати й інші параметри гілок.

Далі проведемо аналіз окремих гілок цифрового скелету мозочка та визначимо довжину кожної гілки (*Branch length*), її Евклідову відстань (*Euclidean distance*), співвідношення цих параметрів, а також визначимо мінливість довжини гілок. Оскільки цифрові скелети мали деякі зміни, асоційовані з віком, для дослідження мінливості гілок і виключення впливу вікових змін було відібрано 30 суб’єктів віком 18-30 років. Після скелетонування було проведено аналіз 4130 гілок.

Описові статистичні дані абсолютних розмірів гілок – довжини та Евклідової відстані, а також їх співвідношення, наведені у таблиці 4.15.

Таблиця 4.15.

Описові статистичні дані параметрів гілок цифрових скелетів

Параметр	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
Branch length	9,71	0,09	5,84	60,20	1	5,66	8,65	12,54	41,80
Euclidean distance	8,57	0,08	5,05	58,90	1	5,10	7,62	11,05	38,63
Branch length / Euclidean distance	1,13	0,001	0,17	14,88	1	1,06	1,08	1,15	4,16

Розподіл значень обох абсолютних розмірів гілок та їх співвідношення значуще відрізнявся від нормального розподілу ($p < 0,001$), Рис. 4.34, Рис. 4.35. Значення мали правобічну асиметрію, зі зсувом до малих значень, при цьому абсолютні розміри гілок мали порівняно помірний зсув, а співвідношення цих параметрів – сильний.

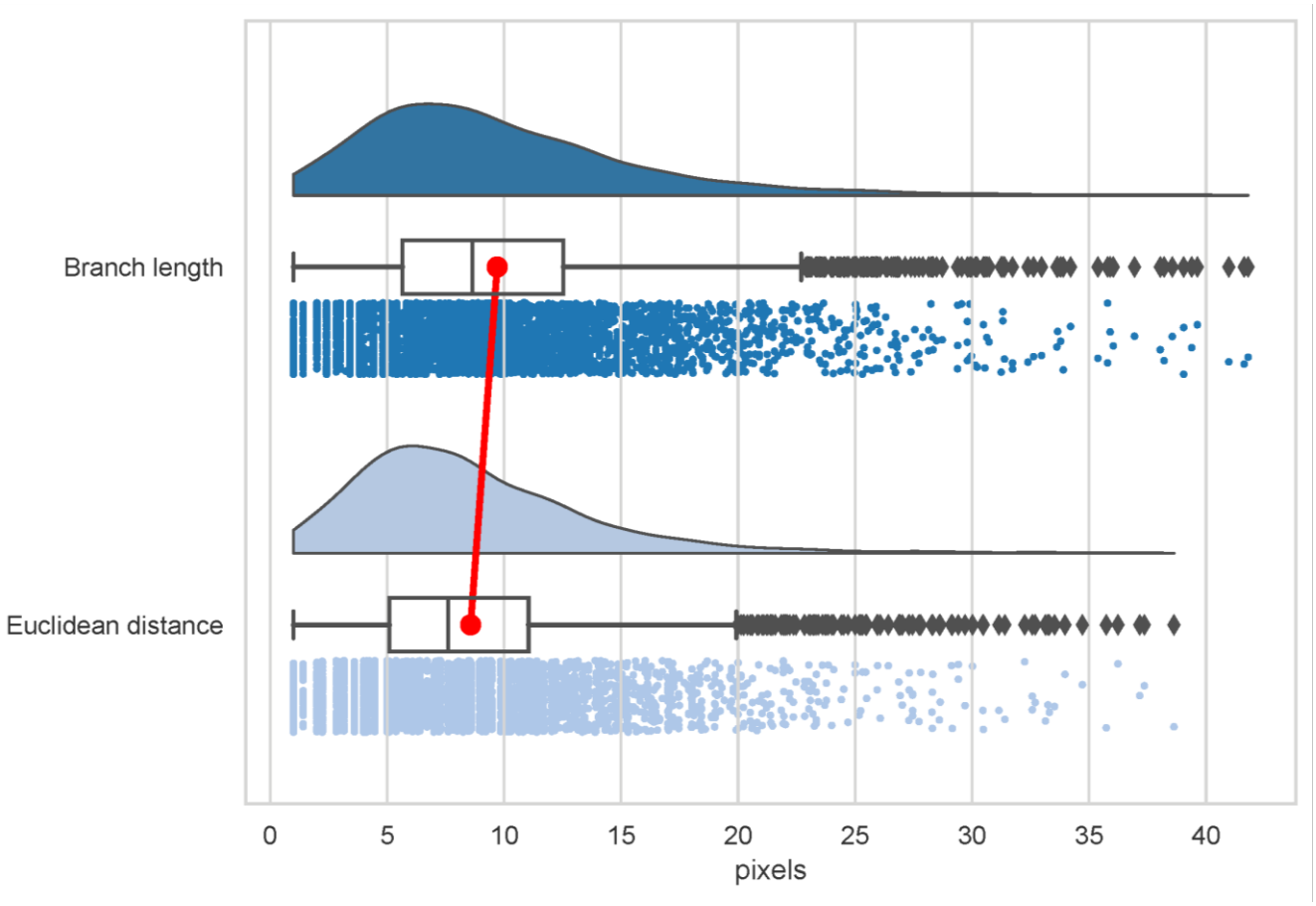


Рис. 4.34. Розподіл кількості гілок за їх довжиною та Евклідовою відстанню

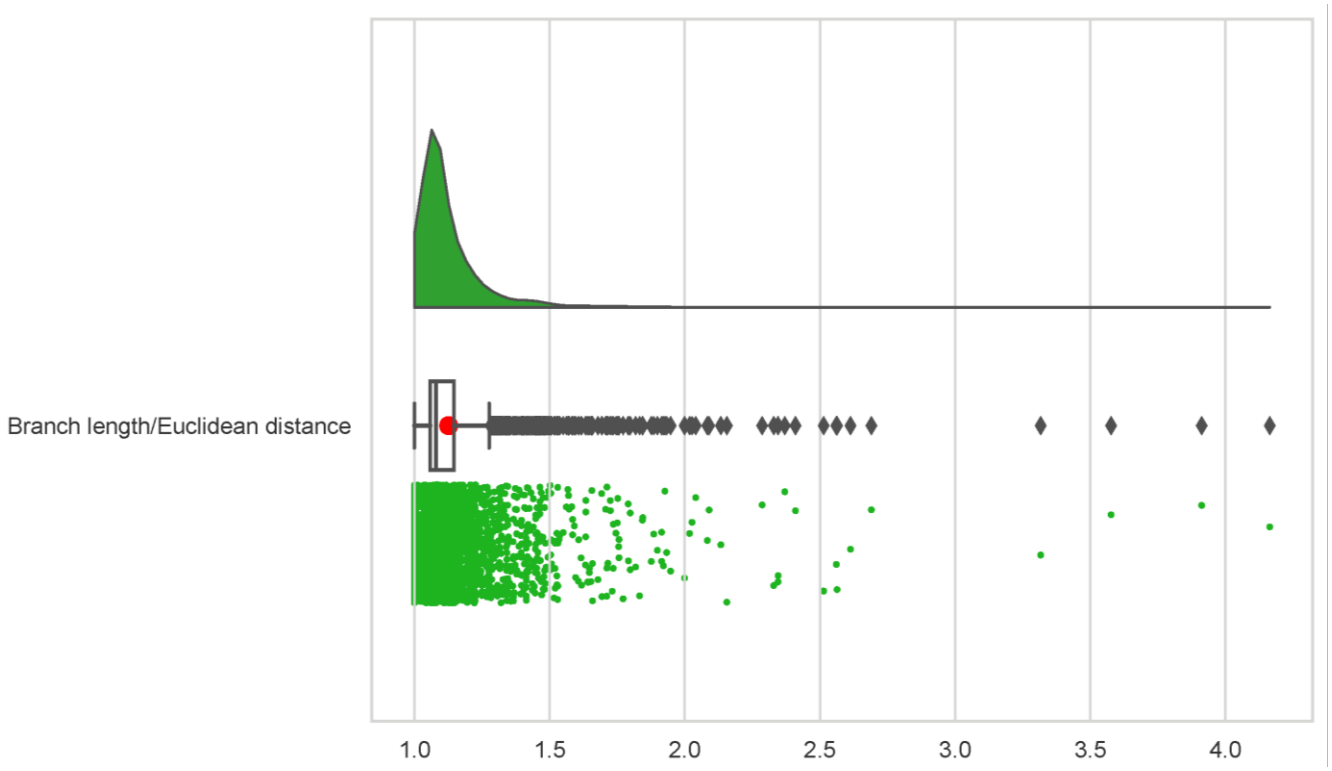


Рис. 4.35. Розподіл кількості гілок за співвідношенням їх довжини та Евклідової відстані

Отже, у мозочках переважали малі гілки, при цьому була незначна кількість довгих гілок. Кривизна гілок, що характеризується співвідношенням довжини гілок та їх Евклідової відстані, також здебільшого була незначною, проте була деяка кількість гілок, що мали значну кривизну: їх довжина могла в декілька разів перевищувати їх Евклідову відстань.

Довжина гілок була пов’язана із Евклідовою відстанню сильним позитивним кореляційним зв’язком ($Rs = 0{,}978$, $p < 0{,}05$), Рис. 4.36. При цьому співвідношення цих параметрів мало слабші, але позитивні і статистично значущі кореляційні зв’язки з обома параметрами: з довжиною гілок ($Rs = 0{,}398$, $p < 0{,}05$) та Евклідовою відстанню ($Rs = 0{,}264$, $p < 0{,}05$).

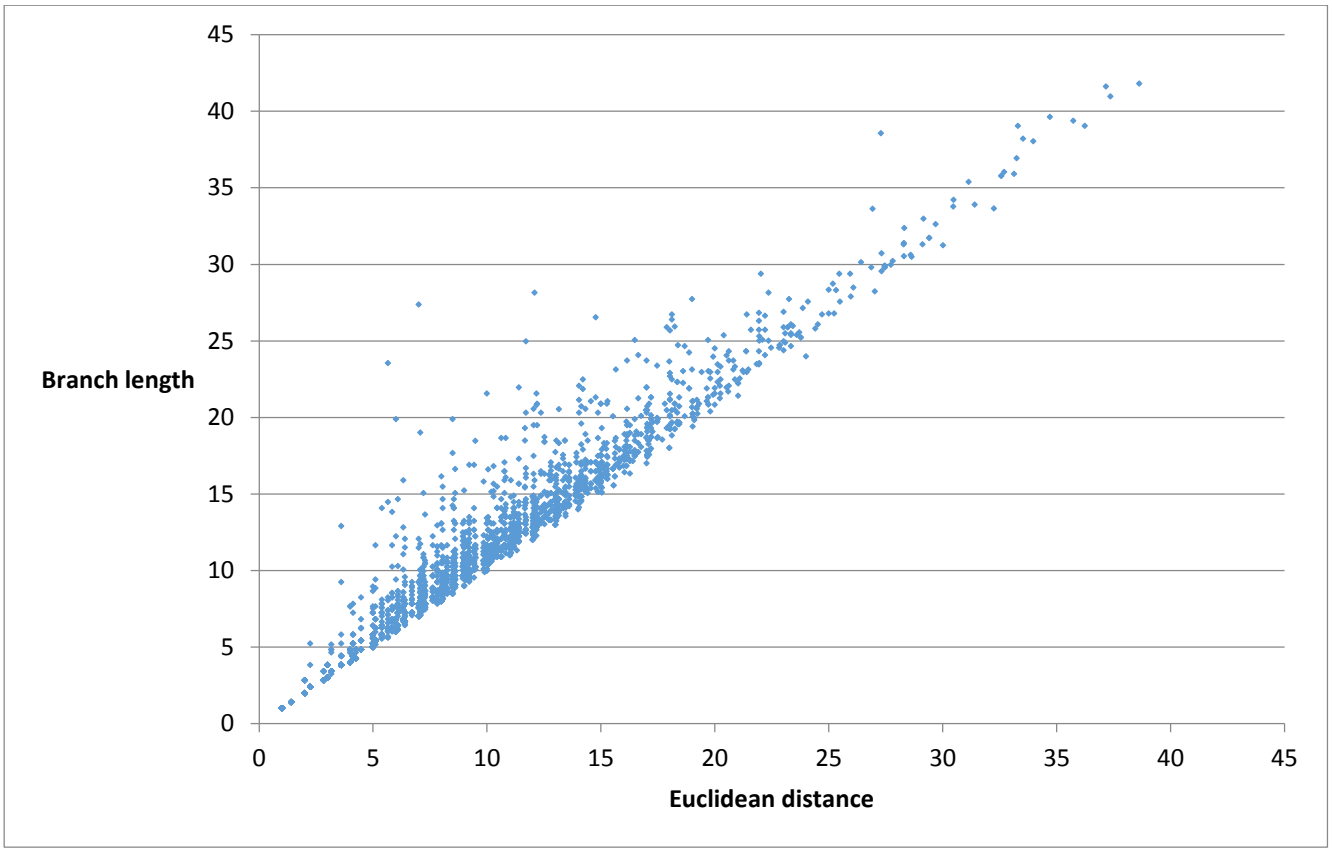


Рис. 4.36. Взаємозв'язки довжини гілок (Branch length) із їх Евклідовою відстанню (Euclidean distance)

Для визначення *мінливості* досліджених параметрів для кожного із 30 суб'єктів була обчислена *міжквартильна різниця* (різниця значень 3-го та 1-го квартилів), оскільки розподіл даних значуще відрізнявся від нормального розподілу. Отримані дані наведено у Табл. 4.16.

Таблиця 4.16.

Описові статистичні дані міжквартильної різниці параметрів гілок цифрових скелетів

Параметр	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
Branch length	2,207	0,042	0,232	10,509	1,750	2,060	2,207	2,308	2,941
Euclidean distance	2,155	0,039	0,213	9,887	1,808	2,016	2,145	2,236	2,746
Branch length / Euclidean distance	1,083	0,003	0,017	1,538	1,045	1,071	1,084	1,096	1,120

Міжквартильна різниця довжини гілок була пов’язана із міжквартильною різницею Евклідової відстані сильним позитивним кореляційним зв’язком (Rs = 0,710, p < 0,05). Міжквартильна різниця співвідношення цих параметрів мала з попередніми параметрами слабкі негативні кореляційні зв’язки, що не були статистично значущими: з міжквартильною різницею довжини гілок (Rs = -0,204, p > 0,05) та міжквартильною різницею Евклідової відстані (Rs = -0,260, p > 0,05). Такий характер кореляційних взаємозв’язків свідчить про те, що, хоча мінливості довжини та Евклідової відстані гілок були позитивно пов’язані між собою, мінливість їх співвідношення була вищою при меншій мінливості абсолютних розмірів гілок.

Далі визначимо кореляційні взаємозв’язки між параметрами окремих гілок цифрового скелету та значеннями фрактальної розмірності FDskel-bc і кількісними параметрами цифрових скелетів. Для того, щоб обчислити кореляції між абсолютними значеннями довжини гілок, їх Евклідової відстані та їх співвідношення, були обчислені медіанні значення для кожного із 30 суб’єктів. Для оцінки мінливості цих параметрів, були використані значення міжквартильної різниці, що так само були обчислені для кожного із 30 суб’єктів (Табл. 4.17).

Як видно із даних Табл. 4.17, абсолютні розміри гілок мали негативні взаємозв’язки як із фрактальною розмірністю FDskel-bc, так і з кількісними параметрами цифрових скелетів першої групи. Із середньою та максимальною довжиною гілок ці параметри очікувано мали сильні позитивні кореляційні взаємозв’язки. Проте звертає на себе увагу характер кореляцій співвідношення довжини гілки і її Евклідової відстані: чим більшу довжину (петлистість) мали гілки, тим вищим було значення її фрактальної розмірності FDskel-bc. Подібний характер взаємозв’язків спостерігався і з кількісними параметрами першої групи, проте ці зв’язки були слабшими і здебільшого не значущими.

Цікавими є взаємозв’язки мінливості досліджуваних параметрів гілок із параметрами цифрового скелету в цілому. Так, чим мінливішими були значення довжини гілок та їх Евклідової відстані, тим меншими були значення фрактальної розмірності FDskel-bc, та, особливо, кількісних параметрів цифрових скелетів,

віднесених до першої групи. Проте чим мінливішим було співвідношення абсолютних розмірів гілок (їх індексу кривизни), тим більшими були значення фрактальної розмірності FDskel-bc.

Таблиця 4.17.

Кореляційні зв'язки параметрів гілок цифрового скелету зі значеннями фрактальної розмірності FDskel-bc та кількісними параметрами цифрових скелетів

Параметр	Абсолютні значення			Міжквартильна різниця		
	Branch length	Euclidean distance	Branch length/Euclidean distance	Branch length	Euclidean distance	Branch length/Euclidean distance
FDskel-bc	-0,535*	-0,587*	0,423*	-0,116	-0,223	0,407*
Branches	-0,695*	-0,707*	0,377*	-0,327	-0,420*	0,275
Junctions	-0,670*	-0,663*	0,296	-0,342	-0,353	0,262
End-point voxels	-0,651*	-0,659*	0,313	-0,104	-0,367*	0,008
Junction voxels	-0,686*	-0,684*	0,335	-0,422*	-0,425*	0,385*
Slab voxels	-0,138	-0,161	0,081	-0,284	-0,176	0,272
Triple points	-0,693*	-0,666*	0,224	-0,340	-0,342	0,161
Quadruple points	-0,502*	-0,522*	0,337	-0,405*	-0,347	0,356*
Average branch length	0,759*	0,703*	-0,264	0,105	0,300	0,025
Maximum branch length	0,644*	0,630*	-0,197	0,078	0,129	0,075

* – $p < 0,05$

Отже, такий характер кореляційних взаємозв'язків дозволяє зробити наступні висновки щодо закономірностей мінливості параметрів цифрових скелетів мозочка. По-перше, при *зростанні абсолютних значень довжини гілок та їх Евклідової дистанції зростає їх мінливість*. Чим мінливішими є розміри гілок цифрового скелету, тим більше довгих гілок він містить, і тим меншим є ступінь галуження білої речовини, що призводить до зменшення значень фрактальної розмірності FDskel-bc та кількісних параметрів цифрових скелетів першої групи. Скелет мозочка із відносно високими значеннями фрактальної розмірності FDskel-

bc складається із великої кількості малих гілок, що мають слабку мінливість розмірів. По-друге, кривизна гілок (що кількісно характеризується відношенням їх довжини до Евклідової відстані) має позитивну кореляцію зі значеннями фрактальної розмірності FDskel-bc. Чим складнішою є конфігурація гілок фрактального дерева (*чим більшою є кривизна*, хвилястість цих *гілок*), *тим більше простору вони займають* і тим вищими будуть значення фрактальної розмірності (Рис. 4.37). Таким чином, значення фрактальної розмірності залежать не тільки від структурної складності фрактальної структури в цілому, але й від складності просторової організації складових частин фракталу (у випадку дослідження фрактальних дерев, складовими частинами є гілки).

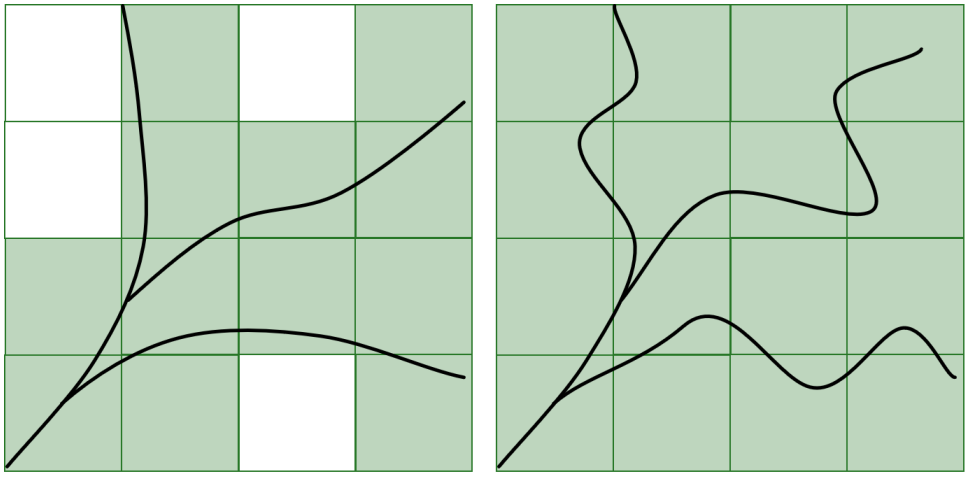


Рис. 4.37. Ступінь заповнення простору фрактальними деревами із однаковою кількістю гілок, але різним ступенем складності конфігурації гілок

Отже, анатомія мозочка підпорядковується фрактальним законам і нагадує принцип структурної організації штучних фрактальних дерев. Тому властивості штучних деревоподібних фракталів можуть бути екстрапольовані на принцип структурної організації мозочка. І навпаки, закономірності, з’ясовані у результаті дослідження мозочка як класичного деревоподібного фракталу, можуть бути екстрапольовані на інші природні структури із деревоподібним принципом організації. У наступному розділі ми з’ясуємо, чи будуть зберігатися виявлені закономірності при дослідженні іншої деревоподібної, проте «віртуальної» структури – цифрового скелету півкуль великого мозку.

4.2.2. Оцінювання структурної і просторової складності цифрового скелету півкуль великого мозку

Півкулі великого мозку та їх бінарні маски, що відповідають тканині мозку в цілому (Рис. 4.38 A) не мають «явної» деревоподібності форми. Проте процедура скелетонування дозволяє утворити цифровий скелет, що має деревоподібний характер організації (Рис. 4.38 B, C). Основними вершинами, що виявляються процедурою скелетонування, є вершини звивин. Деякі звивини під час скелетонування дають одну кінцеву гілку і кінцеву точку цифрового скелету, деякі – декілька.

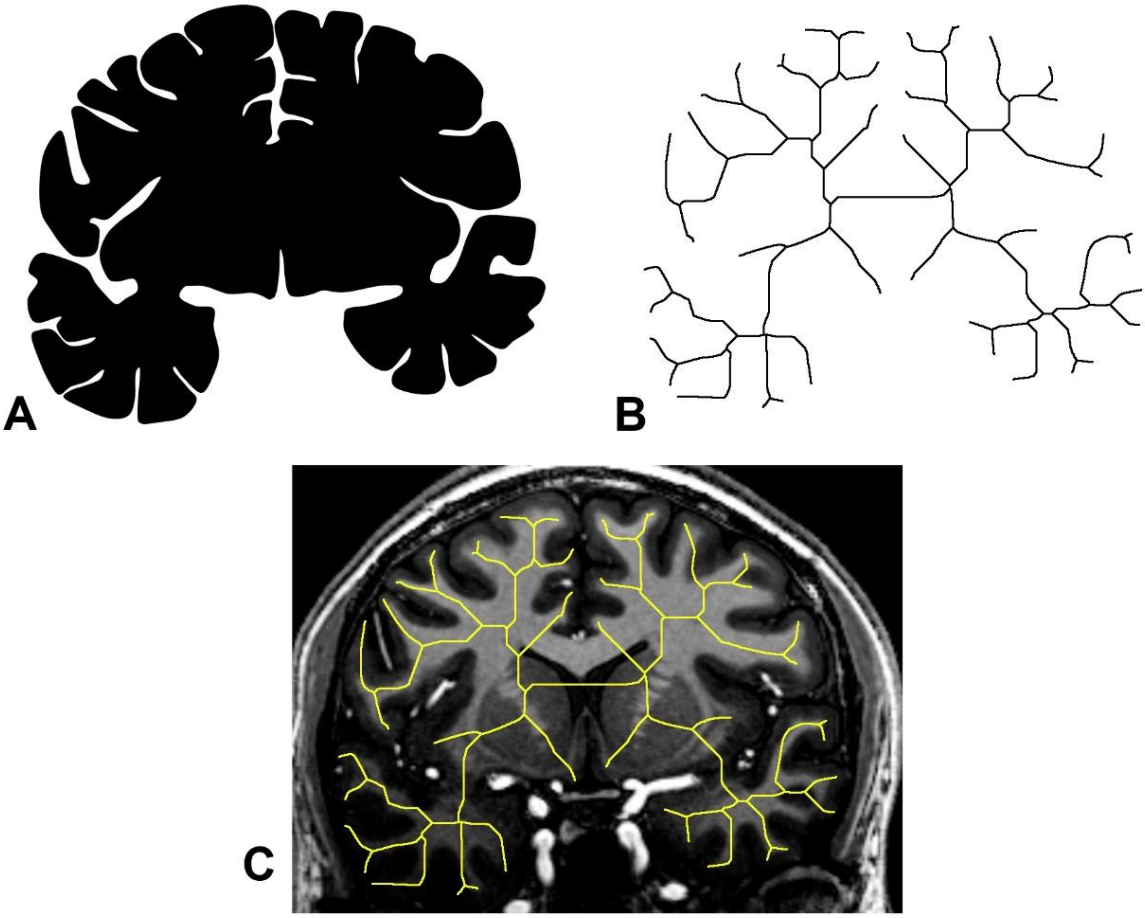


Рис. 4.38. Скелетонування МР зображення півкуль великого мозку: A – бінарна маска, що відповідає тканині мозку в цілому, B – цифровий скелет, C – співставлення цифрового скелету із МР зображенням (режим T1); у якості прикладу використаний 3-й корональний зріз (C3)

Враховуючи деревоподібний принцип організації цифрового скелету півкуль великого мозку, спробуємо застосувати для його аналізу спосіб масштабування контуру. Для цього виділимо контур півкуль великого мозку в цілому, аналогічно до того, як проводилось виділення ділянки для вимірювання площі A1 та периметру P1 (Рис. 4.39). Далі проведемо масштабування із малим кроком 5% для визначення кількості ітерацій галуження фрактального дерева. У якості «контрольної точки» використаємо точку, що відповідає середині нижньої поверхні контуру.

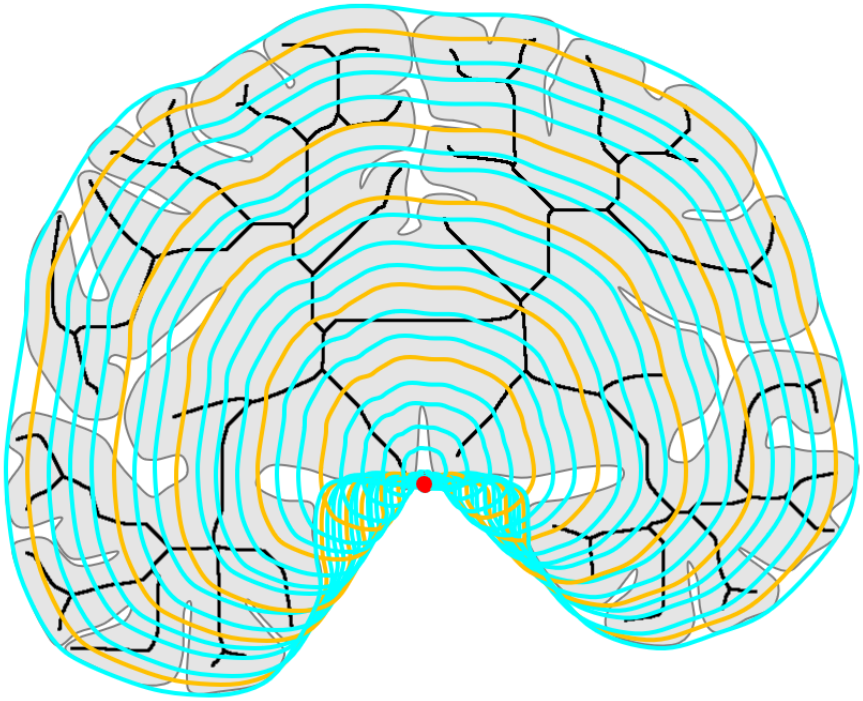


Рис. 4.39. Виділення і масштабування контуру півкуль великого мозку; контури масштабовані із кроком 5%; помаранчевим кольором виділені контури, що відповідають масштабам 95%, 75%, 60%, 40% та 25%; «контрольна точка» виділена червоним кольором

Для попереднього аналізу із малим кроком масштабування контуру (Рис. 4.40) у якості фактору масштабування використаємо Msc– аналогічно до того, як проводився попередній аналіз «дерева життя» мозочка (див. підрозділ 4.1).

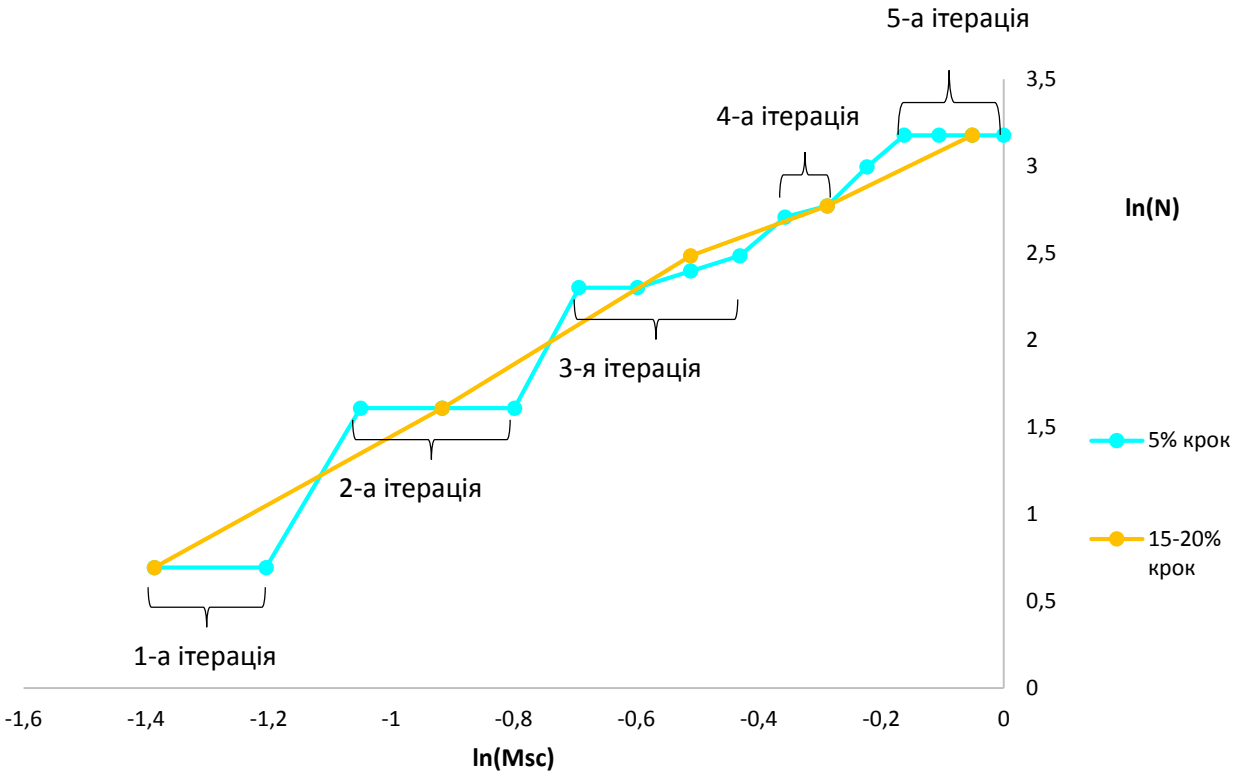


Рис. 4.40. Фрактальний аналіз цифрового скелету півкуль великого мозку за допомогою способу масштабування контуру: попередній аналіз із малим кроком масштабування контуру

Як видно із даних на Рис. 4.40, цифровий скелет півкуль великого мозку має п’ять «сходинок» на графіку, що характеризує залежність ln(N) від ln(Msc) – це дозволяє виділити п'ять ітерацій у формуванні цього фрактального дерева.

Цим ітераціям найкраще відповідали наступні масштаби: 25% (1-а ітерація), 40% (2-а ітерація), 60% (3-я ітерація), 75% (4-а ітерація) та 95% (5-а ітерація). Тому для подальшого аналізу були використані саме ці масштаби (Рис. 4.39 та Рис. 4.40). Для визначення розмірності Гаусдорфа був використаний фактор масштабування Mbr (Рис. 4.41).

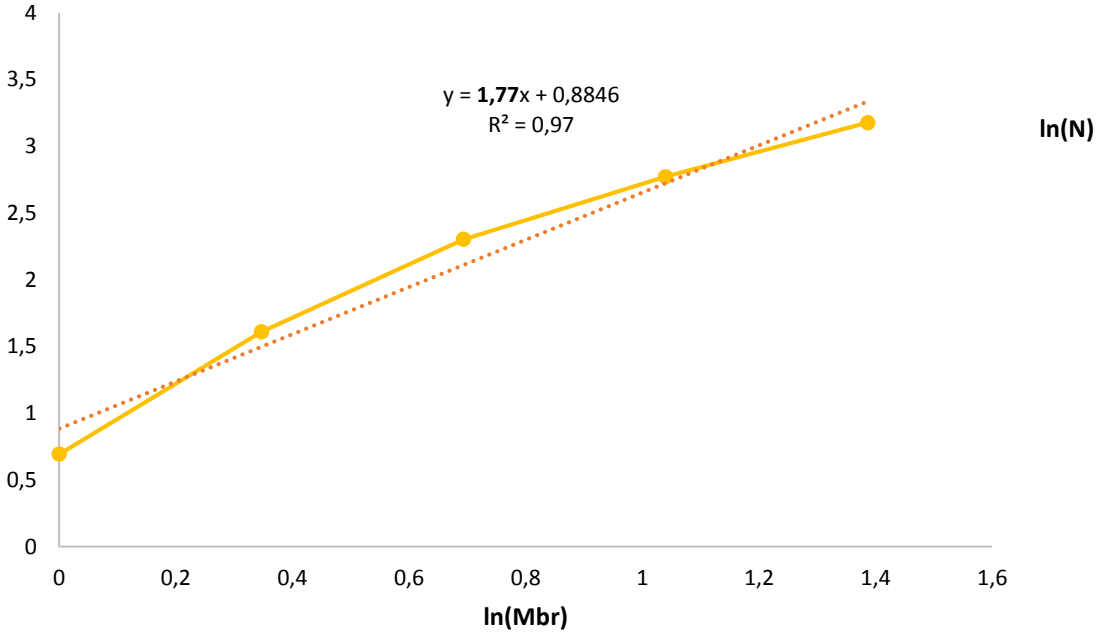


Рис. 4.41. Фрактальний аналіз цифрового скелету півкуль великого мозку за допомогою способу масштабування контуру: розмірність Гаусдорфа дорівнює 1,77

Так, розмірність Гаусдорфа цифрового скелету МР зображення півкуль великого мозку, використаних у якості прикладу та для розробки структурних моделей головного мозку, склала 1,77 (Рис.4.41). Проте, враховуючи не строгу лінійність залежності ln(N) від ln(Mbr), та відносно низьке значення коефіцієнту детермінації R^2 можна говорити про деяку іррегулярність структури цифрового скелету півкуль великого мозку, тому для подальшого аналізу був використаний спосіб *підрахунку квадратів* та була визначена *розмірність Мінковського*.

Визначивши наявність *п'яти ітерацій у галуженні цифрового скелету* півкуль великого мозку, спробуємо знайти *анатомічні відповідники* цих ітерацій. У якості прикладу було використане МР зображення, що відповідає 3-му корональному зрізу. Тому на зображенні були присутні тім'яні, скроневі та острівцеві частки півкуль великого мозку (Рис. 4.42).

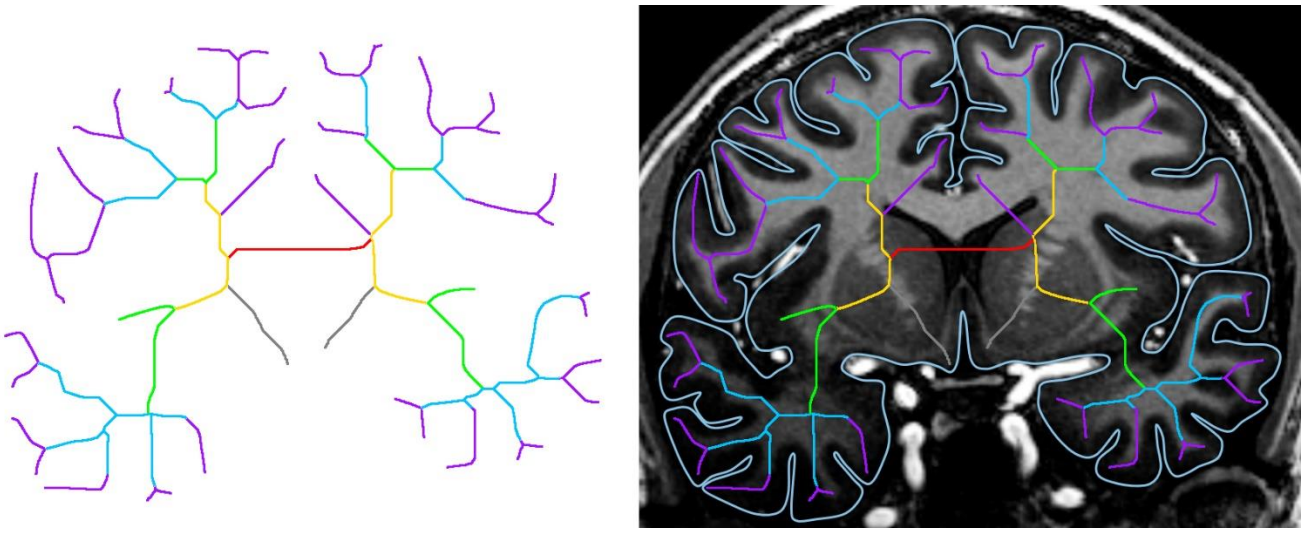


Рис. 4.42. П’ять ітерацій галуження цифрового скелету півкуль великого мозку: гілки першої ітерації виділені червоним кольором, другої – жовтим, третьої – зеленим, четвертої – блакитним, п’ятої – бузковим

Першою ітерацією галуження цифрового скелету можна вважати поділ скелету на дві основні гілки, що відповідають двом півкулям (Рис. 4.43). При цьому відбувається відповідна зміна поверхні головного мозку: півкулі розмежовуються поздовжньою щілиною великого мозку (*fissura longitudinalis cerebri).*

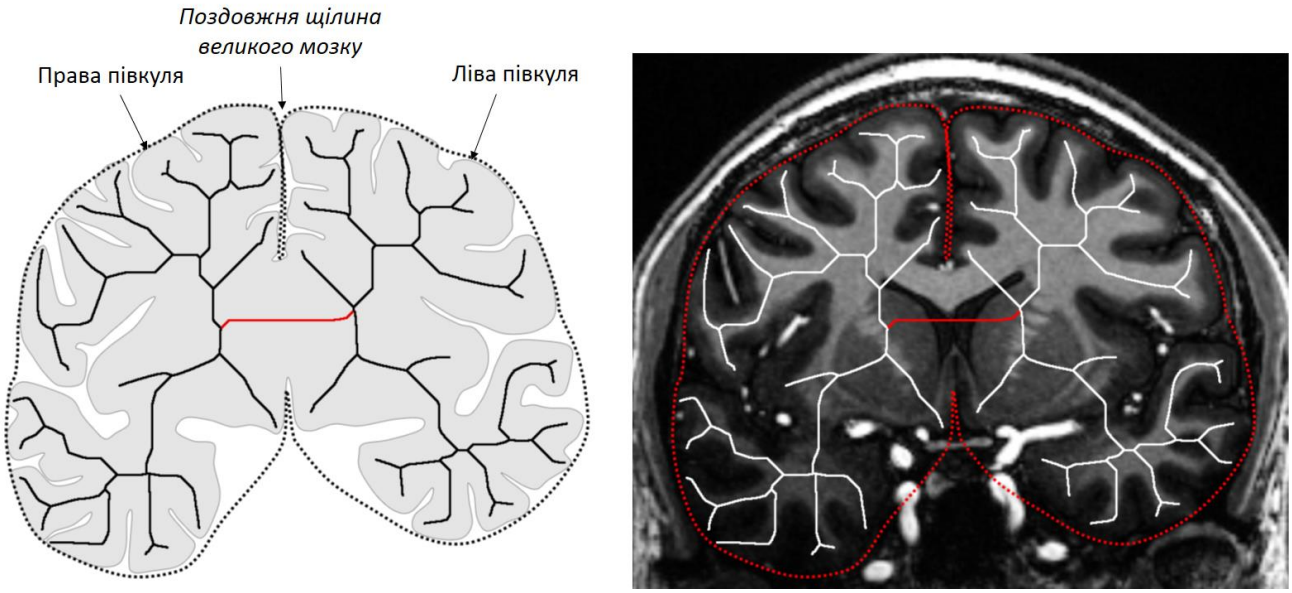


Рис. 4.43. Перша ітерація галуження цифрового скелету півкуль великого мозку: поділ цифрового скелету на дві первинні гілки (виділені червоним кольором), що відповідають двом півкулям

На *другій ітерації* кожна з гілок 1-ї ітерації розгалужується на дві основні гілки: верхню і нижню. *Верхня гілка* цифрового скелету у подальшому розгалужується і формує основу тім'яної частки, нижня гілка формує спільну основу скроневої та острівцевої часток (Рис. 4.44). Відповідно до цього галуження на 2-й ітерації поверхню головного мозку розділяє бічна борозна (*sulcus lateralis).*

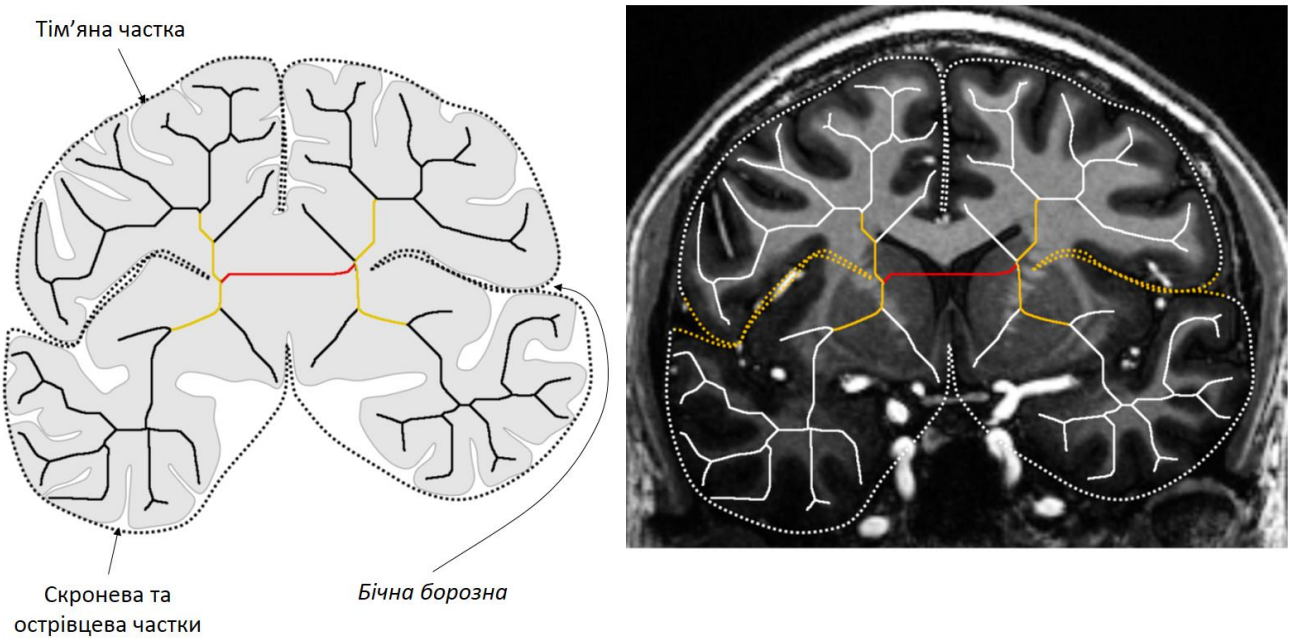


Рис. 4.44. Друга ітерація галуження цифрового скелету півкуль великого мозку: поділ кожної з первинних гілок на дві гілки другої ітерації (виділені жовтим кольором), що формують тім'яну частку та скроневу з острівцевою частки

На *третій ітерації* верхня та нижня гілки 2-ї ітерації дають по дві гілки 3-ї ітерації (Рис. 4.45). *Верхня гілка 2-ї ітерації* розділяється на дві гілки, що відповідають верхній та нижній тім'яним часточкам (*lobuli parietales superior et inferior*); відповідно, поверхня мозку у цій ділянці на 3-й ітерації поділяється внутрішньотім'яною борозною (*sulcus intraparietalis*). Нижня гілка 2-ї ітерації також розділяється на дві гілки, що відповідають острівцевій частці та скроневій частці.

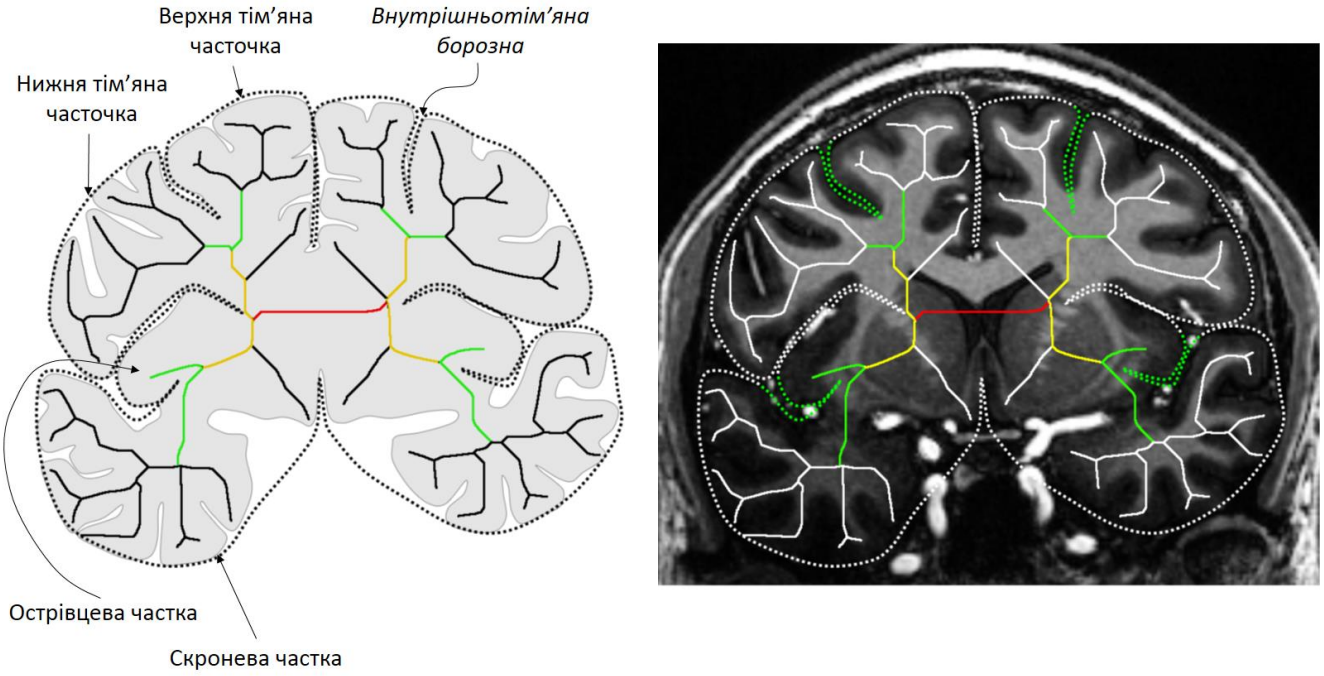


Рис. 4.45. Третя ітерація галуження цифрового скелету півкуль великого мозку: формування восьми гілок третьої ітерації (виділені зеленим кольором), що формують верхню і нижню тім'яні часточки; скроневу та острівцеву частки

На *четвертій ітерації* відбувається подальший поділ гілок цифрового скелету (Рис. 4.46). Гілки, що відповідають *тім'яній частці,* поділяються і формують основу декількох великих звивин верхньої та нижньої тім'яних часточок. Основна гілка скроневої частки дає п'ять гілок 4-ї ітерації, що відповідають основним звивинам скроневої частки: верхній, середній та нижній скроневим звивинам (*gyri temporalis superior, medius et inferior*), бічній потилично-скроневій звивині (*gyrus occipitotemporalis lateralis*) та приморськоконіковій звивині (*gyrus parahippocampalis*). При цьому поверхня мозку поділяється відповідно верхньою, середньою та нижньою скроневими борознами (*sulci temporalis superior, medius et inferior*) та обхідною борозною (*sulcus collateralis*).

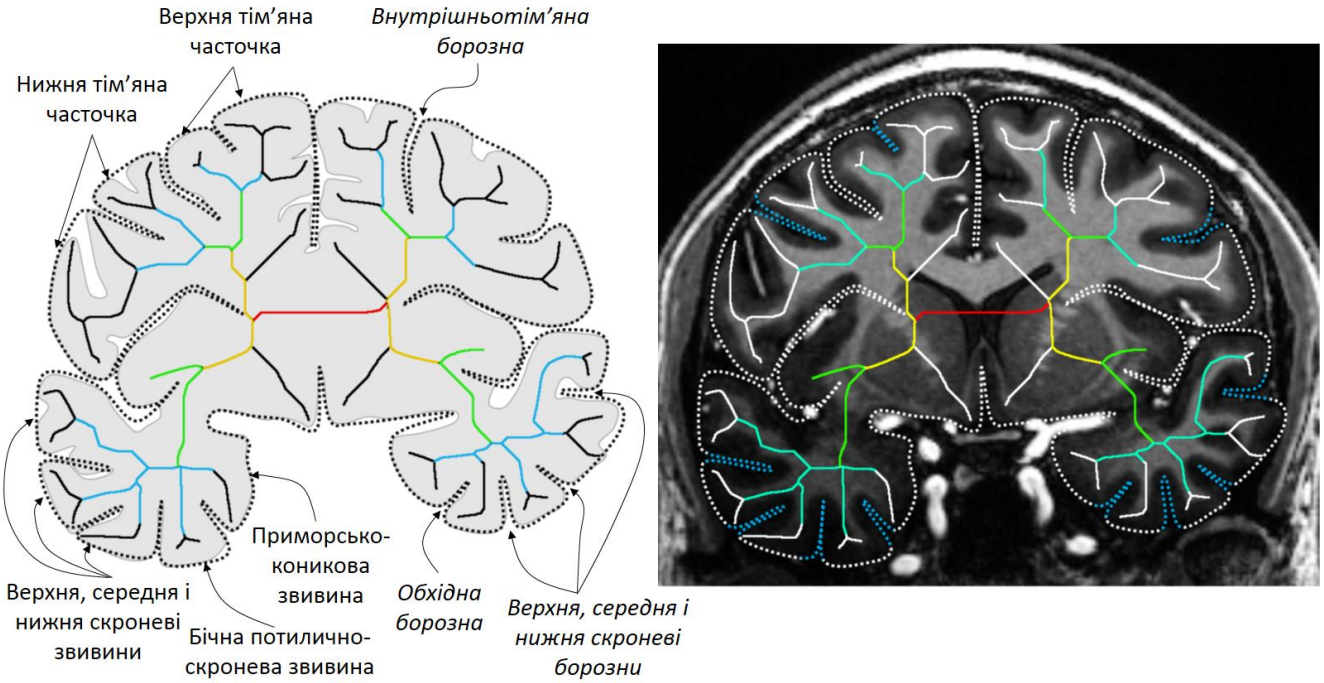


Рис. 4.46. Четверта ітерація галуження цифрового скелету півкуль великого мозку: гілки четвертої ітерації (виділені блакитним кольором) формують основу великих звивин

На *п'ятій ітерації* гілки 4-ї ітерації, що формують основу великих звивин, можуть розгалужуватись і формувати гілки 5-ї, кінцевої ітерації (Рис. 4.47). Ці гілки можуть утворювати основу окремих невеликих звивин. Проте деякі великі звивини (яким відповідають гілки 4-ї ітерації) мають більш складну конфігурацію, у результаті чого під час процедури скелетонування виявляється не одна, а дві і більше вершин кожної звивини, при цьому утворюється дві і більше гілок кінцевої ітерації, що відповідають одній звивині.

Найменші звивини, яким відповідають гілки цифрового скелету 5-ї ітерації, що у подальшому не поділяються на дрібніші гілки, пропонуємо під час подальшого розгляду називати *кінцевими звивинами*.

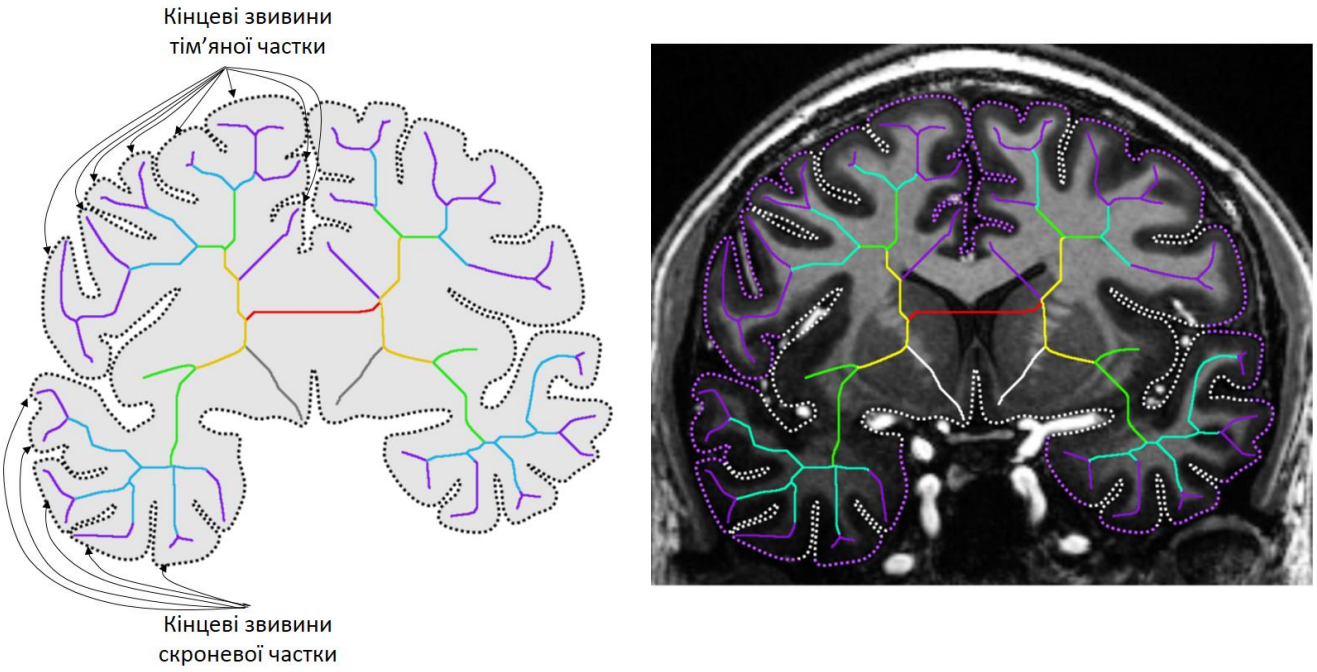


Рис. 4.47. П'ята ітерація галуження цифрового скелету півкуль великого мозку: гілки п'ятої ітерації (виділені бузковим кольором) формують основу кінцевих (найменших) звивин або додаткові вершини великих звивин зі складною конфігурацією

Отже, не маючи явного деревоподібного принципу організації, *анатомія півкуль великого мозку може розглядатись як така, що підпорядковується фрактальним законам*, зокрема законам організації деревоподібних фракталів.

Таким чином, конфігурація цифрового скелету відповідає анатомічним особливостям півкуль великого мозку та дозволяє визначити особливості їх просторової організації та структурної складності. З цією метою проведемо фрактальний аналіз цифрових скелетів за допомогою способу *підрахунку квадратів* та *кількісний аналіз скелетонованих зображень*.

Для проведення *фрактального аналізу цифрових скелетів* півкуль великого мозку за допомогою *способу підрахунку квадратів* спершу була проведена *первинна перевірка* фрактальних властивостей цифрових скелетів півкуль великого мозку. Для первинної перевірки розмір зображення складав 512×512 пікселів. Тому найбільшим значенням *box size* було 256 пікселів (1/2), а найменшим – 1 піксель.

Отже, був проведений фрактальний аналіз із наступними значеннями *box size:* 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 64, 96, 128, 192 та 256 пікселів (Рис. 4.48)

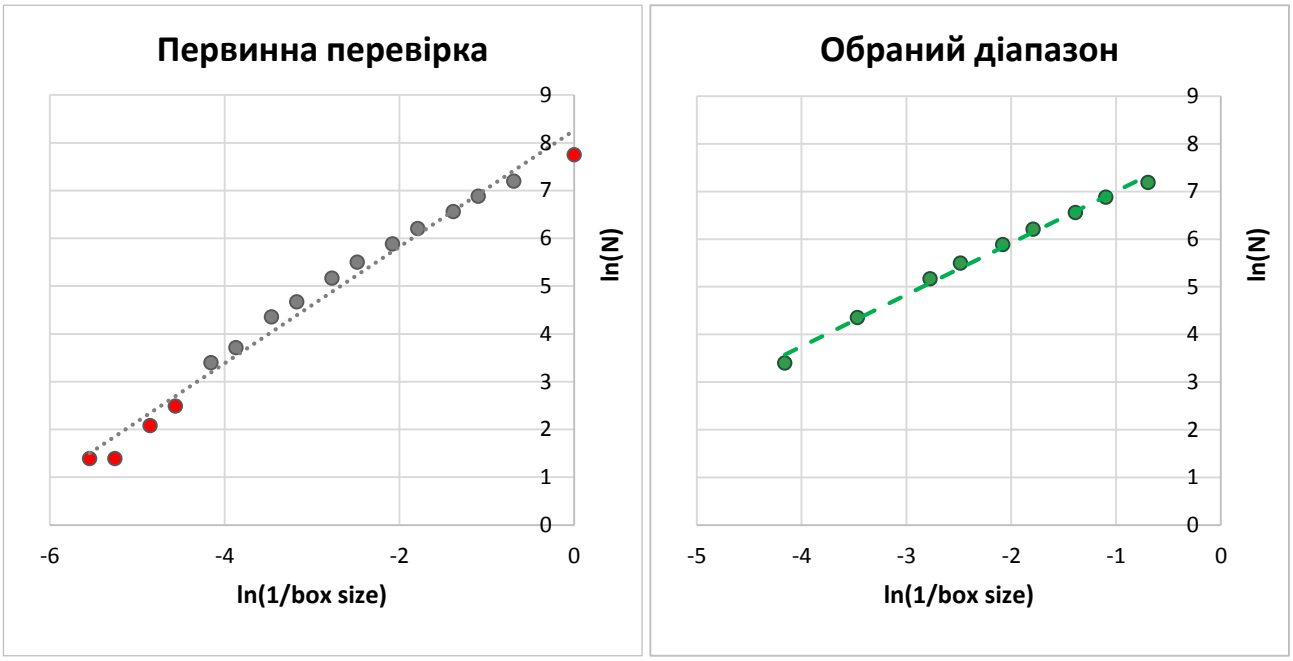


Рис. 4.48. Фрактальний аналіз цифрового скелету півкуль великого мозку, первинна перевірка: залежність ln(N) від ln(1/*box size*) демонструє переважно монофрактальний характер

Як видно із даних Рис. 4.48, більша частина графіка демонструвала залежність ln(N) від ln(1/*box size*), що була близькою до лінійної. Це вказує на монофрактальність цифрового скелету півкуль великого мозку. Проте лінійність була сумнівною для найбільших значень *box size* (256, 192, 128, 96 пікселів) та для найменших значень (1 піксель). Ці значення *box size* були виключені і для подальшого фрактального аналізу використовувались такі значення *box size*: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48 та 64 пікселя.

У результаті були визначені значення розмірності Мінковського FD(Skel)-bc. Описові статистичні дані значень фрактальної розмірності FD(Skel)-bc наведені у Табл. 4.18.

Таблиця 4.18.

Описові статистичні параметри фрактальної розмірності FD(Skel)-bc

Зріз	Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
C1	Вся вибірка	1,207	0,003	0,027	2,27	1,147	1,186	1,210	1,227	1,277
	Чоловіки	1,206	0,004	0,029	2,40	1,147	1,188	1,214	1,228	1,254
	Жінки	1,208	0,004	0,026	2,17	1,151	1,186	1,207	1,226	1,277
C2	Вся вибірка	1,162	0,003	0,031	2,70	1,077	1,136	1,162	1,184	1,243
	Чоловіки	1,163	0,004	0,027	2,32	1,114	1,144	1,163	1,182	1,216
	Жінки	1,161	0,005	0,035	2,98	1,077	1,134	1,161	1,184	1,243
C3	Вся вибірка	1,156	0,003	0,029	2,47	1,094	1,137	1,152	1,177	1,224
	Чоловіки	1,154	0,004	0,026	2,24	1,114	1,139	1,148	1,165	1,224
	Жінки	1,158	0,004	0,031	2,64	1,094	1,134	1,156	1,181	1,215
C4	Вся вибірка	1,158	0,003	0,026	2,26	1,109	1,139	1,155	1,176	1,218
	Чоловіки	1,156	0,004	0,026	2,26	1,110	1,140	1,153	1,171	1,217
	Жінки	1,160	0,004	0,026	2,26	1,109	1,139	1,158	1,179	1,218
C1-C4	Вся вибірка	1,171	0,002	0,021	1,79	1,122	1,157	1,168	1,185	1,219
	Чоловіки	1,170	0,003	0,020	1,69	1,137	1,156	1,168	1,181	1,219
	Жінки	1,172	0,003	0,022	1,87	1,122	1,158	1,168	1,190	1,212
A	Вся вибірка	1,138	0,002	0,023	2,04	1,079	1,122	1,139	1,152	1,194
	Чоловіки	1,141	0,004	0,024	2,08	1,099	1,126	1,140	1,155	1,194
	Жінки	1,136	0,003	0,023	2,01	1,079	1,121	1,137	1,152	1,180

Розподіл значень фрактальної розмірності всіх зрізів статистично значуще не відрізнявся від нормального, $p > 0,05$ для всіх зрізів, Рис. 4.49.

Значення фрактальної розмірності у чоловіків та жінок статистично значуще не відрізнялись ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність значущих відмінностей у ступені заповнення простору гілками цифрового скелету півкуль великого мозку.

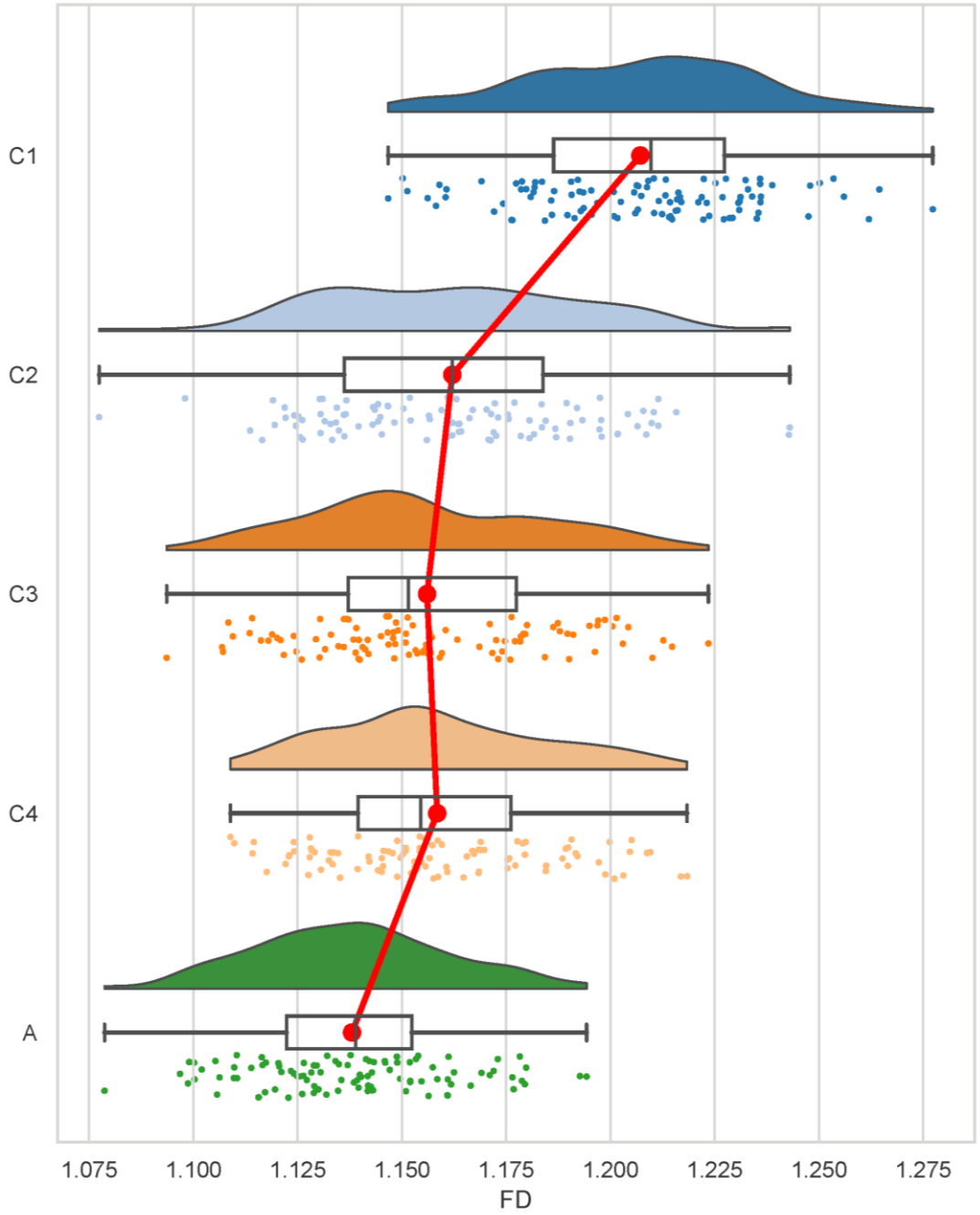


Рис. 4.49. Розподіл значень фрактальної розмірності FD(Skel)-bc

Мінливість значень фрактальної розмірності FD(Skel)-bc була дуже низькою: коефіцієнт варіації не перевищував 3%. Проте, якщо поглянути на цифрові скелети, що мали мінімальне та максимальне значення фрактальної розмірності FD(Skel)-bc (Рис. 4.50), можна помітити, що при незначній різниці значень, структура цифрового скелету відрізняється значуще: при зростанні значень FD(Skel)-bc відзначається зростання кількості гілок, особливо останніх ітерацій.

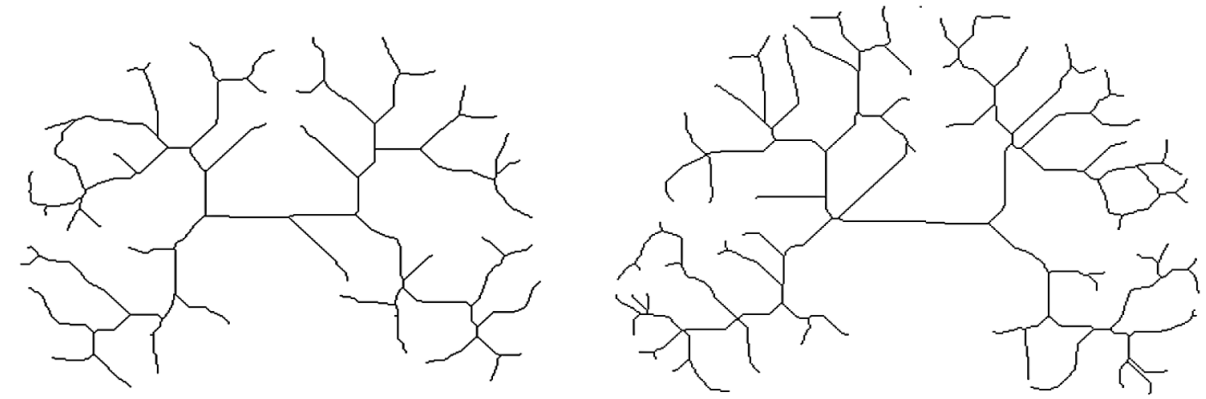


Рис. 4.50. Цифрові скелети півкуль великого мозку, що мають мінімальне та максимальне значення FD(Skel)-bc (3-й корональний зріз): A – мінімальне значення, FD(Skel)-bc = 1,094, B – максимальне значення, FD(Skel)-bc = 1,224.

При порівнянні значень фрактальної розмірності FD(Skel)-bc, визначених на різних зрізах, нульова гіпотеза про відсутність статистично значущої різниці була відкинута ($p < 0,001$). Для того, щоб з'ясувати, значення яких саме зрізів статистично значуще відрізняються, проведемо попарні порівняння за допомогою пост-хок тесту (Табл. 4.19).

Таблиця 4.19.

Попарні порівняння значень фрактальної розмірності FD(Skel)-bc, визначені на різних зрізах

Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
C2	<0,001*	-	0,202	0,477	<0,001*
C3	<0,001*	0,202	-	0,572	<0,001*
C4	<0,001*	0,477	0,572	-	<0,001*
A	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	-

Примітка: у таблиці наведені значення p[1]; * – різниця статистично значуща

[1] Тут і далі для порівняння значень п’яти томографічних зрізів рівень статистичної значущості α з поправкою Бонферроні становить 0,005 (0,05/10 пар порівнюваних значень). Тому при проведенні множинних попарних порівнянь 5 зрізів статистично значущою є різниця, якщо $p < 0,005$.

Так, статистично значущої різниці не було між значеннями 2-го, 3-го та 4-го корональних зрізів, проте значення 1-го коронального та аксіального зрізів значуще відрізнялись як між собою, так і від решти корональних зрізів. При цьому суміжні корональні зрізи мали позитивні статистично значущі кореляційні зв'язки середньої сили, тоді як зв'язки між іншими зрізами були слабкими і часто статистично незначущими (Табл. 4.20).

Таблиця 4.20.

Кореляційні взаємозв'язки значень фрактальної розмірності FD(Skel)-bc, визначених на різних зрізах

Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,404*	0,213*	0,274*	0,049
C2	0,404*	-	0,416*	0,414*	0,135
C3	0,213*	0,416*	-	0,466*	0,264*
C4	0,274*	0,414*	0,466*	-	0,076
A	0,049	0,135	0,264*	0,076	-

* – $p < 0,05$

При порівнянні різних томографічних зрізів найвищими були значення FD(Skel)-bc 1-го коронального зрізу, найменшими – аксіального. Якщо поглянути на цифрові скелети різних зрізів (Рис. 4.51), то можна помітити, що цифрові скелети мали різну «густоту» розташування гілок: гілки 1-го коронального зрізу були розташовані досить компактно, тоді як гілки аксіального зрізу були розташовані менш компактно, ніж гілки цифрових скелетів корональних зрізів. Перший корональний зріз мав найменшу площу перерізу і найбільшу «густоту» гілок, тоді як аксіальний зріз мав найбільшу площу із найменшою «густотою» гілок.

Щоб з'ясувати закономірності мінливості значень фрактальної розмірності FD(Skel)-bc, визначимо кореляційні взаємозв'язки цього параметру із *нефрактальними параметрами, що походять із Евклідової геометрії* (Табл. 4.21).

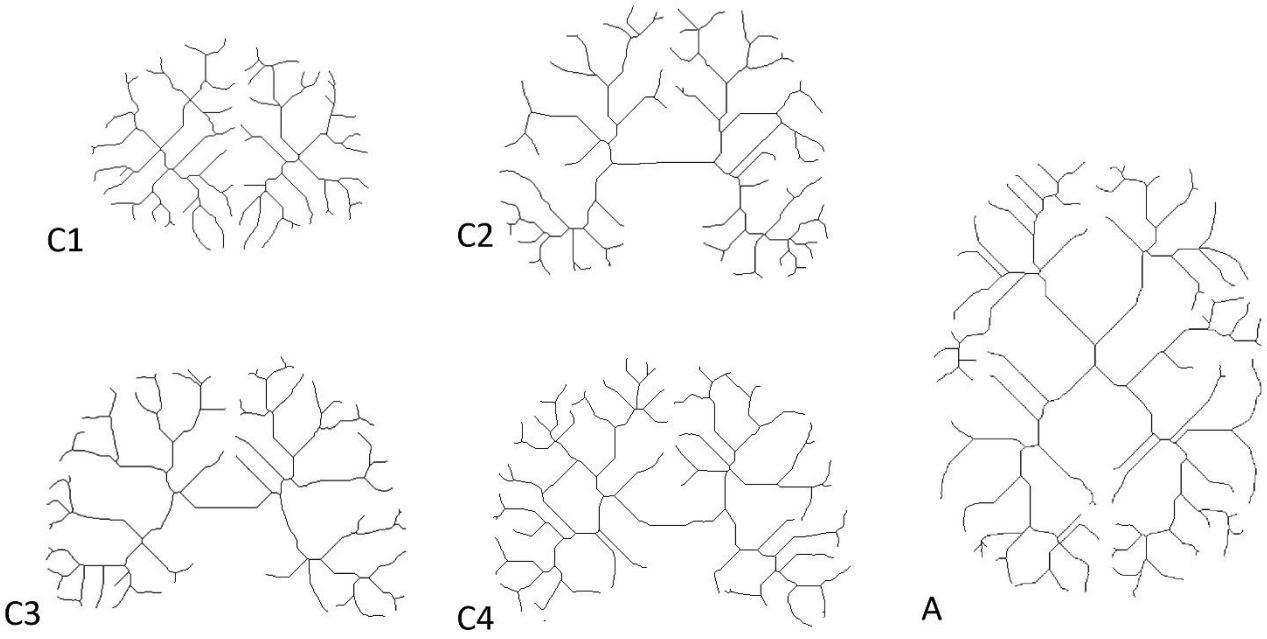


Рис. 4.51. Цифрові скелети півкуль великого мозку, що відповідають різним томографічним зрізам: 1-4 корональним (C1-C4) та аксіальному (A)

Таблиця 4.21.

Кореляційні взаємозв'язки значень фрактальної розмірності FD(Skel)-bc зі значеннями нефрактальних параметрів, що походять із Евклідової геометрії

Параметр	Зріз				
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
A1	-0,291*	-0,014	-0,214*	-0,232*	0,151
A2	-0,171	0,082	-0,165	-0,109	0,014
A2/A1	0,213*	0,143	0,091	0,207*	-0,307*
P1	-0,242*	-0,107	-0,187	-0,265*	0,145
P2	-0,052	0,335*	0,095	0,088	0,302*
P2/P1	0,082	0,433*	0,230*	0,253*	0,313*
P1/A1	0,297*	-0,066	0,202*	0,146	0,138
P2/A2	0,129	0,251*	0,217*	0,167	0,384*
SF1	-0,174	0,159	-0,005	0,159	0,006
SF2	-0,036	-0,316*	-0,183	-0,147	-0,382*

* – $p < 0,05$

Як видно із даних Табл. 4.21, значення фрактальної розмірності FD(Skel)-bc мали слабкі негативні кореляційні зв’язки із площею: чим більшу площу мав переріз, тим меншими були значення FD(Skel)-bc. Проте кореляції значень фрактальної розмірності з площею були здебільшого слабкими і часто – не значущими, що потребує подальшого аналізу виявленої закономірності.

Також звертають на себе увагу кореляції значень FD(Skel)-bc зі значеннями периметру P2 та індексом гірифікації P2/P1: при збільшенні кількості звивин та складності їх конфігурації зростатимуть значення фрактальної розмірності FD(Skel)-bc, що вказує на спільну залежність цих параметрів від особливостей структурної складності півкуль великого мозку.

Також зростання значень фрактальної розмірності спостерігається при збільшенні відношення периметру до площі: чим більшим буде ступінь гірифікації, тим складнішою буде конфігурація і протяжність контуру, що призведе до зростання відношення периметру до площі і зменшення фактору форми.

Оскільки для визначення фрактальної розмірності FD(Skel)-bc проводився фрактальний аналіз *цифрових скелетів*, особливості структурної організації цифрових скелетів мають визначальний вплив на значення фрактальної розмірності. Щоб з’ясувати закономірності мінливості цифрових скелетів півкуль великого мозку і значень фрактальної розмірності FD(Skel)-bc, проведемо *кількісний аналіз цифрових скелетів* півкуль великого мозку та визначимо закономірності мінливості цих параметрів.

Описові статистичні параметри кількісних параметрів цифрових скелетів півкуль великого мозку наведені у Табл. 4.22.

Таблиця 4.22.

Описові статистичні параметри кількісних параметрів цифрових скелетів півкуль великого мозку

Параметр	Зріз	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
Branches	C1	95,30	1,58	15,77	16,55	61	84	96	104	146
	C2	125,08	2,73	27,26	21,79	69	101	123	141	202
	C3	120,57*	2,53	25,25	20,94	70	104	116	133	224
	C4	116,47*	2,21	22,10	18,98	77	99	115	130	208
	C1-C4	114,36*	1,76	17,61	15,40	82	100	112	128	174
	A	150,18*	4,53	44,11	29,37	86	123	139	163	317
Junctions	C1	48,62	0,91	9,13	18,77	30	42	48	54	76
	C2	63,94*	1,54	15,44	24,15	34	50	62	73	108
	C3	62,01*	1,47	14,70	23,70	34	52	59	71	124
	C4	59,80*	1,26	12,56	21,00	37	49	60	67	109
	C1-C4	58,59*	1,02	10,16	17,34	41	51	57	66	96
	A	77,13*	2,47	24,05	31,19	43	63	71	83	168
End-point voxels	C1	41,85*	0,54	5,43	12,97	29	38	41	45	58
	C2	54,73	0,85	8,51	15,54	36	49	55	59	80
	C3	52,35	0,71	7,07	13,50	36	48	52	56	72
	C4	50,48*	0,71	7,10	14,06	38	45	50	55	79
	C1-C4	49,85	0,50	4,98	9,99	39	46	50	53	63
	A	65,61*	1,52	14,86	22,65	42	56	61	72	114
Junction voxels	C1	156,35	3,30	33,03	21,13	94	133	157	178	260
	C2	199,27*	5,47	54,67	27,43	100	155	193	227	364
	C3	193,46*	5,12	51,23	26,48	102	158	179	221	396
	C4	186,03*	4,26	42,61	22,91	116	153	177	213	344
	C1-C4	183,78*	3,41	34,13	18,57	123	160	178	205	302
	A	234,47*	8,56	83,42	35,58	127	187	208	253	578
Slab voxels	C1	1755,0	20,1	200,8	11,4	1337	1598	1752	1902	2214
	C2	2655,4	32,4	324,3	12,2	1998	2413	2707	2865	3359
	C3	2679,6	27,6	275,8	10,3	2116	2487	2645	2853	3418
	C4	2651,1	25,6	255,5	9,6	2185	2437	2660	2819	3235
	C1-C4	2435,3	21,9	218,7	9,0	2008	2262	2451	2587	2902
	A	4208,7*	61,7	601,5	14,3	3090	3845	4100	4464	6398
Triple points	C1	45,51	0,80	8,03	17,64	30	40	45	51	65
	C2	60,29*	1,36	13,57	22,52	34	49	59	69	95
	C3	58,98*	1,34	13,37	22,66	32	50	57	67	115
	C4	56,56*	1,16	11,62	20,54	35	47	56	63	99
	C1-C4	55,34*	0,91	9,09	16,42	41	49	54	62	88
	A	73,41*	2,23	21,73	29,59	42	60	68	79	153

Таблиця 4.22 (продовження).

Параметр	Зріз	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
Quadruple points	C1	2,30*	0,17	1,73	75,05	0	1	2	3	8
	C2	3,06*	0,25	2,51	82,15	0	1	3	4	15
	C3	2,44*	0,18	1,79	73,30	0	1	2	3	9
	C4	2,46*	0,17	1,73	70,39	0	1	2	3	10
	C1-C4	2,57*	0,11	1,14	44,39	0	2	2	3	8
	A	3,14*	0,32	3,11	99,15	0	1	2	4	18
Average branch length	C1	25,03*	0,29	2,85	11,40	20	23	25	26	39
	C2	28,12	0,28	2,81	9,98	22	26	28	30	36
	C3	29,26	0,31	3,12	10,68	20	27	29	31	38
	C4	30,09	0,31	3,14	10,43	21	28	30	32	38
	C1-C4	28,12	0,19	1,91	6,80	23	27	28	30	33
	A	37,49	0,51	5,00	13,33	25	34	38	41	48
Maximum branch length	C1	81,77*	1,52	15,17	18,55	53	70	80	91	119
	C2	101,71*	1,65	16,52	16,24	72	89	101	111	152
	C3	112,33	1,84	18,39	16,37	62	99	113	124	172
	C4	121,00	1,86	18,59	15,36	80	108	121	135	156
	C1-C4	104,20	0,88	8,85	8,49	85	97	103	110	126
	A	152,65*	2,80	27,25	17,85	97	134	150	167	248

* – розподіл значень значуще відрізняється від нормального розподілу, $p < 0,05$.

Розподіл значень більшості кількісних параметрів цифрових скелетів значуще відрізнявся від нормального (Табл. 4.22).

При порівнянні значень досліджених параметрів, визначених на різних зрізах, з'ясувалось, що більшість параметрів різних зрізів статистично значуще відрізнялись між собою ($p < 0,001$), крім параметру *Quadruple points*, що не відрізнявся значуще на різних томографічних зрізах ($p = 0,19$). При попарному порівнянні значень різних зрізів за допомогою пост-хок тексту, з'ясувалось, що у більшості випадків не відрізнялись між собою значення 2-го, 3-го і 4-го корональних зрізів, при цьому значення 1-го коронального та аксіального зрізів відрізнялись як між собою, так і від решти корональних зрізів (параметри *Branches, Junctions, Junction voxels, Slab voxels, Triple points*); не було значущої різниці між парами зрізів C2-C3 та C3-C4 для параметрів *End-point voxels* та *Average branch length*, а для параметру *Maximum branch length* статистично значуще не відрізнялись лише зрізи C3-C4.

Значення досліджених параметрів цифрових скелетів були пов’язані між собою позитивними кореляційними зв’язками, при чому більшою була сила кореляційних зв’язків суміжних корональних зрізів: С1-С2, С2-С3, С3-С4 (Табл. 4.23).

Таблиця 4.23.

Кореляційні взаємозв’язки кількісних параметрів цифрових скелетів півкуль великого мозку, визначених на різних томографічних зрізах

Branches					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,48*	0,37*	0,34*	-0,06
C2	0,48*	-	0,53*	0,50*	0,21*
C3	0,37*	0,53*	-	0,46*	0,25*
C4	0,34*	0,50*	0,46*	-	0,12
A	-0,06	0,21*	0,25*	0,12	-

Junctions					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,48*	0,38*	0,37*	-0,02
C2	0,48*	-	0,54*	0,51*	0,25*
C3	0,38*	0,54*	-	0,46*	0,25*
C4	0,37*	0,51*	0,46*	-	0,09
A	-0,02	0,25*	0,25*	0,09	-

End-point voxels					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,48*	0,18	0,23*	0,03
C2	0,48*	-	0,30*	0,32*	0,08
C3	0,18	0,30*	-	0,35*	0,19
C4	0,23*	0,32*	0,35*	-	0,34*
A	0,03	0,08	0,19	0,34*	-

Junction voxels					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,42*	0,29*	0,24*	-0,06
C2	0,42*	-	0,48*	0,43*	0,23*
C3	0,29*	0,48*	-	0,45*	0,23*
C4	0,24*	0,43*	0,45*	-	0,11
A	-0,06	0,23*	0,23*	0,11	-

Slab voxels					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,61*	0,48*	0,53*	0,10
C2	0,61*	-	0,59*	0,57*	0,32*
C3	0,48*	0,59*	-	0,70*	0,42*
C4	0,53*	0,57*	0,70*	-	0,37*
A	0,10	0,32*	0,42*	0,37*	-

Triple points					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,49*	0,39*	0,38*	0,01
C2	0,49*	-	0,51*	0,49*	0,23*
C3	0,39*	0,51*	-	0,43*	0,26*
C4	0,38*	0,49*	0,43*	-	0,06
A	0,01	0,23*	0,26*	0,06	-

Quadruple points					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,04	0,03	-0,10	0,00
C2	0,04	-	0,18	0,15	-0,01
C3	0,03	0,18	-	0,08	0,06
C4	-0,10	0,15	0,08	-	0,07
A	0,00	-0,01	0,06	0,07	-

Average branch length					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,14	0,14	0,08	-0,01
C2	0,14	-	0,49*	0,36*	0,15
C3	0,14	0,49*	-	0,28*	0,21*
C4	0,08	0,36*	0,28*	-	-0,08
A	-0,01	0,15	0,21*	-0,08	-

Maximum branch length					
Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,16	0,02	-0,07	0,06
C2	0,16	-	-0,06	-0,11	-0,16
C3	0,02	-0,06	-	0,14	0,17
C4	-0,07	-0,11	0,14	-	0,10
A	0,06	-0,16	0,17	0,10	-

* – $p < 0,05$

При порівнянні значень кількісних параметрів цифрових скелетів півкуль великого мозку у чоловіків та жінок з’ясувалось, що, як правило, більшість значень були дещо вищими у чоловіків (Рис. 4.52 А, В).

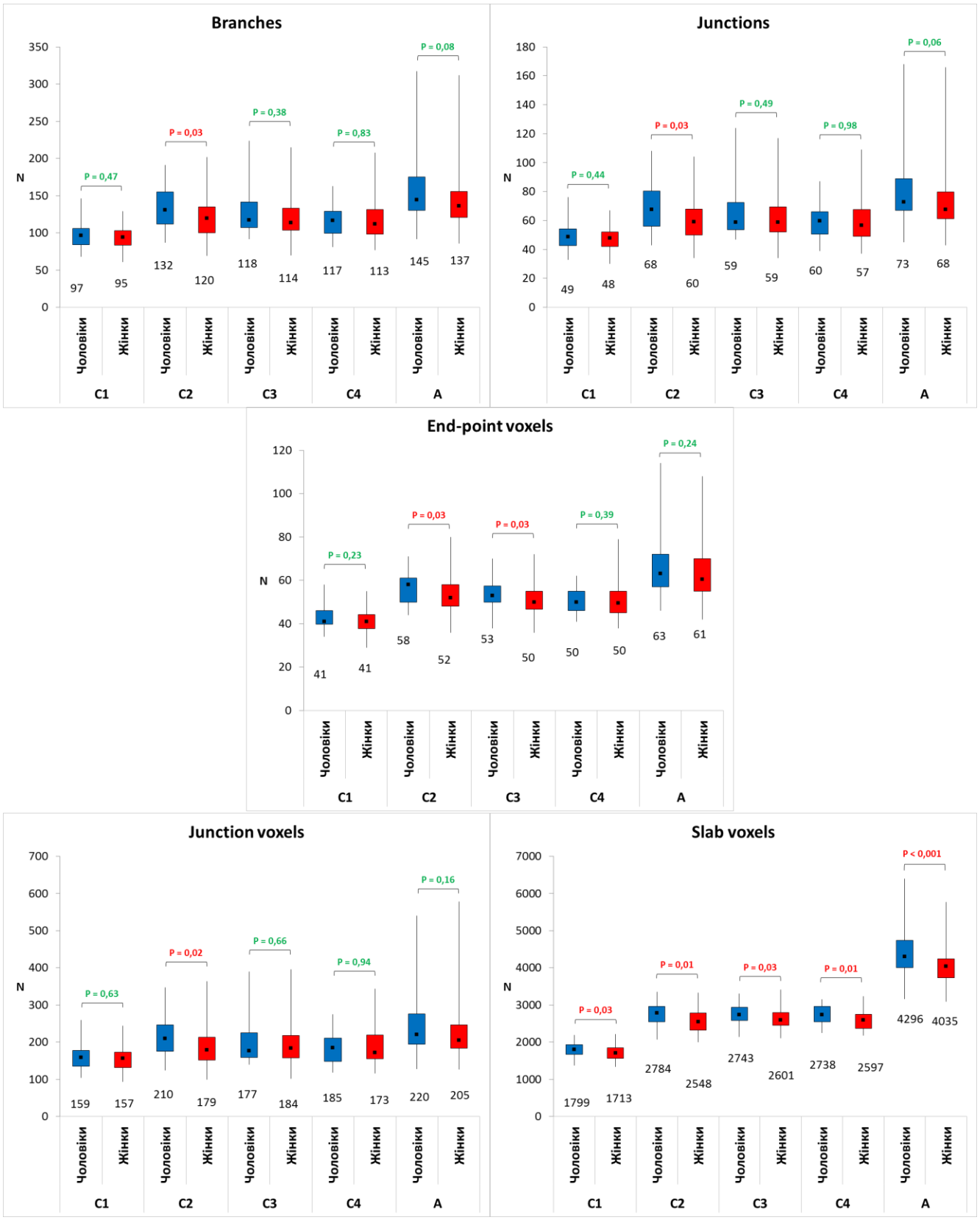


Рис. 4.52 А. Розподіл значень кількісних параметрів цифрових скелетів півкуль великого мозку у чоловіків та жінок; на графіку наведені значення медіани (Me)

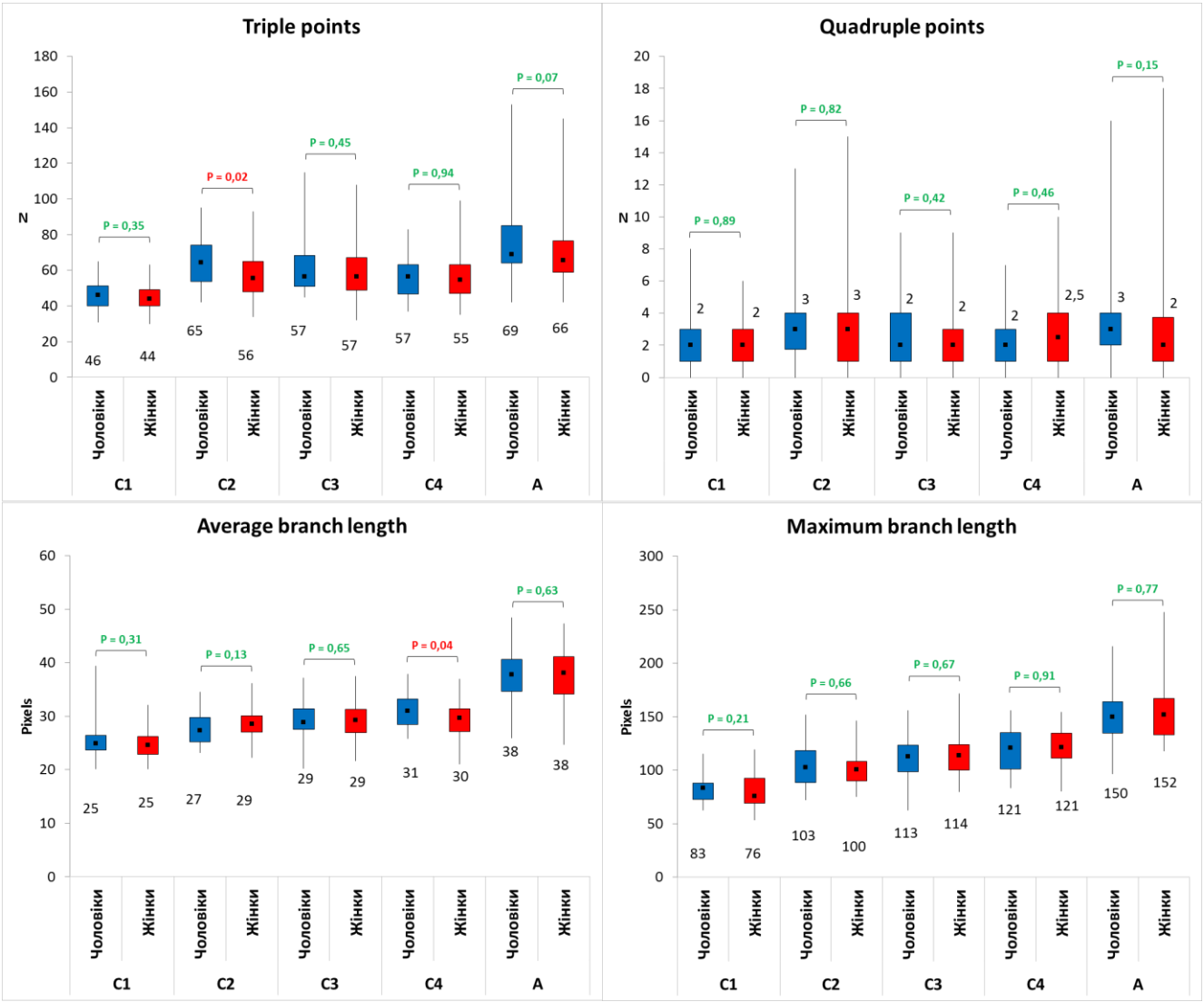


Рис. 4.52 В. Розподіл значень кількісних параметрів цифрових скелетів півкуль великого мозку у чоловіків та жінок; на графіку наведені значення медіани (Me)

При попарному порівнянні більшість параметрів на більшості зрізів значуще не відрізнялись. Так, кількість гілок та їх з'єднань (параметри *Branches* та *Junctions*) та кінцевих точок цифрового скелету (*End-point voxels*) та вокселів, що відповідають з'єднанням (*Junction voxels*) була дещо вищою у чоловіків, проте значущою різниця була лише для 2-го корональног зрізу (а для *End-point voxels* – і для 3-го). Однак кількість слабельних вокселів (*Slab voxels*), що формують гілки скелету, була значуще вищою у чоловіків на всіх зрізах. Це може бути обумовлено двома факторами: одночасне зростання кількості гілок та довжини гілок у чоловіків

(при зростанні абсолютних розмірів мозку) призведе до збільшення кількості вокселів, які відповідають гілкам.

Кількість *Triple points* та *Quadruple points*, що є підвидами з'єднань (*Junctions*), для більшості зрізів у чоловіків та жінок не відрізнялась. Дещо більшу середню та максимальну довжину гілок (*Average branch length*, *Maximum branch length*) у чоловіків можна пов'язати із більшими абсолютними розмірами, притаманними чоловічому мозку. Проте для підтвердження цього буде проведений кореляційний аналіз кількісних параметрів цифрового скелету *із параметрами, що походять із Евклідової геометрії*.

Як видно із даних Табл. 4.24, більшість кількісних параметрів позитивно корелювали із абсолютними розмірами: площами A1 та A2 і периметрами P1 і P2. При зростанні площі перерізу є тенденція до зростання кількості гілок та їх з'єднань одночасно зі зростанням довжини гілок, що у результаті призводить до зростання кількості слабельних вокселів, які формують гілки цифрового скелету. Ці закономірності можуть пояснити різницю значень досліджених параметрів у чоловіків та жінок: зростання абсолютних розмірів мозку у чоловіків призводить як до зростання ступеня галуження цифрового скелету (який має більше гілок та їх з'єднань), так і до подовження гілок.

Так само, як і у випадку фрактальної розмірності FD(Skel)-bc, значення периметру P2 та індекс гірифікації P2/P1 мали статистично значущі кореляційні зв'язки із параметрами цифрового скелету, серед яких найбільшу силу кореляції продемонструвала кількість кінцевих точок цифрового скелету (*End-point voxels*). При зростанні кількості звивин та складності їх форми зростатиме протяжність контуру поверхні півкуль в цілому та індекс гірифікації. При цьому зростатиме кількість гілок кінцевої ітерації та, відповідно, кількість кінцевих точок цифрового скелету. Тому ці параметри здебільшого характеризують *особливості конфігурації поверхні* півкуль великого мозку. Проте при ускладненні конфігурації поверхні зростатиме й структурна складність цифрового скелету в цілому.

Таблиця 4.24.

Кореляційні взаємозв'язки кількісних параметрів цифрових скелетів півкуль великого мозку із нефрактальними параметрами, що походять із Евклідової геометрії

Зріз С1											
	Параметр	A1	A2	A2/A1	P1	P2	P2/P1	P1/A1	P2/A2	SF1	SF2
1	Branches	0,16	0,28*	0,33*	0,18	0,26*	0,26*	-0,11	-0,06	0,01	-0,13
2	Junctions	0,12	0,25*	0,35*	0,15	0,19	0,19	-0,08	-0,10	0,00	-0,06
3	End-point voxels	0,26*	0,26*	0,05	0,32*	0,63*	0,63*	-0,18	0,31*	0,00	-0,58*
4	Junction voxels	0,15	0,29*	0,40*	0,15	0,15	0,14	-0,11	-0,16	0,03	-0,01
5	Slab voxels	0,64*	0,73*	0,40*	0,59*	0,58*	0,41*	-0,58*	-0,24*	0,26*	-0,18
6	Triple points	0,09	0,20*	0,29*	0,13	0,20*	0,21*	-0,04	-0,04	-0,04	-0,10
7	Quadruple points	0,15	0,22*	0,24*	0,16	0,12	0,08	-0,13	-0,07	0,05	-0,02
8	Average branch length	0,43*	0,35*	-0,06	0,31*	0,18	0,01	-0,45*	-0,22*	0,30*	0,05
9	Maximum branch length	0,39*	0,39*	0,19	0,32*	0,25*	0,13	-0,38*	-0,21*	0,22*	-0,03

Зріз С2										
	A1	A2	A2/A1	P1	P2	P2/P1	P1/A1	P2/A2	SF1	SF2
1	0,25*	0,30*	0,10	0,08	0,49*	0,52*	-0,30*	0,21*	0,17	-0,38*
2	0,24*	0,29*	0,11	0,07	0,46*	0,49*	-0,29*	0,19	0,16	-0,36*
3	0,30*	0,33*	0,06	0,18	0,67*	0,65*	-0,30*	0,33*	0,12	-0,54*
4	0,26*	0,31*	0,12	0,10	0,46*	0,47*	-0,31*	0,16	0,17	-0,34*
5	0,47*	0,53*	0,18	0,31*	0,57*	0,49*	-0,46*	0,09	0,09	-0,36*
6	0,25*	0,31*	0,13	0,09	0,46*	0,49*	-0,29*	0,18	0,14	-0,35*
7	0,03	0,03	-0,03	-0,05	0,31*	0,35*	-0,06	0,25*	0,15	-0,29*
8	0,01	0,00	0,02	0,16	-0,31*	-0,45*	0,08	-0,31*	-0,20*	0,34*
9	0,13	0,20*	0,16	0,17	-0,04	-0,14	-0,09	-0,19	-0,09	0,13

Зріз С3											
		A1	A2	A2/A1	P1	P2	P2/P1	P1/A1	P2/A2	SF1	SF2
1	Branches	0,03	0,05	0,04	0,01	0,23*	0,27*	-0,02	0,17	0,07	-0,22*
2	Junctions	0,02	0,05	0,08	-0,01	0,18	0,22*	-0,01	0,12	0,07	-0,17
3	End-point voxels	0,16	0,07	-0,20*	0,17	0,49*	0,48*	-0,08	0,39*	-0,02	-0,48*
4	Junction voxels	-0,01	0,02	0,07	-0,02	0,13	0,17	0,02	0,10	0,05	-0,13
5	Slab voxels	0,38*	0,41*	0,09	0,33*	0,41*	0,30*	-0,30*	0,04	0,03	-0,23*
6	Triple points	0,03	0,06	0,08	0,01	0,20*	0,23*	-0,01	0,13	0,06	-0,18
7	Quadruple points	-0,01	-0,05	-0,09	-0,01	0,08	0,07	0,02	0,11	-0,02	-0,11
8	Average branch length	0,30*	0,30*	0,02	0,26*	0,00	-0,14	-0,26*	-0,25*	-0,02	0,15
9	Maximum branch length	0,17	0,25*	0,25*	0,10	0,03	-0,01	-0,20*	-0,17	0,15	0,11

Зріз С4										
	A1	A2	A2/A1	P1	P2	P2/P1	P1/A1	P2/A2	SF1	SF2
1	0,07	0,17	0,21*	0,03	0,31*	0,30*	-0,10	0,07	0,09	-0,21*
2	0,04	0,16	0,25*	0,00	0,25*	0,25*	-0,08	0,03	0,11	-0,14
3	0,21*	0,20*	-0,05	0,21*	0,59*	0,55*	-0,17	0,32*	-0,05	-0,52*
4	0,00	0,12	0,24*	-0,02	0,19	0,18	-0,03	0,01	0,06	-0,10
5	0,45*	0,52*	0,17	0,41*	0,55*	0,36*	-0,41*	-0,02	0,03	-0,26*
6	0,05	0,16	0,23*	-0,01	0,26*	0,27*	-0,10	0,04	0,13	-0,16
7	-0,08	-0,03	0,11	-0,01	0,13	0,09	0,12	0,08	-0,12	-0,10
8	0,27*	0,17	-0,18	0,30*	-0,01	-0,16	-0,18	-0,12	-0,11	0,09
9	0,17	0,11	-0,11	0,13	0,04	0,00	-0,18	-0,05	0,08	0,00

Зрізи С1-С4											
		A1	A2	A2/A1	P1	P2	P2/P1	P1/A1	P2/A2	SF1	SF2
1	Branches	0,14	0,31*	0,31*	0,08	0,39*	0,41*	-0,15	0,06	0,18	-0,23*
2	Junctions	0,12	0,30*	0,34*	0,05	0,34*	0,36*	-0,14	0,01	0,20*	-0,17
3	End-point voxels	0,28*	0,34*	0,06	0,26*	0,62*	0,62*	-0,22*	0,27*	0,06	-0,50*
4	Junction voxels	0,10	0,29*	0,36*	0,04	0,29*	0,30*	-0,13	-0,02	0,18	-0,13
5	Slab voxels	0,49*	0,63*	0,29*	0,43*	0,58*	0,43*	-0,45*	-0,07	0,15	-0,26*
6	Triple points	0,12	0,31*	0,34*	0,06	0,35*	0,37*	-0,15	0,02	0,20*	-0,18
7	Quadruple points	-0,03	0,07	0,18	-0,03	0,18	0,19*	0,04	0,08	0,02	-0,14
8	Average branch length	0,30*	0,16	-0,21*	0,33*	-0,05	-0,25*	-0,26*	-0,22*	-0,08	0,14
9	Maximum branch length	0,30*	0,33*	0,20*	0,30*	0,16	0,01	-0,30*	-0,25*	0,02	0,05

Зріз А										
	A1	A2	A2/A1	P1	P2	P2/P1	P1/A1	P2/A2	SF1	SF2
1	0,34*	0,16	-0,52*	0,42*	0,48*	0,39*	0,11	0,46*	-0,20*	-0,50*
2	0,34*	0,17	-0,50*	0,42*	0,43*	0,34*	0,11	0,42*	-0,20*	-0,45*
3	0,31*	0,12	-0,57*	0,39*	0,64*	0,56*	0,10	0,60*	-0,21*	-0,65*
4	0,33*	0,16	-0,46*	0,41*	0,44*	0,34*	0,07	0,40*	-0,18	-0,44*
5	0,54*	0,40*	-0,46*	0,54*	0,47*	0,32*	-0,09	0,33*	-0,12	-0,40*
6	0,34*	0,16	-0,51*	0,42*	0,43*	0,33*	0,12	0,42*	-0,22*	-0,45*
7	0,19	0,07	-0,17	0,22*	0,12	0,11	0,12	0,16	-0,07	-0,17
8	-0,04	0,15	0,46*	-0,18	-0,36*	-0,36*	-0,30*	-0,49*	0,23*	0,47*
9	-0,01	-0,03	-0,03	-0,04	0,01	-0,07	-0,14	-0,11	0,05	0,07

* – $p < 0,05$

Також були визначені кореляції досліджених параметрів між собою (Табл. 4.25).

Таблиця 4.25.

Кореляційні взаємозв'язки кількісних параметрів цифрових скелетів півкуль великого мозку

Зріз С1

	Параметр	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Branches	-	0,99*	0,58*	0,94*	0,72*	0,96*	0,50	-0,59*	-0,03
2	Junctions	0,99*	-	0,47*	0,94*	0,70*	0,97*	0,46	-0,60*	-0,04
3	End-point voxels	0,58*	0,47*	-	0,43*	0,53*	0,48*	0,33	-0,36*	-0,06
4	Junction voxels	0,94*	0,94*	0,43*	-	0,69*	0,87*	0,60	-0,54*	-0,05
5	Slab voxels	0,72*	0,70*	0,53*	0,69*	-	0,65*	0,45	0,02	0,27*
6	Triple points	0,96*	0,97*	0,48*	0,87*	0,65*	-	0,30	-0,62*	-0,04
7	Quadruple points	0,50*	0,46*	0,33*	0,60*	0,45*	0,30*	-	-0,19	-0,03
8	Average branch length	-0,59*	-0,60*	-0,36*	-0,54*	0,02	-0,62*	-0,19	-	0,43*
9	Maximum branch length	-0,03	-0,04	-0,06	-0,05	0,27*	-0,04	-0,03	0,43*	-

Зріз С2

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	-	0,99*	0,81*	0,98*	0,91*	0,98*	0,60*	-0,88*	-0,19
2	0,99*	-	0,76*	0,97*	0,91*	0,99*	0,57*	-0,88*	-0,18
3	0,81*	0,76*	-	0,76*	0,74*	0,76*	0,47*	-0,71*	-0,23*
4	0,98*	0,97*	0,76*	-	0,91*	0,95*	0,63*	-0,84*	-0,19
5	0,91*	0,91*	0,74*	0,91*	-	0,90*	0,53*	-0,63*	-0,10
6	0,98*	0,99*	0,76*	0,95*	0,90*	-	0,48*	-0,86*	-0,20*
7	0,60*	0,57*	0,47*	0,63*	0,53*	0,48*	-	-0,55*	-0,03
8	-0,88*	-0,88*	-0,71*	-0,84*	-0,63*	-0,86*	-0,55*	-	0,27*
9	-0,19	-0,18	-0,23*	-0,19	-0,10	-0,20*	-0,03	0,27*	-

Зріз С3

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Branches	-	0,99*	0,74*	0,96*	0,84*	0,98*	0,46*	-0,86*	-0,08
2	Junctions	0,99*	-	0,68*	0,97*	0,83*	0,99*	0,44*	-0,86*	-0,07
3	End-point voxels	0,74*	0,68*	-	0,62*	0,65*	0,69*	0,30*	-0,63*	-0,05
4	Junction voxels	0,96*	0,97*	0,62*	-	0,79*	0,95*	0,47*	-0,85*	-0,07
5	Slab voxels	0,84*	0,83*	0,65*	0,79*	-	0,82*	0,41*	-0,49*	0,03
6	Triple points	0,98*	0,99*	0,69*	0,95*	0,82*	-	0,33*	-0,85*	-0,06
7	Quadruple points	0,46*	0,44*	0,30*	0,47*	0,41*	0,33*	-	-0,38*	-0,23*
8	Average branch length	-0,86*	-0,86*	-0,63*	-0,85*	-0,49*	-0,85*	-0,38*	-	0,18
9	Maximum branch length	-0,08	-0,07	-0,05	-0,07	0,03	-0,06	-0,23*	0,18	-

Зріз С4

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	-	0,99*	0,76*	0,95*	0,81*	0,98*	0,37*	-0,84*	-0,23*
2	0,99*	-	0,70*	0,96*	0,79*	0,98*	0,34*	-0,85*	-0,24*
3	0,76*	0,70*	-	0,62*	0,74*	0,71*	0,30*	-0,56*	-0,13
4	0,95*	0,96*	0,62*	-	0,70*	0,92*	0,41*	-0,86*	-0,27*
5	0,81*	0,79*	0,74*	0,70*	-	0,78*	0,32*	-0,39*	-0,07
6	0,98*	0,98*	0,71*	0,92*	0,78*	-	0,21*	-0,84*	-0,25*
7	0,37*	0,34*	0,30*	0,41*	0,32*	0,21*	-	-0,27*	-0,03
8	-0,84*	-0,85*	-0,56*	-0,86*	-0,39*	-0,84*	-0,27*	-	0,29*
9	-0,23*	-0,24*	-0,13	-0,27*	-0,07	-0,25*	-0,03	0,29*	-

Зрізи С1-С4

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Branches	-	0,99*	0,81*	0,97*	0,88*	0,99*	0,66*	-0,81*	-0,07
2	Junctions	0,99*	-	0,76*	0,98*	0,86*	0,99*	0,65*	-0,82*	-0,05
3	End-point voxels	0,81*	0,76*	-	0,71*	0,78*	0,76*	0,53*	-0,60*	-0,03
4	Junction voxels	0,97*	0,98*	0,71*	-	0,84*	0,97*	0,69*	-0,80*	-0,03
5	Slab voxels	0,88*	0,86*	0,78*	0,84*	-	0,87*	0,54*	-0,47*	0,08
6	Triple points	0,99*	0,99*	0,76*	0,97*	0,87*	-	0,59*	-0,81*	-0,08
7	Quadruple points	0,66*	0,65*	0,53*	0,69*	0,54*	0,59*	-	-0,58*	0,05
8	Average branch length	-0,81*	-0,82*	-0,60*	-0,80*	-0,47*	-0,81*	-0,58*	-	0,22*
9	Maximum branch length	-0,07	-0,05	-0,03	-0,03	0,08	-0,08	0,05	0,22*	-

Зріз А

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	-	0,99*	0,91*	0,97*	0,82*	0,98*	0,53*	-0,85*	-0,08
2	0,99*	-	0,87*	0,98*	0,82*	0,99*	0,50*	-0,84*	-0,06
3	0,91*	0,87*	-	0,84*	0,73*	0,86*	0,50*	-0,80*	-0,12
4	0,97*	0,98*	0,84*	-	0,78*	0,95*	0,55*	-0,84*	-0,08
5	0,82*	0,82*	0,73*	0,78*	-	0,81*	0,41*	-0,45*	0,12
6	0,98*	0,99*	0,86*	0,95*	0,81*	-	0,42*	-0,84*	-0,07
7	0,53*	0,50*	0,50*	0,55*	0,41*	0,42*	-	-0,52*	-0,11
8	-0,85*	-0,84*	-0,80*	-0,84*	-0,45*	-0,84*	-0,52*	-	0,24*
9	-0,08	-0,06	-0,12	-0,08	0,12	-0,07	-0,11	0,24*	-

* – $p < 0,05$

Кількісні параметри цифрових скелетів півкуль великого мозку мали характер кореляційних взаємозв'язків, подібний до того, що спостерігався при дослідженні цифрових скелетів мозочка: чітко визначались дві групи параметрів, що мали позитивні кореляційні взаємозв'язки між собою, та негативні зв'язки із параметрами іншої групи. Так само, як і у випадку дослідження мозочка, параметри першої групи, що зростають при зростанні ступеня розгалуження цифрового скелету, включали параметри *Branches, Junctions, End-point voxels, Junction voxels, Slab voxels, Triple points, Quadruple points.* При зростанні ступеня галуження цифрового скелету спостерігалось зменшення середньої та максимальної довжини гілок (*Average branch length, Maximum branch length*), що складали другу групу параметрів.

Фрактальна розмірність FD(Skel)-bc, так само як і відповідна фрактальна розмірність мозочка FDskel-bc, мала позитивні і статистично значущі кореляційні взаємозв'язки із параметрами першої групи та негативні зв'язки із параметрами другої групи (Табл. 4.26).

Таблиця 4.26.

Кореляційні взаємозв'язки фрактальної розмірності FD(Skel)-bc із кількісними параметрами цифрових скелетів півкуль великого мозку

Параметр	Зріз				
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
Branches	0,650*	0,846*	0,850*	0,795*	0,799*
Junctions	0,663*	0,849*	0,851*	0,810*	0,801*
End-point voxels	0,230*	0,627*	0,555*	0,464*	0,673*
Junction voxels	0,647*	0,844*	0,830*	0,775*	0,796*
Slab voxels	0,326*	0,785*	0,697*	0,637*	0,615*
Triple points	0,620*	0,824*	0,832*	0,789*	0,784*
Quadruple points	0,403*	0,575*	0,442*	0,346*	0,452*
Average branch length	-0,523*	-0,723*	-0,763*	-0,663*	-0,713*
Maximum branch length	-0,105	-0,240*	-0,070	-0,144	-0,029

* – $p < 0,05$

Отже, у півкулях великого мозку спостерігались закономірності мінливості параметрів цифрового скелету та значень фрактальної розмірності, подібні до тих, що були виявлені при дослідженні мозочка. При зростанні структурної складності спостерігається збільшення кількості кінцевих точок, кількості гілок та їх з'єднань при одночасному зменшенні довжини гілок. Зростання ступеня галуження цифрового скелету призводить до підвищення заповнення ним простору і до зростання значень фрактальної розмірності.

Проте фрактальна розмірність цифрових скелетів півкуль великого мозку FD(Skel)-bc мала одну суттєву відмінність від фрактальних розмірностей мозочка, розглянутих раніше: *фрактальна розмірність півкуль великого мозку при зростанні площі перерізу зменшувалась*, тоді як фрактальні розмірності цифрових скелетів та «дерева життя» мозочка зростали. При цьому при зростанні площі перерізу кількість гілок цифрових скелетів зростала і у мозочку, і у півкулях великого мозку. Логічною була б наступна послідовність: зростання площі – зростання ступеня галуження цифрового скелету і зростання кількості гілок – зростання фрактальної розмірності. Така послідовність дійсно характерна для мозочка. У цьому випадку показником-«посередником» між площею перерізу і фрактальною розмірністю можна вважати кількість гілок. Тому спробуємо розрахувати коефіцієнти кореляції значень фрактальної розмірності FD(Skel)-bc зі значеннями площі A1, нормалізовані за кількістю гілок (Табл. 4.27).

Таблиця 4.27.

Кореляційні взаємозв'язки фрактальної розмірності FD(Skel)-bc із площею A1

	Зріз				
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
Rs	-0,291*	-0,014	-0,214*	-0,232*	0,151
Rsn[#]	-0,521*	-0,433*	-0,462*	-0,479*	-0,211*

* – $p < 0,05$; [#] – коефіцієнт кореляції Спірмена, нормалізований за кількістю гілок цифрового скелету

Як видно із даних Табл. 4.27, після виключення впливу кількості гілок на кореляцію фрактальної розмірності із площею перерізу, кореляційні взаємозв'язки стали сильнішими і значущими для всіх досліджених зрізів. Отже, *при рівній кількості гілок при зростанні площі перерізу значення фрактальної розмірності цифрового скелету зменшуються*.

Для того, щоб додатково підтвердити цей факт, проведемо аналіз структурної моделі півкуль великого мозку: дослідимо вихідне зображення та зображення зі збільшеним та зменшеним масштабами (120% та 80% від вихідної моделі відповідно), Рис. 4.53.

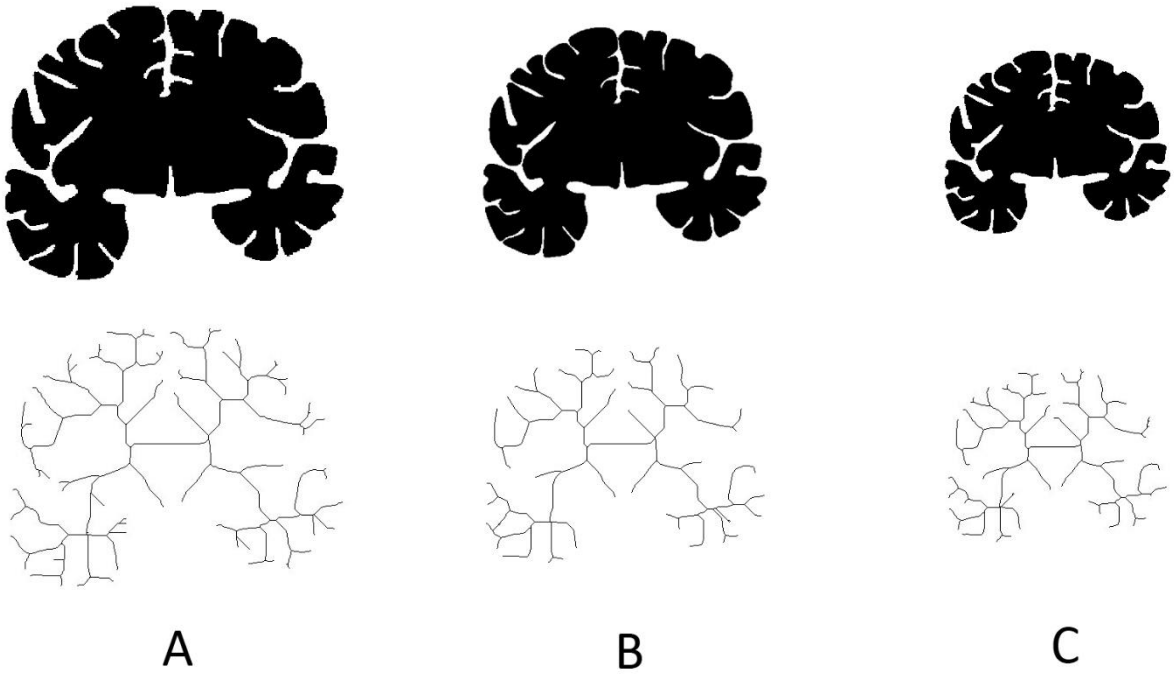


Рис. 4.53. Структурна модель півкуль великого мозку (бінарна маска, що відповідає тканині півкуль великого мозку в цілому та цифровий скелет): A – збільшений розмір (120% від вихідного зображення), B – вихідне зображення (100%), C – зменшений розмір (80% від вихідного зображення).

Як можна помітити на Рис. 4.53, при зростанні площі перерізу кількість гілок збільшувалась (переважно за рахунок гілок кінцевої ітерації, що відповідають кінцевим звивинам, Рис. 4.53, A) і навпаки, при зменшенні площі перерізу у

цифровому скелеті зникали найменші гілки (Рис. 4.53, С). Проте основні гілки цифрового скелету залишались незмінними в обох випадках.

Значення фрактальної розмірності FD(Skel)-bc були наступними: у вихідної моделі із незмінними параметрами – 1,174 (Рис. 4.53, В), при збільшенні розмірів – 1,155 (Рис. 4.53, А), при зменшенні розмірів – 1,233 (Рис. 4.53, С). Отже, не зважаючи на деяке збільшення кількості гілок при зростанні площі перерізу, фрактальна розмірність при цьому зменшувалась і навпаки, що підтверджує попередні дані. Якщо порівняти цифрові скелети на Рис. 4.52, можна помітити різну «густоту» гілок: при зменшенні розмірів перерізу гілки цифрового скелету розташовуються «густіше» і мають більший ступінь заповнення простору. Цей факт обумовлює зростання значень фрактальної розмірності 1-го коронального зрізу та зменшення цих значень аксіального зрізу (у порівнянні з 2-м, 3-м і 4-м корональними зрізами, Рис. 4.51).

Цю особливість можна пояснити таким чином. При зростанні площі перерізу зростав *доступний простір* – простір, що може бути заповнений цифровим скелетом. Маючи однакову кількість гілок, однаковий ступінь галуження, фрактальне дерево може по-різному заповнювати простір, якщо обсяг цього простору відрізняється: *якщо фрактальне дерево матиме більше доступного простору*, «густота» гілок і *ступінь заповнення ним простору зменшиться*.

Отже, можна сформулювати ще одну важливу закономірність мінливості значень фрактальної розмірності цифрових скелетів півкуль великого мозку*: за інших рівних умов, при зростанні площі перерізу, фрактальна розмірність цифрового скелету і ступінь заповнення ним простору зменшуватиметься; на значення фрактальної розмірності впливають не тільки властивості власне самого фрактального дерева, але й простору, у якому воно знаходиться* (Рис. 4.54).

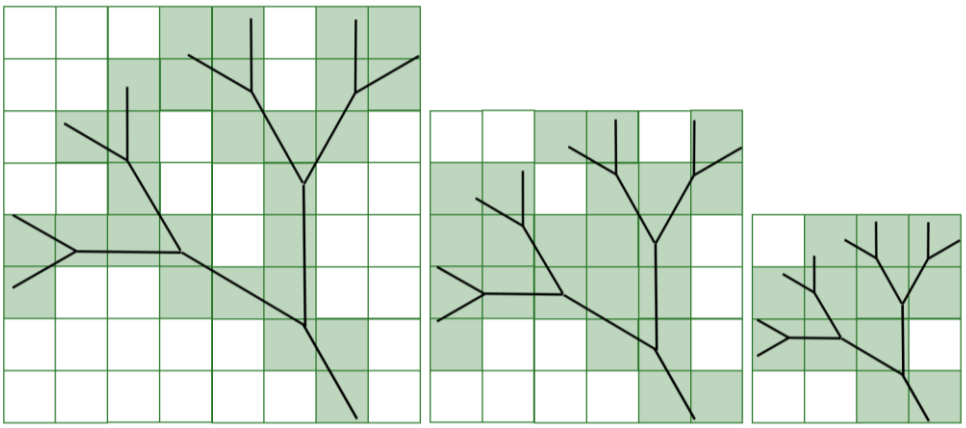


Рис. 4.54. Ступінь заповнення простору фрактальними деревами із однаковою кількістю гілок, але різними розмірами: при зменшенні доступного простору, гілки фрактального дерева розташовуються «густіше» і щільніше заповнюють доступний простір (при однаковому розмірі *box size* відсоток заповненого доступного простору буде більшим у фрактального дерева із меншими загальними розмірами і меншим доступним простором)

Ще одним важливим фактором, що може впливати на значення фрактальної розмірності і структуру цифрового скелету, є вік. Виявилось, що значення фрактальної розмірності FD(Skel)-bc мали негативні кореляційні зв'язки з віком. (Табл. 4.28). Рівняння лінійної регресії, що характеризують вікову динаміку фрактальної розмірності FD(Skel)-bc у чоловіків та жінок, статистично значуще не відрізнялись (Додаток А, Рис. А12). Враховуючи це і відсутність статистично значущих відмінностей значень фрактальної розмірності FD(Skel)-bc у чоловіків та жінок, були розраховані загальні 95% довірчі інтервали значень (Додаток А, Рис. А13).

Таблиця 4.28.

Кореляційні взаємозв'язки фрактальної розмірності FD(Skel)-bc із віком

Статева група	Зріз					
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**C1-C4**	**A**
Вся вибірка	-0,206*	-0,427*	-0,256*	-0,374*	-0,435*	0,147
Чоловіки	-0,125	-0,421*	-0,086	-0,279*	-0,350*	0,243*
Жінки	-0,290*	-0,426*	-0,354*	-0,459*	-0,505*	0,077

* – $p < 0,05$

Більшість значень кількісних параметрів цифрових скелетів так само, як і значення фрактальної розмірності FD(Skel)-bc, зменшувались з віком (Табл. 4.29).

Таблиця 4.29.

Кореляційні взаємозв'язки кількісних параметрів цифрових скелетів півкуль великого мозку із віком

Параметр	Зріз					
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**C1-C4**	**A**
Branches	-0,506*	-0,352*	-0,277*	-0,406*	-0,483*	0,210*
Junctions	-0,499*	-0,354*	-0,296*	-0,430*	-0,499*	0,197
End-point voxels	-0,291*	-0,277*	-0,055	-0,147	-0,277*	0,198
Junction voxels	-0,461*	-0,375*	-0,270*	-0,423*	-0,492*	0,193
Slab voxels	-0,498*	-0,407*	-0,341*	-0,351*	-0,460*	0,035
Triple points	-0,487*	-0,347*	-0,283*	-0,428*	-0,503*	0,218*
Quadruple points	-0,211*	-0,237*	-0,037	-0,051	-0,207*	0,056
Average branch length	0,128	0,215*	0,144	0,323*	0,319*	-0,330*
Maximum branch length	-0,107	-0,172	-0,209*	0,075	-0,151	-0,050

* – $p < 0,05$

Вікове зменшення ступеня галуження цифрових скелетів і фрактальної розмірності FD(Skel)-bc можна пояснити наступними факторами. По-перше, *при старінні мозку спостерігається згладжування його поверхні*. Враховуючи те, що кількість звивин залишається незмінною, зменшується кількість кінцевих гілок усередині звивин. Ті звивини, що мали складнішу конфігурацію (і цифровий скелет мав декілька вершин, що відповідають цій звивині), при старінні згладжувались (і цифровий скелет мав одну вершину, що відповідає цій звивині). Спрощення конфігурації поверхні (що є визначальною у формуванні скелету) призводить до спрощення конфігурації усього скелету, а у результаті і до зменшення значень FD(Skel)-bc. По-друге, при старінні спостерігається зменшення площі перерізу головного мозку, що може призводити до спрощення конфігурації скелету за рахунок кінцевих гілок (Рис. 4.53, С). Зменшення кількості гілок, що може

спостерігатись при цьому, веде до зменшення значень інших параметрів, у тому числі й фрактальної розмірності FD(Skel)-bc.

Для того, щоб перевірити чутливість фрактальної розмірності FD(Skel)-bc до змін структурної складності та старіння, додатково був проведений фрактальний аналіз та кількісний аналіз структурних моделей (Рис. 4.55).

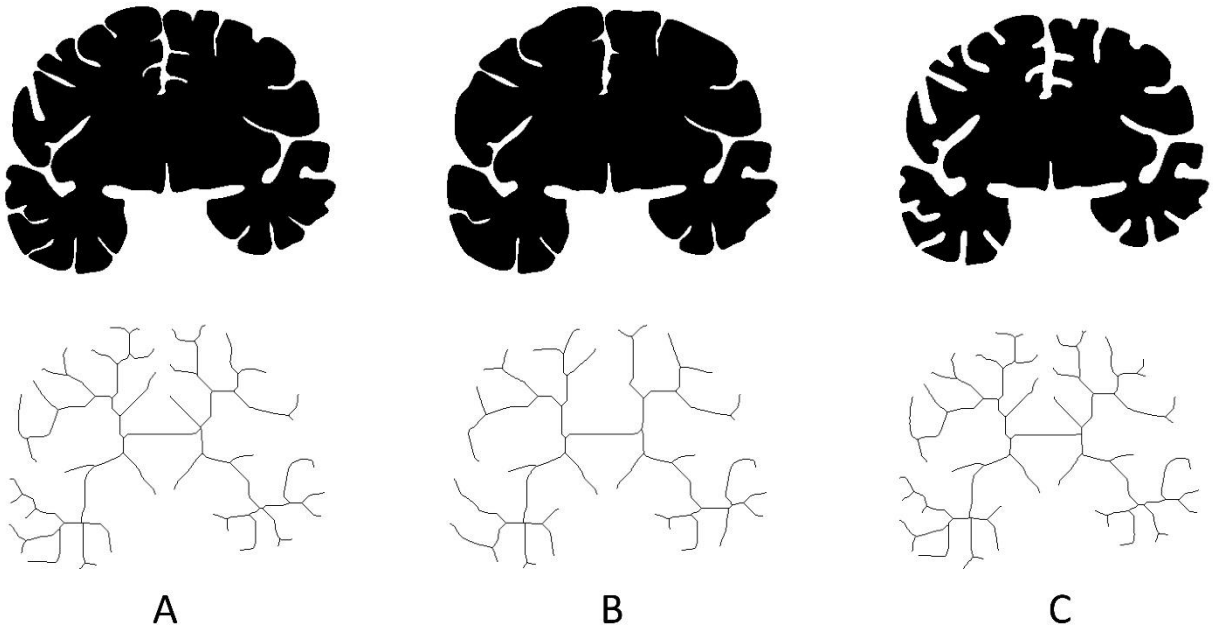


Рис. 4.55. Структурні моделі півкуль великого мозку (бінарна маска, що відповідає тканині півкуль великого мозку в цілому та цифровий скелет): A – модель 1, вихідне зображення, B – модель 2, зменшена структурна складність, C – модель 3, імітація вікових змін

Так, значення фрактальної розмірності FD(Skel)-bc вихідного зображення (Рис. 4.55, A) склали 1,176. Зменшення структурної складності (зменшення кількості звивин, Рис. 4.55, B) призвело до зменшення фрактальної розмірності FD(Skel)-bc до 1,133. Проте імітація вікових змін (Рис. 4.55, C) не мала значущого впливу на значення фрактальної розмірності, що дорівнювали 1,173.

Також були визначені кількісні параметри цифрових скелетів (Табл. 4.30). Зменшення кількості звивин привело до зменшення кількості гілок, їх з’єднань, кількості кінцевих точок та до зростання середньої довжини гілок. При імітації

вікових змін (розширенні борозен і стоншенні кори за інших рівних умов) кількість гілок, з’єднань та кінцевих точок залишилась незмінною, проте спостерігалось деяке вкорочення гілок цифрового скелету.

Таблиця 4.30.

Значення кількісних параметрів скелетонованих зображень структурних моделей півкуль великого мозку

Параметр	Модель 1 (вихідне зображення)	Модель 2 (зменшення кількості звивин)	Модель 3 (імітація вікових змін)
Branches	80	58	80
Junctions	39	28	39
End-point voxels	40	31	40
Junction voxels	121	83	115
Slab voxels	2154	1870	2064
Triple points	36	27	38
Quadruple points	2	1	1
Average branch length (pixels)	34,20	39,21	31,94
Maximum branch length (pixels)	96,14	91,73	85,07

Отже, фрактальна розмірність FD(Skel)-bc та кількісні параметри цифрових скелетів півкуль великого мозку насамперед відображують *особливості структурної складності головного мозку*. Проте ці параметри також є залежними і від *вікових змін* головного мозку: зменшення його просторової складності призводить до формування більш простих цифрових скелетів, і, як результат, до зменшення значень фрактальної розмірності та кількісних параметрів цифрових скелетів.

Висновки Розділу 4

1. У основі анатомії мозочка та півкуль великого мозку лежить деревоподібний принцип структурної організації. У мозочка цей деревоподібний принцип є явним, що проявляється у галуженні його «дерева життя», тоді як не явний деревоподібний принцип структурної організації півкуль великого мозку

може бути виявленим за допомогою процедури скелетонування, а цифровий скелет можна вважати «віртуальним каркасом» півкуль великого мозку.

2. Дослідження «дерева життя» мозочка та цифрових скелетів мозочка і півкуль великого мозку підтвердило наявність фрактальних властивостей та монофрактальну організацію цих структур. Дослідження деревоподібного принципу організації дозволило визначити чотири ітерації галуження «дерева життя» мозочка та п’ять ітерацій галуження цифрового скелету півкуль великого мозку.

3. Для деревоподібних структур можуть бути визначені дві фрактальні розмірності: розмірність Гаусдорфа, що «строго» відображає структурну складність фрактального дерева, та розмірність Мінковського, що характеризує ступінь заповнення простору фрактальною структурою і залежить від ряду інших факторів. Розмірність Гаусдорфа зростає при зростанні кількості гілок (а, отже, і при зростанні ступеня галуження фрактального дерева). Розмірність Мінковського фрактальних дерев зростає при збільшенні наступних параметрів: кількість гілок, кількість ітерацій галуження, рівномірність розподілу та «густота» гілок, товщина гілок та складність їх конфігурації («звивистість» гілок).

4. Розмірності Гаусдорфа і Мінковського як штучних, так і природних фракталів, як правило, не співпадають, оскільки характеризують різні аспекти структурної організації фрактальних дерев. Обидві фрактальні розмірності «дерева життя» мозочка та розмірність Мінковського цифрового скелету мозочка зростали при збільшенні абсолютних розмірів мозочка, що свідчить про зростання кількості структурних елементів мозочка (листків і гілок білої речовини). Цифровий скелет півкуль великого мозку помірно збільшує свою складність при зростанні розмірів мозку, що передусім пов’язано зі збільшенням складності конфігурації поверхні та її деталізації на зображенні. Проте при інших рівних умовах при зростанні площі перерізу розмірність Мінковського півкуль великого мозку зменшується, що вказує на те, що кількість звивин при зростанні розмірів мозку або залишається незмінною, або зростає помірно.

5. Особливості структурної складності фрактальних дерев можуть бути охарактеризованими за допомогою кількісного аналізу цифрових скелетів. Параметри цифрових скелетів мозочка і півкуль великого мозку можна розподілити на дві основні групи: до першої входять параметри, що зростають при зростанні ступеня галуження цифрового скелету і зростанні його розмірності Мінковського (кількість гілок, їх з'єднань, кінцевих точок та допоміжні параметри); до другої групи можна віднести середню та максимальну довжину гілок. При зростанні ступеня галуження зменшується довжина гілок; менш розгалужені цифрові скелети складаються із невеликої кількості довгих гілок.

6. Значення розмірності Гаусдорфа «дерева життя» мозочка були вищими у чоловіків, ніж у жінок. При цьому у жінок була більшою кількість гілок 1-ї ітерації, тоді як у чоловіків була більшою кількість гілок 2-ї-4-ї ітерацій. Фрактальна розмірність цифрових скелетів мозочка та півкуль великого мозку (розмірність Мінковського) у чоловіків та жінок не відрізнялась, проте у чоловіків на деяких окремих зрізах була більш складною структура цифрового скелету півкуль великого мозку та мозочка. Ці відмінності можна пояснити більшими абсолютними розмірами головного мозку у чоловіків.

7. Розмірність Гаусдорфа «дерева життя» мозочка не змінювалась під час старіння, проте розмірності Мінковського цифрових скелетів мозочка і півкуль великого мозку зменшувались протягом життя. Ці зміни можна пояснити згладжуванням поверхні мозку та спрощенням конфігурації цифрового скелету, а також зменшенням абсолютних розмірів головного мозку.

Результати досліджень, описаних у Розділі 4, були опубліковані у наступних роботах: [424, 429, 430, 434, 438-441, 450, 462].

РОЗДІЛ 5.
ФРАКТАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЗОВНІШНЬОЇ ПОВЕРХНІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ. КІЛЬКІСНЕ ОЦІНЮВАННЯ СКЛАДНОСТІ ПРОСТОРОВОЇ КОНФІГУРАЦІЇ ЛІНІЙНИХ (КОНТУРНИХ) ФРАКТАЛІВ

Серед штучних та природніх фракталів досить велику групу складають *лінійні (контурні) фрактали*, до яких належать різні самоподібні криві, контури іррегулярних фігур (у тому числі зовнішні та внутрішні контури структур організму людини та тварин, контури патологічних осередків та утворень) та іррегулярні поверхні, що у двовимірному представленні мають форму двовимірних іррегулярних кривих (контурів). До цієї групи можна віднести такі класичні лінійні фрактали, як *сніжинка Коха*, *крива Леві*. Також класичним природним лінійним фракталом можна вважати берегову лінію (фрактальні властивості якої лежать в основі вже знайомого нам *парадоксу берегової лінії*, або *ефекту Річардсона*).

Поверхні піальної поверхні кори півкуль великого мозку і мозочка, маючи іррегулярну та складну просторову конфігурацію у тривимірному просторі, зберігають цю іррегулярність і складність і на двовимірних зображеннях (анатомічних зрізах чи МР зображеннях), маючи вигляд *іррегулярних кривих* (контурів).

Іррегулярні криві та поверхні, подібно до деревоподібних фракталів, демонструють класичні фрактальні властивості: самоподібність та самоафінність, масштабну інваріантність; особливості будови лінійних фракталів обумовлюють їх структурну складність та складність просторової конфігурації. Тому у більшості випадків до лінійних фракталів можуть бути застосовані класичні підходи фрактального аналізу, що використовуються і для дослідження інших груп фракталів – наприклад, фрактальний аналіз за допомогою класичного *способу підрахунку квадратів* із визначенням *розмірності Мінковського*.

Проте, беручи до уваги особливості конфігурації лінійних фрактальних структур, зокрема анатомічні особливості будови структур головного мозку та конфігурації їх поверхонь, стає очевидною потреба у розробці інших, більш

специфічних підходів для оцінки фрактальних властивостей лінійних фракталів. Класичним способом фрактального аналізу, що використовується для дослідження контурів різних структур (таких самоподібних кривих, як берегова лінія) є *спосіб Річардсона* (спосіб Caliper). Проте використання цього способу в морфології у якості способу морфометрії (і тим більше у клінічній практиці) має суттєві обмеження – це, по-перше, значні трудомісткість та затрати часу (накладання на контур лінійних відрізків та їх підрахунок проводяться вручну), по-друге, це велика ймовірність отримання помилкових результатів через суб'єктивність – відрізки можна накласти на контур по-різному, що може суттєво впливати на отримані результати. Потреба у автоматизованому аналогові цього способу фрактального аналізу, призначеному для дослідження контурів та поверхонь, спонукала нас до розробки власного способу фрактального аналізу, що отримав назву «*спосіб згладжування контуру*».

У цьому розділі ми розглянемо поверхні півкуль великого мозку та мозочка як лінійні фрактали та проведемо дослідження закономірностей їх фрактальної організації з використанням як класичного способу підрахунку квадратів, так і нового способу згладжування контуру.

5.1. Контури зовнішньої поверхні мозочка та півкуль великого мозку як лінійні (контурні) фрактали. Застосування способів підрахунку квадратів та згладжування контуру для дослідження лінійних фракталів

Контури піальної поверхні кори півкуль великого мозку та мозочка (Рис. 5.1) мають досить складну просторову конфігурацію, що відповідає анатомічним особливостям цих структур. Особливості конфігурації контурів зовнішньої поверхні головного мозку обумовлені передусім анатомічними особливостями звивин, що формують зовнішню поверхню мозочка і півкуль великого мозку. Звивини (і їх контури) можна вважати основними структурними елементами, що формують контури головного мозку на двовимірних зображеннях; звивини можна назвати «позитивними» структурними елементами контуру поверхні головного мозку. Крім цього, конфігурація контуру залежить і від «негативних» структурних

елементів – щілин і борозен, що поділяють поверхню мозку на структурні відділи різних порядків.

Крім складності просторової конфігурації, контурам поверхні головного мозку властива самоподібність та самоповторюваність – менші групи звивин об'єднуються у більші, утворюючи часточки, які у свою чергу утворюють частки. Так само самоповторюваним є характер поділу поверхні головного мозку щілинами та борознами. Враховуючи складність просторової конфігурації та самоподібність організації поверхні головного мозку, контури піальної поверхні кори головного мозку можна розглядати як природні лінійні фрактальні структури.

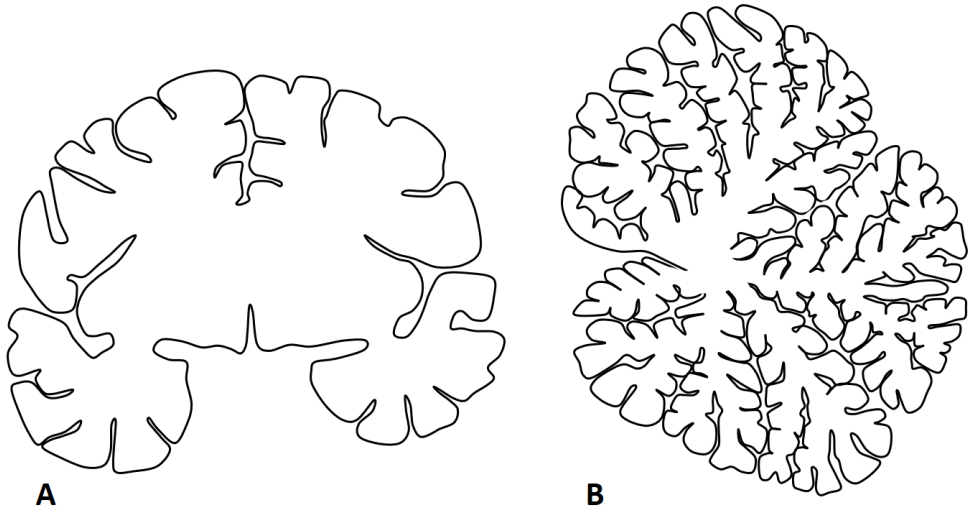


Рис. 5.1. Контури піальної поверхні півкуль великого мозку (А) та мозочка (В)

Штучним фракталом, найбільш близьким за конфігурацією до контуру головного мозку (а особливо – до контуру півкуль великого мозку на корональних зрізах), є *крива Леві* (Рис. 5.2). У основі будови цього фракталу є заміщення лінійного відрізка (ініціатора) двома бічними сторонами рівнобедреного трикутника, розташованими під прямим кутом одна до одної (генератор). При цьому довжина кожної зі сторін цього трикутника є меншою від лінійного відрізка попередньої ітерації у $\sqrt{2}$ разів. Таким чином, розмірність Гаусдорфа кривої Леві дорівнює 2 ($\ln(2)/\ln(\sqrt{2}) = 2$).

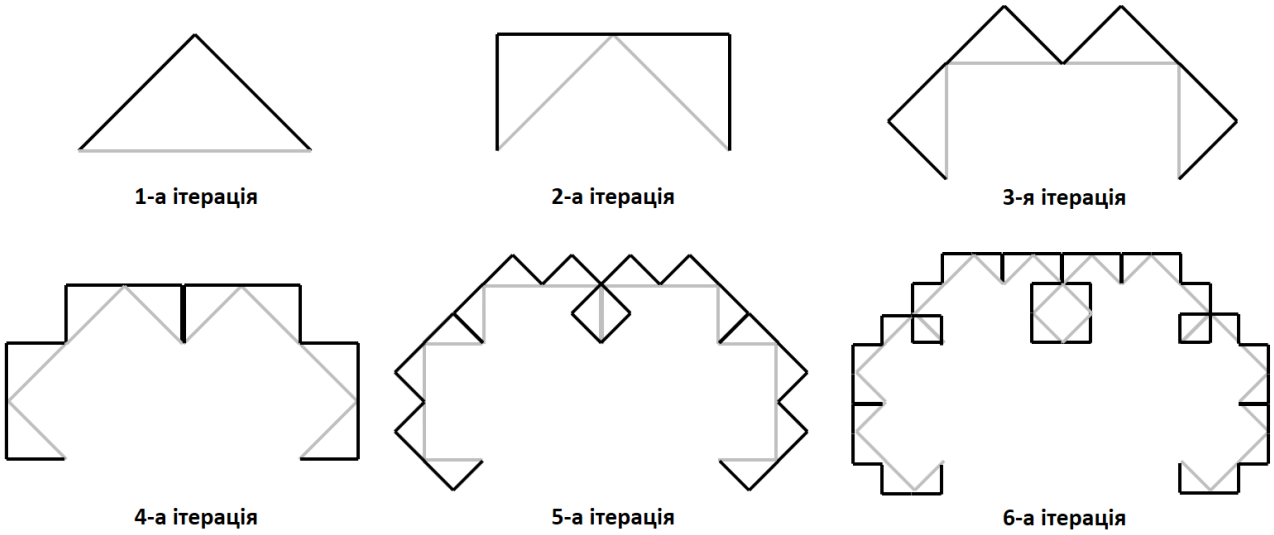


Рис. 5.2. Штучний лінійний фрактал – крива Леві. Сірим показані відрізки кривої Леві попередньої ітерації, кожен з яких заміщується двома лінійними відрізками поточної ітерації (чорного кольору)

Отже, наявність у контурів зовнішньої поверхні головного мозку основних фрактальних властивостей та їх візуальна подібність до класичних математичних фракталів дозволяють розглянути особливості анатомії головного мозку з використанням підходів, що використовуються для лінійних фракталів. Проте у попередньому розділі ми розглядали ці ж структури з урахуванням деревоподібного фрактального принципу їх структурної організації. Постає закономірне питання: чи не суперечать ці підходи один одному та чи можуть одні й ті ж структури розглядатись і як деревоподібні, і як лінійні фрактали?

Для того, щоб відповісти на це питання, звернемо увагу знову на штучні фрактали. Цікавим і важливим є той факт, що криву Леві розглядають у якості «крони» дерева Піфагора – класичного деревоподібного фрактала. Так, порівнявши конфігурацію кривої Леві та зовнішнього контуру «крони» дерева Піфагора, можна помітити дуже подібну конфігурацію (Рис. 5.3). Більш того, якщо звернути увагу на конфігурацію контуру, яким окреслювалась «крона» дерева Піфагора для проведення фрактального аналізу з використанням способу масштабування контуру (див. Розділ 4), можна побачити, що цей контур практично відтворює конфігурацію кривої Леві відповідних ітерацій.

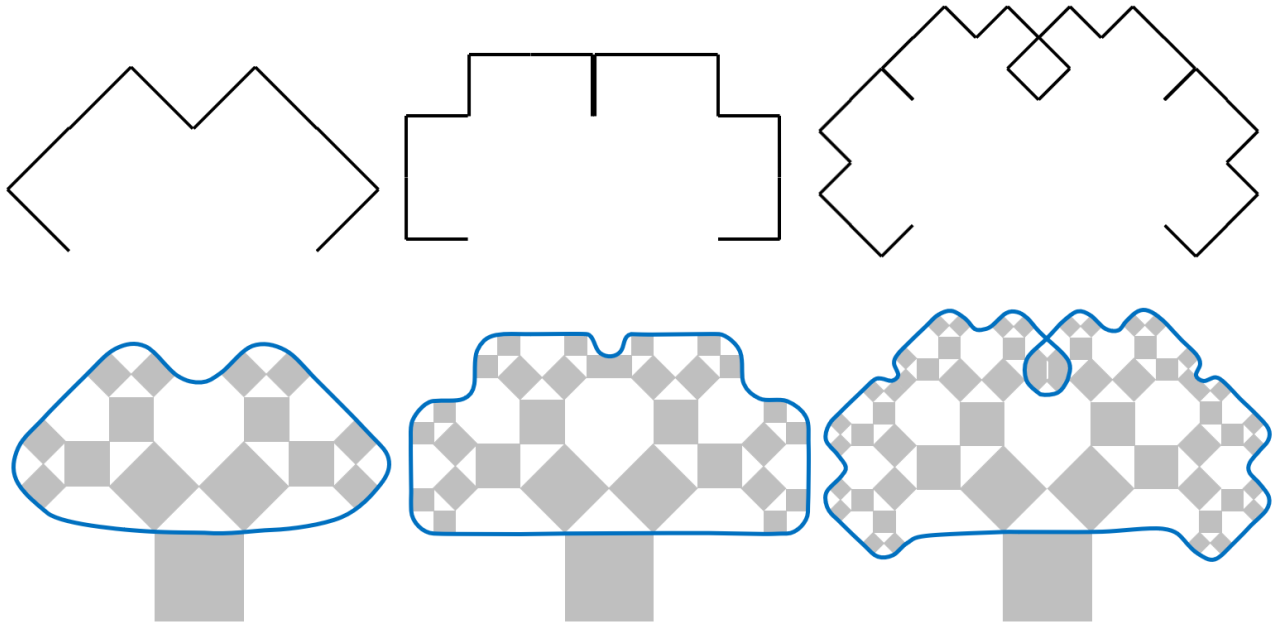


Рис. 5.3. Крива Леві (верхній ряд) та дерево Піфагора (нижній ряд) 3-ї, 4-ї та 5-ї ітерацій. «Крона» дерева Піфагора окреслена лінійним контуром, використаним під час фрактального аналізу за допомогою способу масштабування контуру

Отже, деревоподібні та лінійні фрактали, фрактальні структури можна розглядати поєднано: маючи в основі явний або прихований деревоподібний принцип організації (який обумовлює «внутрішню» складність конфігурації, характеризує поділ структури на структурні елементи різних порядків), поверхня структури може бути лінійним фракталом, конфігурація якого залежить від конфігурації «внутрішнього фрактального дерева». Використовуючи цей підхід та дані, отримані у попередньому розділі, спробуємо описати конфігурацію контурів поверхні півкуль великого мозку та мозочка.

Як було визначено у пункті 4.2.2, цифровий скелет півкуль великого мозку має п’ять основних ітерацій, що відповідають структурним частинам півкуль різних порядків (Рис. 4.44-4.49): півкулям, групам часток, часткам, часточкам або групам звивин та окремим звивинам. Ці структурні частини розмежовуються щілинами та борознами різної глибини, поступово ускладнюючи конфігурацію поверхні півкуль великого мозку (Рис. 5.4).

Так, прослідкувавши те, які щілини та борозни яким ітераціям цифрового скелету відповідають та поступово додаючи їх до контуру півкуль великого мозку, можна відтворити п’ять основних ітерацій, але вже не цифрового скелету, а контуру поверхні (Рис. 5.4).

На *першій ітерації* відбувається поділ великого мозку на півкулі, тому структурним елементом контуру поверхні, що відповідає першій ітерації, є *поздовжня щілина великого мозку*.

На *другій ітерації* поверхня мозку ускладняється за рахунок появи *бічної борозни*, що відмежовує тім’яну частку від скроневої та острівцевої часток.

На *третій ітерації внутрішньотім’яна борозна* розділяє поверхню тім’яної частки на верхню та нижню тім’яні часточки; одночасно з цим відбувається розмежування поверхонь скроневої та острівцевої часток.

На *четвертій ітерації* розмежовуються окремі великі звивини тім’яної та скроневої часток, відповідно, виникає декілька неглибоких борозен на поверхні тім’яної частки та верхня, середня і нижня скроневі борозни і обхідна борозна, що розмежовують між собою основні звивини скроневої частки.

На *п’ятій ітерації* виникають дрібні борозни між малими звивинами; крім цього, конфігурація контуру ускладняється за рахунок ускладнення конфігурації звивин.

Таким чином, ітеративне фрактальне ускладнення контуру поверхні півкуль великого мозку відповідає принципу їх анатомічної організації та структурної організації їх цифрового скелету. Отже, деревоподібний принцип «внутрішньої» організації півкуль великого мозку відображається в особливостях конфігурації поверхні.

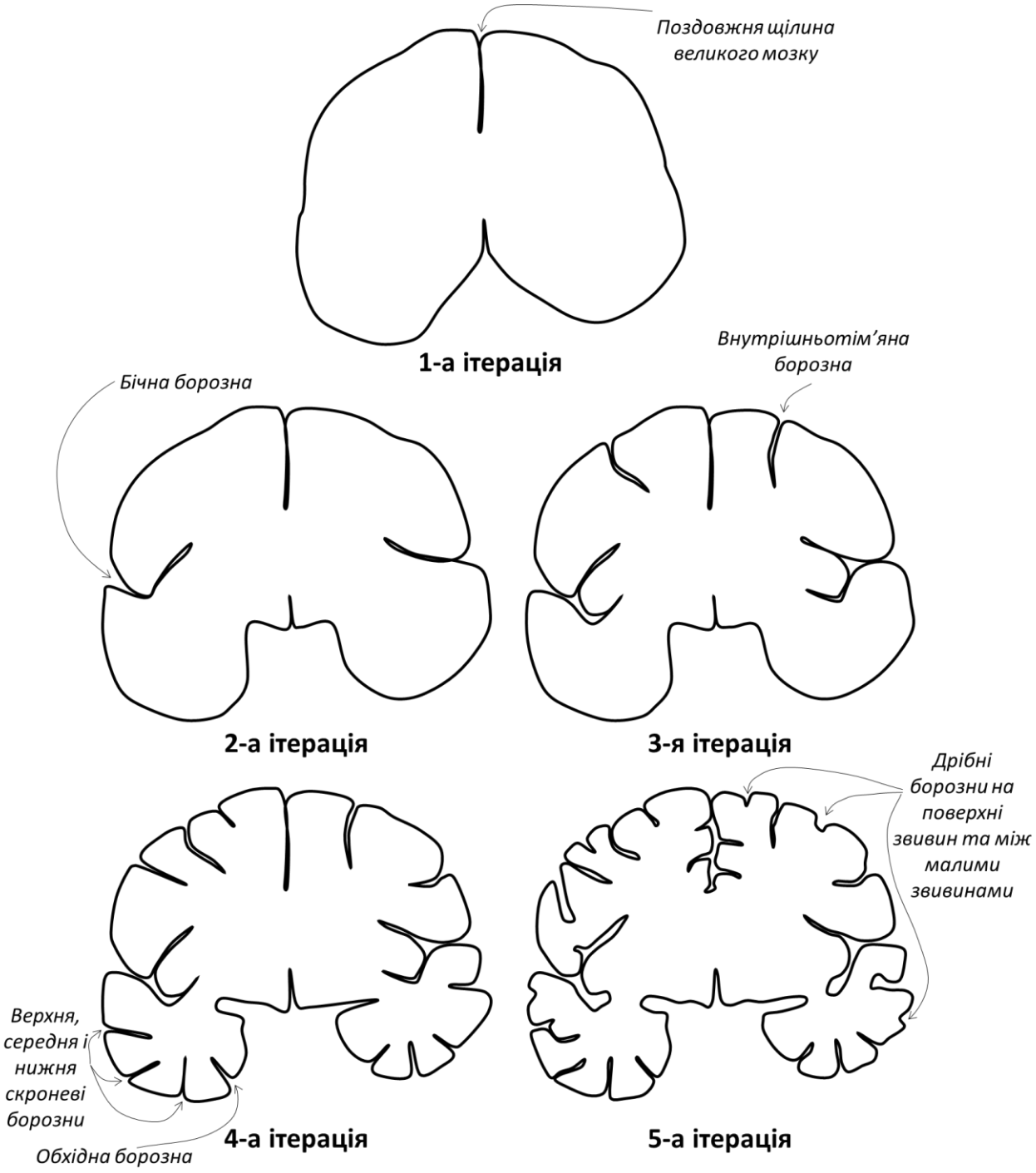


Рис. 5.4. Фрактальний принцип структурної організації контуру зовнішньої поверхні півкуль великого мозку: п'ять основних ітерацій ускладнення конфігурації контуру, що відповідають п'яти ітераціям формування цифрового скелету півкуль великого мозку

Подібний принцип лежить у основі формування *контуру поверхні мозочка*. Як було встановлено раніше (підрозділ 4.1), «дерево життя» мозочка має *чотири основні ітерації*. Враховуючи деревоподібний принцип будови мозочка, можна прослідкувати ці ітерації й у конфігурації контуру поверхні (Рис. 5.5).

На *першій ітерації* утворюються основні сім або вісім гілок, що формують основу десяти часточок мозочка (по одній спільній гілці першої ітерації формують спільну основу часточок IV і V та часточок VI і VII). Відповідно, поверхню мозочка розділяють глибокі щілини, які розмежовують між собою часточки (чи їх групи), що утворені цими гілками. Тому першій ітерації формування контуру поверхні мозочка відповідають контури наступних щілин: *прецентральна щілина*, що розмежовує часточки I і II; *внутрішньоцентральна щілина*, що розмежовує між собою дві вершини центральної часточки (часточки II і III, за умови наявності часточки III); *передвершинна щілина*, що відділяє часточку III (або II, за відсутності часточки III) від часточок IV-V (вершина мозочка); *передсхилова щілина*, що відмежовує часточки IV-V від часточок VI-VII (схил і горб); *передпірамідна щілина*, що відмежовує часточки VI-VII від часточки VIII (піраміда); *запірамідна щілина*, що відмежовує часточку VIII від часточки IX; та *задньобічна щілина*, що розділяє часточки IX і X.

На *другій ітерації* розділяються пари часточок, основа яких була утворена однією гілкою першої ітерації: *внутрішньовершинна щілина* розділяє часточки IV і V; *засхилова щілина* розділяє часточки VI і VII. Крім цього, до другої ітерації можна віднести глибокі щілини, що поділяють поверхню часточок VIII і IX.

На *третій ітерації* на поверхні часточок IV-IX (інколи і часточок II-III) утворюються більш поверхневі щілини, що розділяють між собою малі поверхневі гілки цих часточок. Також до 3-ї ітерації можна віднести відмежування *горизонтальною щілиною* часточки VIIaf (folium, або листок черв'яка та верхня півмісяцева часточка півкуль мозочка) від часточок VIIat та VIIb (tuber, горб черв'яка і нижня півмісяцева (VIIat) і тонка (VIIb) часточки півкуль).

На *четвертій ітерації* поверхня кори мозочка, що вкриває його гілки та поверхні часточок, формує малі дрібні звивини – *листки мозочка*, розмежовані між собою *борознами*.

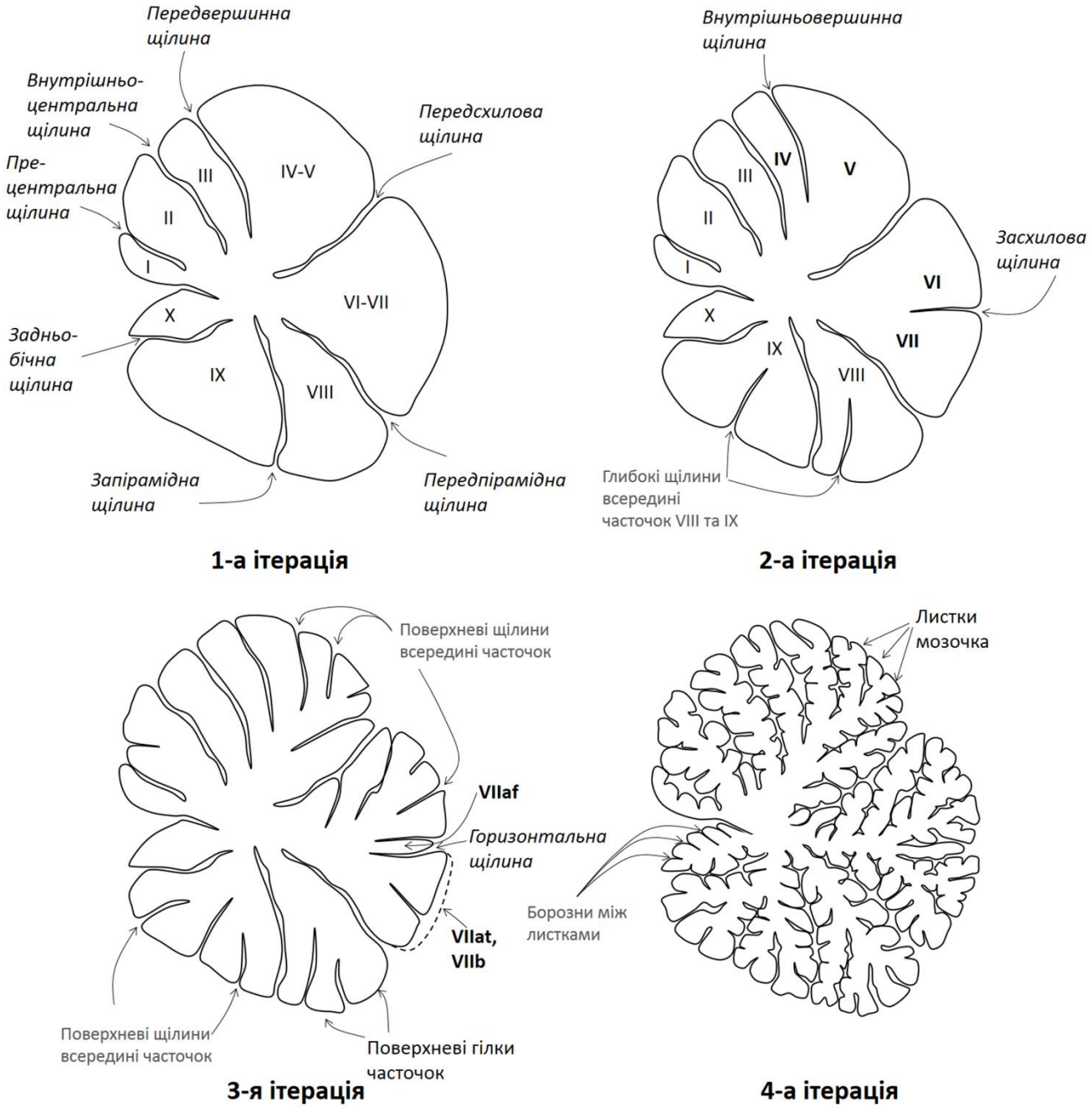


Рис. 5.5. Фрактальний принцип структурної організації контуру зовнішньої поверхні мозочка: чотири основні ітерації ускладнення конфігурації контуру, що відповідають чотирьом ітераціям формування «дерева життя» мозочка

Отже, *фоліація та фісурація* поверхні мозочка має виражений фрактальний самоповторюваний характер, відповідає принципу будови мозочка та відповідає фрактальному принципу будови його «дерева життя» (Рис. 5.5).

Таким чином, контури поверхні як мозочка, так і півкуль великого мозку відповідають фрактальному характеру галуження їх внутрішніх деревоподібних «каркасів» – «дерева життя» мозочка або «цифрового скелету» півкуль великого мозку. Однак, не зважаючи на відповідність ітерацій формування контуру ітеративному формуванню внутрішнього деревоподібного каркасу фрактальних структур головного мозку, контури мають специфічні особливості, що потребують більш детального розгляду.

Для *математичного підтвердження наявності фрактальних властивостей* контурів поверхні півкуль великого мозку та мозочка застосуємо спосіб підрахунку квадратів. Для цього проведемо аналіз контурів із Рис. 5.1. Абсолютний масштаб зображень для аналізу склав 1 мм=3 пікселі, товщина контуру 1 піксель. Розміри зображення півкуль великого мозку склали 512×400 пікселів, мозочка – 128×128 пікселів. Враховуючи розміри зображення, діапазон значень *box size* для *первинної перевірки* контуру півкуль великого мозку був наступним: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 64, 96, 128, 192 та 256 пікселів, для дослідження мозочка був використаний діапазон 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48 та 64 пікселя (Рис. 5.6).

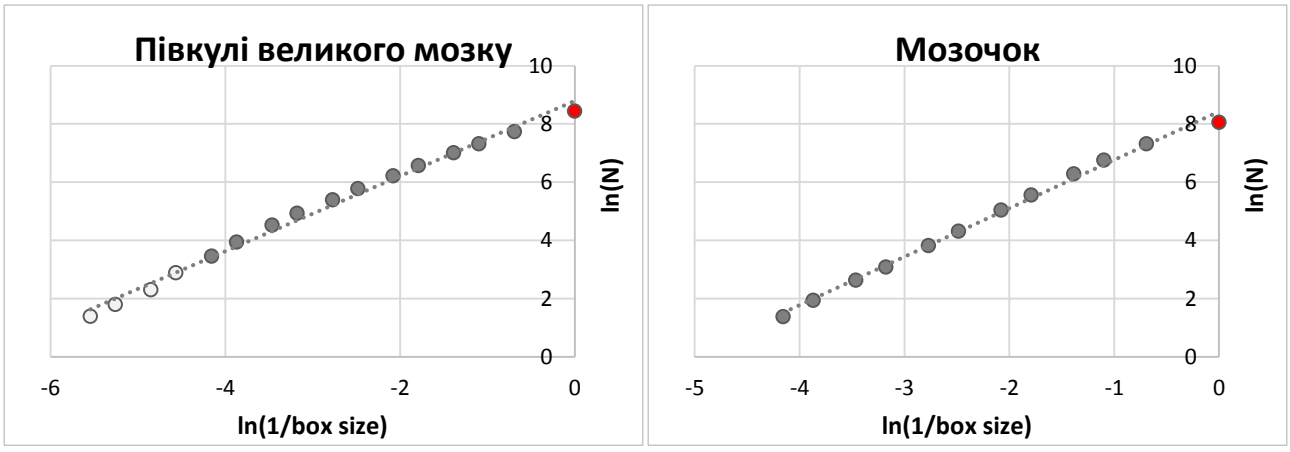


Рис. 5.6. Фрактальний аналіз контурів поверхні півкуль великого мозку та мозочка, первинна перевірка: залежність ln(N) від ln(1/*box size*) демонструє переважно монофрактальний характер як для півкуль великого мозку, так і для мозочка

Як видно із даних на Рис. 5.6, залежність ln(N) від ln(1/*box size*) була близькою до лінійної і демонструвала монофрактальний характер як для півкуль великого мозку, так і для мозочка. Найбільше відхилення від прямої рівняння лінійної регресії мало значення *box size*, що дорівнювало 1 пікселю, тому у подальші розрахунки це значення не включали. Оскільки найбільшим значенням *box size* для мозочка стало 64 пікселя, для дослідження півкуль великого мозку було обмежено діапазон значень *box size* таким самим значенням для можливості більш коректного співставлення отриманих результатів.

Отже, спосіб підрахунку квадратів дозволив підтвердити наявність фрактальних властивостей у контурів поверхонь півкуль великого мозку та мозочка. Цей спосіб був використаний для визначення фрактальних розмірностей FDcont-bc (мозочок) та FD(Cont)-bc (півкулі великого мозку).

Крім цього способу, для подальшого аналізу був використаний *спосіб згладжування контуру*, за допомогою якого були визначені фрактальні розмірності FDcont-sm (мозочок) та FD(Cont)-sm (півкулі великого мозку).

Для визначення *факторів, що впливають на значення фрактальних розмірностей контурів*, визначених за допомогою двох способів фрактального аналізу, та для *валідації способу згладжування контуру* було проведене дослідження контурів мозочка та півкуль великого мозку; додатково був досліджений штучний лінійний фрактал – *сніжинка Коха* (3-ї ітерації), Рис. 5.7.

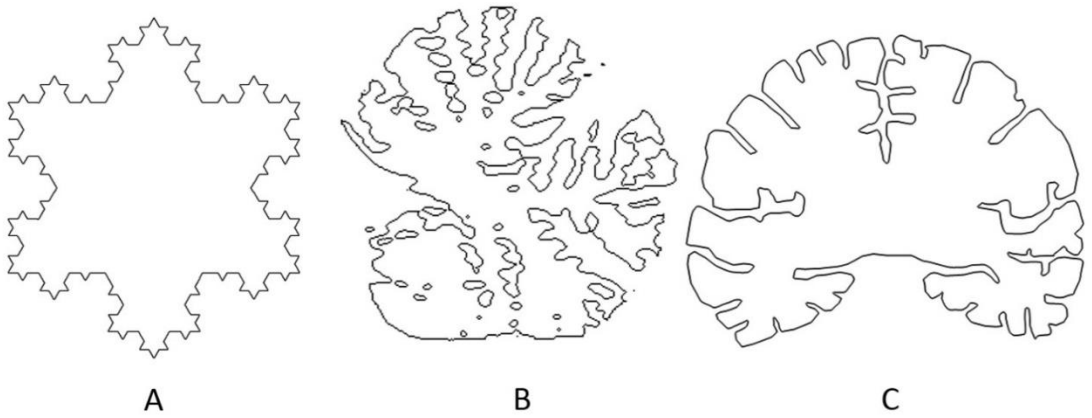


Рис. 5.7. Об’єкти, відібрані для фрактального аналізу контурів: A – сніжинка Коха 3-ї ітерації, B – контур поверхні мозочка, C – контур поверхні півкуль великого мозку

Попередня підготовка цифрових зображень для двох способів фрактального аналізу проводилась однаково. У програмі Adobe Photoshop CS5 створювались зображення із роздільною здатністю 128 пікселів на дюйм із наступними розмірами: для дослідження контуру мозочка та сніжинки Коха розмір зображення складав 128×128 пікселів, контуру півкуль великого мозку – 512×400 пікселів. Фрагмент цифрового МР зображення головного мозку, що містить досліджувану структуру, або цифрове зображення сніжинки Коха вміщували у отриманий прямокутник.

Для способу підрахунку квадратів був використаний діапазон *box size* 2-64 пікселя, для способу згладжування контуру використовувалось 5 етапів: без згладжування та з радіусами згладжування 2, 4, 8 та 16 пікселів.

Значення фрактальної розмірності досліджених лінійних фракталів, отримані за допомогою двох способів фрактального аналізу, не збігалися. Так, значення фрактальної розмірності контуру мозочка, отримане за допомогою способу підрахунку квадратів (FDcont-bc), склало 1,690, способу згладжування контуру (FDcont-sm) – 1,501; значення фрактальної розмірності контуру кори півкуль великого мозку, отримане за допомогою способу підрахунку квадратів (FD(Cont)-bc), склало 1,125, способу згладжування контуру (FD(Cont)-sm) – 1,403.

Значення фрактальної розмірності цих природних фракталів не є заздалегідь відомими, тому крім цих об'єктів для валідації точності вимірювань було досліджено штучний фрактал – сніжинку Коха, значення фрактальної розмірності (розмірності Гаусдорфа) якої є заздалегідь відомим, оскільки залежить від алгоритму формування цього фракталу ($FD = \ln(4) / \ln(3) \approx 1{,}26$). Значення фрактальної розмірності сніжинки Коха, отримане за допомогою способу підрахунку квадратів, склало 1,188, способу згладжування контуру – 1,266 (Рис. 5.8).

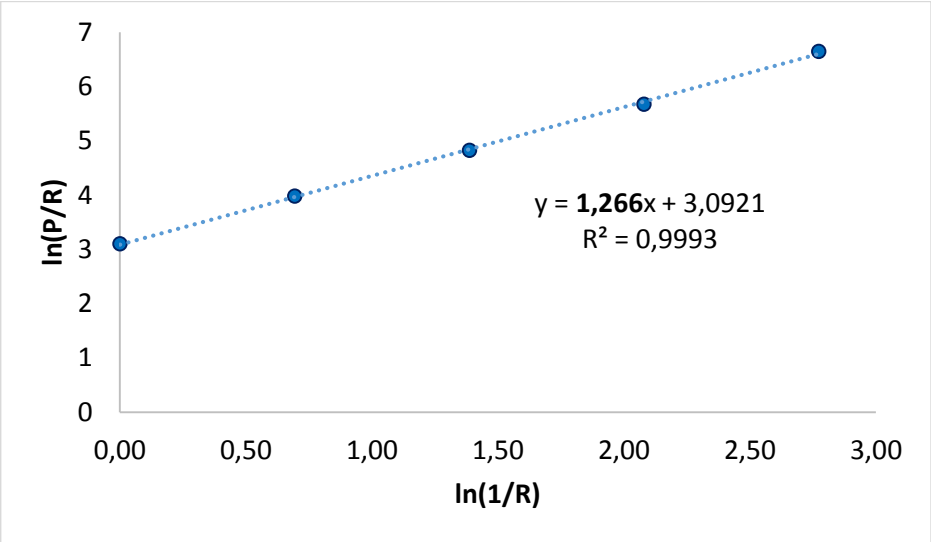


Рис. 5.8. Фрактальний аналіз сніжинки Коха за допомогою способу згладжування контуру, фрактальна розмірність складає 1,266, що відповідає розмірності Гаусдорфа сніжинки Коха (FD = ln(4)/ ln(3) ≈ 1,26)

Крім дослідження зображення із роздільною здатністю 128 пікселів на дюйм (вихідний масштаб, масштаб 1), також було збільшено розміри зображення та роздільну здатність до 256 пікселів на дюйм (масштаб 2) та 512 пікселів на дюйм (масштаб 3), Рис. 5.9.

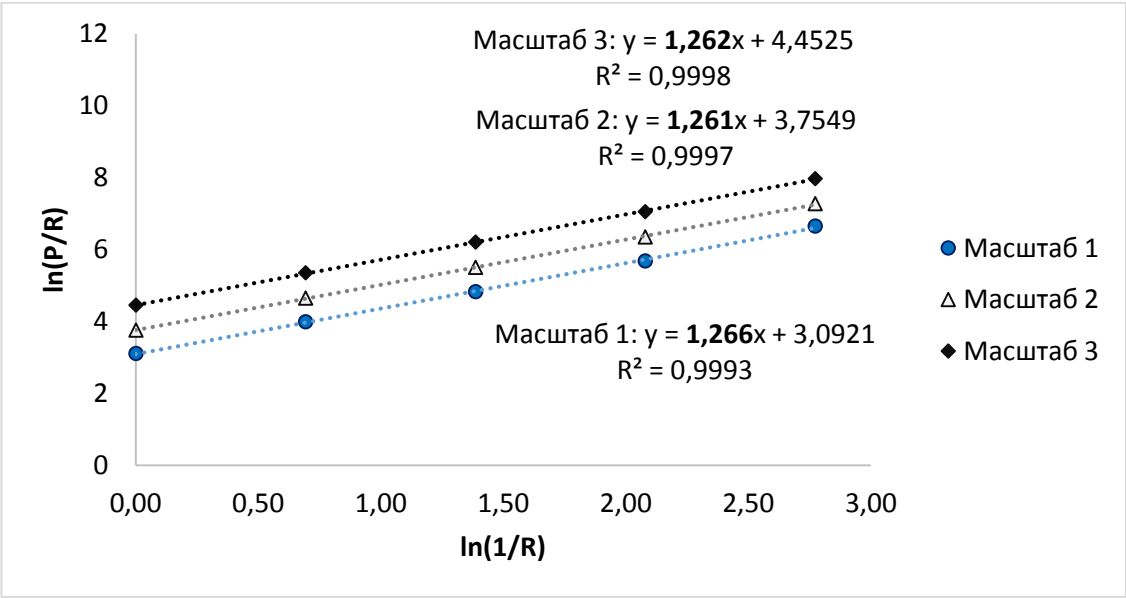


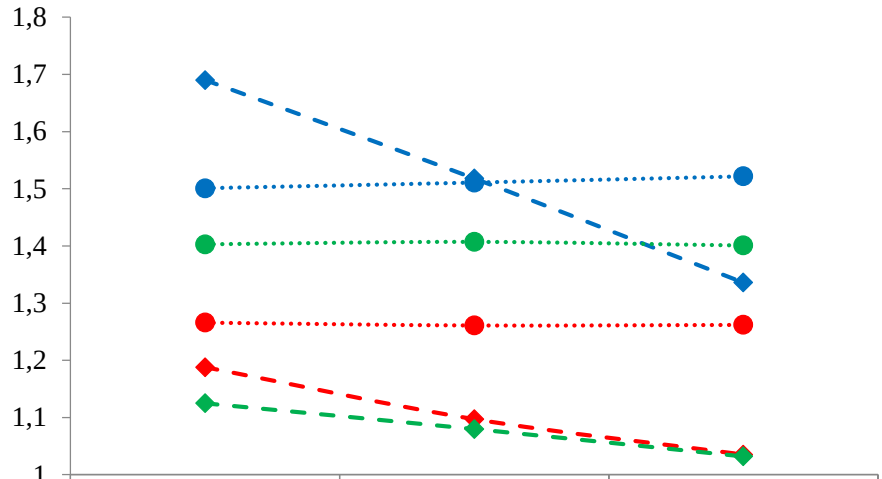
Рис. 5.9. Фрактальний аналіз сніжинки Коха за допомогою способу згладжування контуру із різними розмірами та роздільною здатністю зображення: масштаб 1 – 128 пікселів на дюйм, масштаб 2 – 256 пікселів на дюйм, масштаб 3 – 512 пікселів на дюйм

Як видно із даних на Рис. 5.9, кут нахилу рівнянь лінійної регресії, що характеризують залежність ln(P/R) від ln(1/R), був практично ідентичним, а тому і значення фрактальної розмірності майже співпали: 1,266 (масштаб 1), 1,261 (масштаб 2) та 1,262 (масштаб 3).

Таким чином, не залежно від масштабу зображення, отримані значення фрактальної розмірності сніжинки Коха практично співпадали зі значеннями істинної розмірності Гаусдорфа цього фракталу. Отже, спосіб згладжування контуру дозволяє отримати валідні результати при дослідженні цього типу фракталів. Виходячи з цього, значення фрактальних розмірностей контурів мозочка та півкуль великого мозку, визначені за допомогою способу згладжування контуру (FDcont-sm та FD(Cont)-sm відповідно), можна вважати розмірністю Гаусдорфа цих природних фракталів.

У чому ж полягає причина неспівпадіння значень фрактальних розмірностей, визначених за допомогою *способу згладжування контуру* зі значеннями фрактальних розмірностей, визначених за допомогою *способу підрахунку квадратів*? Чи можна стверджувати, що класичний спосіб підрахунку квадратів дає хибні значення фрактальної розмірності, оскільки вони не співпадають із істинним значеннями розмірності Гаусдорфа? Насправді і значення фрактальних розмірностей, визначених за допомогою способу підрахунку квадратів, не є хибними. Як ми вже знаємо із попереднього розділу, спосіб підрахунку квадратів дозволяє визначити іншу фрактальну розмірність, а саме *розмірність Мінковського*, що, як правило, не співпадає із розмірність Гаусдорфа та, крім власне структурної складності, залежить від ряду інших факторів. У випадку деревоподібних фракталів, цими факторами були кількість гілок, кількість ітерацій галуження, розподіл гілок у просторі, складність конфігурації гілок тощо. Оскільки конфігурація контурів суттєво відрізняється від деревоподібних фракталів, спробуємо з’ясувати, які саме параметри зображень та характеристики конфігурації контурів мають найбільший вплив на значення розмірності Мінковського лінійних фракталів. Так само прослідкуємо, від яких факторів залежать значення розмірності Гаусдорфа.

Для визначення впливу *масштабу та роздільної здатності* на значення фрактальної розмірності були досліджені контури мозочка та півкуль великого мозку зі збільшеними масштабами. Так само, як і для сніжинки Коха, масштаб із 128 пікселів на дюйм (масштаб 1) збільшували до 256 пікселів на дюйм (масштаб 2) та 512 пікселів на дюйм (масштаб 3). При цьому товщина лінії контуру для кожного масштабу мала найменше можливе значення і складала 1 піксель. Були застосовані два способи фрактального аналізу та були визначені значення розмірностей Мінковського і Гаусдорфа для кожного об'єкту і масштабу зображення (Рис. 5.10).



	Масштаб 1	Масштаб 2	Масштаб 3
Сніжинка Коха, спосіб підрахунку квадратів	1,188	1,097	1,035
Сніжинка Коха, спосіб згладжування контуру	1,266	1,261	1,262
Мозочок, спосіб підрахунку квадратів	1,69	1,518	1,336
Мозочок, спосіб згладжування контуру	1,501	1,511	1,522
Півкулі великого мозку, спосіб підрахунку квадратів	1,125	1,08	1,032
Півкулі великого мозку, спосіб згладжування контуру	1,403	1,407	1,401

Рис. 5.10. Значення фрактальної розмірності, визначені на зображеннях із різною роздільною здатністю та розмірами за допомогою способів підрахунку квадратів та згладжування контуру. Масштаб 1 – роздільна здатність 128 пікселів на дюйм, масштаб 2 – роздільна здатність 256 пікселів на дюйм, масштаб 3 – роздільна здатність 512 пікселів на дюйм

Як видно із даних на Рис. 5.10, значення розмірностей Гаусдорфа (спосіб згладжування контуру) практично не відрізнялись при дослідженні масштабованих зображень не тільки для сніжинки Коха, але й для контурів мозочка і півкуль великого мозку. Розмірності Мінковського (спосіб підрахунку квадратів) всіх трьох об’єктів на трьох масштабах, як правило, не співпадали із відповідними розмірностями Гаусдорфа. Крім цього, *розмірності Мінковського контурів зменшувались при зростанні масштабу* і роздільної здатності зображення.

Цю різницю значень розмірності Мінковського можна пояснити різною *відносною шириною лінії контуру*. Для трьох типів зображень, що відрізняються роздільною здатністю, проводиться окреслення контуру лінією, при цьому використовується мінімально можливе значення – 1 піксель. Однак для зображення розмірами 128x128 пікселів 1 піксель складатиме 1/128 сторони квадрату зображення, для зображення розмірами 256x256 пікселів 1 піксель складатиме 1/256 сторони, а для зображення розмірами 512x512 пікселів – 1/512 (Рис. 5.11). Тому за умови однакової абсолютної ширини контуру відносна ширина контуру зменшується при збільшенні розмірів зображення і його роздільної здатності, що й обумовлює різницю значень розмірності Мінковського.



Рис. 5.11. Лінійний контур мозочка на зображеннях із різною роздільною здатністю: A – 128 пікселів на дюйм, B – 256 пікселів на дюйм, C – 512 пікселів на дюйм. Застосовано окреслення контуру лінією із найменшим можливим значенням ширини – 1 піксель

Наступним кроком стало дослідження впливу на значення фрактальної розмірності *абсолютної ширини лінії*, використаної для окреслення контуру. Під час попередньої підготовки зображень було застосовано окреслення контурів лініями шириною від 1 до 6 пікселів (Рис. 5.12). Для контуру мозочка та сніжинки Коха будо обрано середній розмір зображень (256x256 пікселів, роздільна здатність 256 пікселів на дюйм, масштаб 2), для контуру півкуль великого мозку – малий розмір (512x400 пікселів, роздільна здатність 128 пікселів на дюйм, масштаб 1).

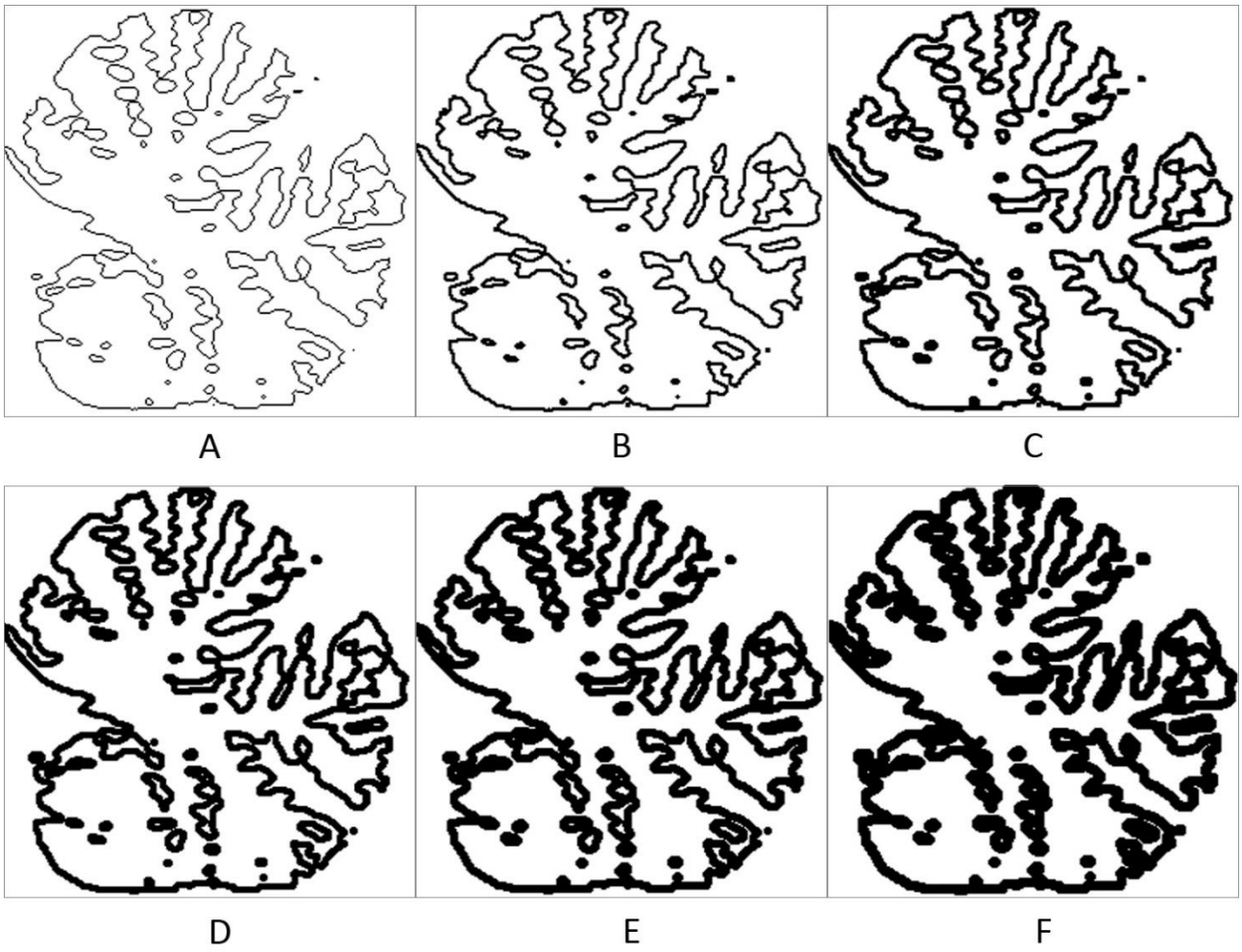
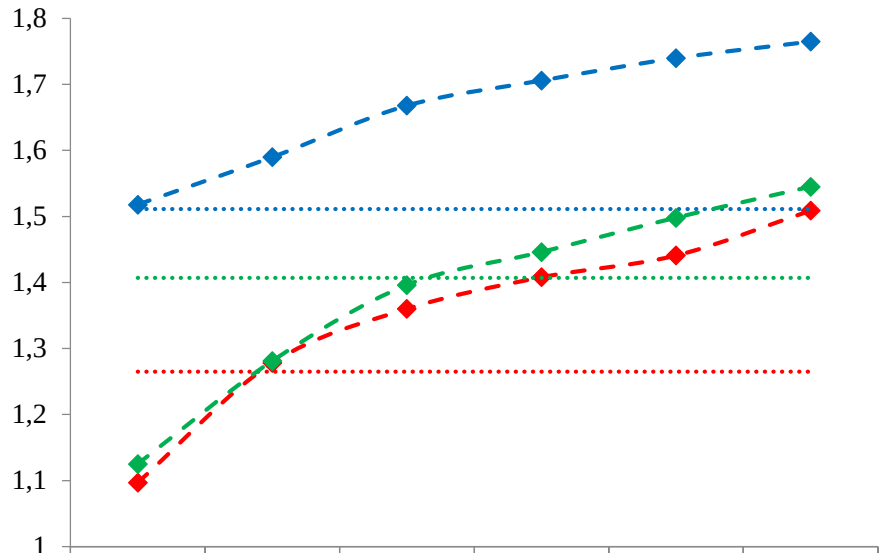


Рис. 5.12. Лінійний контур мозочка, застосовано окреслення зовнішнього контуру лінією різної ширини: A – 1 піксель; B – 2 пікселя, C – 3 пікселя, D – 4 пікселя, E – 5 пікселів, F – 6 пікселів. Роздільна здатність зображення – 256 пікселів на дюйм (розмір кожного зображення 256x256 пікселів)

Як видно із даних на Рис. 5.13, *при збільшенні ширини контуру зростає розмірність Мінковського* всіх досліджених об’єктів (спосіб підрахунку квадратів). Тобто на значення розмірності Мінковського впливає не тільки складність просторової конфігурації лінійного фракталу, але й *ширина лінійного контуру* – подібно до того, як впливає товщина гілок фрактального дерева на значення розмірності Мінковського фрактальних дерев.



	Ширина контуру 1 піксель	Ширина контуру 2 пікселя	Ширина контуру 3 пікселя	Ширина контуру 4 пікселя	Ширина контуру 5 пікселів	Ширина контуру 6 пікселів
Сніжинка Коха, спосіб підрахунку квадратів	1,097	1,278	1,36	1,408	1,441	1,509
Сніжинка Коха, спосіб згладжування контуру	1,265	1,265	1,265	1,265	1,265	1,265
Мозочок, спосіб підрахунку квадратів	1,518	1,59	1,668	1,706	1,74	1,765
Мозочок, спосіб згладжування контуру	1,511	1,511	1,511	1,511	1,511	1,511
Півкулі великого мозку, спосіб підрахунку квадратів	1,125	1,281	1,396	1,446	1,498	1,545
Півкулі великого мозку, спосіб згладжування контуру	1,407	1,407	1,407	1,407	1,407	1,407

Рис. 5.13. Значення фрактальної розмірності, визначені на зображеннях із різною шириною лінійного контуру за допомогою способу підрахунку квадратів. Для порівняння наведено значення фрактальної розмірності, отримані за допомогою способу згладжування контуру на зображеннях із ідентичними розмірами та роздільною здатністю

Оскільки для способу згладжування контуру не використовується окреслення контуру, отримані значення фрактальної розмірності не залежали від товщини контуру (Рис. 5.13).

Таким чином, на значення розмірності Мінковського лінійних фракталів, визначені за допомогою способу підрахунку квадратів, значною мірою впливає як відносна, так і абсолютна ширина лінії, використаної для окреслення контуру. Цей спосіб у двовимірному варіанті передбачає використання двовимірної фрактальної міри – квадратів (комірок) фрактальної сітки. Тому на значення фрактальної розмірності впливає не тільки довжина лінії, але й її ширина: чим більшу ширину має лінія, тим у більшу кількість квадратів фрактальної сітки потраплятиме ця лінія, тим більшим буде значення розмірності Мінковського. Тому спосіб підрахунку квадратів доцільніше використовувати для дослідження лінійних фракталів, коли має враховуватись не тільки довжина та складність конфігурації фрактальної лінії, але й її ширина.

На відміну від способу підрахунку квадратів, спосіб згладжування контуру передбачає використання одновимірної фрактальної міри, що враховує лише один лінійний розмір фракталу, а саме його довжину. При цьому ширина лінії контуру не враховується, що нівелює вплив як абсолютної ширини лінії, так і відносної ширини лінійного контуру, що може відрізнятися на зображеннях різного розміру. Тому спосіб згладжування контуру є оптимальним для фрактального аналізу лінійних фракталів у тих випадках, коли потрібно оцінити складність просторової конфігурації фрактальної лінії, нівелюючи її ширину.

Проте крім параметрів досліджуваних цифрових зображень та товщини лінії контуру на значення фрактальних розмірностей можуть впливати й анатомічні особливості конфігурації поверхні півкуль великого мозку та мозочка. Тому у підрозділах 5.2 та 5.3 ми з’ясуємо закономірності мінливості значень розмірностей Гаусдорфа та Мінковського поверхонь відповідно півкуль великого мозку та мозочка.

5.2. Складність просторової конфігурації зовнішньої поверхні півкуль великого мозку

Для оцінки складності просторової конфігурації зовнішньої поверхні півкуль великого мозку були визначені два значення фрактальних розмірностей: FD(Cont)-bc (розмірність Мінковського, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів) та FD(Cont)-sm (розмірність Гаусдорфа, визначена за допомогою способу згладжування контуру).

5.2.1. Розмірність Мінковського та спосіб підрахунку квадратів

Спочатку розглянемо закономірності мінливості значень фрактальної розмірності FD(Cont)-bc, визначеної за допомогою класичного способу фрактального аналізу. Описові статистичні дані значень FD(Cont)-bc наведені у Табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Описові статистичні параметри фрактальної розмірності FD(Cont)-bc

Зріз	Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
C1	Вся вибірка	1,286	0,003	0,025	1,98	1,233	1,270	1,283	1,304	1,348
	Чоловіки	1,287	0,004	0,028	2,17	1,234	1,262	1,295	1,304	1,348
	Жінки	1,285	0,003	0,023	1,82	1,233	1,271	1,281	1,300	1,346
C2	Вся вибірка	1,252	0,003	0,030	2,37	1,188	1,229	1,252	1,270	1,318
	Чоловіки	1,253	0,004	0,027	2,17	1,197	1,236	1,257	1,270	1,299
	Жінки	1,250	0,004	0,032	2,53	1,188	1,226	1,250	1,270	1,318
C3	Вся вибірка	1,243	0,002	0,024	1,91	1,197	1,225	1,238	1,259	1,296
	Чоловіки	1,247	0,003	0,023	1,81	1,199	1,228	1,247	1,260	1,296
	Жінки	1,240	0,003	0,024	1,97	1,197	1,221	1,233	1,256	1,292
C4	Вся вибірка	1,242	0,002	0,020	1,58	1,189	1,229	1,244	1,257	1,278
	Чоловіки	1,245	0,003	0,017	1,37	1,189	1,234	1,247	1,257	1,271
	Жінки	1,240	0,003	0,021	1,71	1,198	1,223	1,243	1,254	1,278
C1-C4	Вся вибірка	1,256	0,002	0,017	1,39	1,218	1,243	1,257	1,267	1,293
	Чоловіки	1,258	0,002	0,016	1,28	1,222	1,249	1,259	1,267	1,289
	Жінки	1,254	0,002	0,018	1,47	1,218	1,242	1,254	1,267	1,293
A	Вся вибірка	1,233	0,003	0,028	2,28	1,153	1,216	1,229	1,251	1,292
	Чоловіки	1,232	0,004	0,027	2,15	1,182	1,217	1,228	1,248	1,292
	Жінки	1,234	0,004	0,030	2,39	1,153	1,216	1,235	1,253	1,291

Розподіл значень фрактальної розмірності FD(Cont)-bc більшості зрізів статистично значуще не відрізнявся від нормального ($p > 0,05$), крім значень 3-го корональної зрізу ($p = 0,01$), значення фрактальної розмірності якого мали зсув до малих значень (Рис. 5.14).

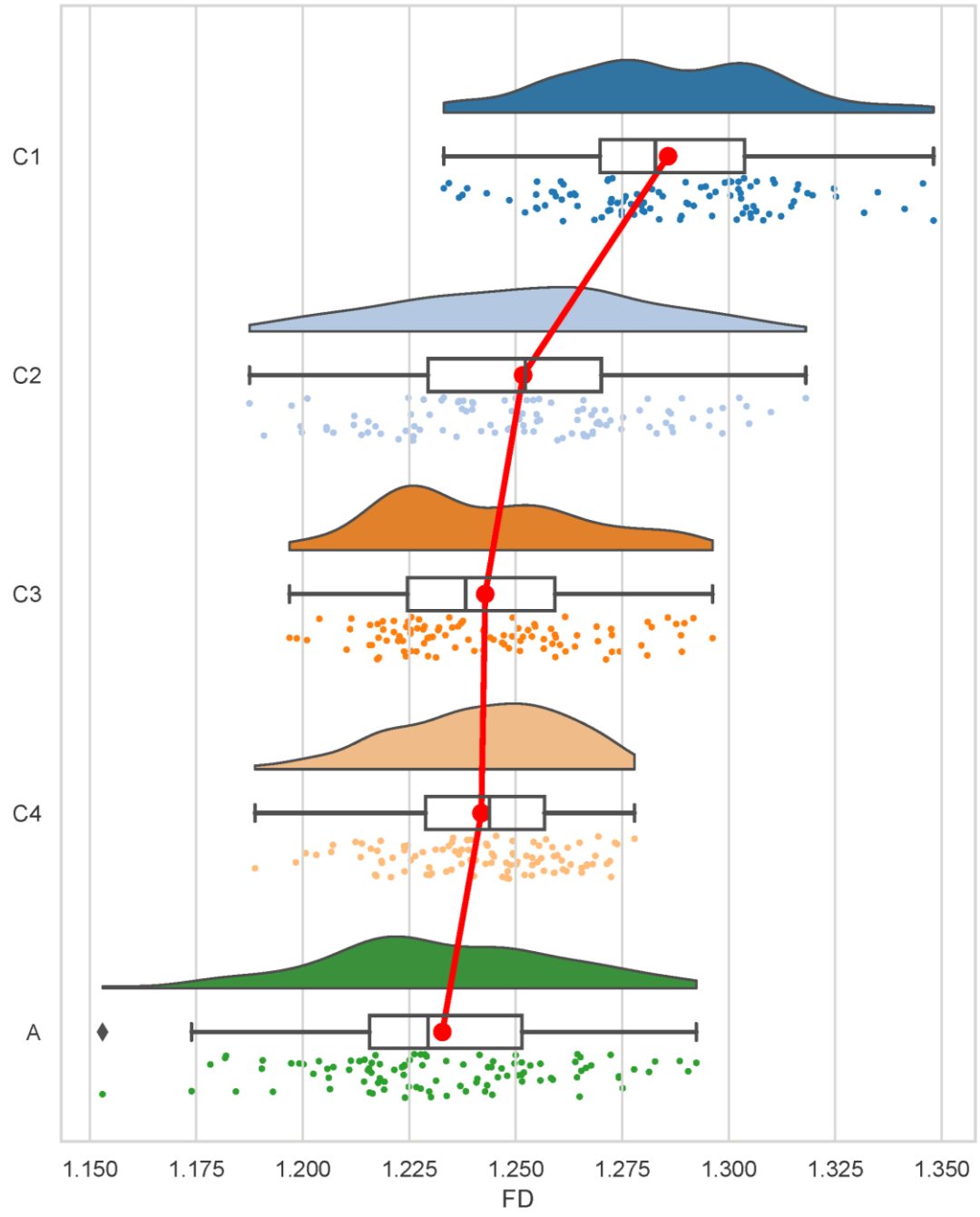


Рис. 5.14. Розподіл значень фрактальної розмірності FD(Cont)-bc

Значення фрактальної розмірності у чоловіків та жінок статистично значуще не відрізнялись ($p > 0,05$), що свідчить про відсутність значущих відмінностей у ступені складності конфігурації піальної поверхні півкуль великого мозку.

Значення фрактальної розмірності FD(Cont)-bc мали дуже низьку мінливість. Проте при порівнянні контурів півкуль великого мозку, що мали мінімальне та максимальне значення FD(Cont)-bc (Рис. 5.15), видно, що конфігурація контуру значуще відрізнялась. Як ми можемо побачити, контур, що має максимальне значення FD(Cont)-bc, характеризується більшою кількістю звивин та борозен, а також їх більш складною конфігурацією. Таким чином, навіть при збільшенні значення фрактальної розмірності на приблизно 0,1, суттєво зростає ступінь складності просторової конфігурації лінійного контуру, що у свою чергу характеризує просторову складність піальної поверхні півкуль великого мозку.

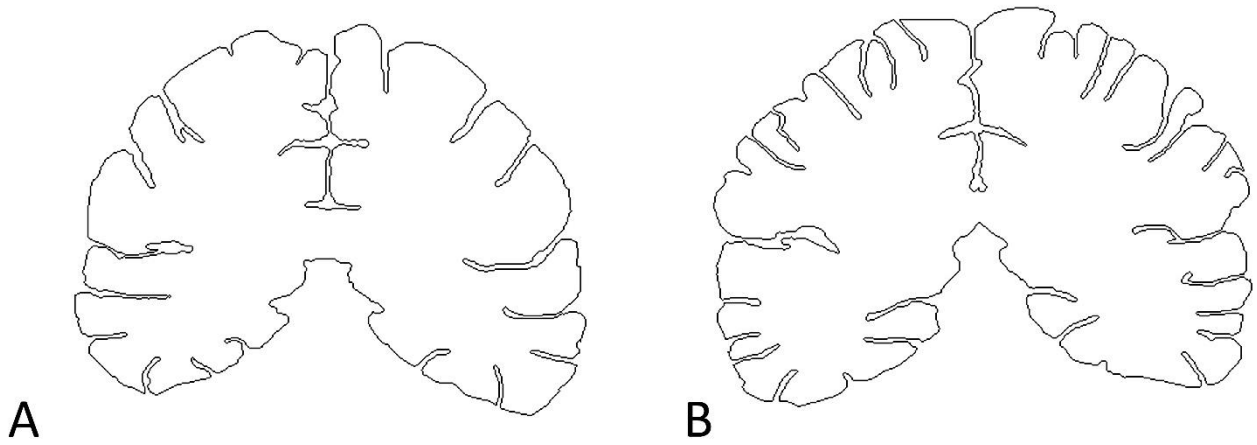


Рис. 5.15. Лінійні контури піальної поверхні півкуль великого мозку, що мають мінімальне та максимальне значення FD(Cont)-bc (3-й корональний зріз): A – мінімальне значення, FD(Cont)-bc = 1,197, B – максимальне значення, FD(Cont)-bc = 1,296

При порівнянні значень фрактальної розмірності FD(Cont)-bc, визначених на різних зрізах, нульова гіпотеза про відсутність статистично значущої різниці була відкинута ($p < 0,001$). Для того, щоб з'ясувати, значення яких саме зрізів

статистично значуще відрізняються, проведемо попарні порівняння за допомогою пост-хок тесту (Табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Попарні порівняння значень фрактальної розмірності FD(Cont)-bc, визначені на різних зрізах

Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
C2	<0,001*	-	0,023	0,020	<0,001*
C3	<0,001*	0,023	-	0,956	0,044
C4	<0,001*	0,020	0,956	-	0,050
A	<0,001*	<0,001*	0,044	0,050	-

Примітка: у таблиці наведені значення p; * – різниця статистично значуща

Так, значення 1-го корональног зрізу статистично значуще відрізнялись від значень решти зрізів. Не було статистично значущої різниці між значеннями 2-го, 3-го та 4-го корональних зрізів. Значення аксіального зрізу статистично значуще відрізнялись від значень 1-го і 2-го зрізів і не відрізнялись від значень 3-го і 4-го зрізів. Значення FD(Cont)-bc різних зрізів були пов’язані між собою слабкими або середньої сили кореляційними зав’язками, при цьому більш сильні зв’язки спостерігались між значеннями суміжних корональних зрізів (Табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Кореляційні взаємозв’язки значень фрактальної розмірності FD(Cont)-bc, визначених на різних зрізах

Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,243*	0,289*	0,121	-0,055
C2	0,243*	-	0,443*	0,442*	0,102
C3	0,289*	0,443*	-	0,509*	0,299*
C4	0,121	0,442*	0,509*	-	0,176
A	-0,055	0,102	0,299*	0,176	-

* – $p < 0,05$

При порівнянні різних томографічних зрізів найвищими були значення FD(Cont)-bc 1-го коронального зрізу, найменшими – аксіального. Досліджуючи та порівнюючи контури різних томографічних розрізів на Рис. 5.16, ми можемо помітити, що контури звивин і борозен 1-го коронального зрізу розташовані більш щільно, залишаючи менше вільного простору всередині контуру, що пояснює найвищі значення фрактальної розмірності. Навпаки, контур аксіального зрізу заповнює менше простору, що призводить до відносно нижчих значень фрактальної розмірності. Очікування однакових значень фрактальних розмірностей і високих коефіцієнтів кореляції між ними було б виправданим, якби мозок мав спрощену форму (схожу на циліндр) зі звивинами та борознами, що проходять уздовж осі цього циліндра. У цьому випадку конфігурація контурів буде подібною в різних ділянках, оскільки ті самі звивини та борозни будуть представлені на кожному перерізі. Однак форма головного мозку більш складна, тому конфігурація піальної поверхні в різних відділах мозку відрізняється.

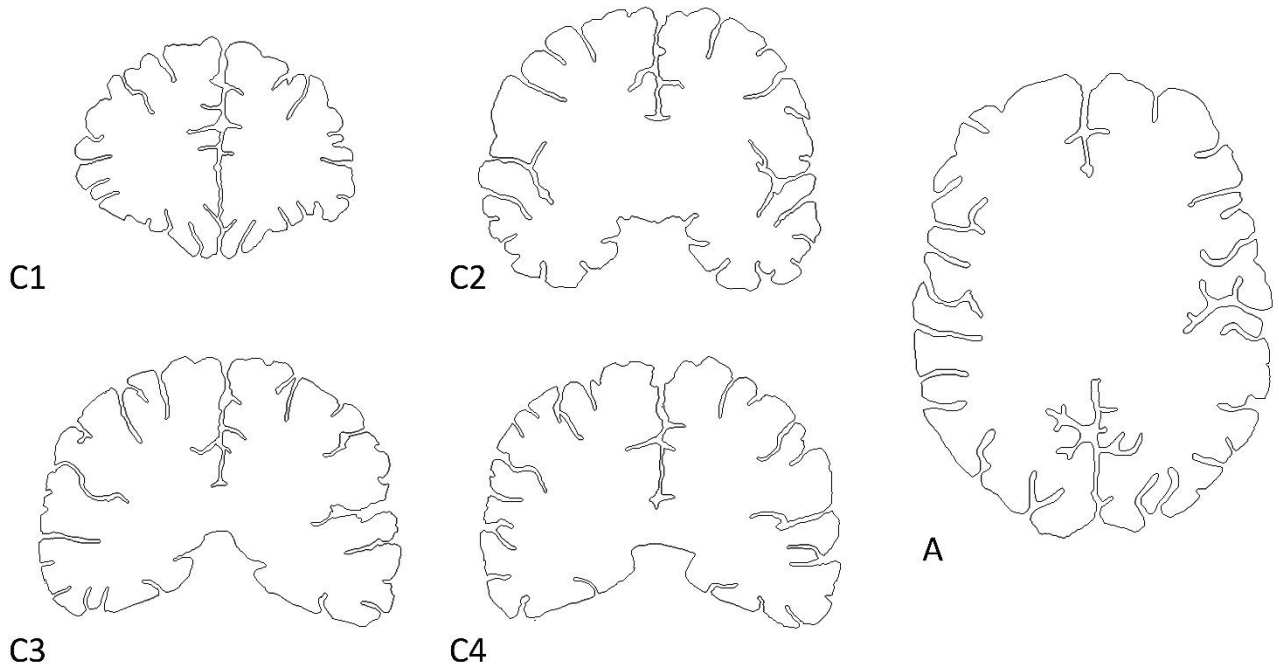


Рис. 5.16. Лінійні контури піальної поверхні півкуль великого мозку, що відповідають різним томографічним зрізам: 1-4 корональним (C1-C4) та аксіальному (A)

Для того, щоб визначити фактори, які обумовлюють мінливість значень фрактальної розмірності FD(Cont)-bc, проведемо кореляційний аналіз та визначимо взаємозв'язки між значеннями фрактальної розмірності зі значеннями параметрів, що походять із Евклідової геометрії (Табл. 5.4) та кількісними параметрами цифрових скелетів (Табл. 5.5).

Таблиця 5.4

Кореляційні взаємозв'язки значень фрактальної розмірності FD(Cont)-bc зі значеннями нефрактальних параметрів, що походять із Евклідової геометрії

Параметр	Зріз				
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
A1	-0,351*	-0,159	0,065	-0,021	0,112
A2	-0,350*	-0,134	-0,021	-0,007	-0,048
A2/A1	-0,174	-0,094	-0,223*	0,004	-0,441*
P1	-0,247*	-0,202*	0,129	-0,024	0,087
P2	0,175	0,466*	0,558*	0,508*	0,572*
P2/P1	0,377*	0,641*	0,608*	0,642*	0,560*
P1/A1	0,354*	0,078	0,013	0,043	-0,036
P2/A2	0,553*	0,537*	0,541*	0,463*	0,530*
SF1	-0,197	0,091	-0,080	0,016	0,059
SF2	-0,477*	-0,567*	-0,603*	-0,553*	-0,592*

* – $p < 0,05$

Як видно із даних Табл. 5.4, значення FD(Cont)-bc мали найсильніші кореляційні зв'язки з *периметром P2* (що характеризує протяжність контуру півкуль великого мозку, включно із поверхнею, прихованою усередині борозен), та параметрами, розрахованими на основі цього значення: індексом гірифікації P2/P1 та відношенням периметру до площі P2/A2. В цілому, чим більшу абсолютну протяжність має контур поверхні, тим більшими є значення фрактальної розмірності FD(Cont)-bc. Довжина контуру може зростати при зростанні абсолютних розмірів головного мозку, проте негативні або не значущі кореляції FD(Cont)-bc та площ A1 і A2 не підтверджують зростання фрактальної розмірності через зростання довжини контуру, обумовлене зростанням розмірів мозку. Ще

одним фактором, що обумовлює зростання довжини контуру, є кількість звивин та складність їх конфігурації. Якщо звернути увагу на силу кореляційних зв'язків між значеннями FD(Cont)-bc і абсолютним та відносними значеннями периметру P2, можна помітити, що відносні значення мали дещо сильніші кореляційні зв'язки з фрактальною розмірністю. При зростанні кількості звивин на зрізі та складності їх конфігурації при однакових розмірах мозку буде зростати не тільки абсолютне значення P2, але й індекс гірифікації P2/P1 та відношення периметру до площі. При цьому одночасно буде зростати складність конфігурації контуру в цілому.

Крім значень периметру P2, значення фрактальної розмірності FD(Cont)-bc мали значущі кореляційні зв'язки із *параметрами цифрових скелетів* (Табл. 5.5.) При цьому спостерігались позитивні значущі кореляційні зв'язки із параметрами першої групи (*Branches, Junctions, End-point voxels, Junction voxels, Slab voxels, Triple points, Quadruple points*), що зростають при зростанні складності цифрового скелету та структурної складності форми головного мозку в цілому. При зростанні кількості звивин та ускладненні конфігурації поверхні головного мозку, спостерігається збільшення ступеня галуження цифрового скелету та зростання значень FD(Cont)-bc.

Таблиця 5.5

Кореляційні взаємозв'язки фрактальної розмірності FD(Cont)-bc із кількісними параметрами цифрових скелетів півкуль великого мозку

Параметр	Зріз				
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
Branches	0,391*	0,747*	0,691*	0,543*	0,596*
Junctions	0,380*	0,746*	0,665*	0,512*	0,567*
End-point voxels	0,357*	0,580*	0,682*	0,528*	0,640*
Junction voxels	0,365*	0,706*	0,598*	0,446*	0,577*
Slab voxels	0,169	0,615*	0,668*	0,590*	0,548*
Triple points	0,369*	0,741*	0,672*	0,502*	0,567*
Quadruple points	0,252*	0,455*	0,253*	0,319*	0,304*
Average branch length	-0,389*	-0,720*	-0,530*	-0,333*	-0,501*
Maximum branch length	-0,168	-0,198	-0,034	-0,023	0,050

* – $p < 0,05$

Подібний характер кореляційних зв’язків мали значення фрактальної розмірності FD(Cont)-bc зі значеннями фрактальної розмірності цифрових скелетів FD(Skel)-bc (Табл. 5.6), що підтверджує тісні взаємозв’язки конфігурації поверхні (контуру) та «внутрішнього фрактального дерева», яким у випадку півкуль великого мозку є їх цифровий скелет.

Таблиця 5.6

Кореляційні взаємозв’язки фрактальної розмірності FD(Cont)-bc зі значеннями FD(Skel)-bc

Параметр	Зріз				
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
FD(Skel)-bc	0,508*	0,710*	0,637*	0,559*	0,659*

* – p < 0,05

Значення фрактальної розмірності FD(Cont)-bc мали здебільшого слабкі негативні кореляційні зв’язки з віком (Табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Кореляційні взаємозв’язки фрактальної розмірності FD(Cont)-bc із віком

Статева група	Зріз					
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**C1-C4**	**A**
Вся вибірка	-0,034	-0,203*	-0,133	-0,249*	-0,244*	0,203*
Чоловіки	-0,037	-0,133	0,024	-0,263	-0,155	0,155
Жінки	-0,024	-0,208	-0,237	-0,236	-0,284*	0,233

* – p < 0,05

Рівняння лінійної регресії, що характеризують вікову динаміку фрактальної розмірності FD(Cont)-bc у чоловіків та жінок, статистично значуще не відрізнялись (Додаток А, Рис. А14). Враховуючи це і відсутність статистично значущих відмінностей значень фрактальної розмірності FD(Cont)-bc у чоловіків та жінок, були розраховані загальні 95% довірчі інтервали значень (Додаток А, Рис. А15).

Оскільки фрактальна розмірність FD(Cont)-bc характеризує складність конфігурації поверхні головного мозку, закономірно було б очікувати значущого зменшення значень цієї розмірності протягом життя, оскільки при старінні спостерігається згладжування поверхні головного мозку, що може призводити до спрощення його конфігурації. Це згладжування поверхні пояснює деяке зменшення значень FD(Cont)-bc з віком. Проте кореляції з віком були слабшими, ніж того можна було очікувати. Тому додатково дослідимо структурні моделі зі зменшеною структурною складністю та імітацією вікових змін (Рис. 5.17).

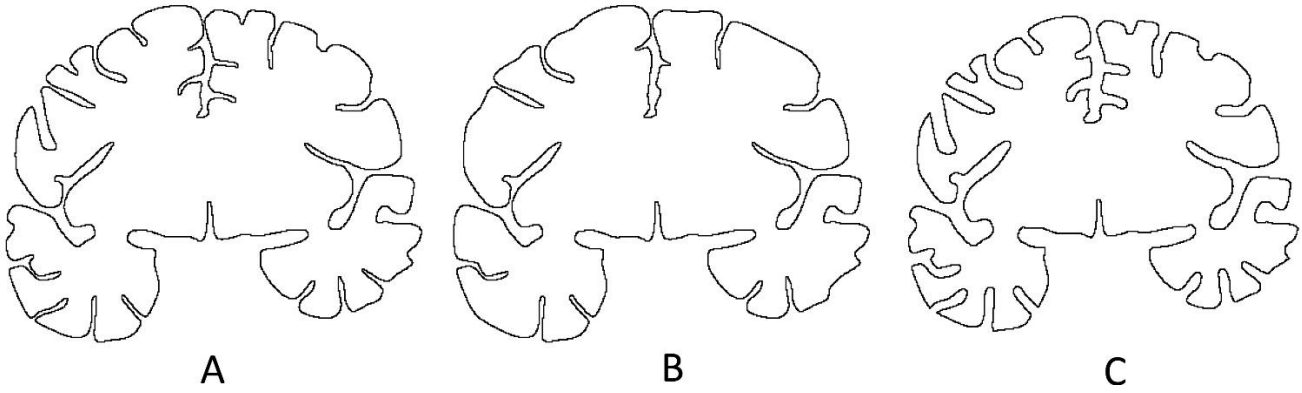


Рис. 5.17. Структурні моделі півкуль великого мозку (лінійний контур піальної поверхні): A – модель 1, вихідне зображення, B – модель 2, зменшена структурна складність, C – модель 3, імітація вікових змін

Так, значення FD(Cont)-bc вихідного зображення (Рис. 5.17, A) склало 1,230. При зменшенні структурної складності (зменшенні кількості звивин та борозен, Рис. 5.17, B), значення FD(Cont)-bc зменшились і склали 1,200. Проте при імітації вікових змін (Рис. 5.17, C) значення FD(Cont)-bc залишились практично незмінними і склали 1,231.

Отже, враховуючи ці дані та дані проведеного кореляційного аналізу, можна зробити висновок, що основним фактором, який обумовлює значення FD(Cont)-bc, є кількість звивин та борозен на томографічному зрізі та особливості їх конфігурації. По-перше, чим більше «позитивних» та «негативних» структурних елементів матиме контур, тим більшим буде його ступінь гірифікації, і тим більш

складною буде його просторова конфігурація, що відобразиться у зростанні ступеня заповнення простору та значень розмірності Мінковського (Рис. 5.18).

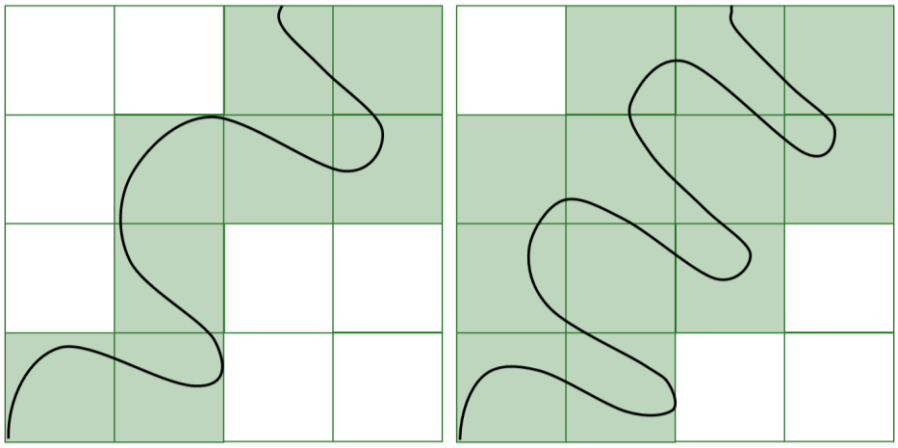


Рис.5.18. Ступінь заповнення простору лінійними фракталами із різною кількістю структурних елементів (у випадку поверхні головного мозку – різною кількістю звивин та борозен)

По-друге, ступінь складності просторової конфігурації і ступінь гірифікації поверхні головного мозку залежить від *складності конфігурації окремих структурних елементів* – звивин та борозен. Чим складнішою є конфігурація структурних елементів, тим більшим буде індекс гірифікації, і тим більшим буде ступінь заповнення простору контуром (Рис. 5.19).

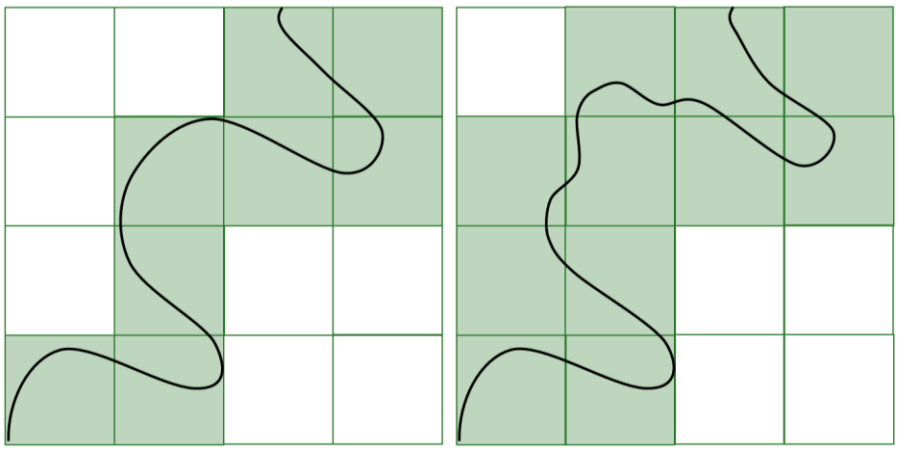


Рис.5.19. Ступінь заповнення простору лінійними фракталами із різною складністю форми структурних елементів: чим складнішою є конфігурація звивини, тим більше простору заповнює її контур

По-третє, ступінь гірифікації та ступінь заповнення простору залежить від *глибини борозен* та, відповідно, висоти звивин: при інших рівних умовах індекс гірифікації та ступінь заповнення простору зростатимуть при збільшенні глибини борозен, оскільки більшою буде відносна довжина контуру, прихованого у борознах та, відповідно, більше квадратів фрактальної сітки вміщуватимуть фрагменти контуру, у результаті чого зростатимуть значення розмірності Мінковського (Рис. 5.20).

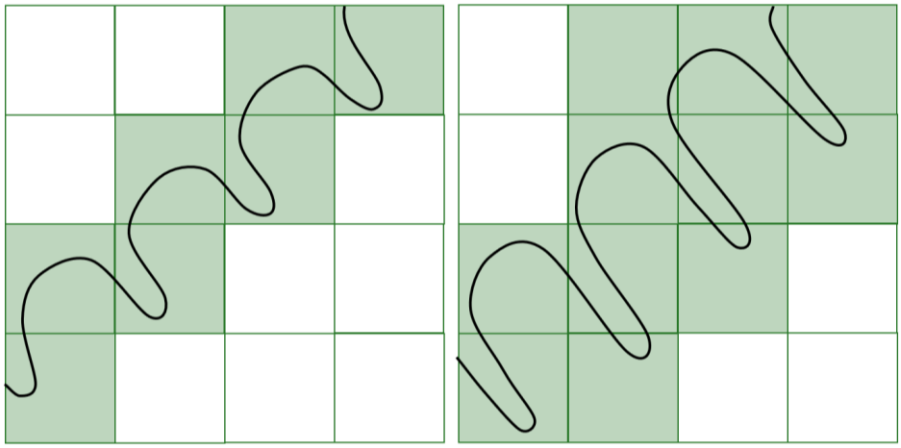


Рис.5.20. Ступінь заповнення лінійним контуром головного мозку із різною глибиною борозен та висотою звивин

Таким чином, це значення фрактальної розмірності FD(Cont)-bc характеризує передусім вроджені анатомічні особливості головного мозку.

Вікові зміни головного мозку, не призводячи до зміни кількості структурних елементів, можуть призводити до *згладжування звивин*, що може спричинювати зменшення розмірності Мінковського з віком. *Поглиблення борозен* з віком, навпаки, може сприяти зростанню значень Мінковського, що може дещо нівелювати вплив згладжування поверхні звивин мозку на вікове зменшення фрактальної розмірності. Проте вікове *розширення борозен* не має значущого впливу на значення FD(Cont)-bc: кількість звивин та борозен залишається незмінною. І, навіть за умови деякого згладжування поверхні та зменшення загального розміру головного мозку, відносна довжина контуру (відносні значення

периметру P2) залишається незмінною, що призводить до мінімальних вікових змін фрактальної розмірності FD(Cont)-bc (Рис. 5.21).

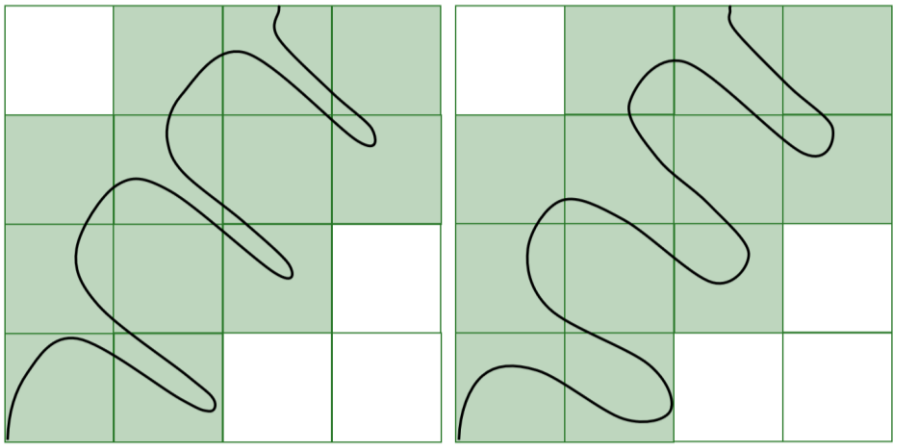


Рис.5.21. Ступінь заповнення простору лінійним контуром головного мозку із різною шириною борозен: при розширенні борозен ступінь заповнення простору значуще не змінюється

Цінним параметром, зокрема для клінічної практики для характеризування вікових атрофічних змін головного мозку, стало б значення фрактальної розмірності, що значуще знижується з віком та специфічно характеризує наявність і ступінь вираженості вікових змін. З цією метою був продовжений науковий пошук та були проаналізовані значення фрактальних розмірностей FD(Cont)-sm (Гаусдорфа), визначених за допомогою нового способу згладжування контуру.

5.2.2. Розмірність Гаусдорфа та спосіб згладжування контуру

На даному етапі дослідження для фрактального аналізу контуру півкуль великого мозку було використано шість етапів (без згладжування та з радіусами згладжування контуру 2, 4, 8, 16 та 32 пікселя відповідно). Були обчислені п’ять варіантів фрактальної розмірності FD(Cont)-sm у залежності від того, які етапи були використані для розрахунку фрактальної розмірності: FD(Cont)-sm1-6, FD(Cont)-sm1-5, FD(Cont)-sm2-6, FD(Cont)-sm1-4, FD(Cont)-sm2-5. Розподіл значень цих фрактальних розмірностей наведений на Рис. 5.22.

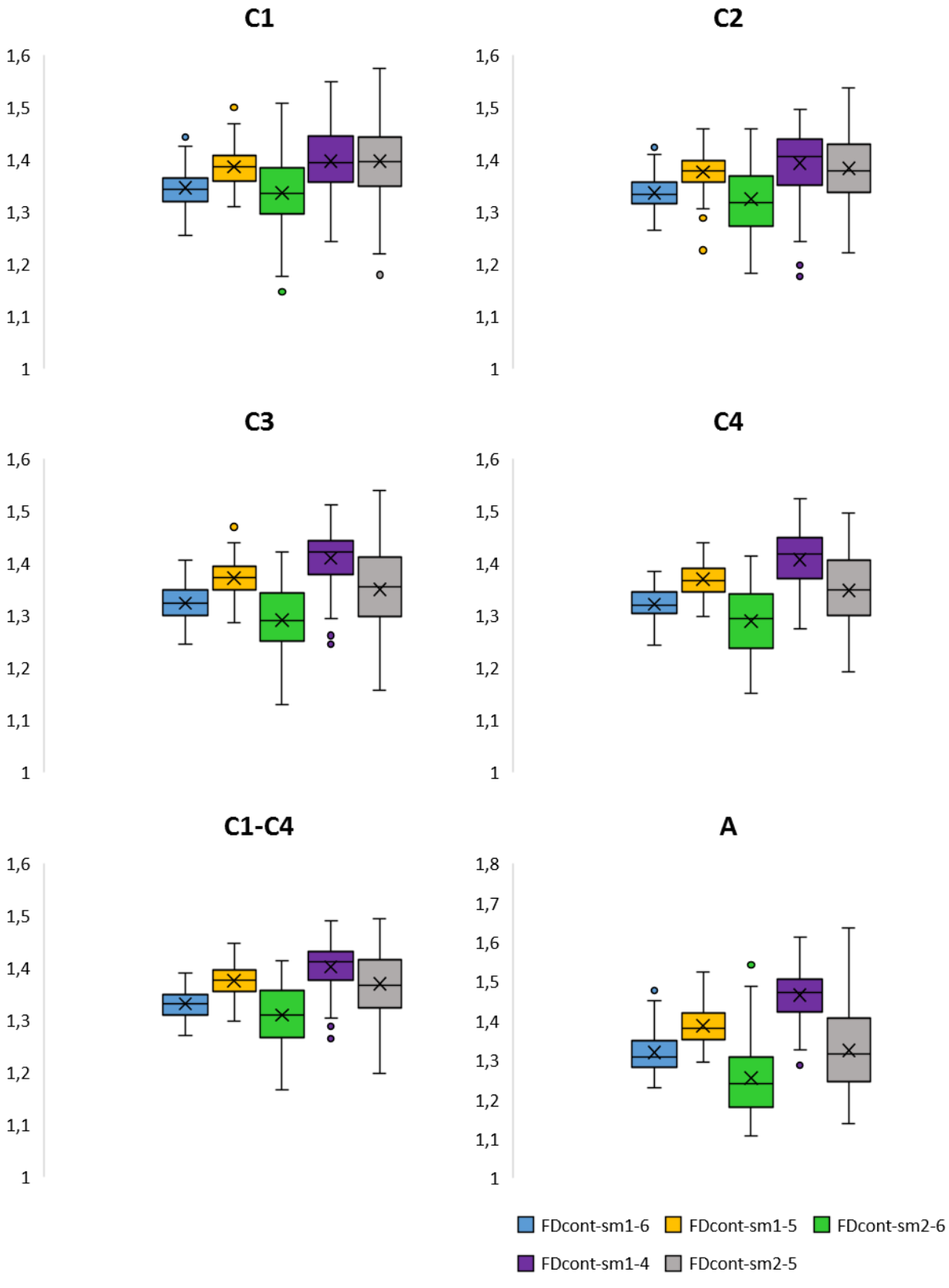


Рис. 5.22. Розподіл значень фрактальних розмірностей FD(Cont)-sm, визначених за допомогою різної кількості етапів фрактального аналізу

Значення фрактальних розмірностей, визначені за допомогою різної кількості етапів, значуще відрізнялись на всіх досліджених зрізах ($p < 0,001$), отже, нульова гіпотеза про відсутність відмінностей була відкинута. Для того, щоб з'ясувати, які саме значення фрактальних розмірностей значуще відрізняються, були проведені попарні порівняння значень. Було встановлено, що статистично значущою була різниця значень більшості пар фрактальних розмірностей, крім наступних:

- FD(Cont)-sm1-6 та FD(Cont)-sm2-6 (всі корональні зрізи та їх середнє значення);
- FD(Cont)-sm1-5 та FD(Cont)-sm2-5 (всі корональні зрізи та їх середнє значення);
- FD(Cont)-sm1-5 та FD(Cont)-sm1-4 (зрізи C1 та C2);
- FD(Cont)-sm2-5 та FD(Cont)-sm1-4 (зрізи C1 та C2);
- FD(Cont)-sm1-6 та FD(Cont)-sm2-5 (аксіальний зріз).

Крім цього, всі варіанти фрактальної розмірності FD(Cont)-sm статистично значуще відрізнялися від значень фрактальної розмірності FD(Cont)-bc ($p < 0,05$).

Для визначення діапазону етапів фрактального аналізу, що найкраще характеризує *вікові атрофічні зміни* півкуль великого мозку, були визначені кореляційні взаємозв'язки між значеннями фрактальних розмірностей FD(Cont)-sm та віком (Табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Кореляційні взаємозв'язки фрактальної розмірності FD(Cont)-bc із віком

Зріз	Фрактальна розмірність				
	FDcont-sm1-6	**FDcont-sm1-5**	**FDcont-sm2-6**	**FDcont-sm1-4**	**FDcont-sm2-5**
C1	0,017	-0,327*	0,243*	-0,550*	0,091
C2	0,149	-0,139	0,429*	-0,407*	0,278*
C3	0,265*	-0,080	0,514*	-0,592*	0,421*
C4	0,196	-0,122	0,449*	-0,520*	0,372*
C1-C4	0,197	-0,249*	0,466*	-0,656*	0,346*
A	0,318*	0,173	0,426*	-0,151	0,393*

* – $p < 0,05$

Так, найбільшу силу кореляційних зв’язків з віком мали значення, отримані при використанні 1-4 етапів фрактального аналізу, тоді як значення фрактальної розмірності, розраховані на основі 1-6 етапів, виявилися практично не чутливими до виявлення вікових змін.

Для з’ясування особливостей впливу діапазону обраних етапів фрактального аналізу на значення фрактальної розмірності були обрані два об’єкти – два томографічні зрізи (С3) двох осіб – особи юнацького віку (18 років), мозок якої не мав візуально помітних атрофічних змін (Рис. 5.23, А), та особи старечого віку (76 років), у головному мозку якої визначались візуально помітні атрофічні зміни – розширення та поглиблення борозен, згладжування звивин (Рис. 5.23, В). Однак така попередня оцінка була суб’єктивною та описовою.

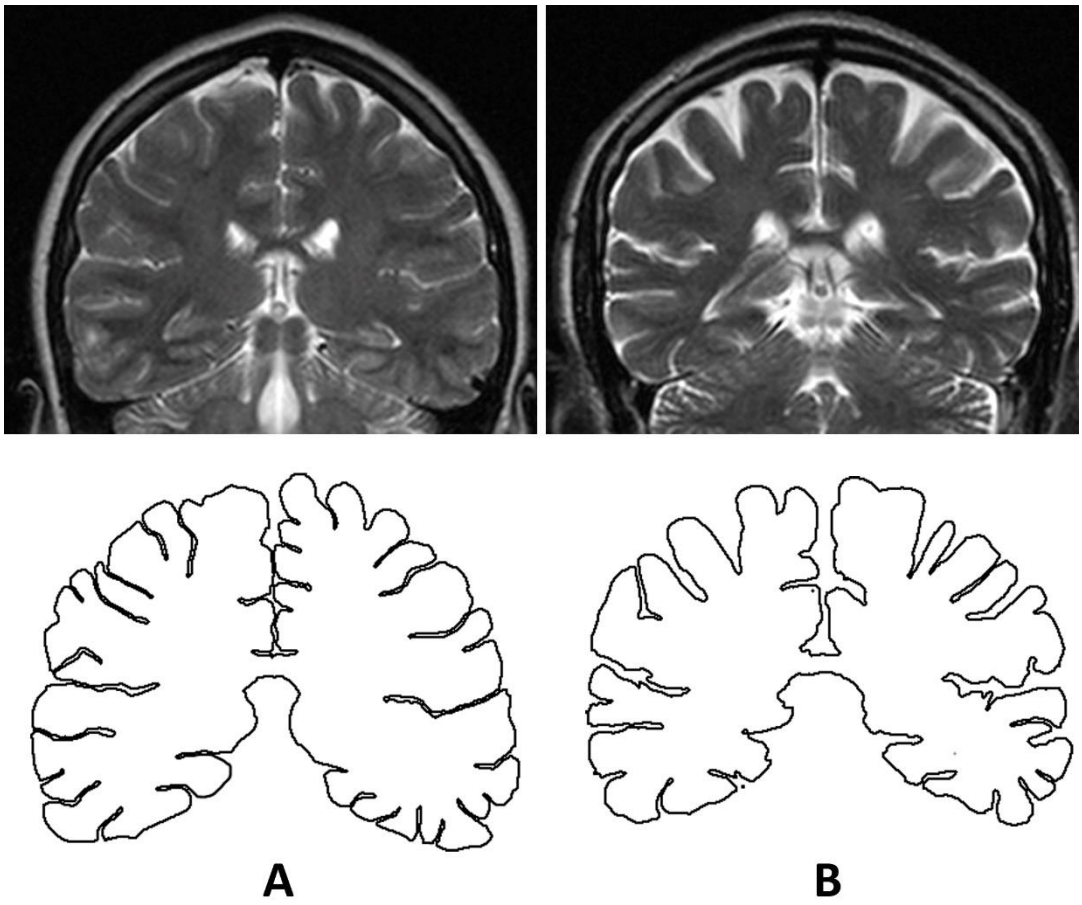


Рис. 5.23. Т2-зважені МР зображення (верхній ряд) та лінійні контури піальної поверхні півкуль великого мозку (3-й корональний зріз): А – особа 18 років, В – особа 76 років

Далі було проведене поетапне згладжування контуру із використанням шести етапів фрактального аналізу (Рис. 5.24).

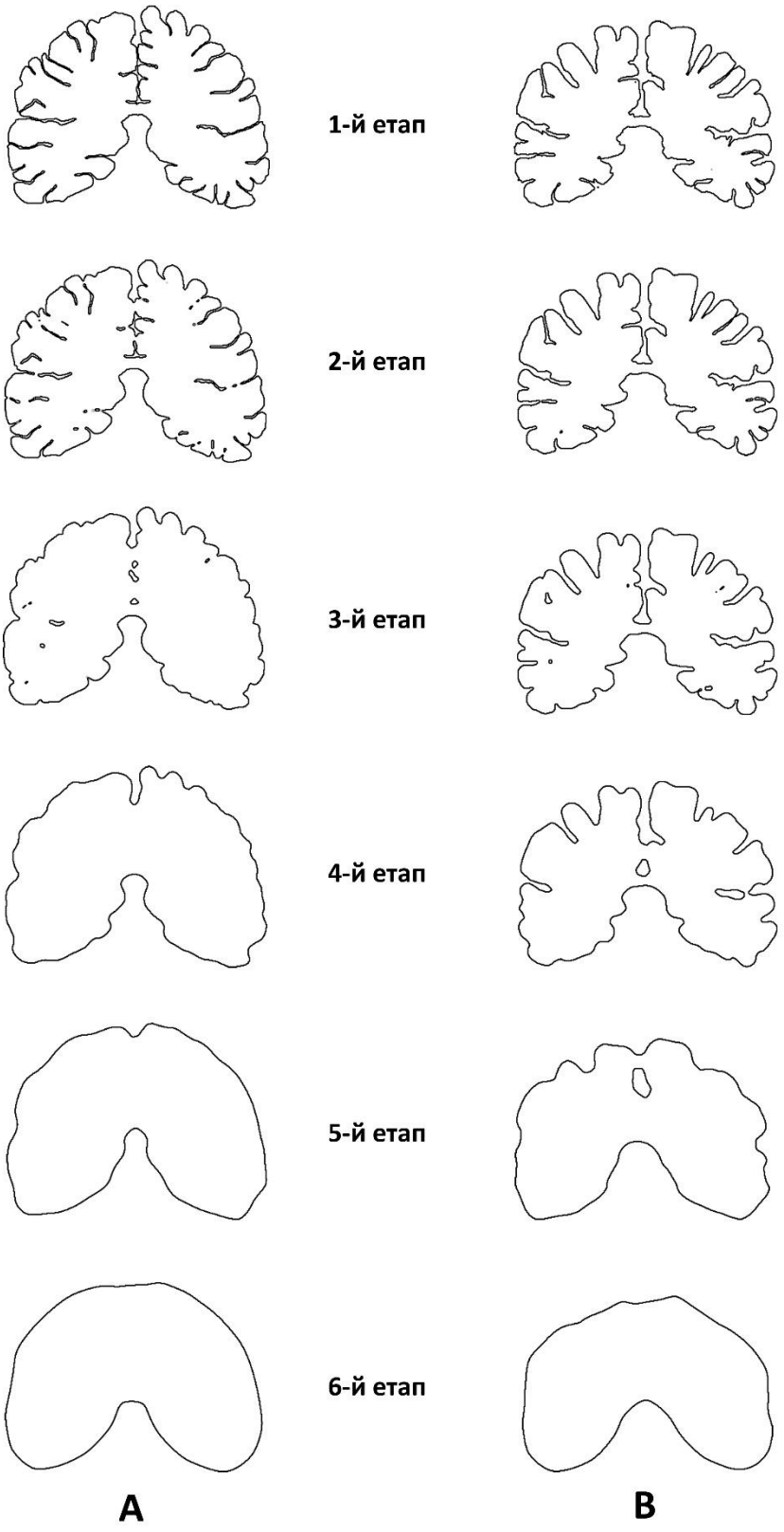


Рис.5.24. Фрактальний аналіз, спосіб згладжування контуру. 3-й корональний зріз. А – особа 18 років, В – особа 76 років.

Як можна помітити на Рис. 5.24, при згладжуванні із контуру поступово видаляються вужчі, а далі – ширші борозни. При цьому відбувається поетапне спрощення конфігурації контуру півкуль великого мозку. Також відзначаються значущі відмінності згладжування контуру у осіб юнацького та старечого віку. У 18-річної особи, мозок якої не мав атрофічних змін, згладжування борозен та щілин відбулось на перших етапах фрактального аналізу, оскільки вони були більш вузькими, ніж у 76-річної особи, у якої спостерігалось розширення борозен. Тому на 4-му етапі фрактального аналізу у результаті згладжування був отриманий практично гладенький контур (Рис. 5.24, А). Оскільки атрофічні вікові зміни призводять до розширення борозен і щілин, їхні контури мало згладжуються на перших етапах фрактального аналізу і зберігаються до 4-го етапу фрактального аналізу, але згладжуються на 6-му етапі (Рис. 5.24, В). Використовуючи 1-6 етапи фрактального аналізу, в обох випадках (і у молодих, і у літніх людей) маємо «довгий» контур на початку (з борознами і щілинами) і згладжений, «короткий» контур на 6-му етапі. Але, використовуючи 1-4 етапи фрактального аналізу, ми в обох випадках маємо «довгий» контур на початку і згладжений, «короткий» контур на 4-му етапі у молодих і «довгий», частково згладжений контур у літніх людей (Рис. 5.24).

На основі даних фрактального аналізу томографічних зрізів, зображених на Рис. 5.24, були розраховані рівняння лінійної регресії з використанням 1-6 та 1-4 етапів фрактального аналізу (Рис. 5.25 та Рис. 5.26). Так, використовуючи 1-6 етапи фрактального аналізу були отримані наступні значення FD(Cont)-sm1-6: 1,336 (18 років) та 1,358 (76 років) – ці значення фрактальної розмірності були близькими, при цьому значення фрактальної розмірності літньої людини навіть дещо перевищували такі у молодої людини. Коли кількість етапів фрактального аналізу була обмежена до чотирьох, були отримані такі значення FD(Cont)-sm1-4: 1,508 (18 років) та 1,294 (76 років). Ці значення фрактальної розмірності значуще відрізнялися – значення фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4 лінійного

контуру головного мозку молодої людини значуще перевищували такі у літньої людини.

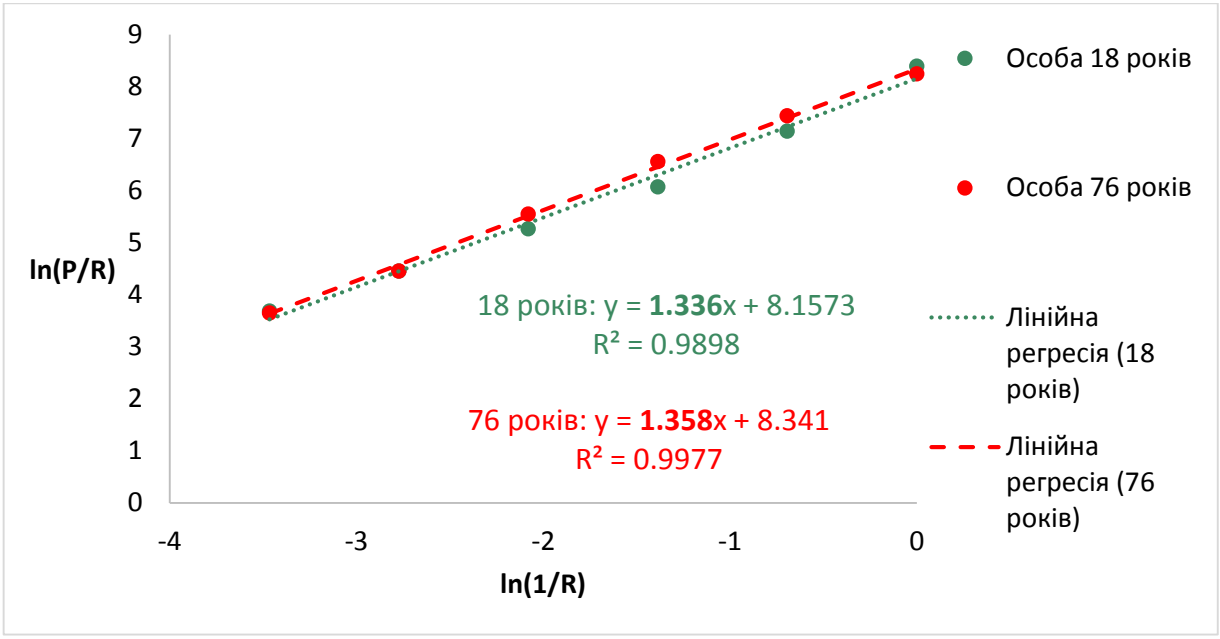


Рис. 5.25. Фрактальний аналіз, спосіб згладжування контуру. Обчислення фрактальної розмірності у осіб юнацького та старечого віку на основі 1-6 етапів фрактального аналізу: різниця значень фрактальної розмірності незначна

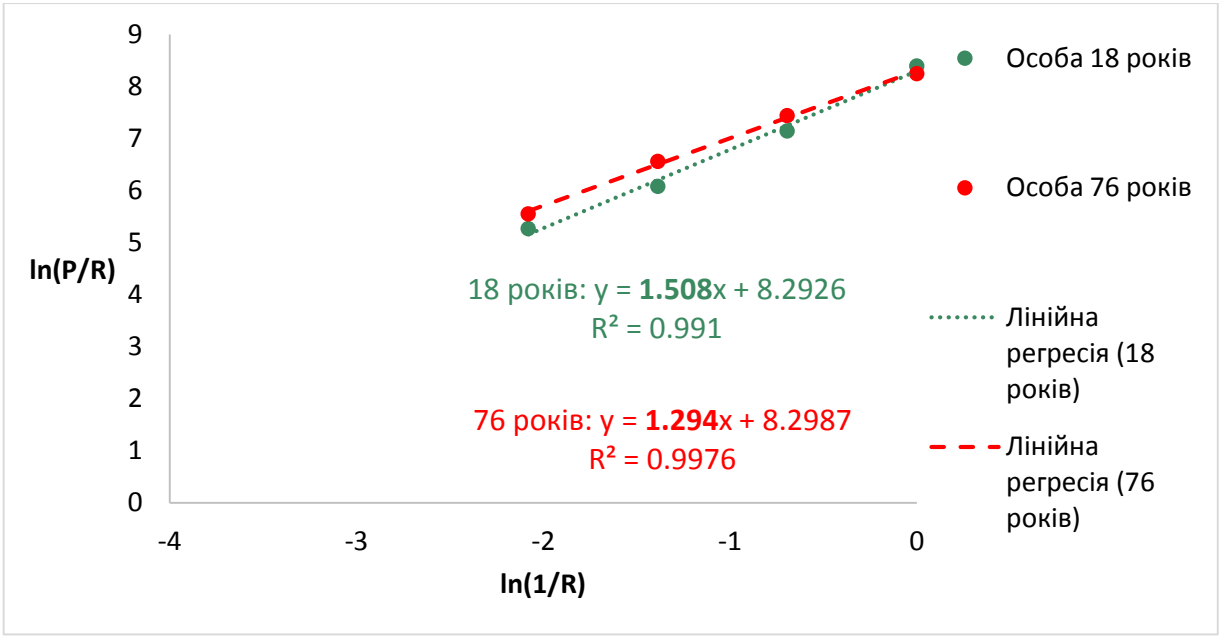


Рис. 5.26. Фрактальний аналіз, спосіб згладжування контуру. Обчислення фрактальної розмірності у осіб юнацького та старечого віку на основі 1-4 етапів фрактального аналізу: різниця значень фрактальної розмірності значуща

Таким чином, для проведення фрактального аналізу з метою кількісного характеризування атрофічних змін кращим виявився алгоритм способу згладжування контуру із використанням 1-4 етапів. З огляду на більшу цінність для клінічної практики, далі зосередимося саме на аналізі значень фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4. Описові статистичні параметри цієї фрактальної розмірності наведені у Табл. 5.9.

Таблиця 5.9.

Описові статистичні параметри фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4

Зріз	Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
C1	Вся вибірка	1,398	0,006	0,064	4,56	1,243	1,357	1,394	1,445	1,550
	Чоловіки	1,388	0,010	0,068	4,86	1,243	1,352	1,391	1,443	1,550
	Жінки	1,405	0,008	0,060	4,29	1,280	1,364	1,396	1,445	1,537
C2	Вся вибірка	1,394	0,007	0,065	4,70	1,178	1,360	1,407	1,439	1,496
	Чоловіки	1,386	0,011	0,070	5,04	1,178	1,340	1,389	1,440	1,496
	Жінки	1,400	0,008	0,062	4,41	1,199	1,375	1,417	1,438	1,491
C3	Вся вибірка	1,410	0,005	0,051	3,61	1,246	1,380	1,421	1,444	1,511
	Чоловіки	1,403	0,009	0,058	4,16	1,246	1,359	1,416	1,443	1,511
	Жінки	1,415	0,006	0,044	3,10	1,307	1,388	1,422	1,447	1,504
C4	Вся вибірка	1,408	0,005	0,053	3,77	1,275	1,372	1,417	1,450	1,524
	Чоловіки	1,401	0,009	0,060	4,27	1,275	1,367	1,399	1,452	1,511
	Жінки	1,413	0,006	0,047	3,32	1,291	1,383	1,420	1,442	1,524
C1-C4	Вся вибірка	1,402	0,005	0,046	3,30	1,266	1,378	1,412	1,431	1,490
	Чоловіки	1,394	0,008	0,051	3,63	1,266	1,369	1,407	1,426	1,490
	Жінки	1,408	0,006	0,042	2,98	1,288	1,386	1,413	1,441	1,483
A	Вся вибірка	1,466	0,006	0,059	4,04	1,287	1,425	1,471	1,505	1,613
	Чоловіки	1,463	0,010	0,067	4,60	1,287	1,425	1,466	1,505	1,613
	Жінки	1,468	0,007	0,053	3,58	1,329	1,425	1,474	1,505	1,568

Розподіл значень фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4 1-го, 4-го корональних та аксіального зрізів статистично значуще не відрізнявся від нормального ($p > 0,05$), проте розподіли значень 2-го і 3-го корональних зрізів статистично значуще відрізнялись від нормального розподілу ($p > 0,05$), маючи зсув до великих значень (Рис. 5.27).

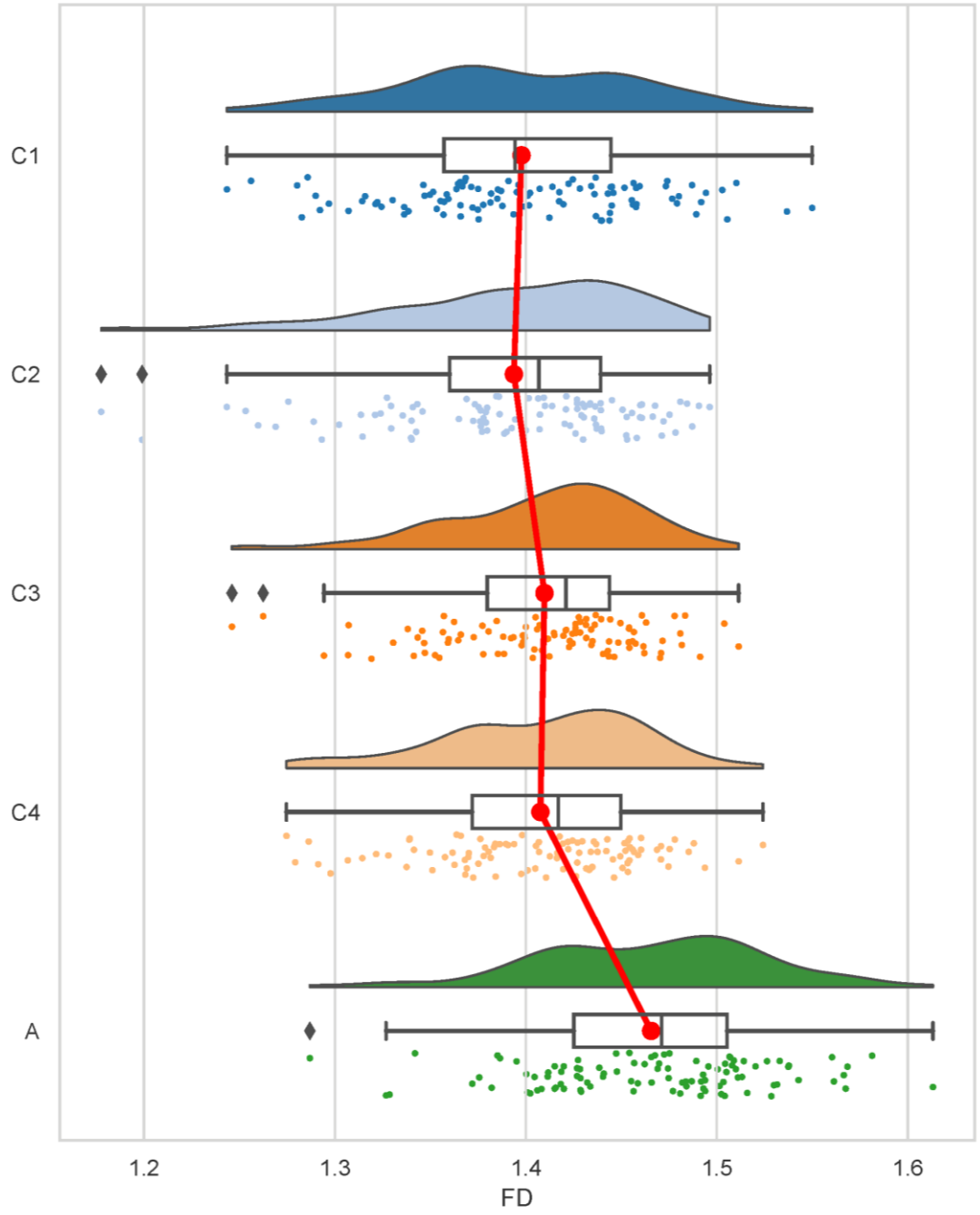


Рис. 5.27. Розподіл значень фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4

Значення фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4, визначені на різних томографічних зрізах, значуще відрізнялись ($p < 0{,}001$), відповідно нульова гіпотеза про відсутність статистично значущої різниці була відкинута. При попарних порівняннях значень з'ясувалось, що значення всіх корональних зрізів статистично значуще між собою не відрізнялись, проте значення аксіального зрізу значуще відрізнялись від значень усіх корональних зрізів (Табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Попарні порівняння значень фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4, визначені на різних зрізах

Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,978	0,186	0,286	<0,001*
C2	0,978	-	0,195	0,298	<0,001*
C3	0,186	0,195	-	0,799	<0,001*
C4	0,286	0,298	0,799	-	<0,001*
A	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	-

Примітка: у таблиці наведені значення p; * – різниця статистично значуща

Кореляційні взаємозв'язки між значеннями FD(Cont)-sm1-4 різних зрізів мали характер, подібний до того, що спостерігався при дослідженні інших фрактальних розмірностей: найбільшу силу кореляційних взаємозв'язків мали суміжні корональні зрізи (Табл. 5.11).

Таблиця 5.11.

Кореляційні взаємозв'язки значень фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4, визначених на різних зрізах

Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,474*	0,456*	0,409*	0,192
C2	0,474*	-	0,396*	0,382*	0,176
C3	0,456*	0,396*	-	0,655*	0,196
C4	0,409*	0,382*	0,655*	-	0,199*
A	0,192	0,176	0,196	0,199*	-

* – $p < 0,05$

Значення фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4 у чоловіків та жінок статистично значуще не відрізнялись ($p > 0,05$). Так само, як і для всієї вибірки, значення фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4 у чоловіків та жінок були пов'язані з віком статистично значущими негативними кореляційними зв'язками (Табл. 5.12).

Таблиця 5.12.

Кореляційні взаємозв’язки фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4 із віком у чоловіків та жінок

Статева група	Зріз					
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**C1-C4**	**A**
Чоловіки	-0,472*	-0,408*	-0,466*	-0,538*	-0,596*	-0,315*
Жінки	-0,618*	-0,401*	-0,701*	-0,505*	-0,728*	0,006

* – $p < 0,05$

При цьому рівняння лінійної регресії, що характеризують вікову динаміку FD(Cont)-sm1-4 у чоловіків та жінок, статистично значуще не відрізнялись, $p > 0,05$ (Додаток А, Рис. А16). Враховуючи відсутність статистично значущої різниці значень FD(Cont)-sm1-4 у чоловіків та жінок та їх вікової динаміки, були розраховані загальні для двох статей довірчі інтервали значень FD(Cont)-sm1-4 (Додаток А, Рис. А17).

Найбільшу силу кореляційного зв’язку з віком мали значення FD(Cont)-sm1-4 1-4 корональних зрізів та їхнє середнє значення. На відміну від фрактальної розмірності корональних зрізів, фрактальна розмірність аксіальних зрізів не мала значущого зв’язку з віком. Це можна пояснити анатомічними особливостями: у корональній (фронтальній) проекції більшість борозен та звивин зрізаються перпендикулярно або під кутом, близьким до прямого, а звивини та борозни на корональних томографічних зрізах орієнтовані переважно радіально. Тому в окресленому контурі борозни, щілини у вигляді інвагінацій відходять від загального контуру під кутом, близьким до прямого, що бажано для коректного згладжування. На аксіальних зрізах орієнтація борозен і звивин дещо інша і кути, під якими контури борозен відходять від зовнішнього контуру, як правило, є гострими або демонструють значну мінливість. Тому для даного способу фрактального аналізу найбільш інформативним є дослідження корональних томографічних зрізів. Найбільшу силу кореляційного зв’язку з віком мало середнє значення FD(Cont)-sm1-4 1-4 корональних зрізів, що перевищувало силу кореляційних зв’язків кожного окремого корональног зрізу. Це можна пояснити

зверхсумарним ефектом: при підрахунку середнього значення фрактальної розмірності враховуються зміни одразу в декількох ділянках головного мозку, а вплив дисперсії значень так може дещо нівелюватись. Можна припустити, що при використанні більшої кількості корональних зрізів для дослідження сила кореляційних зв'язків між середнім значенням фрактальної розмірності та віком буде зростати.

При дослідженні кореляційних взаємозв'язків фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4 зі значеннями параметрів, що походять із Евклідової геометрії (Табл. 5.13), звертають на себе увагу позитивні і значущі кореляції з периметром P2 та індексом гірифікації P2/P1. Подібний характер кореляційних зв'язків мають значення фрактальної розмірності FD(Cont)-bc (оскільки обидві фрактальні розмірності характеризують особливості конфігурації контуру). Чим більшою буде протяжність контуру та ступінь гірифікації головного мозку, тим більше елементів матиме контур, тим більшими будуть значення обох фрактальних розмірностей. Таким чином, розмірність FD(Cont)-sm1-4 демонструє подібні до розмірності Мінковського закономірності мінливості. Проте значення FD(Cont)-sm1-4 мали слабші зв'язки з індексом гірифікації та периметром P2, у той же час ця фрактальна розмірність мала значущі кореляції з віком. Наявність значущих кореляцій зі співвідношенням двох площ (A2/A1) може бути обумовлена спільною залежністю цього показника та FD(Cont)-sm1-4 від вікових змін головного мозку.

Кореляційні взаємозв'язки FD(Cont)-sm1-4 з кількісними параметрами цифрових скелетів (Табл 5.14) за напрямком були близькими до тих, що демонстрували значення FD(Cont)-bc, проте сила зв'язків була значно слабшою. Отже, значення FD(Cont)-sm1-4 так само, як і значення попередніх фрактальних розмірностей півкуль великого мозку (FD(Skel)-bc та FD(Cont)-bc) залежать від структурної складності головного мозку (кількості звивин та борозен), однак ці взаємозв'язки є слабшими, оскільки на значення FD(Cont)-sm1-4 мають істотний вплив *вікові атрофічні зміни* головного мозку. Якщо слабкі кореляції з віком, продемонстровані фрактальними розмірностями FD(Skel)-bc та FD(Cont)-bc, обумовлені переважно згладжуванням поверхні звивин, то на більш сильну

кореляцію значень FD(Cont)-sm1-4 з віком істотний вплив має *ширина борозен*, до якої попередні два значення фрактальної розмірності не є чутливими.

Таблиця 5.13

Кореляційні взаємозв'язки значень фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4 зі значеннями нефрактальних параметрів, що походять із Евклідової геометрії

Параметр	Зріз				
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
A1	0,203*	-0,077	-0,064	-0,084	-0,123
A2	0,432*	0,142	0,136	0,092	-0,072
A2/A1	0,635*	0,482*	0,408*	0,440*	-0,036
P1	0,060	-0,036	-0,149	-0,132	-0,190
P2	0,329*	0,374*	0,294*	0,356*	0,482*
P2/P1	0,371*	0,431*	0,431*	0,513*	0,639*
P1/A1	-0,269*	0,077	-0,059	0,007	0,000
P2/A2	-0,172	0,196	0,098	0,196	0,523*
SF1	0,348*	-0,048	0,204*	0,181	0,218*
SF2	-0,075	-0,322*	-0,184	-0,292*	-0,563*

* – $p < 0,05$

Таблиця 5.14

Кореляційні взаємозв'язки фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4 із кількісними параметрами цифрових скелетів півкуль великого мозку

Параметр	Зріз				
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
Branches	0,501*	0,344*	0,350*	0,435*	0,019
Junctions	0,474*	0,349*	0,348*	0,430*	-0,020
End-point voxels	0,421*	0,400*	0,294*	0,366*	0,148
Junction voxels	0,467*	0,344*	0,284*	0,393*	-0,010
Slab voxels	0,519*	0,357*	0,388*	0,430*	-0,017
Triple points	0,450*	0,367*	0,359*	0,424*	-0,025
Quadruple points	0,199*	0,185	0,012	0,214*	-0,175
Average branch length	-0,153	-0,258*	-0,213*	-0,281*	0,010
Maximum branch length	0,170	-0,135	0,059	-0,117	-0,107

* – $p < 0,05$

Значення фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4 мали позитивні кореляційні зв’язки зі значеннями FD(Skel)-bc та FD(Cont)-bc (Табл. 5.15). Наявність спільних факторів, що впливають на значення трьох фрактальних розмірностей (структурна і просторова складність півкуль великого мозку) обумовила наявність позитивних кореляцій. Проте слабші, ніж можна було очікувати кореляції (особливо між значеннями двох фрактальних розмірностей контурів, FD(Cont)-sm1-4 та FD(Cont)-bc) можна пояснити різною чутливістю до вікових змін. Крім того, значення FD(Skel)-bc та FD(Cont)-bc є розмірностями Мінковського (відповідно цифрових скелетів та контурів), тоді як FD(Cont)-sm1-4 можна розглядати як розмірність Гаусдорфа, що обумовлює як різну чутливість до різних факторів, так і різницю значень фрактальних розмірностей.

Таблиця 5.15.

Кореляційні взаємозв’язки фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4 зі значеннями FD(Skel)-bc та FD(Cont)-bc

Параметр	Зріз				
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
FD(Skel)-bc	0,290*	0,390*	0,372*	0,444*	0,142
FD(Cont)-bc	0,122	0,444*	0,378*	0,550*	0,324*

* – $p < 0,05$

При дослідженні структурних моделей на Рис. 5.17 були визначені значення FD(Cont)-sm1-4. Значення FD(Cont)-sm1-4 вихідного зображення (Рис. 5.17, A) склало 1,408. При штучному зменшенні кількості звивин та борозен (Рис. 5.17, B), значення FD(Cont)-sm1-4 дещо зменшились до 1,382, що підтверджує чутливість цього значення фрактальної розмірності до вроджених анатомічних особливостей головного мозку. Однак при імітації вікових змін (Рис. 5.17, C) значення FD(Cont)-sm1-4 зменшились набагато більше і склали 1,170, що підтверджує більшу чутливість FD(Cont)-sm1-4 до вікових змін у порівнянні із чутливістю до структурної складності.

5.3. Складність просторової конфігурації зовнішньої поверхні мозочка

За аналогією із дослідженням півкуль великого мозку, для дослідження конфігурації мозочка були визначені два значення фрактальних розмірностей: FDcont-bc (розмірність Мінковського, визначена за допомогою способу підрахунку квадратів) та FDcont-sm (розмірність Гаусдорфа, визначена за допомогою способу згладжування контуру).

5.3.1. Розмірність Мінковського та спосіб підрахунку квадратів

Спершу розглянемо особливості мінливості значень фрактальної розмірності FDcont-bc. Описові статистичні дані значень цієї розмірності наведені у Табл. 5.16.

Таблиця 5.16.

Описові статистичні параметри фрактальної розмірності FDcont-bc

Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
Вся вибірка	1,434	0,004	0,043	3,016	1,343	1,404	1,432	1,462	1,543
Чоловіки	1,441	0,007	0,045	3,148	1,343	1,409	1,447	1,474	1,526
Жінки	1,429	0,006	0,041	2,884	1,352	1,399	1,428	1,452	1,543

Розподіл значень фрактальної розмірності FDcont-bc значуще не відрізнявся від нормального розподілу (p = 0,79) (Рис. 5.28).

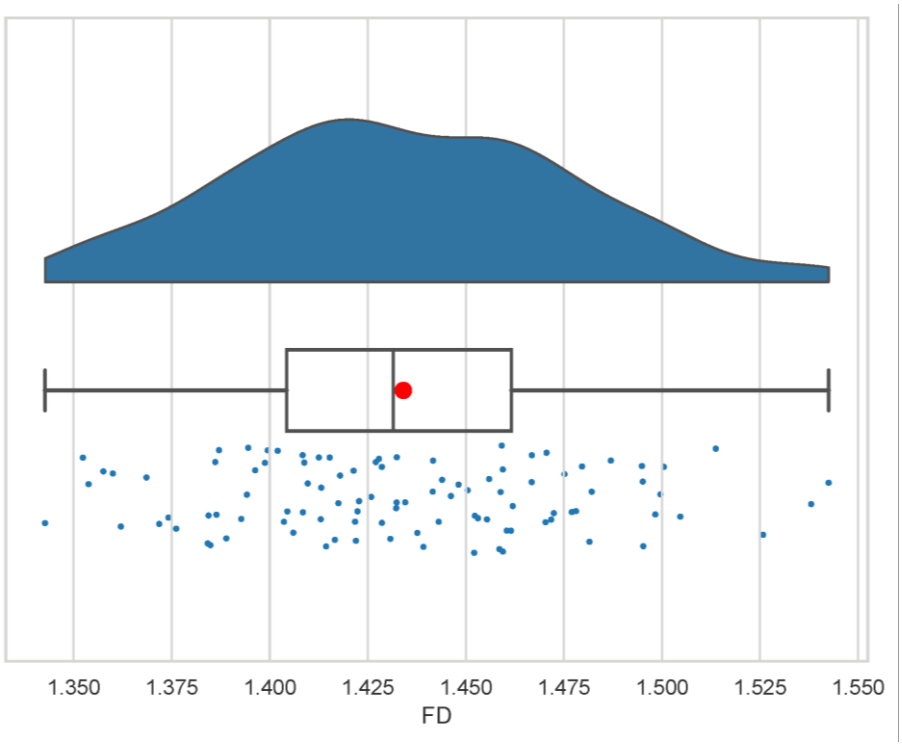


Рис. 5.28. Розподіл значень фрактальної розмірності FDcont-bc

Значення фрактальної розмірності FDcont-bc у чоловіків та жінок статистично значуще не відрізнялись, p = 0,142.

Значення фрактальної розмірності контуру поверхні мозочка (FDcont-bc) мали характер кореляційних взаємозв'язків із *параметрами, що походять із Евклідової геометрії*, подібний до характеру кореляційних взаємозв'язків, який мали значення відповідної фрактальної розмірності півкуль великого мозку (FD(Cont)-bc): ці значення значуще корелювали зі значенням периметру P2 та індексом гірифікації P2/P1 (Табл. 5.17). При зростанні кількості звивин відзначається значуще зростання абсолютної та відносної протяжності поверхні, прихованої у борознах та щілинах. Проте значення FDcont-bc також позитивно і значуще корелювали зі значеннями периметру P1 та обома значеннями площ (A1 та A2), із якими відповідне значення фрактальної розмірності півкуль великого мозку не мало значущих взаємозв'язків. Отже, при зростанні абсолютних розмірів мозочка зростає не тільки ступінь галуження його білої речовини, але, як наслідок, і складність конфігурації поверхні.

Таблиця 5.17.

Кореляційні зв'язки фрактальної розмірності FDcont-bc з нефрактальними параметрами, що походять із Евклідової геометрії

Параметр									
A1	A2	A2 / A1	P1	P2	P2 / P1	P1 / A1	P2 / A2	SF1	SF2
0,304*	0,303*	0,159	0,400*	0,552*	0,444*	-0,146	0,167	-0,068	-0,381*

* – p < 0,05

Значення FDcont-bc, на відміну від відповідного значення фрактальної розмірності півкуль великого мозку FD(Cont)-bc та від фрактальної розмірності цифрових скелетів мозочка FDskel-bc, не мало значущих кореляційних зв'язків із більшістю *параметрів цифрових скелетів* (Табл. 5.18), окрім кількості кінцевих точок (*End-point voxels*), що характеризують кількість поверхневих звивин та складність конфігурації поверхні досліджуваної структури.

Таблиця 5.18.

Кореляційні взаємозв’язки кількісних параметрів цифрових скелетів мозочка та фрактальної розмірності FDcont-bc

Параметр								
Branches	Junctions	End-point voxels	Junction voxels	Slab voxels	Triple points	Quadruple points	Average branch length	Maximum branch length
0,145	0,140	0,402*	0,172	0,192	0,125	0,062	-0,076	-0,015

* – p < 0,05

Якщо порівняти між собою два крайні варіанти конфігурації контуру поверхні мозочка (Рис. 5.28), можна помітити, що мозочок із низьким значенням фрактальної розмірності FDcont-bc має більш просту форму поверхні, що є наслідком меншої кількості гілок та меншого ступеня галуження білої речовини (Рис. 5.29, А). Мозочок, що має високе значення FDcont-bc, має більш складну конфігурацію поверхні, обумовлену більшою кількістю гілок та звивин. Також звертає на себе увагу більша площа перерізу черв’яка мозочка із більшим значенням FDcont-bc (Рис. 5.29, В).

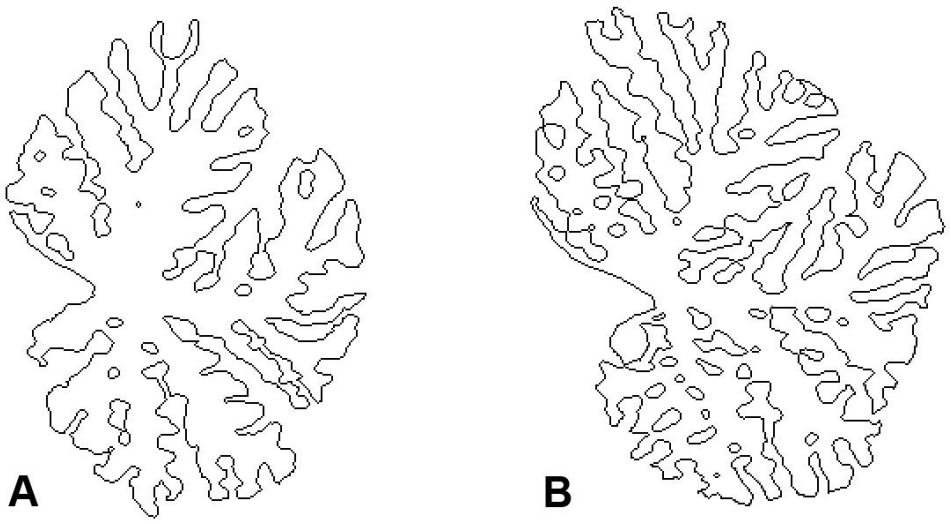


Рис. 5.29. Два крайніх варіанти конфігурації контуру поверхні мозочка з різними значеннями FDcont-bc: А – низьке значення фрактальної розмірності, FDcont-bc = 1,35; В – високе значення фрактальної розмірності, FDcont-bc = 1,54

Фрактальна розмірність FDcont-bc була пов’язана із фрактальною розмірністю цифрових скелетів FDskel-bc сильним позитивним кореляційним зв’язком (Rs = 0,60, p < 0,05). Ці дві фрактальні розмірності характеризують ступінь структурної складності мозочка в цілому: чим розгалуженішими будуть біла речовина та цифровий скелет мозочка, тим складнішою буде конфігурація поверхні мозочка. На Рис. 5.30 наведені цифрові скелети мозочків із Рис. 5.29: можна помітити, що мозочок, який має складнішу конфігурацію поверхні, має розгалуженіший цифровий скелет (Рис. 5.30, B), у порівнянні із мозочком із більш простою конфігурацією контур поверхні (Рис. 5.30, A). Так само відрізняються і значення фрактальної розмірності цифрових скелетів FDskel-bc, що є значуще вищими у мозочка зі складнішою формою контуру.

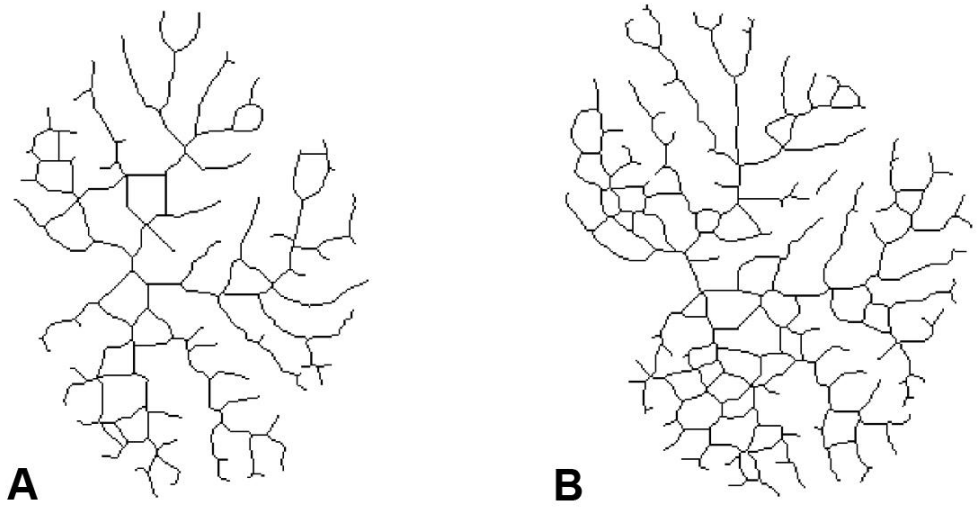


Рис. 5.30. Цифрові скелети мозочків із Рис. 5.28: A – мозочок із простішою конфігурацією поверхні, FDskel-bc = 1,27; B – мозочок зі складнішою конфігурацією поверхні, FDskel-bc = 1,36

Значення фрактальної розмірності FDcont-bc значуще знижувались з віком (вся вибірка: Rs = -0,419, p < 0,05), але при окремому обчисленні коефіцієнти кореляції з віком були значущими тільки у чоловіків (чоловіки: Rs = -0,544, p < 0,05; жінки: Rs = -0,254, p > 0,05). Проте рівняння лінійної регресії, що характеризують вікову динаміку FDcont-bc у чоловіків та жінок (Додаток A, Рис. A4) значуще не відрізнялись (p > 0,05). З урахуванням цього, був розрахований

загальний для двох статей довірчий інтервал значень у залежності від віку (Додаток А, Рис. А5).

5.3.2. Розмірність Гаусдорфа та спосіб згладжування контуру

Для дослідження поверхні мозочка, так само як і для дослідження поверхні півкуль великого мозку, було застосовано шість етапів фрактального аналізу (без згладжування та з радіусами згладжування контуру 2, 4, 8, 16 та 32 пікселя відповідно). Так само були обчислені п’ять варіантів фрактальної розмірності FDcont-sm у залежності від того, які етапи були використані для розрахунку фрактальної розмірності: FDcont-sm1-6, FDcont-sm 1-5, FDcont-sm2-6, FDcont-sm1-4, FDcont-sm2-5. Описові статистичні дані значень цих розмірностей наведені у Табл. 5.19.

Таблиця 5.19.

Описові статистичні параметри фрактальних розмірностей FDcont-sm

Фрактальна розмірність	Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
FDcont-sm1-6	Вся вибірка	1,476	0,005	0,049	3,30	1,374	1,438	1,471	1,509	1,613
	Чоловіки	1,484	0,007	0,047	3,14	1,376	1,448	1,488	1,518	1,613
	Жінки	1,470	0,007	0,050	3,38	1,374	1,430	1,460	1,500	1,586
FDcont-sm1-5	Вся вибірка	1,502	0,005	0,048	3,19	1,382	1,470	1,496	1,537	1,629
	Чоловіки	1,510	0,007	0,047	3,14	1,384	1,478	1,509	1,538	1,629
	Жінки	1,497	0,006	0,048	3,20	1,382	1,468	1,490	1,518	1,619
FDcont-sm2-6	Вся вибірка	1,495	0,006	0,058	3,88	1,355	1,449	1,495	1,532	1,663
	Чоловіки	1,503	0,008	0,055	3,67	1,385	1,462	1,510	1,542	1,663
	Жінки	1,488	0,008	0,060	4,02	1,355	1,447	1,487	1,519	1,614
FDcont-sm1-4	Вся вибірка	1,500	0,005	0,050	3,31	1,363	1,473	1,495	1,525	1,632
	Чоловіки	1,505	0,007	0,045	3,00	1,393	1,481	1,501	1,524	1,623
	Жінки	1,497	0,007	0,053	3,54	1,363	1,464	1,492	1,528	1,632
FDcont-sm2-5	Вся вибірка	1,551	0,006	0,060	3,85	1,403	1,514	1,552	1,589	1,723
	Чоловіки	1,559	0,009	0,059	3,77	1,403	1,514	1,564	1,593	1,723
	Жінки	1,545	0,008	0,060	3,90	1,403	1,516	1,543	1,575	1,692

Розподіл значень всіх фрактальних розмірностей FDcont-sm статистично значуще не відрізнявся від нормального ($p > 0,05$), Рис. 5.31.

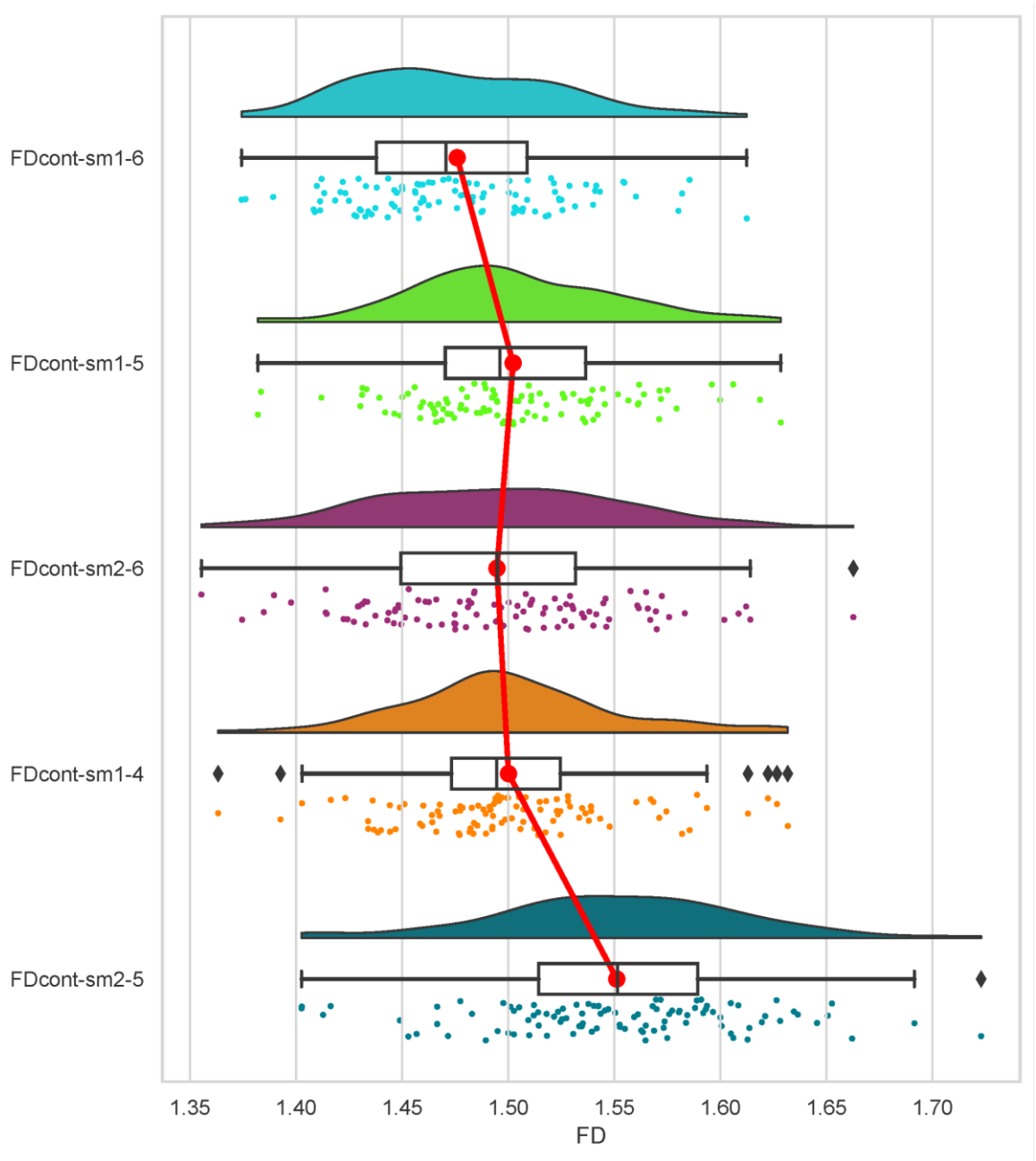


Рис. 5.31. Розподіл значень фрактальних розмірностей FDcont-sm

Значення всіх варіантів фрактальних розмірностей FDcont-sm при їх попарному порівнянні у чоловіків та жінок статистично значуще не відрізнялись ($p > 0,05$). Проте значення різних варіантів фрактальних розмірностей FDcont-sm значуще відрізнялись між собою ($p < 0,001$). При попарних порівняннях (Табл. 5.20)

з’ясувалось, що не було статистично значущої різниці між трьома значеннями фрактальних розмірностей: FDcont-sm 1-5, FDcont-sm2-6 та FDcont-sm1-4. Також не було значущої різниці між значеннями FDcont-sm1-6 та FDcont-sm2-6. Отже, фрактальні розмірності, визначені з використанням кількох суміжних етапів фрактального аналізу, практично не відрізнялись.

Таблиця 5.20

Попарні порівняння значень фрактальної розмірності FDcont-sm

Фрактальна розмірність	FDcont-sm1-6	FDcont-sm1-5	FDcont-sm2-6	FDcont-sm1-4	FDcont-sm2-5
FDcont-sm1-6	-	0,001*	0,012	0,002*	<0,000*
FDcont-sm1-5	0,001*	-	0,376	0,751	<0,000*
FDcont-sm2-6	0,012	0,376	-	0,570	<0,000*
FDcont-sm1-4	0,002*	0,751	0,570	-	<0,000*
FDcont-sm2-5	<0,000*	<0,000*	<0,000*	<0,000*	-

Примітка: у таблиці наведені значення p; * – різниця статистично значуща

Значення фрактальних розмірностей FDcont-sm були пов’язані між собою здебільшого сильними позитивними кореляційними зв’язками (Табл. 5.21).

Таблиця 5.21.

Кореляційні взаємозв’язки значень фрактальної розмірності FDcont-sm

Фрактальна розмірність	FDcont-sm1-6	FDcont-sm1-5	FDcont-sm2-6	FDcont-sm1-4	FDcont-sm2-5
FDcont-sm1-6	-	0,917*	0,977*	0,635*	0,915*
FDcont-sm1-5	0,917*	-	0,845*	0,827*	0,939*
FDcont-sm2-6	0,977*	0,845*	-	0,504*	0,909*
FDcont-sm1-4	0,635*	0,827*	0,504*	-	0,665*
FDcont-sm2-5	0,915*	0,939*	0,909*	0,665*	-

* – $p < 0,05$

Значення всіх фрактальних розмірностей FDcont-sm мали статистично значущі кореляційні зв’язки із частиною *параметрів, що походять із Евклідової геометрії* (Табл. 5.22). Так само, як і значення FDcont-bc, значення FDcont-sm позитивно корелювали із периметром P2 та індексом гірифікації P2/P1. Проте

значущої кореляції із периметром P1 ці значення не мали. Тобто при зростанні абсолютних розмірів мозочка значення фрактальної розмірності FDcont-sm не зростали, на відміну від значень FDcont-bc. Більш того, спостерігалась негативна кореляція FDcont-sm та площі A2 і відношення A2/A1.

Таблиця 5.22

Кореляційні взаємозв'язки значень фрактальних розмірностей FDcont-sm зі значеннями нефрактальних параметрів, що походять із Евклідової геометрії

Параметр	Фрактальна розмірність				
	FDcont-sm1-6	FDcont-sm1-5	FDcont-sm2-6	FDcont-sm1-4	FDcont-sm2-5
A1	-0,063	0,017	-0,039	-0,151	0,087
A2	-0,533*	-0,381*	-0,513*	-0,385*	-0,324*
A2/A1	-0,735*	-0,588*	-0,734*	-0,379*	-0,576*
P1	-0,117	-0,019	-0,080	-0,161	0,062
P2	0,597*	0,721*	0,554*	0,491*	0,711*
P2/P1	0,768*	0,878*	0,690*	0,688*	0,815*
P1/A1	-0,085	-0,124	-0,080	0,030	-0,157
P2/A2	0,943*	0,891*	0,903*	0,683*	0,846*
SF1	0,184	0,196	0,145	0,149	0,175
SF2	-0,861*	-0,917*	-0,803*	-0,687*	-0,869*

* – $p < 0,05$

На відміну від аналогічного параметра півкуль великого мозку, значення FDcont-sm здебільшого не мали статистично значущих зв'язків з віком (Табл. 5.23).

Таблиця 5.23

Кореляційні взаємозв'язки фрактальних розмірностей FDcont-sm з віком

Статева група	Фрактальна розмірність				
	FDcont-sm1-6	FDcont-sm1-5	FDcont-sm2-6	FDcont-sm1-4	FDcont-sm2-5
Вся вибірка	-0,013	-0,001	-0,033	0,162	-0,054
Чоловіки	-0,230	-0,266	-0,213	-0,043	-0,268
Жінки	0,192	0,269	0,156	0,358*	0,158

* – $p < 0,05$

Рівняння лінійної регресії, що характеризують вікову динаміку значень FDcont-sm у чоловіків та жінок, статистично значуще не відрізнялись, $p > 0,05$ (Додаток А, Рис. А6). Виходячи з відсутності статевої різниці, були розраховані загальні для обох статей довірчі інтервали значень FDcont-sm (Додаток А, Рис. А7).

Значення FDcont-sm корелювали зі значеннями *параметрів цифрових скелетів* подібно до відповідних значень FDcont-bc: з більшістю параметрів не було значущих кореляцій, за винятком кількості кінцевих точок (*End-point voxels*), що характеризують розгалуженість білої речовини та кількість поверхневих звивин мозочка (Табл. 5.24).

Таблиця 5.24

Кореляційні взаємозв'язки фрактальних розмірностей FDcont-sm із кількісними параметрами цифрових скелетів мозочка

Параметр	Фрактальна розмірність				
	FDcont-sm1-6	FDcont-sm1-5	FDcont-sm2-6	FDcont-sm1-4	FDcont-sm2-5
Branches	-0,063	0,036	-0,099	0,043	0,007
Junctions	-0,087	0,016	-0,122	0,023	-0,011
End-point voxels	0,321*	0,458*	0,244*	0,441*	0,379*
Junction voxels	-0,058	0,047	-0,094	0,053	0,019
Slab voxels	-0,118	-0,010	-0,140	-0,011	-0,009
Triple points	-0,145	-0,050	-0,173	-0,046	-0,071
Quadruple points	0,085	0,145	0,063	0,139	0,123
Average branch length	-0,038	-0,095	-0,002	-0,081	-0,046
Maximum branch length	-0,022	-0,070	0,004	-0,074	-0,022

* – $p < 0,05$

Більшість значень FDcont-sm не мали статистично значущих взаємозв'язків із фрактальною розмірністю цифрових скелетів FDskel-bc, та лише декілька значень FDcont-sm мали статистично значущі кореляційні взаємозв'язки із відповідними значеннями іншої фрактальної розмірності контуру FDcont-bc. Такий характер кореляційних взаємозв'язків пояснюється належністю цих фрактальних

розмірностей до різних категорій (значення фрактальних розмірностей, визначені за допомогою способу підрахунку квадратів, є розмірністю Мінковського, тоді як розмірності, визначені за допомогою способу згладжування контуру, є розмірністю Гаусдорфа) та чутливістю до різних анатомічних особливостей мозочка.

Таблиця 5.25

Кореляційні взаємозв'язки фрактальних розмірностей FDcont-sm зі значеннями фрактальних розмірностей FDskel-bc та FDcont-bc

Фрактальна розмірність	FDcont-sm1-6	FDcont-sm1-5	FDcont-sm2-6	FDcont-sm1-4	FDcont-sm2-5
FDskel-bc	-0,021	0,149	-0,110	0,302*	0,066
FDcont-bc	0,190	0,321*	0,154	0,277*	0,330*

* – $p < 0,05$

Ще одним важливим питанням, що виникає при визначенні фрактальної розмірності поверхні мозочка, є точність отриманих даних та відповідність отриманих значень «істинним» значенням. Для визначення розмірностей Мінковського і Гаусдорфа поверхні мозочка у якості основної вибірки були використані МР зображення мозочка, деталізація яких є відносно невеликою. Тому, на відміну від півкуль великого мозку, що мають більші розміри, унаслідок чого контури зовнішньої поверхні чітко візуалізуються на МР зображеннях, контури поверхні мозочка на МР зображеннях визначаються апроксимовано.

З метою визначення анатомічної відповідності отриманих значень, було проведене дослідження зображень мозочка із бази «Big Brain Project». Були визначені значення розмірності Гаусдорфа на панорамному гістологічному зрізі, що дозволяє чітко визначити зовнішню поверхню мозочка, а також посмертні МР зображення цього ж мозочка, що мають меншу деталізацію.

Для визначення поверхні мозочка були використані бінарні маски, що відповідають тканині мозочка в цілому (Рис. 5.32): на цих масках автоматизовано виділялась ділянка з пікселями чорного кольору, після чого проводилось поетапне згладжування контуру та подальший аналіз даних.

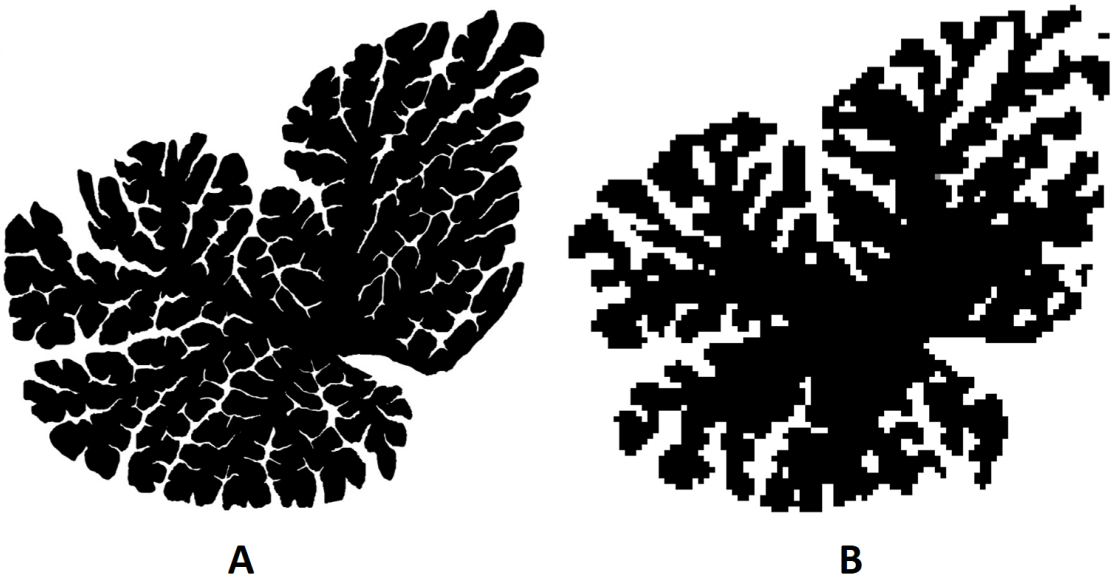


Рис. 5.32. Бінарні маски, що відповідають тканині мозочка в цілому, сегментація зображень із бази «Big Brain Project». А – сегментація панорамного гістологічного зрізу, В – сегментація посмертного МР зображення того ж об’єкту

Якщо порівняти бінарні маски одного й того ж об’єкту, отримані на основі гістологічного зрізу та МР зображення (Рис. 5.32), можна помітити різний ступінь деталізації поверхні мозочка на МР зображенні, зокрема спостерігається втрата деталізації конфігурації листків (що відповідають кінцевій ітерації формування контуру мозочка). Така особливість може значуще вплинути на значення фрактальної розмірності.

Спочатку проведемо фрактальний аналіз контурів з використанням способу підрахунку квадратів і з’ясуємо, чи відрізняються значення розмірності Мінковського контурів мозочка при використанні різних типів досліджуваного матеріалу. Спершу був проведений фрактальний аналіз з використанням МР зображення. Розмір сегментованого МР зображення склав 128×128 пікселів, тому був обраний наступний діапазон значень *box size*: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48 та 64 пікселя. Контур бінарної маски, що відповідає тканині мозочка в цілому, був окреслений лінією товщиною 1 піксель (Рис. 5.33, А). Значення фрактальної розмірності, що було отримане у результаті, склало 1,593 (Рис. 5.35).

Оскільки масштаб зображення може мати значущий вплив на значення фрактальної розмірності Мінковського (як було показано у підрозділі 5.1), розмір

МР зображення було збільшено до того розміру, який мав гістологічний зріз, тобто 1024×1024 пікселів; контур так само було окреслено лінією 1 піксель (Рис. 5.33, B). Оскільки розміри зображення були збільшені, був використаний більший діапазон значень *box size*: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 64, 96, 128, 192, 256, 384 та 512 пікселів. Значення фрактальної розмірності було значуще нижчим (через меншу відносну товщину контуру) і склало 1,342 (Рис. 5.35).

Також було визначене значення розмірності Мінковського лінійного контуру гістологічного зрізу, бінарна маска якого (що відповідає тканині мозочка в цілому) була окреслена лінією товщиною 1 піксель (Рис. 5.33, C). Були використані наступні значення *box size*: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 64, 96, 128, 192, 256, 384 та 512 пікселів. Значення розмірності Мінковського, визначене таким чином, склало 1,429 (Рис. 5.34).

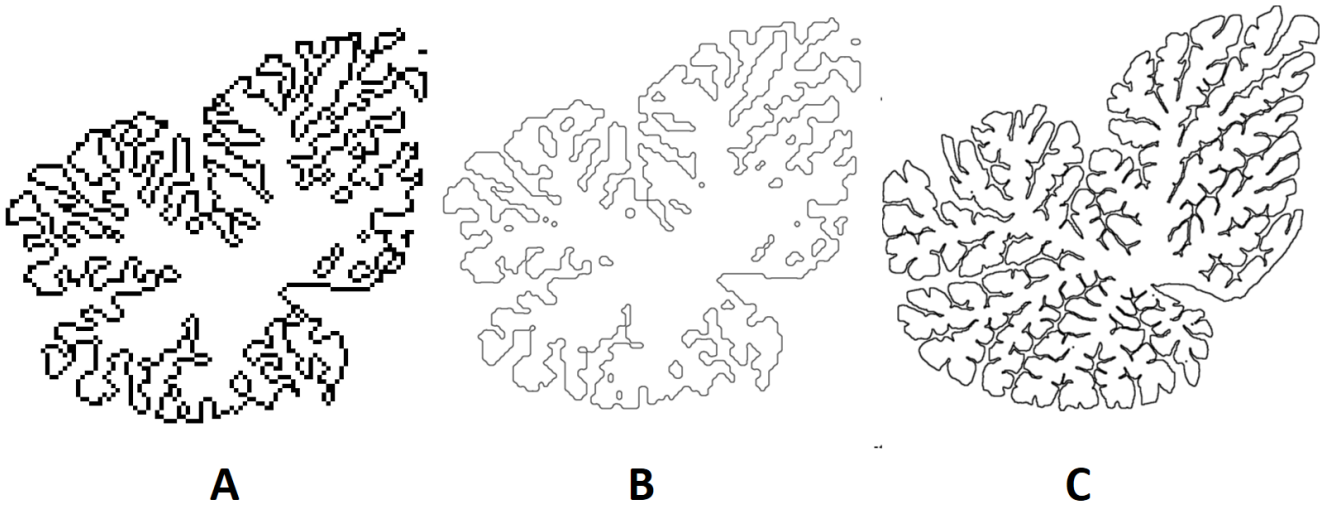


Рис. 5.33. Лінійні контури поверхні мозочка (контури бінарної маски, що відповідає тканині мозочка в цілому, окреслені лінією товщиною 1 піксель): A – контур МР зображення розмірами 128×128 пікселів; B – контур МР зображення розмірами 1024×12024 пікселів; C – контур гістологічного зрізу розмірами 1024×12024 пікселів;

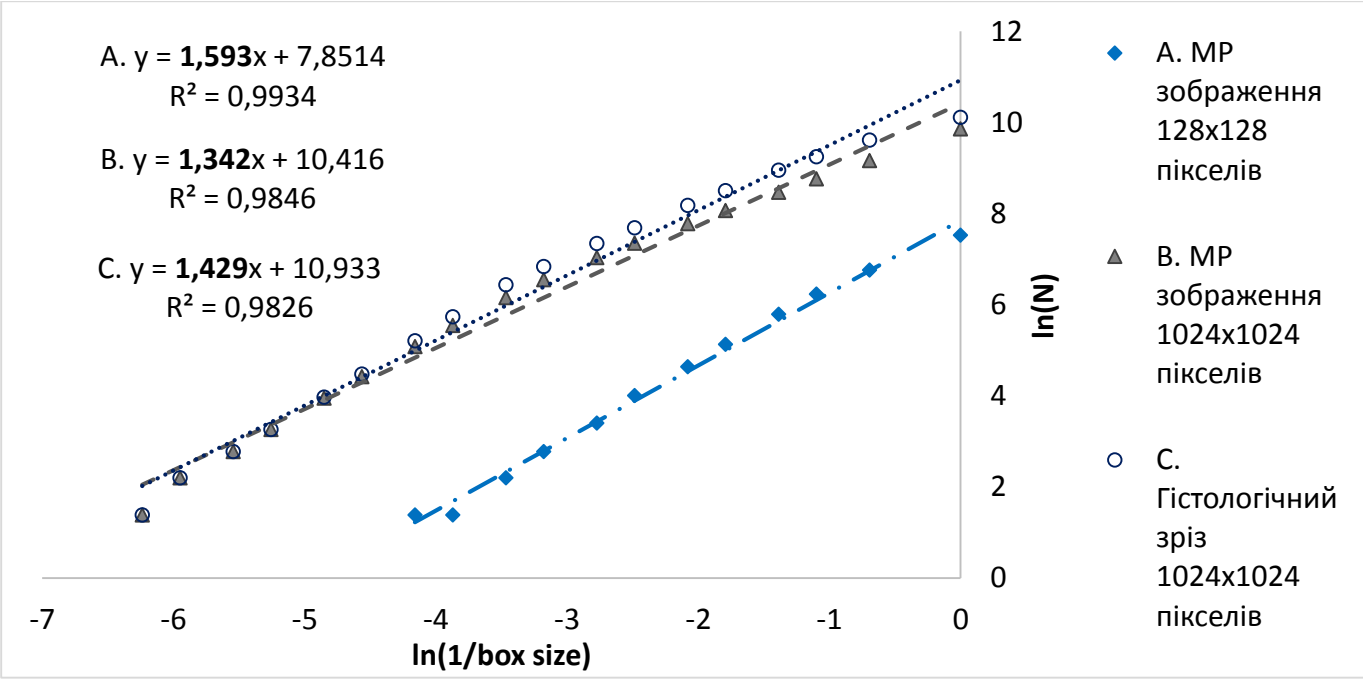


Рис. 5.34. Фрактальний аналіз лінійних контурів мозочка, спосіб підрахунку квадратів

Отже, значення фрактальних розмірностей (розмірностей Мінковського), визначені за допомогою різних типів матеріалу та на різних масштабах, значуще відрізнялись. Значення розмірності Мінковського МР зображення розмірами 128×128 пікселів (та особливо залежність ln(N) від ln(1/box size)) істотно відрізнялись від двох інших зразків. Проте можна побачити, що на великих значеннях *box size* частково співпадають точки, що характеризують залежність ln(N) від ln(1/box size) при дослідженні двох зображень розмірами 1024×1024 пікселя: МР зображення та гістологічного зрізу, що свідчить про однакові фрактальні властивості цих контурів на цьому масштабі. Проте на малих значеннях *box size* ці об'єкти «розходяться», оскільки контур гістологічного зрізу є більш деталізованим, а тому його фрагменти потрапляють у більше число квадратів фрактальної сітки, ніж контур на МР зображенні. Таким чином, для визначення розмірності Мінковського та для можливості співставлення результатів необхідне дослідження одного типу морфологічного матеріалу, однакова деталізація зображення та використання однакових параметрів цифрових зображень (розмірів,

роздільної здатності), а також стандартизація відносної та абсолютної товщини лінії для окреслення контуру.

Чи відрізнялись розмірності Гаусдорфа, визначені на різних типах морфологічного матеріалу? Для з'ясування відповіді на це питання використаємо *спосіб згладжування контуру*.

Спочатку проведемо фрактальний аналіз *МР зображення* (Рис. 5.35, 5.36). Було використано 6 етапів, що використовувались для дослідження МР зображень основної вибірки (без згладжування, та з радіусами згладжування (R) 2, 4, 8, 16 та 32 пікселі), Рис. 5.35.

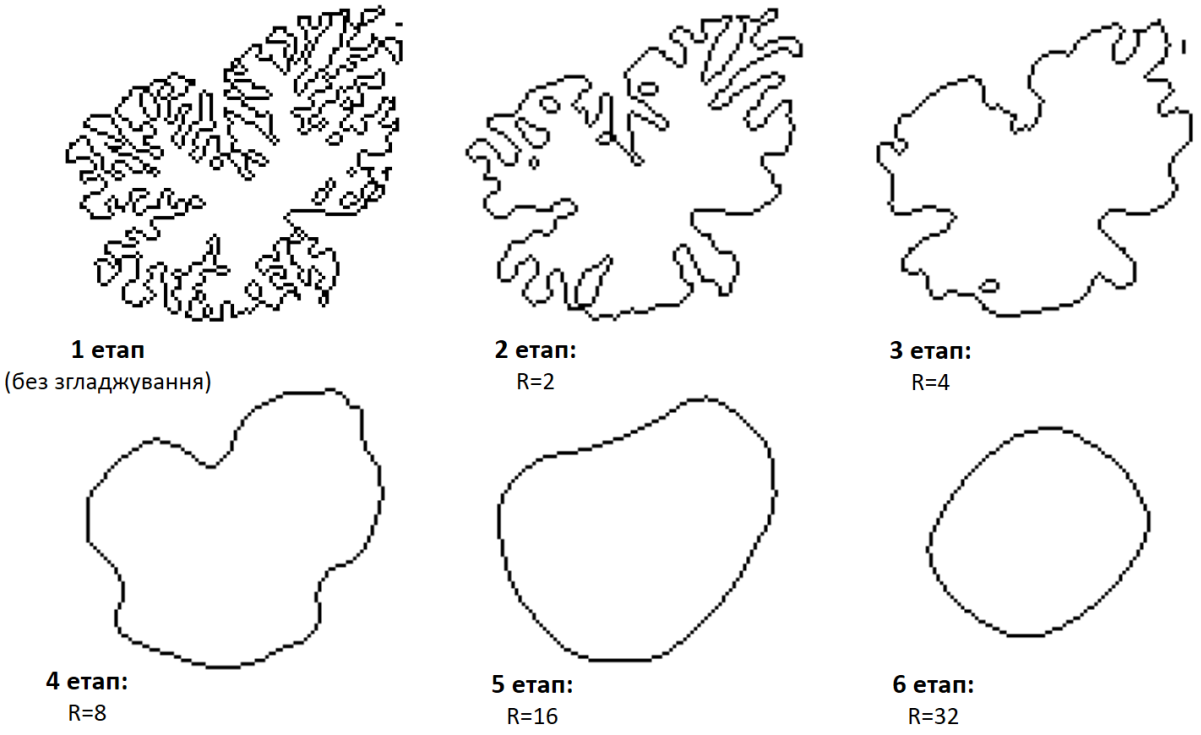


Рис. 5.35. Фрактальний аналіз контуру поверхні мозочка за допомогою способу згладжування контуру, дослідження МР зображення, поетапне згладжування поверхні; R – радіус згладжування

Значення фрактальної розмірності, визначене таким чином склало 1,532 (Рис. 5.36). Це значення потрапляє у 95% довірчий діапазон значень фрактальної розмірності FDcont-sm1-6, розрахований на основі дослідження МР зображень із основної вибірки.

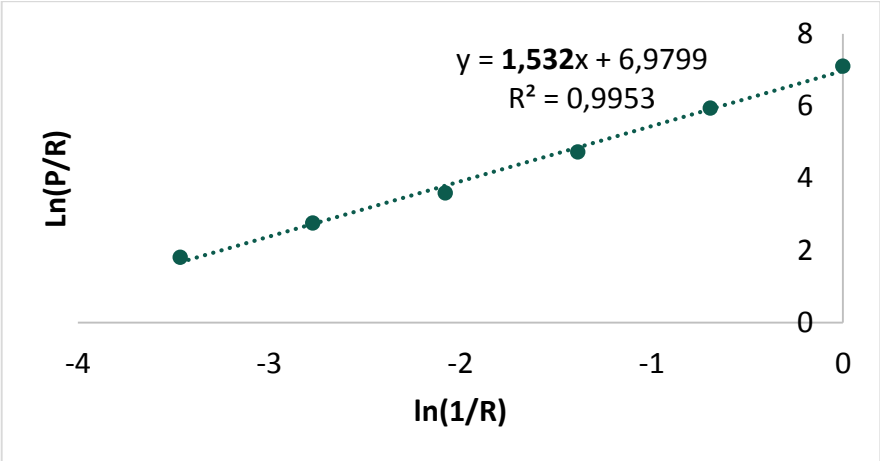


Рис. 5.36. Фрактальний аналіз контуру поверхні мозочка за допомогою способу згладжування контуру, дослідження МР зображення, фрактальна розмірність дорівнює 1,532

Далі був проведений аналіз контуру поверхні мозочка з використанням *гістологічного зрізу* (Рис. 5.37, Рис. 5.38). Були використані такі ж значення радіусу згладжування, які були використані для аналізу МР зображення (2, 4, 8 16 та 32 пікселя), Рис. 5.37.

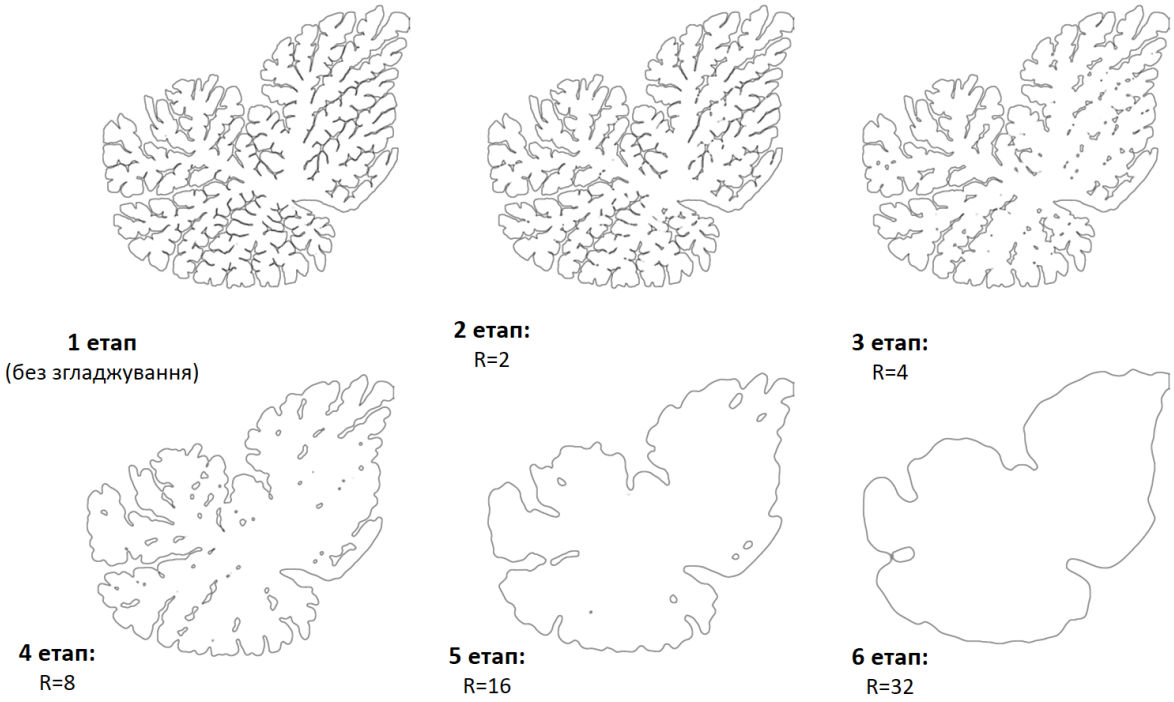


Рис. 5.37. Фрактальний аналіз контуру поверхні мозочка за допомогою способу згладжування контуру, дослідження гістологічного зрізу, поетапне згладжування поверхні; R – радіус згладжування

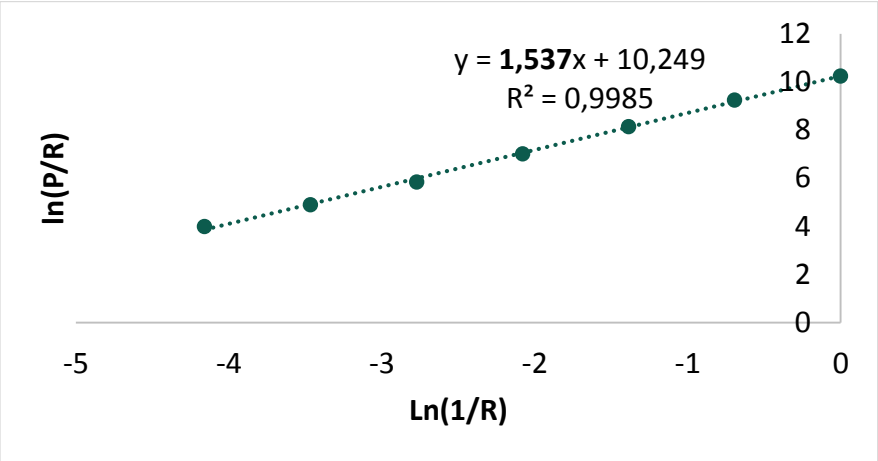


Рис. 5.38. Фрактальний аналіз контуру поверхні мозочка за допомогою способу згладжування контуру, дослідження гістологічного зрізу, фрактальна розмірність дорівнює 1,537

Отримане значення фрактальної розмірності склало 1,537, що практично співпадає зі значенням фрактальної розмірності, визначеним на основі дослідження МР зображення (1,532). Отже, визначені на різних типах морфологічного матеріалу розмірності Гаусдорфа значуще не відрізнялись. Це свідчить про те, що на різних масштабах та різних типах морфологічного матеріалу зберігається однаковий принцип ітеративного ускладнення поверхні мозочка.

Якщо порівняти контури поверхні мозочка на гістологічному зрізі та на МР зображенні, можна помітити меншу деталізацію листків (а часто – їх відсутність) на поверхні гілок. Отже, менша деталізація МР зображення призводить до візуального «зникнення» структурних елементів кінцевої, 4-ї ітерації, натомість поверхня мозочка представлена контурами структурних елементів 3-ї ітерації – невеликими гілками (Рис. 5.33). Таким чином, «спрощення» зображення призводить до «спрощення» структурної організації фракталу. Якщо на гістологічному зрізі представлений контур мозочка 4-ї ітерації, то на МР зображенні представлений той же фрактал, проте візуалізовані елементи до 3-ї ітерації. Враховуючи те, що математичні (штучні) фрактали мають незмінну розмірність Гаусдорфа, незалежно від кількості ітерацій, оскільки принцип формування цих фракталів залишається незмінним, можна прийти до висновку, що

конфігурація контуру поверхні мозочка є досить близькою до штучних фракталів і зберігає свої фрактальні властивості на різних масштабах та ітераціях.

Висновки Розділу 5

1. Контур піальної поверхні кори головного мозку (як півкуль великого мозку, так і мозочка) може розглядатись як природній лінійний фрактал. При цьому закономірності фрактальної організації контуру обумовлюються особливостями будови «внутрішнього фрактального дерева» – «дерева життя» мозочка або цифрового скелету півкуль великого мозку. Відповідно, контур поверхні півкуль великого мозку має п’ять ітерацій, що відповідають п’яти ітераціям цифрового скелету, а в контурі поверхні мозочка можна виділити чотири ітерації.

2. У контурі поверхні як півкуль великого мозку, так і мозочка, можна виділити «позитивні» та «негативні» структурні елементи. «Позитивними» структурними елементами можна вважати випини контуру поверхні головного мозку – контури його звивин, тоді як «негативними» структурними елементами можна вважати контури борозен та щілин, що ітеративно поділяють поверхню головного мозку на структурні відділи різних порядків.

3. Так само, як і для деревоподібних фракталів, для лінійних фракталів можна визначити дві фрактальні розмірності: розмірність Мінковського та розмірність Гаусдорфа. Якщо для визначення розмірності Мінковського також використовується спосіб підрахунку квадратів, то для визначення розмірності Гаусдорфа може бути використаний новий спосіб згладжування контуру. Валідація цього способу за допомогою дослідження сніжинки Коха підтвердила відповідність отриманих значень фрактальної розмірності «істинним» значенням розмірності Гаусдорфа цього штучного фракталу. Дві фрактальні розмірності лінійних фракталів (Мінковського та Гаусдорфа), як правило, не збігаються.

4. На значення розмірності Мінковського лінійних контурів впливають кількість структурних елементів (звивин та борозен), складність їх конфігурації, глибина борозен та висота звивин. Проте розмірність Мінковського не є чутливою до розширення борозен. Також на розмірність Мінковського впливають абсолютна

та відносна ширина лінії, використаної для окреслення контуру, та роздільна здатність зображення, що обумовлює зміну відносної ширини лінії контуру.

5. Розмірність Гаусдорфа лінійних контурів структур головного мозку, перш за все, залежить від особливостей конфігурації «негативних» елементів – щілин та борозен. Крім цього, ця розмірність також позитивно корелює зі ступенем галуження цифрового скелету, а тому і з кількістю звивин та індексом гірифікації.

6. При дослідженні півкуль великого мозку виявилось, що розмірність Мінковського лінійного контуру була більш чутливою до вроджених анатомічних особливостей, зокрема кількості звивин та борозен. Проте ця розмірність слабко знижувалась з віком. Вікове зменшення цієї розмірності можна пояснити згладжуванням поверхні звивин та спрощенням їх конфігурації. Проте ця розмірність не є чутливою до розширення борозен. Розмірність Гаусдорфа, визначена на основі 1-4 етапів фрактального аналізу, виявилась чутливою до вікового розширення борозен та значуще знижувалась при старінні.

7. На відміну від півкуль великого мозку, фрактальні розмірності мозочка зростали при збільшенні його абсолютних розмірів, що супроводжувалось ускладненням конфігурації його поверхні. На відміну від півкуль великого мозку, більш чутливою до вікових змін виявилась розмірність Мінковського, що, ймовірно, зменшувалась з віком через згладжування поверхні мозочка. Хоча розмірності Гаусдорфа мозочка були чутливими до конфігурації щілин і борозен, як і розмірність Гаусдорфа півкуль великого мозку, ці розмірності не мали значущого зниження з віком, що вказує на відсутність значущих вікових змін щілин і борозен мозочка. Натомість наявна мінливість ширини щілин і борозен мозочка може бути проявом індивідуальної мінливості. Розмірність Гаусдорфа мозочка не відрізнялась при дослідженні різних типів морфологічного матеріалу, тоді як розмірність Мінковського значуще відрізнялась на МР зображенні та панорамному гістологічному зрізі.

Результати досліджень, описаних у Розділі 5, були опубліковані у наступних роботах: [425, 427, 432, 434, 435, 438, 439, 448, 452, 453, 465].

РОЗДІЛ 6.
ФРАКТАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ КОРИ, БІЛОЇ РЕЧОВИНИ ТА ТКАНИНИ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗКУ В ЦІЛОМУ. КІЛЬКІСНЕ ОЦІНЮВАННЯ СТУПЕНЯ ЗАПОВНЕННЯ ПРОСТОРУ ФРАКТАЛЬНИМИ СИЛУЕТАМИ

Ще однією значною групою штучних та природних фракталів є *силуетні* фрактали. На відміну від лінійних фракталів, які представляють собою лише контур об’єкта, силуетні фрактали включають його *внутрішнє наповнення*. Характеризування таких фракталів дозволяє оцінити у першу чергу властивості, пов’язані з розподілом матерії чи елементів усередині області, яку займає об’єкт, а не лише його межі. При дослідженні таких фракталів береться до уваги *об’єм*, обмежений *поверхнею* фракталу (у тривимірному представленні), або *площа*, обмежена *контуром* фракталу (у двовимірному представленні). Не зважаючи на те, що такі фрактали досить часто зустрічаються як у математиці, так і у природі, дотепер немає єдиної спеціальної назви цієї групи фракталів. Враховуючи те, що до уваги беруться об’єм або площа структур, такі фрактали пропонуємо називати *об’ємно-площинними* або *силуетними* (у двовимірному представленні).

Перш за все, до цієї групи фракталів можна віднести *власне об’ємно-площинні, або силуетні фрактали*, що формуються не з одновимірних лінійних відрізків (як фрактальні дерева або фрактальні криві), а із двовимірних або тривимірних елементів. До такого типу фракталів можна віднести *килим Серпінського*, утворений двовимірними елементами (Рис. 6.1) та його тривимірний аналог – *губку Менгера*, утворену тривимірними елементами (Рис. 6.2).

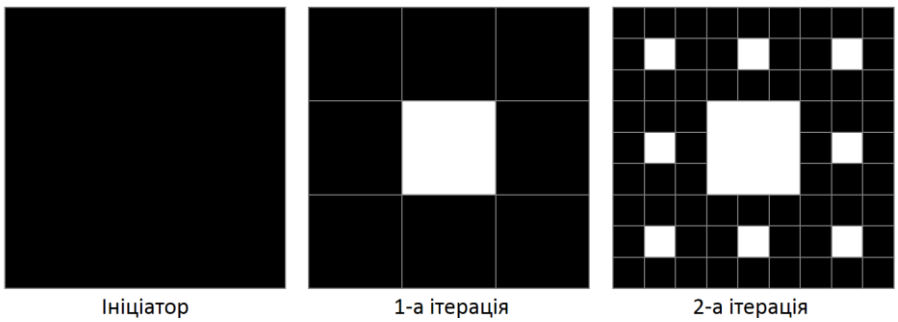


Рис. 6.1. Килим Серпінського

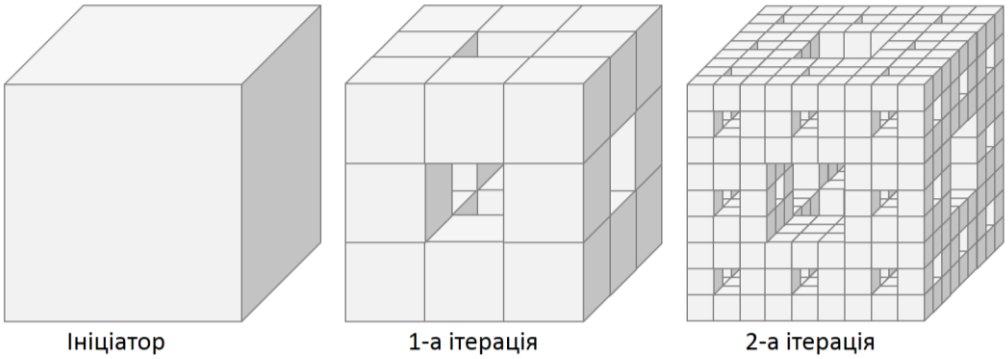


Рис. 6.2. Губка Менгера

Також до силуетних (об’ємно-площинних) фракталів можна віднести більшість замкнених фрактальних кривих, якщо враховувати не тільки їх контур (і визначати ступінь заповнення простору контуром), але й простір усередині фракталу. Так, якщо розглянути класичний лінійний фрактал, *сніжинку Коха* (Рис. 6.3, A), то, заповнивши внутрішній простір усередині цієї сніжинки, можна отримати *силуетний фрактал* (Рис. 6.3, B). Крім цього, такий тип фракталів може мати й третє, деревоподібне представлення у вигляді цифрового скелету усередині фрактального силуету (Рис. 6.3, C).

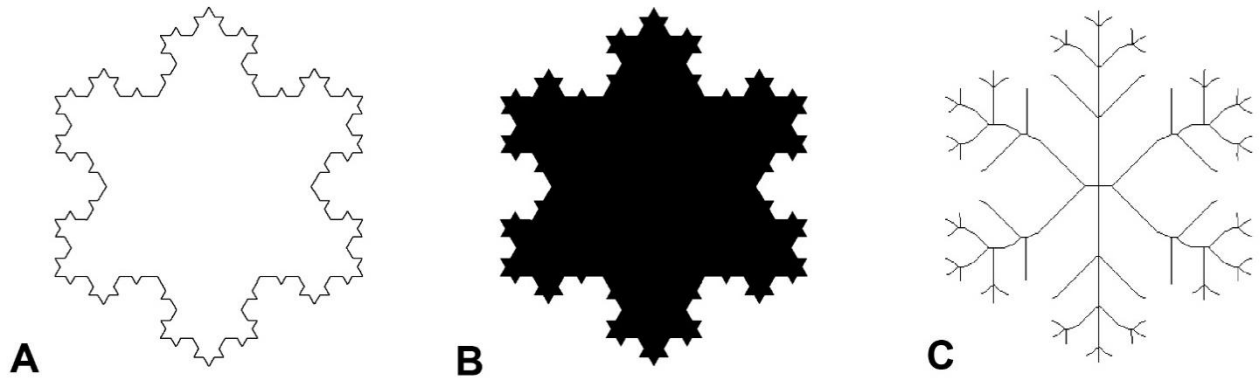


Рис. 6.3. Сніжинка Коха (3-я ітерація): A – класичний вигляд фрактальної кривої (контур, лінійний фрактал), B – силуетний варіант (об’ємно-площинний фрактал), C – цифровий скелет (деревоподібний фрактал)

У попередніх розділах (4 та 5) ми переконались, що одні й ті ж структури можуть розглядатись і як *лінійні фрактали* (коли береться до уваги їх контур), і як *деревоподібні фрактали* (коли береться до уваги внутрішній деревоподібний принцип їх формування). Проте, враховуючи ще й внутрішній уміст, окреслений контуром, ми отримуємо не менш важливий, *силуетний*, варіант представлення такого типу фракталів.

У якості силуетного (об'ємно-площинного) фракталу можна розглядати *бінарні маски, що відповідають тканині мозку в цілому* (Рис. 6.4). Так, двовимірне зображення мозку (МР зображення або анатомічний зріз) може бути представлене як мінімум у трьох варіантах: як *контурний* (лінійний) фрактал (Рис. 6.4, А); при заповненні площі, окресленої контуром, отримуємо *силуетний* варіант – *бінарну маску*, що відповідає тканині мозку в цілому (Рис. 6.4., В); при скелетонуванні отримаємо цифровий скелет, що є *деревоподібним* фракталом (Рис. 6.4, С).

Дослідження силуетів, окреслених контуром, що відповідає піальній поверхні головного мозку, дозволить охарактеризувати тканину мозку в цілому. У двовимірному представленні (яким є МР зрізи) площа таких силуетів відповідає об'єму тканини мозку в цілому (у тривимірному представленні).

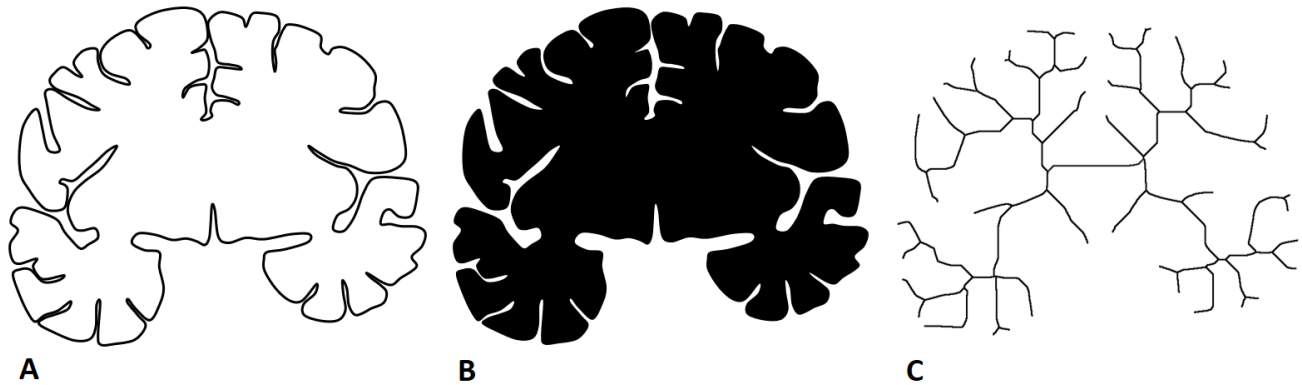


Рис. 6.4. Півкулі великого мозку (структурна модель): А – контурний (лінійний) варіант, В – силуетний варіант, С – цифровий скелет

Додатково силует (бінарну маску), що відповідає тканині мозку в цілому, можна «розкласти» на складові – на *силуети кори та білої речовини*, які так само

можна розглядати у якості силуетних фракталів (Рис. 6.5). Тобто можливе проведення дослідження й фрактальних властивостей *компонентів тканини* головного мозку.

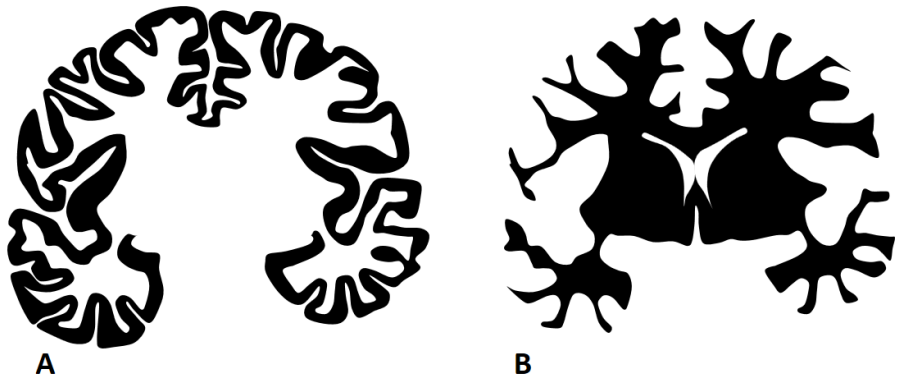


Рис. 6.5. Півкулі великого мозку (структурна модель), силуети компонентів тканини головного мозку: А – силуетне зображення кори, В – силуетне зображення білої речовини

У цьому розділі ми розглянемо силуетні зображення (бінарні маски) тканини головного мозку в цілому та її компонентів (кори та білої речовини) *у якості силуетних (об'ємно-площинних) фракталів* та спробуємо встановити анатомічні кореляції і закономірності мінливості фрактальних розмірностей силуетних зображень структур головного мозку.

6.1. Фрактальні властивості тканини півкуль великого мозку

Для фрактального аналізу силуетних зображень структур півкуль великого мозку був обраний спосіб підрахунку квадратів, відповідно були встановлені значення розмірності Мінковського. Спочатку розглянемо закономірності мінливості розмірності Мінковського силуетних зображень (бінарних масок), що відповідають *тканині мозку в цілому*.

6.1.1. Тканина півкуль великого мозку в цілому

Перш за все, проведемо *первинну перевірку* для встановлення наявності фрактальних властивостей та визначення їх характеру (Рис. 6.6). Для цього використаємо бінарну маску із Рис. 6.4, В. Був проведений фрактальний аналіз за допомогою способу підрахунку квадратів із наступними значеннями *box size:* 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 64, 96, 128, 192 та 256 пікселів.

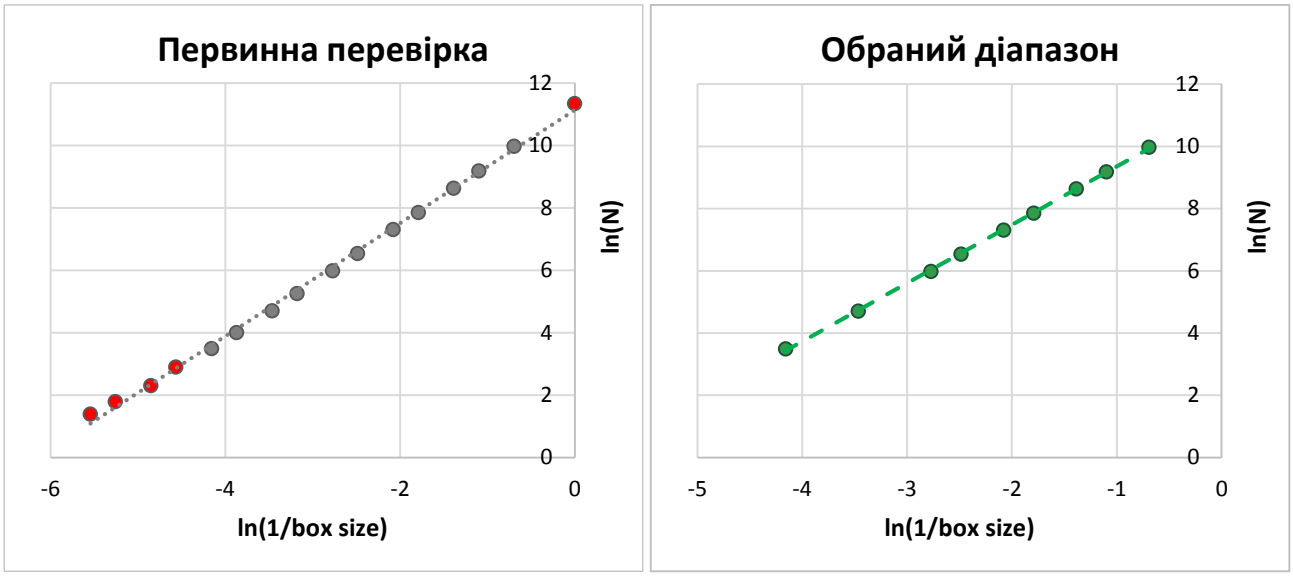


Рис. 6.6. Фрактальний аналіз силуетного зображення півкуль великого мозку (бінарної маски, що відповідає тканині мозку в цілому), первинна перевірка: залежність ln(N) від ln(1/*box size*) демонструє переважно монофрактальний характер

Як видно із даних на Рис. 6.6, силует тканини мозку в цілому продемонстрував лінійний характер залежності ln(N) від ln(1/*box size*) на більшій частині діапазону значень *box size*, що свідчить про наявність фрактальних властивостей та їх монофрактальний характер. Для подальшого аналізу був обраний той самий діапазон значень *box size*, що був використаний для фрактального аналізу цифрових скелетів (пункт 4.2.2) та лінійних контурів (пункт 5.2.1): 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48 та 64 пікселя. За допомогою проведеного аналізу були встановлені значення фрактальної розмірності FD(Sil)-bc, що відповідає тканині півкуль великого мозку в цілому.

Описові статистичні дані значень фрактальної розмірності FD(Sil)-bc наведені у Табл. 6.1.

Таблиця 6.1.

Описові статистичні параметри фрактальної розмірності FD(Sil)-bc

Зріз	Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
C1	Вся вибірка	1,852	0,002	0,015	0,82	1,809	1,843	1,852	1,862	1,885
	Чоловіки	1,849	0,003	0,018	0,97	1,809	1,835	1,852	1,863	1,885
	Жінки	1,853	0,002	0,012	0,67	1,825	1,846	1,854	1,862	1,880
C2	Вся вибірка	1,874	0,001	0,013	0,68	1,840	1,866	1,874	1,882	1,900
	Чоловіки	1,874	0,002	0,012	0,65	1,840	1,868	1,874	1,884	1,896
	Жінки	1,873	0,002	0,013	0,71	1,843	1,865	1,875	1,881	1,900
C3	Вся вибірка	1,872	0,001	0,014	0,72	1,834	1,865	1,874	1,880	1,905
	Чоловіки	1,874	0,002	0,016	0,83	1,838	1,864	1,877	1,885	1,905
	Жінки	1,871	0,002	0,012	0,63	1,834	1,865	1,873	1,878	1,898
C4	Вся вибірка	1,876	0,001	0,013	0,67	1,842	1,869	1,877	1,884	1,904
	Чоловіки	1,877	0,002	0,014	0,77	1,842	1,868	1,880	1,885	1,904
	Жінки	1,875	0,001	0,011	0,58	1,846	1,869	1,875	1,883	1,897
C1-C4	Вся вибірка	1,868	0,001	0,010	0,53	1,840	1,863	1,870	1,875	1,888
	Чоловіки	1,869	0,002	0,012	0,63	1,840	1,864	1,870	1,877	1,887
	Жінки	1,868	0,001	0,008	0,44	1,845	1,862	1,870	1,874	1,888
A	Вся вибірка	1,918	0,001	0,009	0,47	1,889	1,913	1,919	1,924	1,936
	Чоловіки	1,917	0,001	0,009	0,44	1,893	1,913	1,919	1,922	1,933
	Жінки	1,919	0,001	0,009	0,48	1,889	1,913	1,920	1,926	1,936

Оскільки для фрактального аналізу враховувались не тільки пікселі, що відповідають контуру, але й внутрішньому вмісту силуету, значення FD(Sil)-bc (розмірності Мінковського силуету) були значуще вищими за значення розмірностей Мінковського контурів (FD(Cont)-bc) та цифрових скелетів півкуль великого мозку (FD(Skel)-bc). Тобто силуети заповнювали більше простору, ніж контури та цифрові скелети.

Розподіл значень фрактальної розмірності FD(Sil)-bc 1-го, 2-го і 4-го корональних зрізів статистично значуще не відрізнявся від нормального ($p > 0,05$), проте значення 3-го коронального та аксіального зрізів статистично значуще

відрізнялись від нормального розподілу (p = 0,04 та p = 0,03 відповідно), маючи зсув до великих значень (Рис. 6.7).

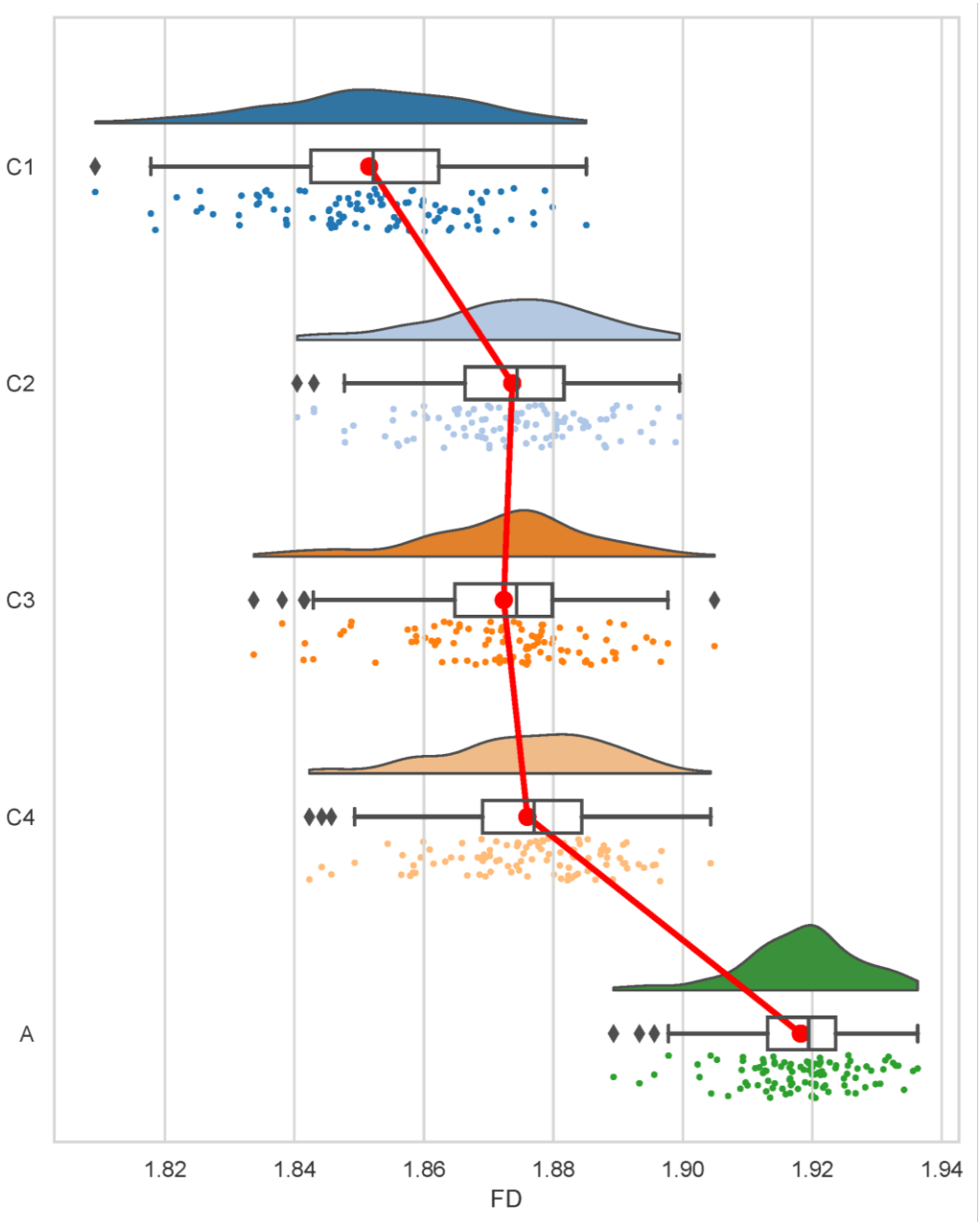


Рис. 6.7. Розподіл значень фрактальної розмірності FD(Sil)-bc

Значення фрактальної розмірності FD(Sil)-bc у чоловіків та жінок статистично значуще не відрізнялись (p > 0,05).

Мінливість значень фрактальної розмірності FD(Sil)-bc була ще меншою, ніж мінливість значень фрактальних розмірностей цифрових скелетів і контурів півкуль великого мозку – коефіцієнт варіації не перевищував одного відсотка. Тому

порівняймо два сегментовані МР зображення (бінарні маски, що відповідають тканині мозку в цілому), що мали мінімальне і максимальне значення фрактальної розмірності FD(Sil)-bc (Рис. 6.8). При цьому значення розмірностей Мінковського цифрових скелетів та контурів в обох об’єктів відрізнялися мало: силует з мінімальним значенням FD(Sil)-bc (1,842, Рис. 6.8, A) мав такі значення: FD(Skel)-bc = 1,157, FD(Cont)-bc = 1,218; силует з максимальним значенням FD(Sil)-bc (1,904, Рис. 6.8, B) мав такі значення: FD(Skel)-bc = 1,142, FD(Cont)-bc = 1,224. Отже, ступені складності просторової конфігурації поверхні та цифрового скелету у двох об’єктів були близькими. Тому можна припустити, що на значення фрактальної розмірності FD(Sil)-bc впливають інші фактори, порівняно зі значеннями FD(Cont)-bc та FD(Skel)-bc.

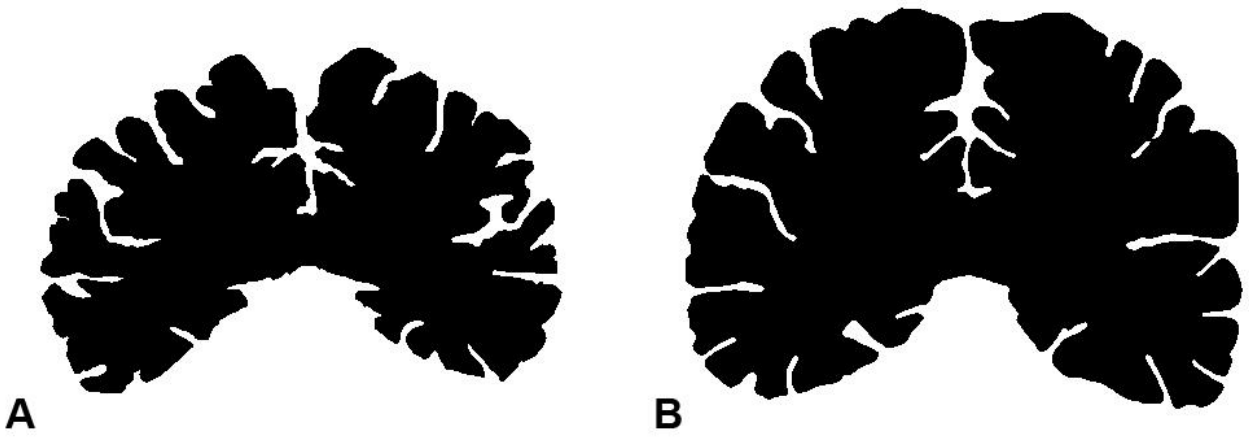


Рис. 6.8. Силуетні зображення (бінарні маски), що відповідають тканині півкуль великого мозку в цілому, які мають мінімальне та максимальне значення фрактальної розмірності FD(Sil)-bc (4-й корональний зріз): A – мінімальне значення, FD(Sil)-bc = 1,842, B – максимальне значення, FD(Sil)-bc = 1,904

Перше, що звертає на себе увагу – різна площа силуетів: зображення із максимальним значенням FD(Sil)-bc (Рис. 6.8, B) має більшу площу A2 (104,95 см^2 проти 73,69 см^2 для силуету з мінімальним значенням FD(Sil)-bc. (Рис. 6.8, A). Маючи більшу площу (та більше пікселів бінарної маски, що відповідають тканині мозку в цілому), силует заповнюватиме більше простору. Також звертає на себе увагу наступна особливість: візуально глибина борозен у двох об’єктів практично

не відрізнялась, проте при меншій площі перерізу у об'єкту на Рис. 6.8, А, ці борозни закінчувались відносно глибше, ніж у об'єкту на Рис. 6.8, В. Абсолютна різниця площ А2 і А1 (відповідає площі вмісту борозен на перерізі) була більшою у силуету з мінімальним значенням FD(Sil)-bc (11,64 см^2), ніж у силуету з максимальним значенням FD(Sil)-bc (10,32 см^2). Унаслідок цього у двох силуетів також відрізнялись і відносні значення площі: співвідношення площ А2/А1 було меншим у силуету з мінімальним значенням FD(Sil)-bc (0,86), ніж у силуету з максимальним значенням FD(Sil)-bc (0,91). Отже, силует на Рис. 6.8, А, що мав мінімальне значення розмірності Мінковського, мав більше «вільного» простору, що відповідає вмісту борозен, та менше «заповненого» простору, що відповідає тканині мозку в цілому.

Ці спостереження підтверджуються й характером кореляційних зв'язків фрактальної розмірності FD(Sil)-bc з нефрактальними параметрами, що походять із Евклідової геометрії (Табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Кореляційні взаємозв'язки значень фрактальної розмірності FD(Sil)-bc зі значеннями нефрактальних параметрів, що походять із Евклідової геометрії

Параметр	Зріз				
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
A1	0,207*	0,184	0,482*	0,367*	0,054
A2	0,393*	0,407*	0,708*	0,556*	0,246*
A2/A1	0,502*	0,553*	0,507*	0,559*	0,359*
P1	0,018	0,089	0,339*	0,219*	-0,044
P2	-0,085	-0,001	0,091	0,040	-0,162
P2/P1	-0,140	-0,058	-0,040	-0,115	-0,269*
P1/A1	-0,322*	-0,242*	-0,475*	-0,406*	-0,444*
P2/A2	-0,525*	-0,372*	-0,465*	-0,500*	-0,446*
SF1	0,441*	0,132	0,219*	0,293*	0,139
SF2	0,359*	0,201*	0,245*	0,301*	0,357*

* – $p < 0,05$

Так, значення фрактальної розмірності FD(Sil)-bc значуще корелювали з абсолютними значеннями площ A1 та A2, проте кореляція зі співвідношенням A2/A1 була сильнішою. При цьому периметри та індекс гірифікації (P2/P1) мали слабкі і не значущі кореляційні зв'язки з фрактальною розмірністю FD(Sil)-bc. Також звертає на себе увагу негативна кореляція FD(Sil)-bc з відношенням периметру до площі P2/A2. За умови однакової глибини, ширини і кількості борозен (а, отже, близьких значень периметру і індексу гірифікації) при зменшенні площі перерізу зростатиме відношення периметру до площі та відносна площа «вільного» простору, що відповідає борознам, а, отже, буде зменшуватись ступінь заповнення простору тканиною головного мозку.

Якщо порівняти бінарні маски, що відповідають різним томографічним зрізам і відповідні значення фрактальної розмірності FD(Sil)-bc (Рис. 6.9), можна помітити, що при приблизно однаковій глибині борозен ці зрізи мають різну площу та різний ступінь заповнення простору: 1-й корональний зріз, маючи найменші значення FD(Sil)-bc, так само має найменшу площу перерізу; аксіальний зріз, навпаки, має найбільшу площу перерізу та значення FD(Sil)-bc.

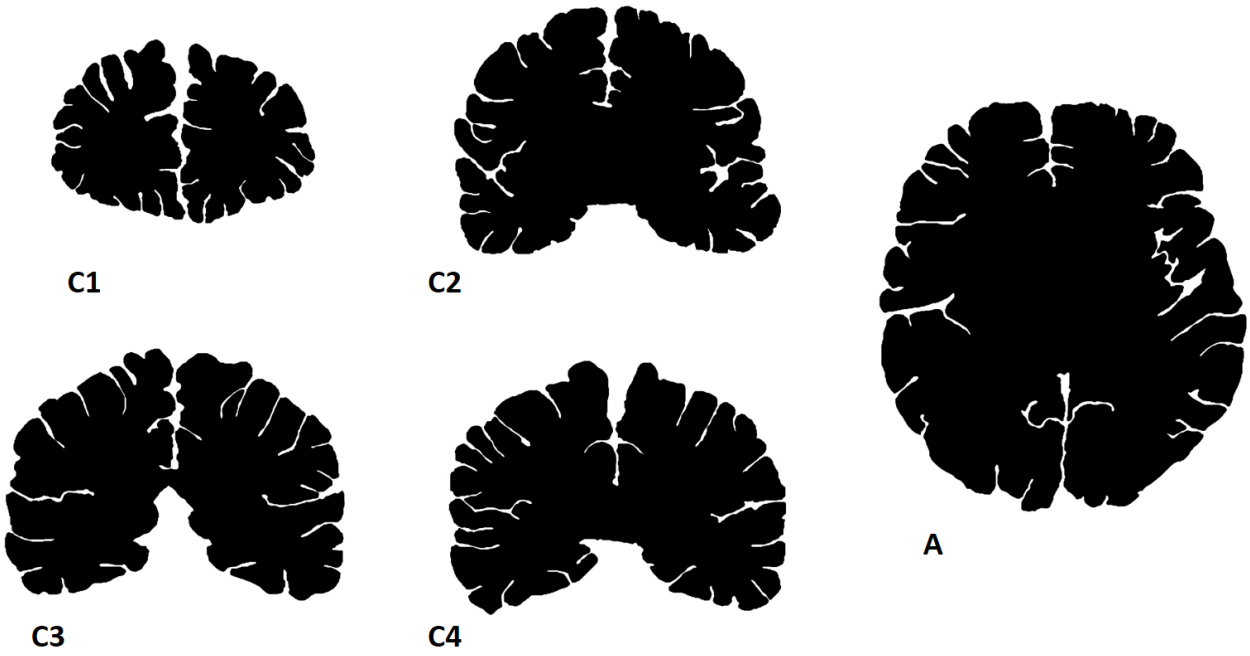


Рис. 6.9. Силуетні зображення (бінарні маски, що відповідають тканині в цілому) півкуль великого мозку, що відповідають різним томографічним зрізам: 1-4 корональним (C1-C4) та аксіальному (A)

При порівнянні значень фрактальної розмірності FD(Sil)-bc, визначених на різних зрізах, нульова гіпотеза про відсутність статистично значущої різниці була відкинута ($p < 0,001$). При попарному порівнянні значень FD(Sil)-bc за допомогою пост-хок тесту з'ясувалось, що значення зрізів C2, C3 та C4 статистично значуще не відрізнялись між собою, проте значення зрізів C1 та A значуще відрізнялись як між собою, так і від значень решти корональних зрізів (Табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Попарні порівняння значень фрактальної розмірності FD(Sil)-bc, визначені на різних зрізах

Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
C2	<0,001*	-	0,659	0,350	<0,001*
C3	<0,001*	0,659	-	0,169	<0,001*
C4	<0,001*	0,350	0,169	-	<0,001*
A	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	-

Примітка: у таблиці наведені значення p; * – різниця статистично значуща

Значення FD(Sil)-bc різних зрізів були пов'язані між собою слабкими або середньої сили кореляційними зв'язками, при цьому більш сильні зв'язки спостерігались між значеннями суміжних корональних зрізів (Табл. 6.4).

Таблиця 6.4.

Кореляційні взаємозв'язки значень фрактальної розмірності FD(Sil)-bc, визначених на різних зрізах

Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
C1	-	0,229*	0,220*	0,292*	0,031
C2	0,229*	-	0,388*	0,285*	0,159
C3	0,220*	0,388*	-	0,601*	0,404*
C4	0,292*	0,285*	0,601*	-	0,282*
A	0,031	0,159	0,404*	0,282*	-

* – $p < 0,05$

Значення фрактальної розмірності FD(Sil)-bc мали слабкі і здебільшого статистично не значущі зв’язки із двома іншими розмірностями Мінковського – розмірністю цифрових скелетів (FD(Skel)-bc) та контурів (FD(Cont)-bc), проте статистично значущими були кореляційні зв’язки із розмірністю Гаусдорфа контуру FD(Cont)-sm1-4 (Табл. 6.5).

Таблиця 6.5

Кореляційні взаємозв’язки фрактальної розмірності FD(Sil)-bc зі значеннями FD(Skel)-bc, FD(Cont)-bc та FD(Cont)-sm1-4

Параметр	Зріз				
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
FD(Skel)-bc	0,146	0,248*	-0,068	0,001	-0,172
FD(Cont)-bc	0,131	0,231*	0,037	0,161	-0,031
FD(Cont)-sm-1-4	0,385*	0,440*	0,377*	0,330*	0,055

* – $p < 0,05$

Як було встановлено у Розділах 4 і 5, розмірності Мінковського цифрових скелетів і контурів здебільшого характеризують особливості структурної складності головного мозку і пов’язані з кількістю звивин та складністю просторової конфігурації – чим складнішою буде конфігурація контуру або цифрового скелету, тим більшим буде ступінь заповнення простору. Ці фрактальні розмірності мали статистично значущі кореляційні зв’язки із параметрами цифрових скелетів та індексом гірифікації, що також характеризують структурну складність головного мозку.

На відміну від фрактальних розмірностей цифрових скелетів і контурів, значення фрактальної розмірності силуетних зображень FD(Sil)-bc слабко корелювали із *кількісними параметрами цифрових скелетів* (Табл. 6.6), зокрема майже не було статистично значущих кореляцій із параметром *End-point voxels*, що характеризує кількість вершин звивин на перерізі. Отже, особливості структурної складності головного мозку мало впливають або практично не впливають на значення FD(Sil)-bc, та, відповідно, на ступінь заповнення простору тканиною головного мозку.

Таблиця 6.6

Кореляційні взаємозв’язки фрактальної розмірності FD(Sil)-bc із кількісними параметрами цифрових скелетів півкуль великого мозку

Параметр	Зріз				
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
Branches	0,225*	0,271*	0,031	-0,002	-0,261*
Junctions	0,252*	0,286*	0,047	0,023	-0,243*
End-point voxels	-0,095	0,153	-0,027	-0,163	-0,309*
Junction voxels	0,313*	0,305*	-0,029	0,003	-0,238*
Slab voxels	0,364*	0,321*	0,231*	0,171	-0,015
Triple points	0,191	0,297*	0,069	-0,004	-0,250*
Quadruple points	0,180	0,065	-0,242*	0,062	-0,316*
Average branch length	0,136	-0,136	0,227*	0,145	0,462*
Maximum branch length	0,249*	0,039	0,323*	0,082	0,138

* – $p < 0,05$

Проте фрактальна розмірність FD(Sil)-bc значуще корелювала із розмірністю FD(Cont)-sm1-4. Спільними для цих двох розмірностей також були значущі негативні кореляційні взаємозв’язки з віком: так, фрактальна розмірність FD(Sil)-bc статистично значуще знижувалась з віком як у чоловіків, так і у жінок (Табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Кореляційні взаємозв’язки фрактальної розмірності FD(Sil)-bc із віком

Статева група	Зріз					
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**C1-C4**	**A**
Вся вибірка	-0,227*	-0,476*	-0,403*	-0,287*	-0,476*	-0,297*
Чоловіки	-0,309*	-0,481*	-0,393*	-0,250	-0,438*	-0,455
Жінки	-0,140	-0,428*	-0,381*	-0,309*	-0,498*	-0,183

* – $p < 0,05$

Як було показано у пункті 5.2.2, фрактальна розмірність FD(Cont)-sm1-4 була чутливою до вікового розширення борозен. Розширення борозен відбувається унаслідок атрофії тканини головного мозку, що призводить до зменшення площі її

перерізу A2 та співвідношення площ A2/A1. Отже, при розширенні борозен збільшується вміст «вільного» простору (що відповідає борознам) та зменшується ступінь заповнення простору тканиною головного мозку.

Порівняємо силуетні зображення (бінарні маски), що відповідають тканині головного мозку в цілому у особи молодого віку (23 роки), Рис. 6.10, A, та у особи похилого віку (72 роки), Рис. 6.10, B. Вікові зміни супроводжуються розширенням борозен та зменшенням площі перерізу, що відповідає тканині головного мозку. При цьому значуще відрізнялись і значення фрактальної розмірності FD(Sil)-bc, що у особи молодого віку дорівнювала 1,881 (близько до максимального значення), а у особи похилого віку – 1,849 (близько до мінімального значення).

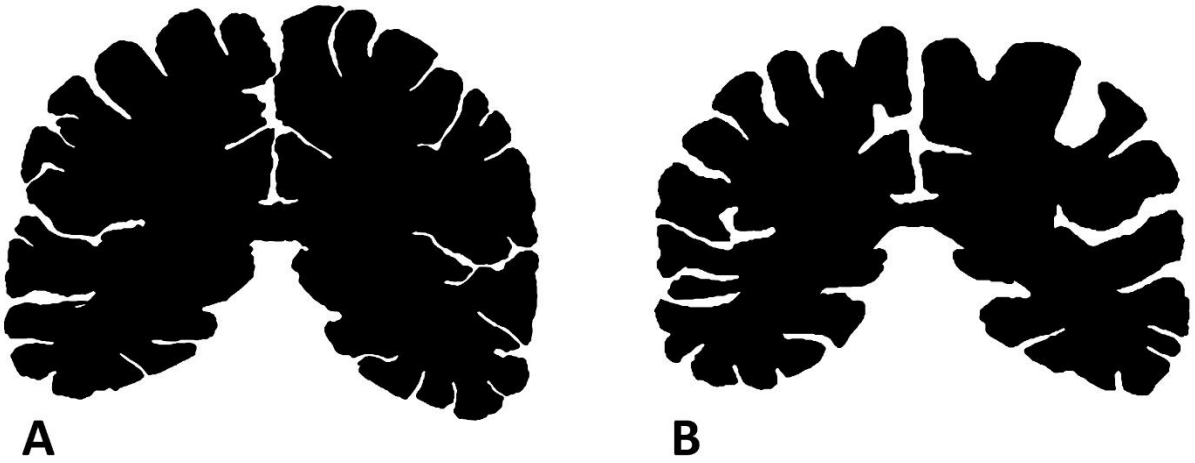


Рис. 6.10. Силуетні зображення (бінарні маски) півкуль великого мозку, що відповідають тканині головного мозку в цілому (3-й корональний зріз): A – особа 23 років, FD(Sil)-bc = 1,881; B – особа 72 років, FD(Sil)-bc = 1,849

Рівняння лінійної регресії, що характеризують вікову динаміку FD(Sil)-bc у чоловіків та жінок, статистично значуще не відрізнялись, $p > 0,05$, (Додаток A, Рис. A18), що дозволило розрахувати загальні для двох статей довірчі інтервали значень FD(Sil)-bc у залежності від віку (Додаток A, Рис. A19).

Також були встановлені значення FD(Sil)-bc для структурних моделей зі зменшеною структурною складністю та імітацією вікових змін (Рис. 6.11). Так,

значення фрактальної розмірності FD(Sil)-bc вихідного зображення (Рис. 6.11, A) склало 1,879. При зменшенні структурної складності (злитті сусідніх звивин), Рис. 6.11, B, значення FD(Sil)-bc практично не змінилось і склало 1,880. Проте імітація вікових змін із розширенням борозен та зменшенням загального розміру бінарної маски призвела до значущого зменшення фрактальної розмірності FD(Sil)-bc до 1,856.

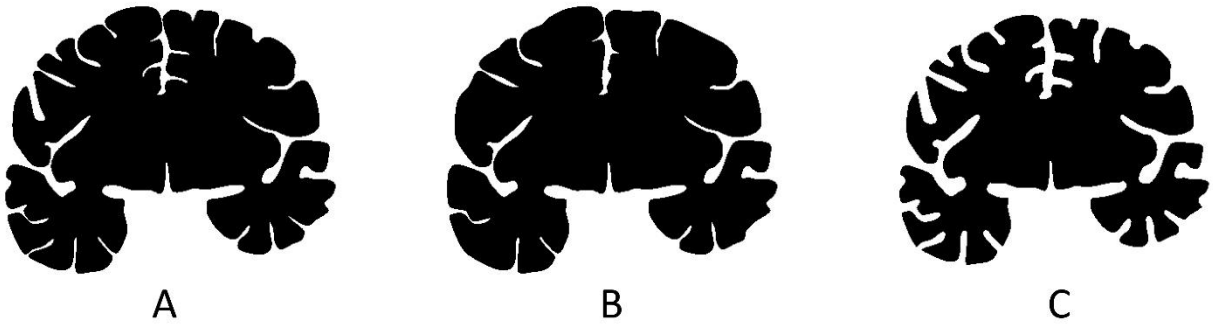


Рис. 6.11. Структурні моделі півкуль великого мозку (бінарна маска, що відповідає тканині півкуль великого мозку в цілому): A – модель 1, вихідне зображення, B – модель 2, зменшена структурна складність, C – модель 3, імітація вікових змін

Отже, значення фрактальної розмірності FD(Sil)-bc (розмірність Мінковського силуетних зображень) дозволяють охарактеризувати ступінь заповнення доступного простору тканиною головного мозку в цілому. При цьому ступінь заповнення простору практично не залежить від структурної складності та складності просторової конфігурації головного мозку, проте значуще залежить від відносних об’ємів «вільного» і «заповненого» тканиною головного мозку простору. Тому найбільш спорідненими зі значеннями розмірності Мінковського силуетних зображень головного мозку є площі A1 і A2 – площа A2 відповідає заповненому тканиною головного мозку простору, тоді як площа A1 (визначена уздовж видимої поверхні головного мозку) відповідає «доступному» простору, що може бути заповненим або не заповненим тканиною головного мозку.

6.1.2. Кора та біла речовина півкуль великого мозку

Для з’ясування особливостей просторової організації та заповнення простору різними компонентами тканини півкуль великого мозку спробуємо «розкласти» силует (бінарну маску), що відповідає тканині мозку в цілому, на силуети кори і білої речовини та визначимо закономірності мінливості значень фрактальних розмірностей цих силуетів.

Спочатку була проведена первинна перевірка з використанням силуетних зображень на Рис. 6.5. Був проведений фрактальний аналіз за допомогою способу підрахунку квадратів із наступними значеннями *box size:* 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 64, 96, 128, 192 та 256 пікселів (Рис. 6.12).

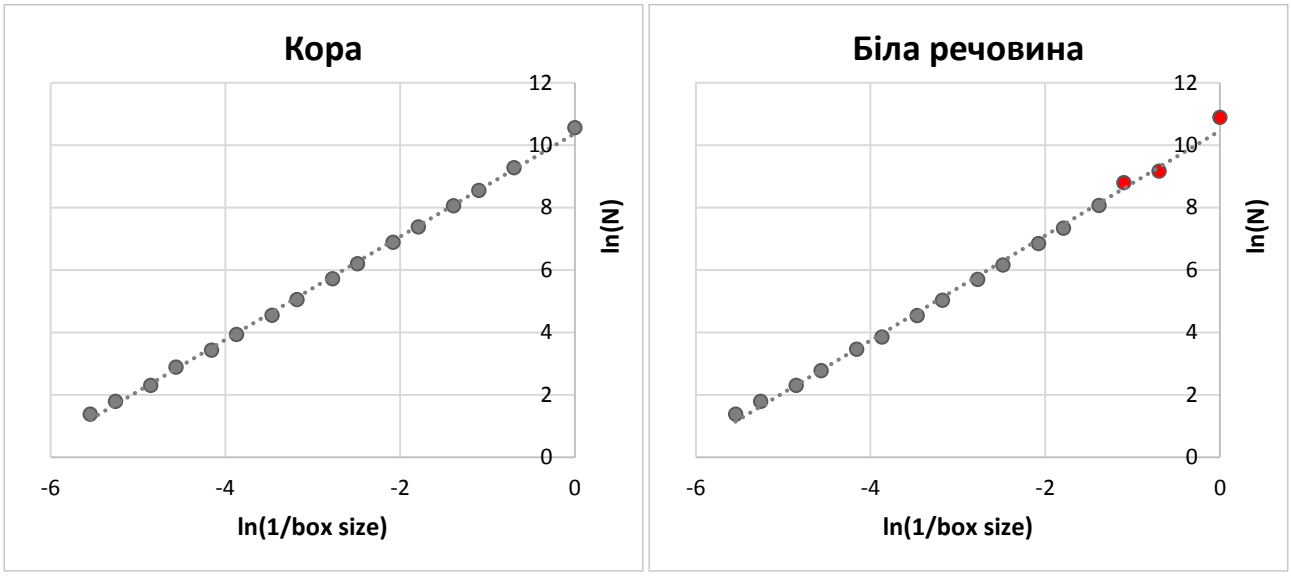


Рис. 6.12. Фрактальний аналіз силуетних зображень бінарних масок кори та білої речовини півкуль великого мозку, первинна перевірка: залежність ln(N) від ln(1/*box size*) демонструє переважно монофрактальний характер

Обидва компоненти тканини продемонстрували монофрактальний характер практично на всьому діапазоні значень box size (Рис. 6.12), проте на мінімальних значеннях *box size* (1, 2 і 3 пікселі) для білої речовини подекуди визначалась деяка іррегулярність залежності ln(N) від ln(1/*box size*), тому цей діапазон не був включений до подальшого аналізу.

Були встановлені значення двох фрактальних розмірностей: FD(Cort)-bc (фрактальна розмірність кори, cortex) та FD(WM)-bc (фрактальна розмірність білої речовини, white matter). Описові статистичні параметри FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc наведені у Табл. 6.8 та 6.9 відповідно.

Таблиця 6.8.

Описові статистичні параметри фрактальної розмірності FD(Cort)-bc

Зріз	Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
C1	Вся вибірка	1,704	0,002	0,024	1,38	1,659	1,688	1,699	1,723	1,765
	Чоловіки	1,707	0,004	0,024	1,42	1,667	1,688	1,705	1,724	1,765
	Жінки	1,701	0,003	0,023	1,34	1,659	1,688	1,695	1,718	1,754
C2	Вся вибірка	1,644	0,002	0,022	1,32	1,598	1,628	1,643	1,656	1,702
	Чоловіки	1,645	0,003	0,023	1,38	1,601	1,630	1,642	1,656	1,702
	Жінки	1,643	0,003	0,021	1,28	1,598	1,626	1,646	1,657	1,693
C3	Вся вибірка	1,628	0,002	0,020	1,24	1,593	1,614	1,625	1,641	1,691
	Чоловіки	1,631	0,003	0,020	1,20	1,599	1,616	1,627	1,642	1,691
	Жінки	1,626	0,003	0,021	1,27	1,593	1,609	1,624	1,641	1,673
C4	Вся вибірка	1,627	0,002	0,023	1,39	1,583	1,612	1,624	1,641	1,698
	Чоловіки	1,627	0,003	0,022	1,38	1,583	1,613	1,625	1,641	1,698
	Жінки	1,627	0,003	0,023	1,41	1,585	1,611	1,621	1,642	1,687
C1-C4	Вся вибірка	1,651	0,002	0,019	1,12	1,617	1,636	1,650	1,661	1,704
	Чоловіки	1,653	0,003	0,019	1,17	1,623	1,639	1,650	1,662	1,704
	Жінки	1,649	0,002	0,018	1,08	1,617	1,635	1,648	1,661	1,702
A	Вся вибірка	1,735	0,003	0,034	1,94	1,659	1,712	1,734	1,760	1,826
	Чоловіки	1,737	0,006	0,038	2,17	1,659	1,712	1,733	1,762	1,826
	Жінки	1,734	0,004	0,030	1,75	1,662	1,712	1,734	1,751	1,800

Розподіл значень фрактальної розмірності FD(Cort)-bc 2-го корональної та аксіального зрізів статистично значуще не відрізнявся від нормального ($p > 0,05$), проте розподіл значень 1-го, 3-го та 4-го корональних зрізів статистично значуще відрізнявся від нормального розподілу (відповідно $p = 0,02$, $p = 0,05$, $p = 0,03$), маючи зсув до малих значень (Рис. 6.13).

Таблиця 6.9.

Описові статистичні параметри фрактальної розмірності FD(WM)-bc

Зріз	Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
C1	Вся вибірка	1,547	0,005	0,055	3,54	1,446	1,505	1,547	1,582	1,685
	Чоловіки	1,549	0,007	0,049	3,18	1,448	1,521	1,554	1,581	1,659
	Жінки	1,545	0,008	0,059	3,83	1,446	1,504	1,537	1,584	1,685
C2	Вся вибірка	1,619	0,004	0,037	2,30	1,508	1,597	1,616	1,641	1,731
	Чоловіки	1,624	0,006	0,038	2,35	1,513	1,604	1,621	1,645	1,731
	Жінки	1,616	0,005	0,036	2,25	1,508	1,593	1,613	1,635	1,712
C3	Вся вибірка	1,621	0,003	0,031	1,89	1,512	1,602	1,623	1,636	1,756
	Чоловіки	1,620	0,004	0,030	1,82	1,512	1,606	1,623	1,634	1,691
	Жінки	1,623	0,004	0,032	1,95	1,559	1,601	1,623	1,639	1,756
C4	Вся вибірка	1,646	0,004	0,041	2,47	1,541	1,624	1,637	1,664	1,776
	Чоловіки	1,641	0,006	0,038	2,32	1,541	1,622	1,633	1,658	1,742
	Жінки	1,650	0,006	0,042	2,57	1,575	1,625	1,640	1,667	1,776
C1-C4	Вся вибірка	1,608	0,003	0,028	1,73	1,514	1,591	1,607	1,625	1,671
	Чоловіки	1,608	0,004	0,027	1,71	1,514	1,591	1,607	1,624	1,666
	Жінки	1,608	0,004	0,028	1,76	1,538	1,593	1,608	1,627	1,671
A	Вся вибірка	1,752	0,004	0,039	2,23	1,649	1,730	1,760	1,782	1,821
	Чоловіки	1,751	0,006	0,040	2,30	1,649	1,729	1,755	1,782	1,821
	Жінки	1,753	0,005	0,039	2,20	1,657	1,733	1,760	1,782	1,817

Розподіл значень фрактальної розмірності FD(WM)-bc 1-го і 2-го корональних зрізів статистично значуще не відрізнявся від нормального ($p > 0,05$), але розподіл значень 3-го, 4-го корональних та аксіального зрізів статистично значуще відрізнявся від нормального розподілу ($p < 0,01$ для зрізів C3, C4 та A), через асиметрію розподілу (Рис. 6.13).

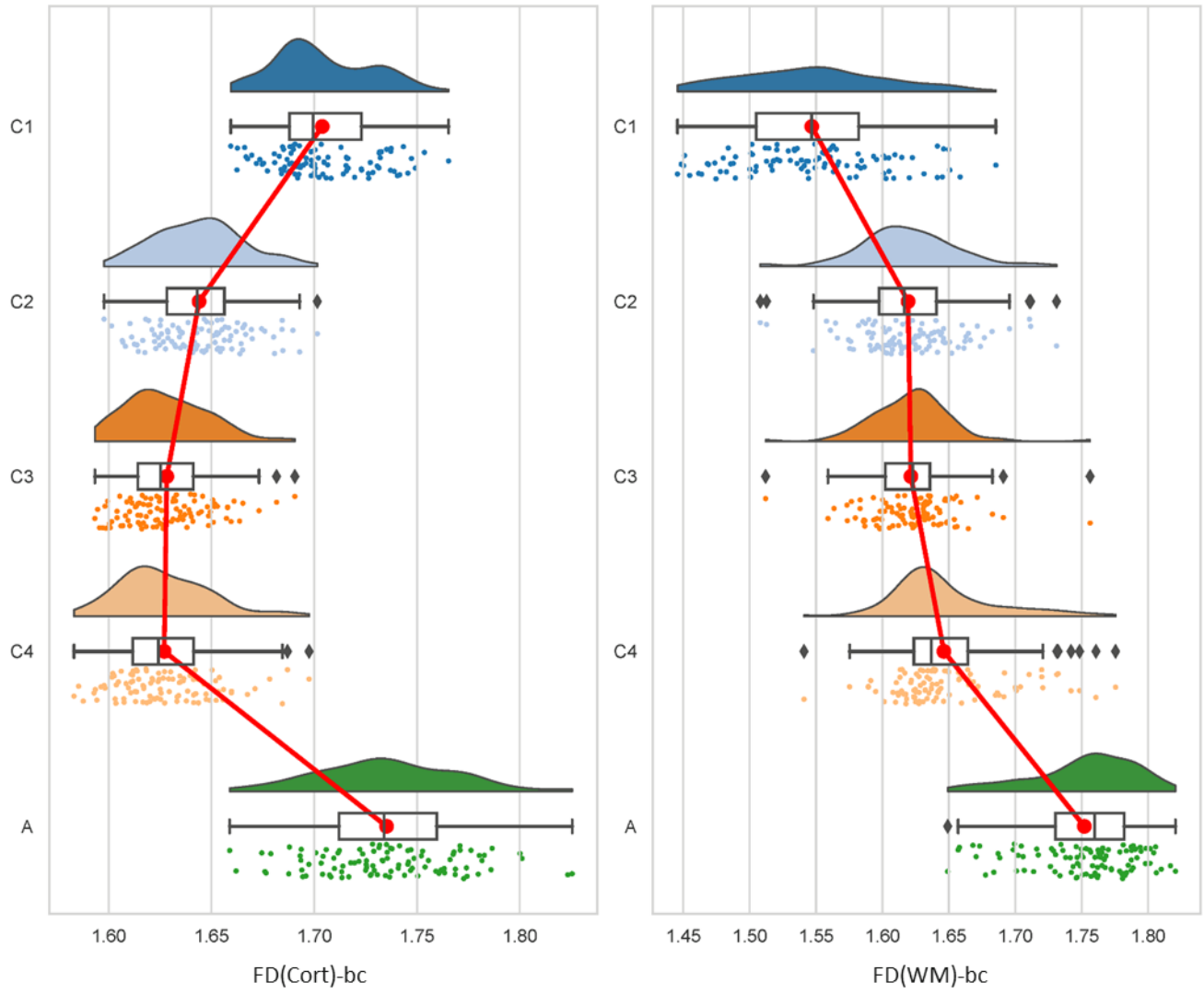


Рис. 6.13. Розподіл значень фрактальних розмірностей FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc

Значення обох фрактальних розмірностей (FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc) у чоловіків та жінок значуще не відрізнялись ($p > 0,05$).

Проте статистично значущою була різниця значень FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc, визначених на різних томографічних зрізах ($p < 0,001$ для обох розмірностей). Для того, щоб з'ясувати, значення яких саме зрізів статистично значуще відрізняються, проведемо попарні порівняння за допомогою пост-хок тесту (Табл. 6.10). На відміну від фрактальних розмірностей цифрових скелетів, контурів та силуетів тканини півкуль великого мозку в цілому, у яких не було значущої різниці значень 2-го, 3-го і 4-го корональних зрізів, значення FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc

більшості зрізів статистично значуще відрізнялись, крім значень зрізів С3 і С4 (для значень FD(Cort)-bc) та зрізів С2 і С3 (для значень FD(WM)-bc).

Таблиця 6.10

Попарні порівняння значень фрактальних розмірностей FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc, визначених на різних зрізах

Фрактальна розмірність	Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
FD(Cort)-bc	**C1**	-	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,005*
	C2	<0,001*	-	0,002*	0,001*	<0,001*
	C3	<0,001*	0,002*	-	0,812	<0,001*
	C4	<0,001*	0,001*	0,812	-	<0,001*
	A	0,005*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	-
FD(WM)-bc	**C1**	-	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
	C2	<0,001*	-	0,712	0,001*	<0,001*
	C3	<0,001*	0,712	-	0,002*	<0,001*
	C4	<0,001*	0,001*	0,002*	-	<0,001*
	A	<0,001*	<0,001*	<0,001*	<0,001*	-

Примітка: у таблиці наведені значення p; * – різниця статистично значуща

Якщо порівняти між собою значення фрактальних розмірностей різних зрізів (Рис. 6.13), можна помітити, що найбільшими були значення фрактальних розмірностей аксіального зрізу – як кори, так і білої речовини. Маючи найбільшу загальну площу перерізу, аксіальний зріз також має найбільшу площу перерізу кори і білої речовини, що у результаті призводить до збільшення ступеня заповнення простору силуетами кори та білої речовини цього зрізу (Рис. 6.14). Проте для значень фрактальних розмірностей кори і білої речовини корональних зрізів спостерігались протилежні тенденції: значення фрактальної розмірності кори FD(Cort)-bc серед корональних зрізів були найбільшими у 1-го коронального зрізу і зменшувались у ростро-каудальному напрямку (C1>C2>C3>C4), тоді як значення фрактальної розмірності білої речовини FD(WM)-bc, навпаки, зростали (C1<C2<C3<C4). Якщо порівняти силуетні зображення кори і білої речовини різних корональних зрізів (Рис. 6.14), можна помітити, що силует кори 1-го

корального зрізу, подібно до контуру, більш щільно заповнює простір, маючи менше «вільного» простору всередині, тоді як силуети кори наступних корональних зрізів залишають дедалі більше «вільного» простору всередині. Відповідно, біла речовина, яка заповнює «вільний» простір, оточений силуетом кори, має найменший ступінь заповнення простору на 1-му корональному зрізі; на наступних корональних зрізах силует білої речовини стає дедалі «масивнішим», заповнюючи більше простору та маючи більші значення фрактальної розмірності.

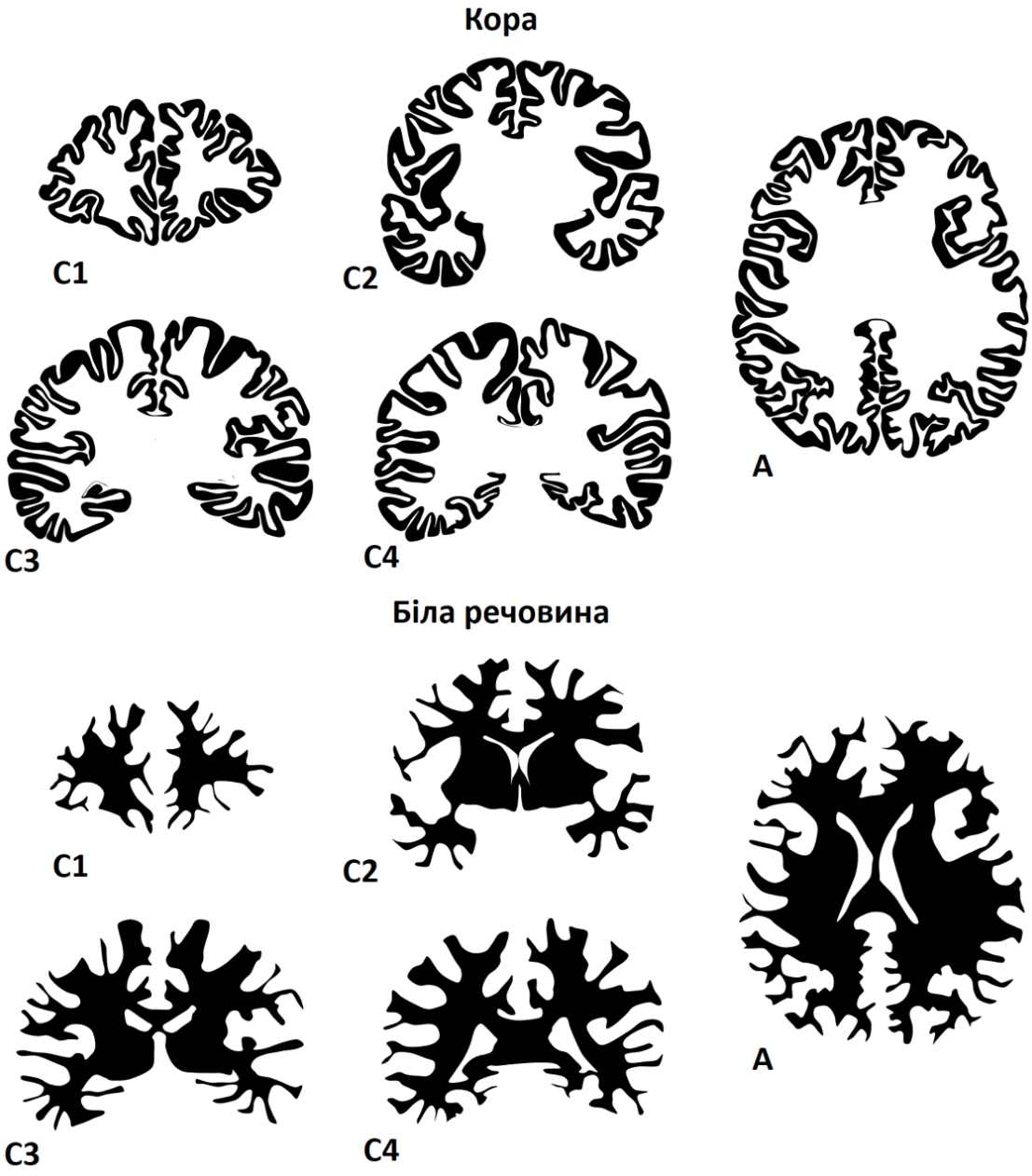


Рис. 6.14. Силуетні зображення компонентів тканини (кори і білої речовини) півкуль великого мозку, що відповідають різним томографічним зрізам: 1-4 корональним (С1-С4) та аксіальному (А)

Значення фрактальної розмірності кори FD(Cort)-bc різних томографічних зрізів були пов’язані між собою кореляційними зв’язками більшої сили, ніж значення фрактальної розмірності білої речовини FD(WM)-bc (Табл. 6.11). При цьому для обох значень фрактальної розмірності зберігалась та ж тенденція, що була характерна і для інших фрактальних розмірностей півкуль великого мозку: найбільшу силу кореляційних зв’язків мали значення суміжних корональних зрізів.

Таблиця 6.11

Кореляційні взаємозв’язки значень фрактальних розмірностей FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc, визначених на різних зрізах

Фрактальна розмірність	Зріз	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
FD(Cort)-bc	**C1**	-	0,573*	0,534*	0,547*	0,192
	C2	0,573*	-	0,587*	0,594*	0,249*
	C3	0,534*	0,587*	-	0,665*	0,110
	C4	0,547*	0,594*	0,665*	-	0,291*
	A	0,192	0,249*	0,110	0,291*	-
FD(WM)-bc	**C1**	-	0,422*	0,302*	0,136	0,051
	C2	0,422*	-	0,489*	0,096	0,142
	C3	0,302*	0,489*	-	0,361*	0,074
	C4	0,136	0,096	0,361*	-	0,128
	A	0,051	0,142	0,074	0,128	-

* – $p < 0,05$

Значення фрактальних розмірностей кори FD(Cort)-bc та білої речовини FD(WM)-bc були пов’язані між собою здебільшого слабкими негативними кореляційними зв’язками (Табл. 6.12). Проте логічно було б очікувати наявності позитивних кореляцій між цими двома розмірностями, оскільки при зростанні складності конфігурації головного мозку в цілому зростатиме складність конфігурації як кори, так і білої речовини. Для того, щоб виключити ймовірний вплив вікових змін, були розраховані коефіцієнти кореляції, нормалізовані за віком (Табл. 6.12). Однак ці кореляції також були негативними і навіть мали більшу силу.

Таблиця 6.12

Кореляційні зв’язки між значеннями фрактальних розмірностей FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc

Параметр	Зріз				
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
Rs	-0,286*	-0,286*	-0,232*	-0,133	-0,269*
Rsn#	-0,337*	-0,371*	-0,379*	-0,248*	-0,329*

Примітки: * – p < 0,05, # – коефіцієнт кореляції Спірмена, нормалізований за віком

Для того, щоб з’ясувати, які саме фактори обумовили такий характер взаємозв’язків двох розмірностей, дослідимо характер кореляційних взаємозв’язків цих фрактальних розмірностей із нефрактальними параметрами, що походять із Евклідової геометрії (Табл. 6.13) та кількісними параметрами цифрових скелетів (Табл. 6.14).

Таблиця 6.13

Кореляційні взаємозв’язки значень фрактальних розмірностей FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc зі значеннями нефрактальних параметрів, що походять із Евклідової геометрії

Параметр	FD(Cort)-bc					FD(WM)-bc				
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
A1	0,31*	0,09	0,08	-0,04	-0,07*	0,62*	0,40*	0,10	-0,29*	0,02
A2	0,36*	0,18	0,16	0,04	0,06	0,70*	0,52*	0,34*	-0,14	0,11
A2/A1	0,12	0,22*	0,15	0,19	0,30*	0,45*	0,36*	0,46*	0,32*	0,19
P1	0,33*	0,04	0,03	-0,06	-0,14	0,45*	0,33*	0,03	-0,37*	0,04
P2	0,51*	0,29*	0,33*	0,41*	-0,24*	0,13	-0,18	-0,42*	-0,39*	-0,07
P2/P1	0,44*	0,30*	0,39*	0,50*	-0,22*	-0,10	-0,38*	-0,52*	-0,25*	-0,08
P1/A1	-0,25*	-0,13	-0,08	0,01	-0,02	-0,67*	-0,34*	-0,16	0,16	0,00
P2/A2	0,13	0,10	0,19	0,28*	-0,25*	-0,66*	-0,58*	-0,64*	-0,20*	-0,10
SF1	-0,02	0,04	0,08	0,11	0,14	0,53*	0,01	0,05	0,20*	-0,08
SF2	-0,35*	-0,21*	-0,26*	-0,38*	0,24*	0,32*	0,43*	0,58*	0,33*	0,10

* – p < 0,05

Таблиця 6.14

Кореляційні взаємозв’язки значень фрактальних розмірностей FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc із кількісними параметрами цифрових скелетів півкуль великого мозку

Параметр	FD(Cort)-bc					FD(WM)-bc				
	C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**	**C1**	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
Branches	0,40*	0,51*	0,49*	0,35*	-0,12	0,01	-0,14	-0,25*	-0,03	-0,08
Junctions	0,38*	0,52*	0,48*	0,35*	-0,12	0,01	-0,13	-0,23*	0,00	-0,09
End-point voxels	0,42*	0,42*	0,32*	0,22*	-0,13	-0,08	-0,11	-0,33*	-0,22*	-0,03
Junction voxels	0,35*	0,53*	0,43*	0,33*	-0,12	0,05	-0,11	-0,20*	0,06	-0,07
Slab voxels	0,47*	0,52*	0,52*	0,32*	-0,03	0,36*	-0,01	-0,17	-0,20*	-0,04
Triple points	0,36*	0,52*	0,49*	0,34*	-0,13	-0,03	-0,12	-0,22*	-0,01	-0,09
Quadruple points	0,23*	0,36*	0,09	0,12	-0,09	0,05	-0,25*	-0,11	-0,03	-0,07
Average branch length	-0,13	-0,42*	-0,32*	-0,25*	0,21*	0,35*	0,25*	0,21*	-0,11	0,08
Maximum branch length	-0,03	0,00	0,12	0,00	-0,15	0,33*	0,04	0,10	-0,10	0,10

* – $p < 0,05$

Перш за все, обидва значення фрактальних розмірностей здебільшого позитивно корелювали з обома площами перерізу та їх співвідношенням: чим більшою була абсолютна або відносна площа, тим більшим був ступінь заповнення простору компонентами тканини мозку. Проте звертають на себе увагу деякі відмінності у характері кореляційних взаємозв’язків. Фрактальна розмірність білої речовини FD(WM)-bc, подібно до фрактальної розмірності силуетів FD(Sil)-bc, негативно і значуще корелювала зі співвідношенням P2/A2: чим більшою була відносна протяжність контуру і чим меншою була відносна площа, тим меншими були значення FD(WM)-bc. Також значною розбіжністю є характер кореляційних взаємозв’язків із індексом гірифікації P2/P1. Фрактальна розмірність кори FD(Cort)-bc, подібно до фрактальних розмірностей контурів, позитивно корелювала з індексом гірифікації та обома значеннями периметру: чим більшою є протяжність контуру та чим складнішою є його конфігурація (що зростає унаслідок збільшення кількості звивин і складності їх конфігурації), тим більшими будуть значення цієї фрактальної розмірності. На відміну від значень FD(Cort)-bc,

значення фрактальної розмірності білої речовини FD(WM)-bc мали здебільшого негативні кореляційні зв'язки з індексом гірифікації.

Також значуще відрізняється характер кореляційних взаємозв'язків із кількісними параметрами цифрових скелетів, що характеризують структурну складність. Фрактальна розмірність кори, як і розмірності контурів, позитивно корелювала із параметрами 1-ї групи, що характеризують розгалуженість цифрового скелету, зокрема мала позитивні кореляційні зв'язки із параметром «*End-point voxels*», що як і індекс гірифікації опосередковано характеризує кількість звивин на зрізі. Проте фрактальна розмірність білої речовини FD(WM)-bc мала здебільшого негативні взаємозв'язки із цими параметрами.

Також відрізнявся характер кореляційних взаємозв'язків із іншими значеннями фрактальних розмірностей: цифрових скелетів (FD(Skel)-bc), контурів (FD(Cont)-bc та FD(Cont)-sm-1-4) і силуетів тканини в цілому (FD(Sil)-bc), Табл. 6.15.

Таблиця 6.15

Кореляційні взаємозв'язки значень фрактальних розмірностей FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc зі значеннями FD(Skel)-bc, FD(Cont)-bc, FD(Cont)-sm-1-4 та FD(Sil)-bc

Фрактальна розмірність		Зріз				
		C1	**C2**	**C3**	**C4**	**A**
FD(Cort)-bc	FD(Skel)-bc	0,181	0,519*	0,496*	0,362*	-0,019
	FD(Cont)-bc	0,243*	0,482*	0,545*	0,529*	-0,128
	FD(Cont)-sm-1-4	0,402*	0,491*	0,591*	0,617*	0,033
	FD(Sil)-bc	0,043	0,482*	0,310*	0,280*	0,272*
FD(WM)-bc	FD(Skel)-bc	-0,226*	-0,120	-0,197	0,063	-0,045
	FD(Cont)-bc	-0,492*	-0,451*	-0,467*	-0,108	-0,068
	FD(Cont)-sm-1-4	0,183	-0,056	-0,084	0,095	0,076
	FD(Sil)-bc	0,427*	0,212*	0,319*	0,165	0,123

* – $p < 0,05$

Фрактальні розмірності кори і білої речовини позитивно корелювали зі значеннями фрактальної розмірності силуету тканини в цілому, складовими

частинами якого є силуети кори та білої речовини. Проте фрактальна розмірність кори мала позитивні кореляції із розмірностями Мінковського цифрових скелетів та контурів (ці розмірності характеризують структурну складність та кількість звивин), тоді як фрактальна розмірність білої речовини мала негативні кореляційні зв'язки із цими параметрами.

Отже, можна припустити, що к*лючовою відмінністю двох фрактальних розмірностей*, FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc, є *протилежні зміни при зміні ступеня гірифікації*: при зростанні кількості звивин на зрізі зростають значення фрактальної розмірності кори FD(Cort)-bc із одночасним зменшенням значень фрактальної розмірності білої речовини FD(WM)-bc.

Щоб перевірити цю гіпотезу, був змодельований корональний зріз півкуль великого мозку з різним ступенем гірифікації (Рис. 6.15). Силуети кори та білої речовини півкуль великого мозку були отримані у результаті сегментації МР зображення головного мозку 18-річної особи з основної вибірки (Рис. 6.15, A) і були змінені шляхом видалення деяких борозен. Ця модифікація призвела до злиття деяких сусідніх звивин, у результаті чого були отримані дві додаткові моделі силуетних зображень компонентів тканини півкуль великого мозку з меншим ступенем гірифікації (Рис. 6.15, B, C). На вихідному зображенні з найвищим індексом гірифікації P2/P1 (Рис. 6.15, A) звивини виявилися вужчими, тоді як у моделі з найменшим значенням P2/P1 звивини були помітно ширшими (Рис. 6.15, C). Всі інші характеристики залишилися незмінними. Фрактальна розмірність кори FD(Cort)-bc зменшувалась зі зменшенням ступеня гірифікації: при високому ступені гірифікації (Рис. 6.15, A), ця розмірність дорівнювала 1,676, при середньому (Рис. 6.15, B) – 1,656, низькому (Рис. 6.15, C) – 1,639. При цьому фрактальна розмірність білої речовини FD(WM)-bc зростала: при високому ступені гірифікації ця розмірність дорівнювала 1,599, при середньому – 1,619, низькому – 1,630.

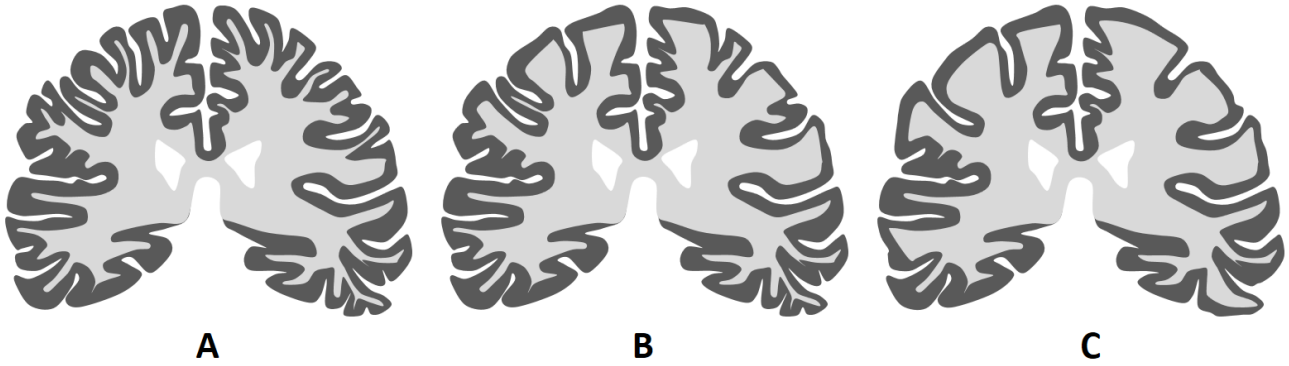


Рис. 6.15. Моделі анатомії головного мозку на МР зрізі (3-й корональний зріз) із різним ступенем гірифікації: А – вихідне зображення, високий ступінь гірифікації, P2/P1 = 3,01, FD(Cort)-bc = 1,676, FD(WM)-bc = 1,599; В – середній ступінь гірифікації, P2/P1 = 2,77, FD(Cort)-bc = 1,656, FD(WM)-bc = 1,619; С – низький ступінь гірифікації, P2/P1 = 2,56, FD(Cort)-bc = 1,639, FD(WM)-bc = 1,630

Додатково проведемо аналіз структурних моделей, використаних у попередніх розділах для перевірки впливу зменшеної структурної складності (Рис. 6.16, В) та імітації вікових змін (Рис. 6.16, С) на значення фрактальних розмірностей.

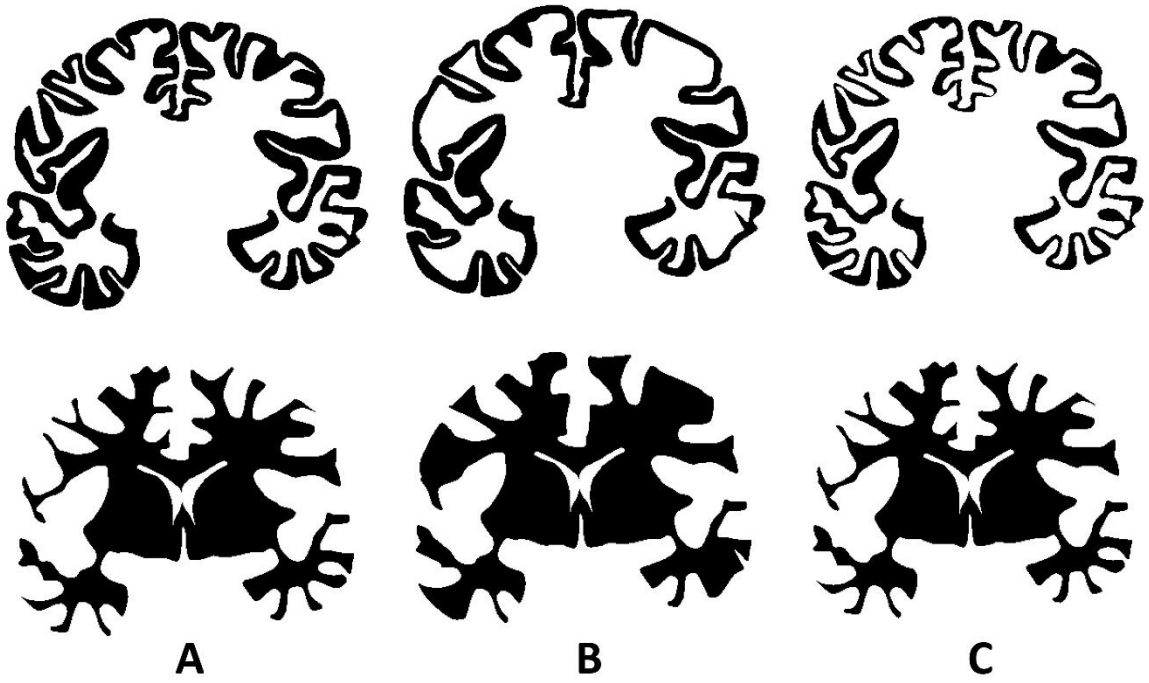


Рис. 6.16. Структурні моделі півкуль великого мозку (силуетні зображення кори і білої речовини): А – модель 1, вихідне зображення, В – модель 2, зменшена структурна складність, С – модель 3, імітація вікових змін

Так, вихідне зображення (Рис. 6.16, А) мало наступні значення фрактальних розмірностей: FD(Cort)-bc = 1,632, FD(WM)-bc = 1,720. При зменшенні структурної складності шляхом об’єднання суміжних звивин (Рис. 6.15, В) фрактальна розмірність кори FD(Cort)-bc зменшилась і склала 1,590, тоді як фрактальна розмірність білої речовини FD(WM)-bc зросла і склала 1,763. Таким чином, проведений аналіз дозволив виявити такі ж зміни значень фрактальної розмірності, як і на Рис. 6.15.

Отже, можна прийти до висновку, що основним фактором, що впливає на негативну кореляцію між фрактальними розмірностями кори та білої речовини, є частота борозен і кількість звивин. У міру збільшення кількості звивин (і, відповідно, індексу гірифікації), звивини мають тенденцію до звуження. За інших рівних умов (таких як розмір мозку та товщина кори), півкулі великого мозку мозку з більшою частотою борозен мають на двовимірних зрізах численні, але вузькі звивини, в результаті чого біла речовина має вигляд тонких стрижнів. Навпаки, на зрізах з менш частими борознами звивини стають ширшими (у першу чергу за рахунок розширення білої речовини), у результаті чого біла речовина утворює широкі основи звивин. Найімовірніше, збільшення ступеня заповнення простору корою (що кількісно характеризується значенням FD(Cort)-bc) та індексу гірифікації сприяє зменшенню ступеня заповнення простору білою речовиною, що, як наслідок, призводить до зменшення фрактальної розмірності білої речовини. Проте ці особливості можуть бути не єдиними факторами, що впливають на взаємозв’язки ступенів заповнення простору білою та сірою речовиною у звивинах півкуль великого мозку. Унаслідок цього зв’язки між FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc, як правило, є скоріше слабкими або помірними, ніж сильними.

Ще одним важливим фактором, що може істотно впливати на значення фрактальних розмірностей кори і білої речовини, є вікові зміни. Так, структурна модель із імітацією вікових змін (Рис. 6.16, С) продемонструвала зменшення обох значень фрактальної розмірності у порівнянні з вихідним зображенням: FD(Cort)-bc зменшилась до 1,547, FD(WM)-bc зменшилась до 1,705. При цьому фрактальна розмірність кори FD(Cort)-bc мала статистично значущі негативні кореляційні

зв’язки з віком, тоді як фрактальна розмірність білої речовини FD(WM)-bc мала слабкі і не значущі зв’язки (Табл. 6.16).

Таблиця 6.16

Кореляційні зв’язки значень фрактальних розмірностей FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc з віком

Фрактальна розмірність	Статева група	Зріз					
		C1	**C2**	**C3**	**C4**	**C1-C4**	**A**
FD(Cort)-bc	Вся вибірка	-0,636*	-0,664*	-0,628*	-0,694*	-0,787*	-0,354*
	Чоловіки	-0,772*	-0,670*	-0,630*	-0,739*	-0,835*	-0,323*
	Жінки	-0,514*	-0,656*	-0,627*	-0,622*	-0,752*	-0,372*
FD(WM)-bc	Вся вибірка	0,041	0,013	-0,099	-0,064	-0,031	-0,103
	Чоловіки	0,125	-0,138	-0,282	-0,042	-0,065	-0,160
	Жінки	0,009	0,162	0,044	-0,111	0,015	-0,052

* – $p < 0,05$

Імовірно, вікові зміни головного мозку істотно не змінюють просторову конфігурацію білої речовини, що проявляється у не значущих кореляціях FD(WM)-bc з віком. Проте сильні кореляційні взаємозв’язки FD(Cort)-bc з віком свідчать про виражене зменшення ступеня заповнення простору корою головного мозку. Оскільки вроджені анатомічні особливості (кількість звивин та борозен), що мають вплив на значення фрактальної розмірності кори FD(Cort)-bc, є практично незмінними протягом життя, до вікового зменшення значень FD(Cort)-bc можуть призводити інші фактори. Перш за все, це згладжування поверхні головного мозку, що також призвело до наявності слабких негативних кореляцій значень розмірності Мінковського контуру (Cont)-bc з віком. Проте на значення FD(Cort)-bc також істотно впливає товщина кори, що зменшується під час старіння.

Рівняння лінійної регресії, що характеризують вікову динаміку FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc у чоловіків та жінок, статистично значуще не відрізнялись, $p > 0,05$ (Додаток А, Рис. А20, Рис. А22). Це дозволило розрахувати загальні для двох статей довірчі інтервали значень FD(Cort)-bc та FD(WM)-bc у залежності від віку (Додаток А, Рис. А21, А23).

6.2. Фрактальні властивості тканини мозочка в цілому та її компонентів

Так само, як і у випадку півкуль великого мозку, бінарні маски, що відповідають тканині мозочка в цілому та її компонентам (білій речовині, зернистому і молекулярному шарам кори), можуть розглядатись як силуетні фрактали. Для перевірки наявності фрактальних властивостей у силуетних зображень тканини мозочка в цілому та її компонентів проведемо *первинну перевірку* за допомогою *способу підрахунку квадратів*.

Враховуючи те, що звивини (листки) мозочка є значно меншими, ніж звивини півкуль великого мозку, а кора мозочка та її шари значно тонші, ніж кора півкуль великого мозку, деталізація структур мозочка на МР зображеннях є недостатньою для чіткої і однозначної візуальної ідентифікації компонентів тканини мозочка без застосування додаткових методів дослідження. Тому для первинної перевірки були використані бінарні маски, отримані у результаті сегментації панорамного гістологічного зрізу головного мозку із бази «Big Brain Project» (Рис. 6.17). Ці маски дозволяють відтворити «істинну», анатомічно коректну конфігурацію компонентів тканини мозочка.

Розмір бінарних масок складав 1024×1024 пікселя, тому для фрактального аналізу був обраний найбільший можливий діапазон значень *box size*: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 32, 48, 64, 96, 128, 192, 256, 384 та 512 пікселів (відносні значення *box size* варіювали від 1/1024 до 1/2).

Як видно на Рис. 6.17, силуети, що відповідають тканині мозочка в цілому, білій речовині, корі в цілому, зернистому і молекулярному шарам кори, мали лінійний характер залежності ln(N) від ln(1/*box size*) із одним сегментом нахилу на всьому діапазоні значень *box size*, що підтверджує наявність фрактальних властивостей та їх монофрактальний характер.

Отже, проведення фрактального аналізу компонентів тканини мозочка на всьому діапазоні масштабів, що відповідають макро- і мікроанатомічному рівням організації мозочка, є коректним.

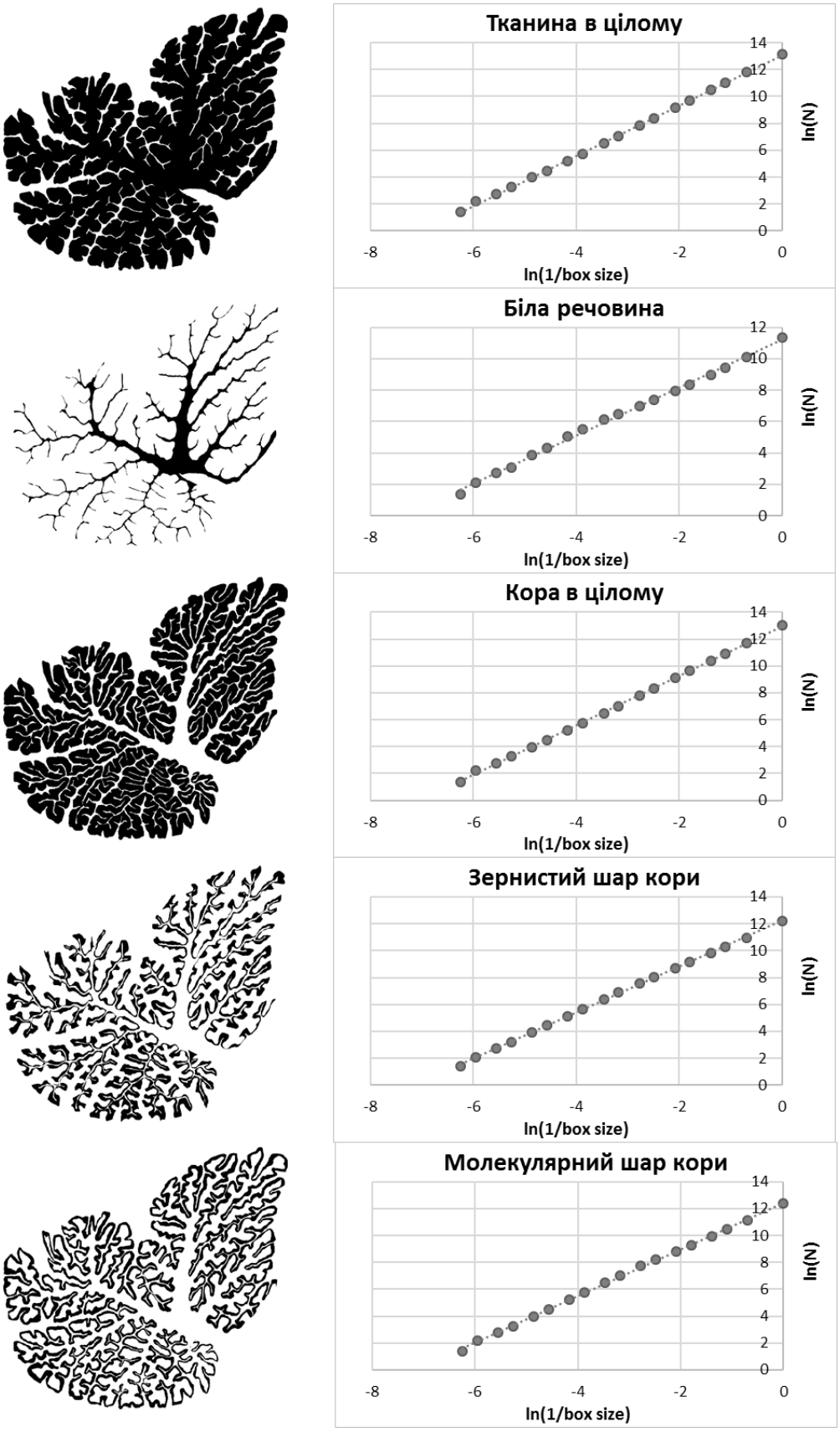


Рис. 6.17. Фрактальний аналіз силуетних зображень компонентів тканини мозочка, первинна перевірка: залежність ln(N) від ln(1/*box size*) демонструє переважно монофрактальний характер

Наступним завданням стала *розробка алгоритму сегментації компонентів тканини мозочка на МР зображеннях*. Різні компоненти тканини мозочка мають різну щільність та рівень гідратації, у результаті чого ці компоненти мають різні значення інтенсивності сигналу при проведенні МРТ. Відповідно, різний рівень інтенсивності сигналу буде відображатись у різній яскравості пікселів цифрового МР зображення. У режимі Т2 ділянки, що містять більше води, мають інтенсивніший сигнал (світліші), тому відповідні цим ділянкам пікселі мають більші значення яскравості. Наприклад, ділянки МР зображень, що відповідають спинномозковій рідині, мають біле або світло-сіре забарвлення. Отже, необхідно дослідити особливості розподілу пікселів, що відповідають різним компонентам тканини мозочка та визначити, які саме діапазони значень яскравості яким компонентам тканини мозочка відповідають.

Першим етапом у дослідженні розподілу пікселів МР зображень мозочка за значеннями яскравості став *фрактальний аналіз гетерогенності зображень*. Якщо звернути увагу на гістограму, що характеризує розподіл кількості пікселів за значеннями яскравості (Рис. 6.18), можна побачити, що лінія графіку є іррегулярною та самоподібною, що вказує на її фрактальні властивості.

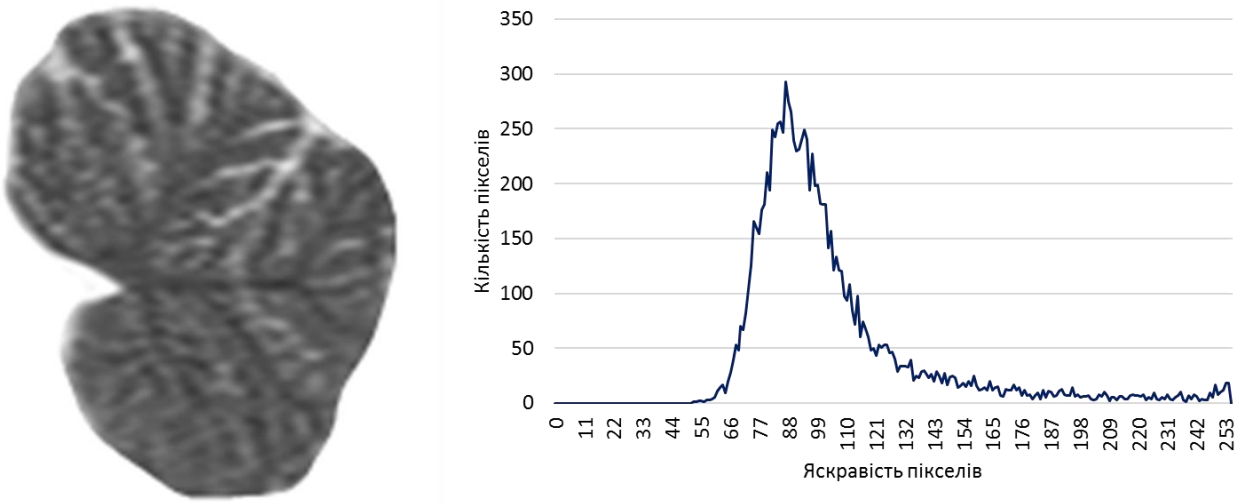
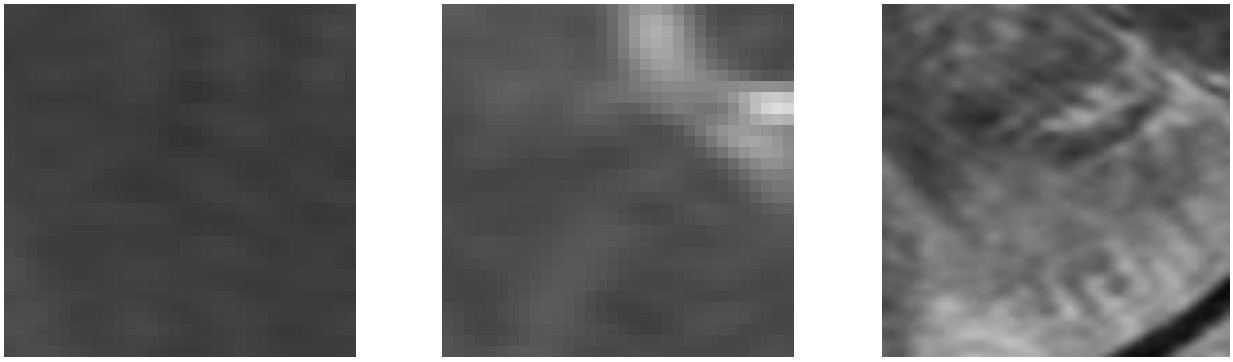


Рис. 6.18. Т2 зважене МР зображення мозочка та гістограма, що характеризує розподіл кількості пікселів цього зображення за значеннями яскравості

Розглядаючи цю лінію як лінійний фрактал, можна визначити її фрактальну розмірність. Чим гетерогеннішим (неодроріднішим, «строкатішим») є зображення, тим більшою буде фрактальна розмірність її гістограми. Для визначення фрактальних розмірностей гістограм розподілу пікселів за значеннями яскравості був розроблений оригінальний спосіб фрактального аналізу гетерогенності зображень (див. пункт 2.4.5). За допомогою цього способу були визначені значення фрактальної розмірності FDhet, що дозволяють кількісно оцінити гетерогенність МР зображень.

Для тестування нового алгоритму були використані фрагменти трьох Т2-зважених МР зображень: фрагменти білої речовини та кори півкуль великого мозку, та фрагмент нижньої частки черв'яка мозочка з осередком ішемічного інфаркту (Рис. 6.19).



A B C

Рис. 6.19. Фрагменти Т-2 зважених цифрових зображень магнітно-резонансних томограм головного мозку, використані для розрахунку фрактального індексу гетерогенності: А – біла речовина півкуль головного мозку, В – кора півкуль головного мозку, С – нижня частка черв'яка мозочка з осередком ішемічного інфаркту

FDhet білої речовини півкуль головного мозку (Рис. 6.19, А) складає 1,231; FDhet гетерогенності кори півкуль головного мозку (Рис. 6.19, В) складає 1,364, FDhet гетерогенності нижньої частки черв'яка мозочка з осередком ішемічного інфаркту (Рис. 6.19, С) складає 1,810. Таким чином, різні зображення, що візуально

мають різний ступінь неоднорідності, мають відповідно різні значення фрактальної розмірності FDhet.

Далі визначимо значення FDhet для T1 та T2 зважених МР зображень мозочка. Були досліджені фрагменти розмірами 64×64 пікселя, що відповідають центральним ділянкам черв'яка мозочка. Описові статистичні параметри значень FDhet наведені у Табл. 6.17.

Таблиця 6.17.

Описові статистичні параметри фрактальної розмірності FDhet, визначеної та T1 та T2 зважених МР зображеннях мозочка

Режим МРТ	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
T1	1,221	0,008	0,052	4,24	1,126	1,182	1,213	1,253	1,339
T2	1,727	0,016	0,102	5,92	1,446	1,671	1,739	1,793	1,946

Розподіл значень FDhet, визначених в обох режимах МРТ статистично значуще не відрізнявся від нормального ($p > 0,05$), Рис. 6.20.

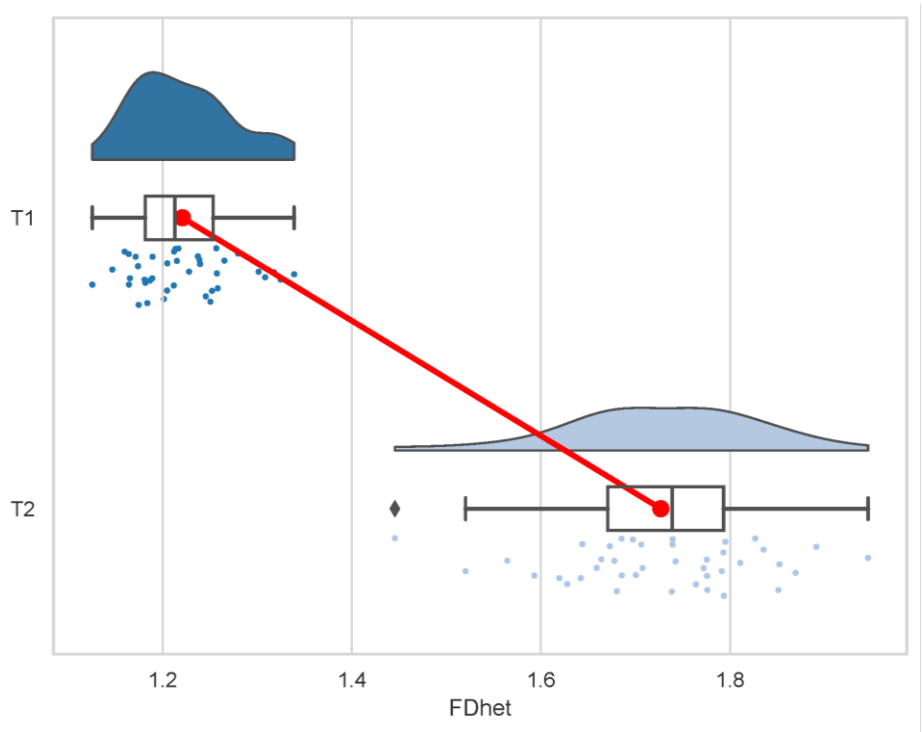


Рис. 6.20. Розподіл значень фрактальної розмірності FDhet, визначеної на T1 та T2 зважених МР зображеннях мозочка

Значення FDhet були значно вищими у режимі T2, різниця була статистично значущою ($p < 0{,}001$). Це свідчить про більшу неоднорідність текстури тканини мозочка на T2-зважених зображеннях. При цьому значення FDhet, визначені у режимі T2, також мали більший діапазон та коефіцієнт варіації. У той же час T1 зважені МР зображення мали низьку гетерогенність, що також поєднувалась із низкою мінливістю значень FDhet. Отже, для подальшого аналізу компонентів тканини мозочка більш відповідними та інформативними будуть T2-зважені зображення.

На наступному етапі дослідження для визначення і характеризування компонентів тканини мозочка на МР зображеннях була розроблена оригінальна модифікація *способу дилатації пікселів*.

Нова модифікація способу дилатації пікселів була спершу розроблена у якості *альтернативи способу підрахунку квадратів* для автоматизованого визначення розмірності Мінковського на цифрових зображеннях за допомогою «звичайних» графічних редакторів, без використання спеціального програмного забезпечення. Тому спершу порівняємо цей спосіб фрактального аналізу зі способом підрахунку квадратів та проведемо валідацію отриманих результатів.

У якості об’єкту дослідження використаємо силуетне зображення (бінарну маску), що відповідає тканині мозочка в цілому, отримане в результаті сегментації зображень панорамного гістологічного зрізу із бази «Big Brain Project», розмір вихідного зображення складав 1024×1024 пікселів, роздільна здатність – 1024 пікселів на дюйм (Рис. 6.21).

Спочатку був проведений фрактальний аналіз за допомогою *способу підрахунку квадратів* (з використанням програми Image J) із наступними значеннями *box size*: 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128 та 256 пікселів (відносні значення *box size* від 1/1024 до 1/4), Рис. 6.25., Табл. 6.19. Всього було використано 9 етапів фрактального аналізу.

Фрактальний аналіз за допомогою модифікованого *способу дилатації пікселів* також проводився у 9 етапів (Рис. 6.21).

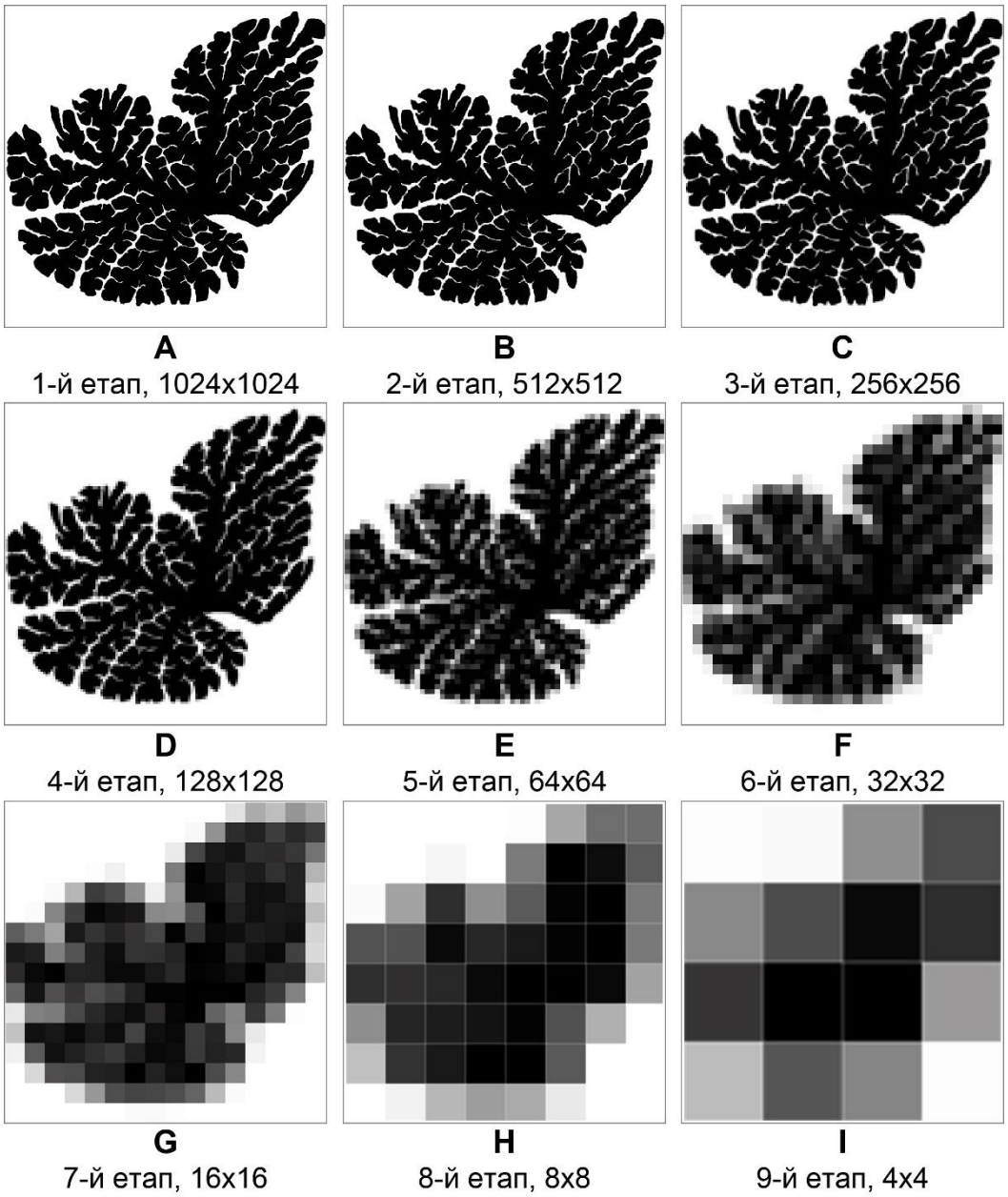


Рис. 6.21. Фрактальний аналіз силуетного зображення (бінарної маски), що відповідає тканині мозочка в цілому, за допомогою модифікованого способу дилатації пікселів

На першому етапі розмір та роздільна здатність зображення (*Res*) залишалися незмінними: 1024×1024 пікселів та 1024 пікселів на дюйм відповідно (Рис. 6.21, A). На другому етапі фрактального аналізу роздільну здатність зображення було зменшено удвічі (до 512 пікселів на дюйм), відповідно розмір зображення склав 512×512 пікселів (Рис. 6.21, B). На третьому етапі роздільна здатність була знову зменшена удвічі, до 256 пікселів на дюйм, розмір зображення склав 256×256

пікселів (Рис. 6.21, C). На наступних (4-9) етапах фрактального аналізу так само проводилось повторне зменшення роздільної здатності, що складала відповідно 128, 64, 32, 16, 8 і 4 пікселя на дюйм, унаслідок чого розміри зображення зменшувались і складали відповідно 128×128, 64×64, 32×32, 16×16, 8×8 та 4×4 пікселя (Рис. 6.21, D-I).

На відміну від способу підрахунку квадратів, на кожному етапі підраховується не кількість квадратів, що містять фрагмент досліджуваної структури, а кількість «заповнених» пікселів (N_{full}), що відповідають досліджуваній структурі. Такими пікселями є всі пікселі за винятком білих, фонових пікселів. Якщо на першому етапі фрактального аналізу (при значенні *box size*, рівному одному пікселю) кількість «заповнених» квадратів (розмірами 1×1 піксель) буде співпадати з кількістю «заповнених» пікселів, то на наступних етапах принцип ідентифікації «заповнених» квадратів і пікселів відрізняється (Рис. 6.22).

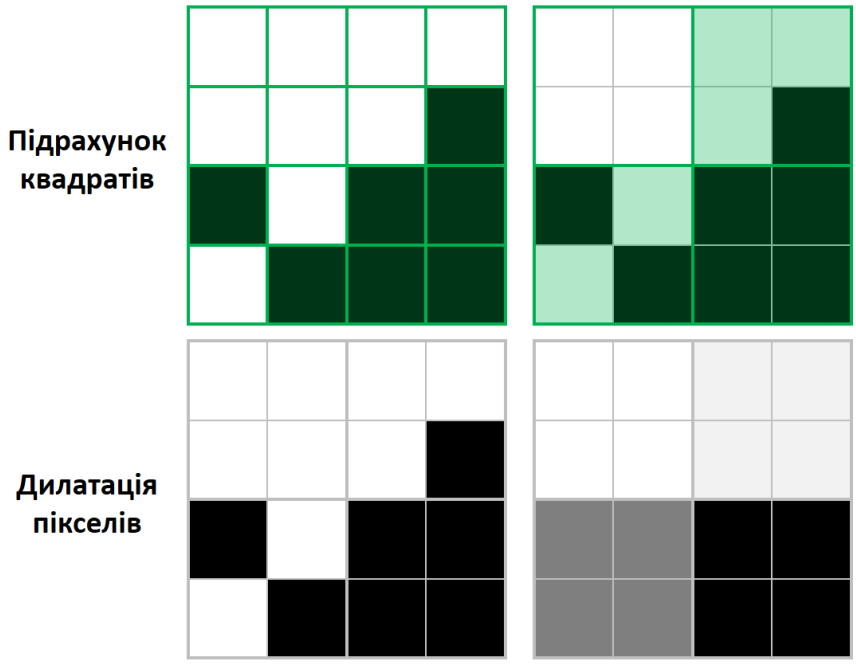


Рис. 6.22. Порівняння принципів способів підрахунку квадратів та дилатації пікселів

При використанні *способу підрахунку квадратів* зображення не модифікується, натомість при подвоєнні значення *box size* учетверо зростає площа

зображення, покрита кожною коміркою (квадратом) фрактальної сітки. Як видно на Рис. 6.19, при *box size* = 1 піксель «заповненими» були 7 квадратів із 16, при *box size* = 2 пікселя «заповненими» були 3 квадрати із 4.

При використанні *способу дилатації пікселів* відбувається модифікація зображення шляхом зменшення роздільної здатності. Так, при зменшенні роздільної здатності удвічі, площа зображення, охоплена одним пікселем, зростає учетверо. Якщо на попередньому етапі певній ділянці відповідає 4 пікселя, то на наступному етапі ця ділянка буде охоплюватись одним, дилатованим пікселем, яскравість якого буде середнім арифметичним яскравості пікселів із попереднього етапу. Якщо на попередньому етапі у цій ділянці був хоча б один «не білий» піксель, при усередненні значень яскравості чотирьох пікселів об'єднаний піксель також буде «не білим». Так, на Рис. 6.19 вихідне зображення включало 16 пікселів, із яких 7 були «заповненими». Після зменшення роздільної здатності відбулась дилатація пікселів і їх загальна кількість склала 4. При цьому «не білими», «заповненими» пікселями були три із чотирьох.

Тобто, використовуючи дещо інші підходи до визначення ступеня заповнення простору структурою, отримуємо практично однаковий результат. При цьому спосіб дилатації пікселів не потребує використання спеціальних програм (змінювати роздільну здатність можна за допомогою більшості «звичайних» графічних редакторів). Автоматизований алгоритм, що використовується програмою Image J для проведення фрактального аналізу, потребує сегментації зображення із отриманням бінарних (чорно-білих) масок, у яких досліджуваній структурі, як правило, відповідають пікселі чорного кольору, а «фонові» пікселі є білими (або навпаки). Для проведення фрактального аналізу за допомогою способу дилатації пікселів отримання бінарних масок є необов'язковим: пікселі, що відповідають досліджуваній структурі, можуть бути будь-якого кольору, крім білого («заповненими» пікселями рахуються всі, крім білих, що відповідають фону).

Після підрахунку кількості «заповнених» квадратів (N) для способу підрахунку квадратів або кількості «заповнених» пікселів (N_{full}) для способу

дилатації пікселів розраховуються натуральні логарифми для цих чисел (Табл. 6.18). Аналогом фактору масштабування *1/box size* для способу дилатації пікселів є роздільна здатність (*Res*). На кожному етапі фрактального аналізу розраховуються натуральні логарифми *1/box size* або *Res*. Далі розрахуємо рівняння лінійної регресії, у яких залежною змінною є ln(N) або $\ln(N_{full})$, незалежною змінною є ln(1/*box size*) або ln(*Res*) (Табл. 6.18, Рис. 6.23).

Таблиця 6.18.

Дані для розрахунку фрактальних розмірностей за допомогою способів підрахунку квадратів та дилатації пікселів

Етап фрактального аналізу	Спосіб підрахунку квадратів					Спосіб дилатації пікселів				
	N	ln(N)	*box size* (пікселів)	*box size* (відносне значення)	ln(1/*box size*)	Розмір зображення (пікселів)	*Res* – роздільна здатність	ln(*Res*) = ln(*1/box size*)	N_{full} – кількість заповнених пікселів	$\ln(N_{full})$
1	525162	13.17	1	1/1024	6.93	1024×1024	1024	6.93	525162	13.17
2	138605	11.84	2	1/512	6.24	512×512	512	6.24	140170	11.85
3	35902	10.49	4	1/256	5.55	256×256	256	5.55	36449	10.50
4	9459	9.15	8	1/128	4.85	128×128	128	4.85	9599	9.17
5	2503	7.83	16	1/64	4.16	64×64	64	4.16	2533	7.84
6	673	6.51	32	1/32	3.47	32×32	32	3.47	678	6.52
7	183	5.21	64	1/16	2.77	16×16	16	2.77	187	5.23
8	52	3.95	128	1/8	2.08	8×8	8	2.08	52	3.95
9	16	2.77	256	1/4	1.39	4×4	4	1.39	16	2.77

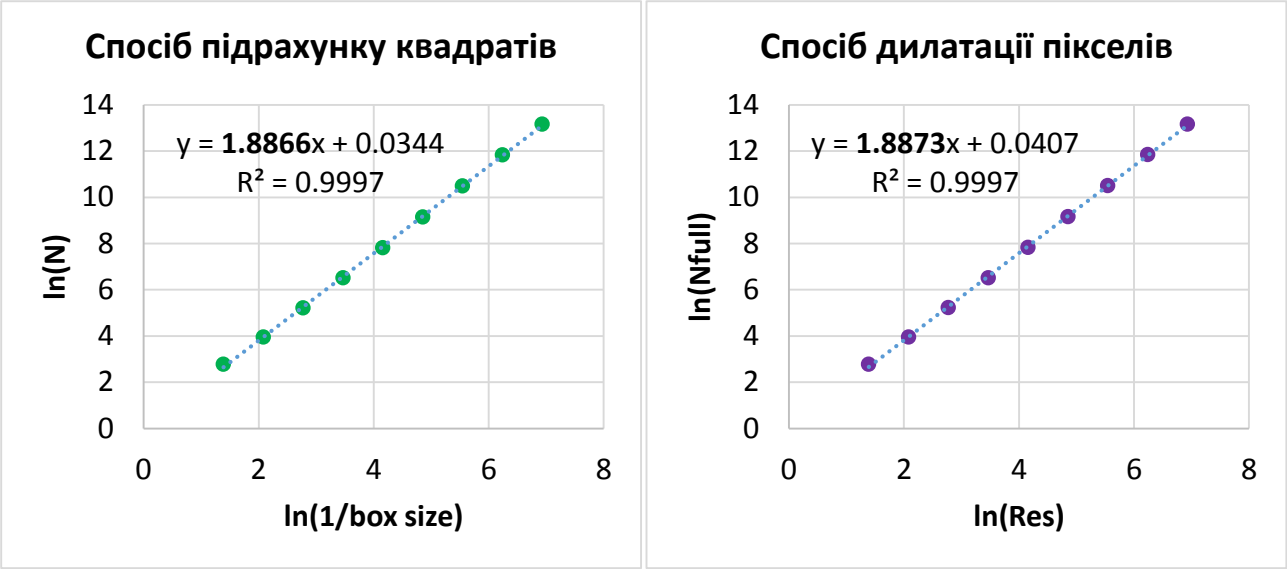


Рис. 6.23. Визначення фрактальної розмірності тканини мозочка в цілому за допомогою способів підрахунку квадратів та дилатації пікселів

За результатами підрахунку фрактальної розмірності за допомогою способу *підрахунку квадратів* отримано рівняння лінійної регресії $y = 1{,}8866x + 0{,}0344$, отже фрактальна розмірність становить 1,8866; за допомогою способу дилатації пікселів – $y = 1{,}8873x + 0{,}0407$, тобто фрактальна розмірність становить 1,8873. Таким чином, значення фрактальної розмірності однієї структури, обчислені за допомогою різних способів фрактального аналізу, практично не відрізняються. З метою оцінки статистичної значущості відмінності отриманих значень фрактальної розмірності, коефіцієнт нахилу та коефіцієнт зсуву рівняння лінійної регресії були порівняні за допомогою критерію Стьюдента. Установлено, що ці коефіцієнти значуще не відрізняються ($p>0{,}05$). Рівняння регресії у цілому були порівняні між собою за допомогою критерію Фішера: вони також значуще не відрізняються ($p>0{,}05$), що підтверджує нульову гіпотезу про відсутність статистичної різниці ліній рівнянь лінійної регресії. *Отже, обидва способи принципово схожі, дають співставні результати та можуть використовуватись для фрактального аналізу у морфометрії із однаково високою точністю.* Значення фрактальної розмірності, визначені за допомогою модифікованого способу дилатації пікселів, так само є *розмірністю Мінковського*, як і значення, визначені за допомогою способу підрахунку квадратів.

Далі за допомогою способу дилатації пікселів був проведений фрактальний аналіз бінарних масок, що відповідають тканині мозочка в цілому, отриманих у результаті сегментації Т1 та Т2 зважених МР зображень із порогом яскравості 100. У результаті були визначені значення фрактальної розмірності FD100-pd (pd – pixel dilation, дилатація пікселів). Описові статистичні параметри фрактальної розмірності FD100-pd, визначеної на Т1 та Т2 зважених МР зображеннях, наведені у Табл. 6.19.

Таблиця 6.19.

Описові статистичні параметри фрактальної розмірності FD100-pd, визначеної та Т1 та Т2 зважених МР зображеннях мозочка

Режим МРТ	Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
Т1	Вся вибірка	1,712	0,010	0,102	5,95	1,351	1,655	1,719	1,774	1,988
	Чоловіки	1,713	0,017	0,114	6,64	1,351	1,667	1,706	1,771	1,988
	Жінки	1,711	0,012	0,093	5,41	1,454	1,645	1,725	1,774	1,926
Т2	Вся вибірка	1,690	0,011	0,112	6,60	1,426	1,612	1,696	1,757	1,960
	Чоловіки	1,690	0,018	0,122	7,22	1,426	1,594	1,703	1,757	1,960
	Жінки	1,690	0,014	0,104	6,13	1,432	1,623	1,688	1,757	1,924

Розподіл значень фрактальної розмірності FD100-pd статистично значуще не відрізнявся від нормального розподілу, $p > 0,05$ (Рис. 6.24).

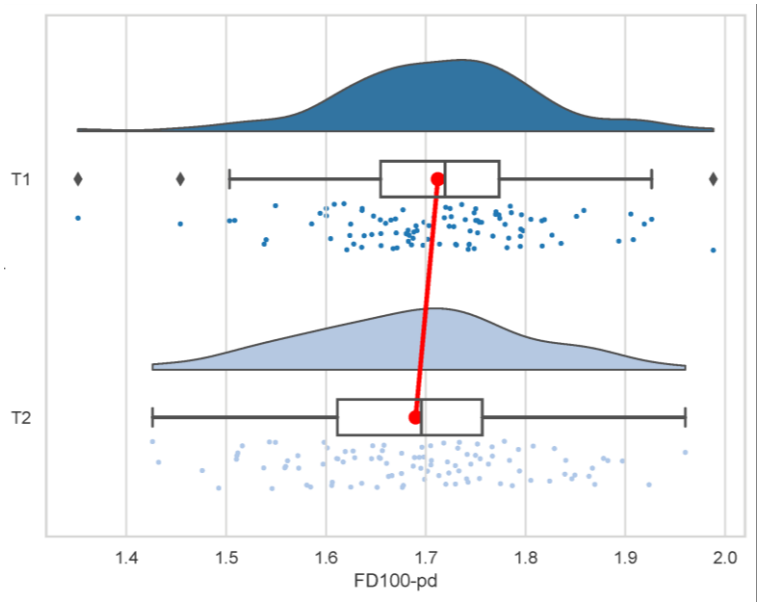


Рис. 6.24. Розподіл значень фрактальної розмірності FD100-pd, визначеної та Т1 та Т2 зважених МР зображеннях мозочка

Значення FD100-pd у чоловіків та жінок статистично значуще не відрізнялись в обох режимах МРТ, p > 0,05.

Значення фрактальної розмірності FD100-pd, визначені на T1 та T2 зважених зображеннях, статистично значуще не відрізнялись між собою, p = 0,12. Два значення фрактальної розмірності були пов'язані між собою сильним статистично значущим кореляційним зв'язком (Rs = 0,928), Рис. 6.25.

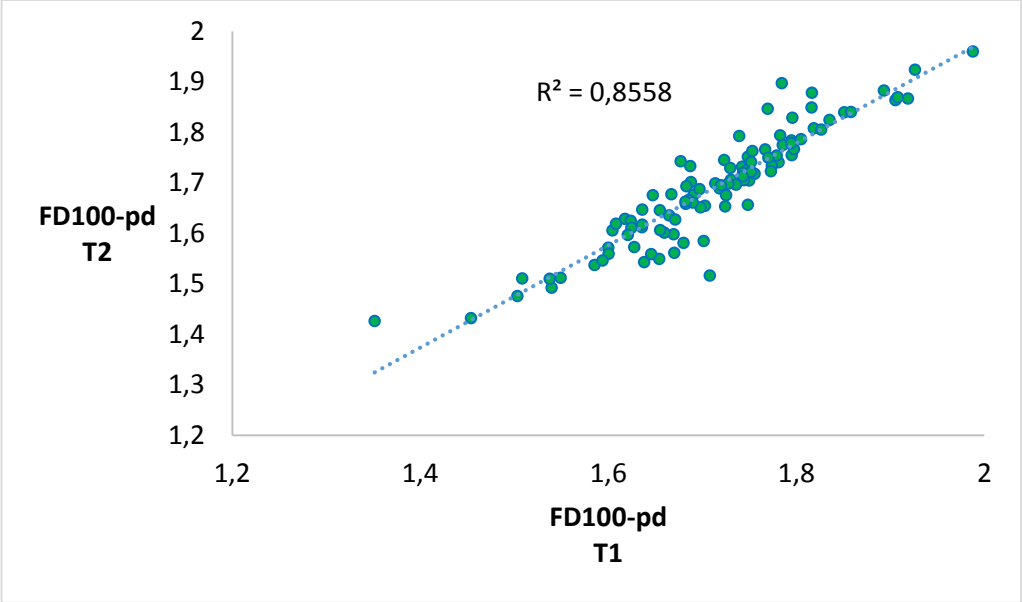


Рис. 6.25. Взаємозв'язки фрактальних розмірностей FD100-pd, визначених на T1 та T2 зважених МР зображеннях мозочка

Враховуючи відсутність статистично значущих відмінностей між значеннями FD100-pd, визначеними на T1 та T2 зважених МР зображеннях, та те, що ці значення були пов'язані між собою зв'язком, близьким до функціонального, можна зробити висновок, що для фрактального аналізу тканини мозочка в цілому з однаковою точністю можуть бути використані як T1, так і T2 зважені МР зображення, а проведення фрактального аналізу МР зображень, отриманих у різних режимах МРТ, не потребує додаткових поправок для оцінювання значень фрактальної розмірності.

Наступним завданням став *аналіз окремих компонентів тканини мозочка*. Враховуючи більшу гетерогенність текстури T2 зважених зображень, для

дослідження компонентів тканини мозочка був використаний саме цей режим МРТ.

Першим кроком було вирішено провести аналіз тканини не на серединних зрізах мозочка в цілому (розмірами 128×128 пікселів), а на невеликих ділянках (розмірами 64×64 пікселя), щоб нівелювати особливості конфігурації мозочка в цілому та визначити просторовий розподіл компонентів тканини мозочка у «внутрішньому просторі» мозочка. Для цього обирались ділянки, що відповідають верхній або нижній часткам мозочка (Рис. 6.26).

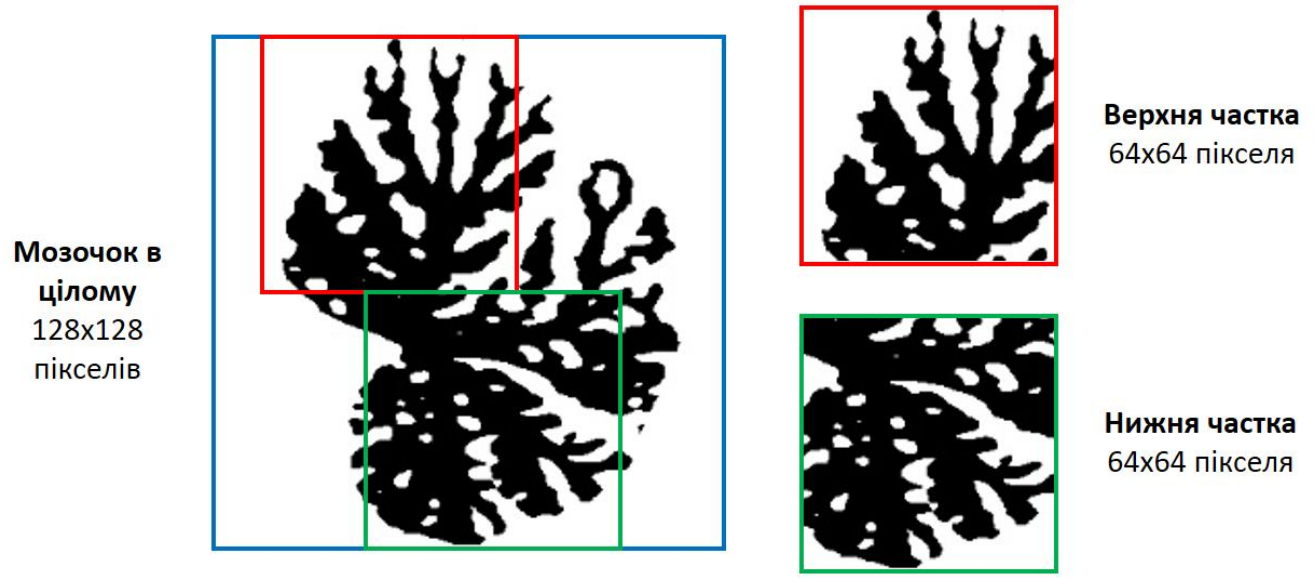


Рис. 6.26. Визначення ділянок, що відповідають верхній та нижній часткам мозочка

Для визначення розподілу компонентів тканини мозочка у просторі на цьому етапі були використані емпіричні пороги сегментації 100 і 90; також зображення були сегментовані у діапазоні значень яскравості 90-100. Були визначені три значення фрактальної розмірності верхньої і нижньої часток мозочка: FD100-pd, FD90-pd та FD90-100-pd. Описові статистичні параметри цих фрактальних розмірностей наведені у Табл. 6.20.

Таблиця 6.20.

Описові статистичні параметри фрактальних розмірностей FD100-pd, FD90-pd та FD90-100-pd верхньої та нижньої часток черв'яка мозочка

Фрактальна розмірність	Локалізація	Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
FD100-pd	Верхня частка	Вся вибірка	1,812	0,006	0,058	3,21	1,530	1,782	1,828	1,849	1,912
		Чоловіки	1,814	0,010	0,064	3,54	1,530	1,783	1,829	1,855	1,912
		Жінки	1,811	0,007	0,053	2,95	1,644	1,782	1,824	1,844	1,912
	Нижня частка	Вся вибірка	1,851	0,006	0,058	3,12	1,607	1,826	1,859	1,891	1,941
		Чоловіки	1,841	0,010	0,070	3,78	1,607	1,801	1,851	1,899	1,934
		Жінки	1,858	0,006	0,046	2,45	1,713	1,835	1,862	1,885	1,941
FD90-pd	Верхня частка	Вся вибірка	1,727	0,010	0,102	5,93	1,322	1,684	1,753	1,793	1,886
		Чоловіки	1,728	0,017	0,113	6,57	1,322	1,677	1,770	1,795	1,886
		Жінки	1,726	0,013	0,094	5,43	1,390	1,691	1,749	1,786	1,876
	Нижня частка	Вся вибірка	1,758	0,010	0,102	5,80	1,353	1,723	1,779	1,827	1,910
		Чоловіки	1,746	0,018	0,117	6,70	1,353	1,675	1,783	1,823	1,890
		Жінки	1,768	0,012	0,088	5,01	1,451	1,737	1,777	1,832	1,910
FD90-100-pd	Верхня частка	Вся вибірка	1,377	0,010	0,102	7,40	1,024	1,314	1,369	1,441	1,603
		Чоловіки	1,377	0,014	0,094	6,85	1,130	1,316	1,376	1,436	1,603
		Жінки	1,377	0,014	0,108	7,87	1,024	1,311	1,364	1,447	1,593
	Нижня частка	Вся вибірка	1,442	0,009	0,086	5,96	1,238	1,383	1,445	1,504	1,651
		Чоловіки	1,437	0,013	0,086	5,98	1,238	1,378	1,450	1,490	1,582
		Жінки	1,446	0,012	0,087	5,99	1,280	1,392	1,438	1,519	1,651

Розподіл значень фрактальних розмірностей FD100-pd, FD90-pd верхньої та нижньої часток статистично значуще відрізнявся від нормального розподілу ($p < 0,001$), тоді як розподіл значень FD90-100-pd у верхній та нижній частках не відрізнявся від нормального (відповідно $p = 0,21$ $p = 0,26$), Рис. 6.27.

Значення трьох фрактальних розмірностей між собою відрізнялись статистично значуще ($p < 0,001$): найвищими були значення FD100-pd, дещо меншими були значення FD90-pd, і найменшими були значення FD90-100-pd. Хоча значення всіх трьох фрактальних розмірностей (FD100-pd, FD90-pd та FD90-100-pd) були дещо вищими у нижній частці мозочка, різниця не була статистично

значущою (p > 0,05). Значення фрактальних розмірностей FD100-pd, FD90-pd та FD90-100-pd у чоловіків та жінок статистично значуще не відрізнялись (p > 0,05).

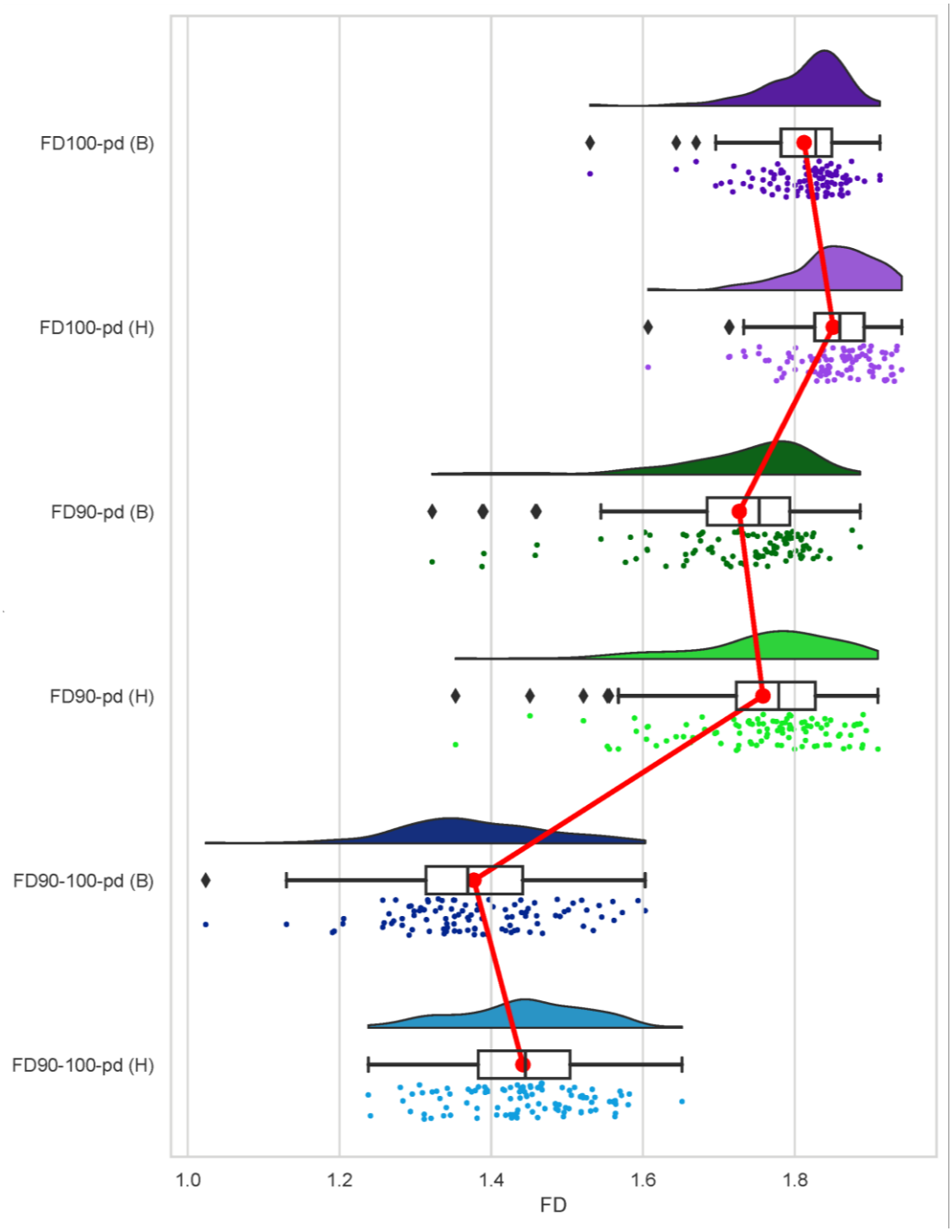


Рис. 6.27. Розподіл значень фрактальних розмірностей FD100-pd, FD90-pd та FD90-100-pd верхньої (B) та нижньої (H) часток черв'яка мозочка

Значення фрактальних розмірностей FD100-pd та FD90-pd верхньої та нижньої часток черв'яка мозочка мали слабкі позитивні кореляційні зв'язки з

віком, проте значення FD90-100-pd статистично значуще зменшувались з віком (Табл. 6.21).

Таблиця 6.21

Кореляційні зв'язки значень фрактальних розмірностей FD100-pd, FD90-pd та FD90-100-pd верхньої та нижньої часток черв'яка мозочка з віком

Статева група	Фрактальна розмірність					
	FD100-pd		**FD90-pd**		**FD90-100-pd**	
	Верхня частка	Нижня частка	Верхня частка	Нижня частка	Верхня частка	Нижня частка
Вся вибірка	0,232*	0,315*	0,301*	0,369*	-0,372*	-0,324*
Чоловіки	0,309*	0,410*	0,381*	0,420*	-0,431*	-0,438*
Жінки	0,136	0,223*	0,217*	0,271*	-0,313*	-0,242*

* – $p < 0,05$

Отже, при старінні зростав ступінь заповнення простору тканиною мозочка в цілому (ймовірно – за рахунок ущільнення та «компактизації» тканини мозочка). При цьому зображення, сегментовані у діапазоні яскравості 90-100, відповідають контуру кори мозочка. При старінні відбувається згладжування кори та стоншення її шарів, що відображається у зменшенні значень FD90-100-pd.

Звертає на себе увагу те, що у нижній частці коефіцієнти кореляції з віком були сильнішими, ніж у верхній частці. Верхня частка включає філогенетично старіші ділянки мозочка (верхній палеоцеребеллюм), тоді як більша частина нижньої частки мозочка утворена філогенетично молодшими зонами (неоцеребеллюм та нижній палеоцеребеллюм). Ймовірно, ці ділянки через менший філогенетичний вік є більш уразливими до змін, асоційованих зі старінням.

Рівняння лінійної регресії, що характеризують вікову динаміку значень фрактальних розмірностей FD100-pd, FD90-pd та FD90-100-pd верхньої та нижньої часток у чоловіків та жінок статистично значуще не відрізнялись, $p > 0,05$ (Додаток А, Рис. А8). Тому були розраховані загальні для двох статей довірчі інтервали значень цих фрактальних розмірностей у залежності від віку (Додаток А, Рис. А9).

Отже, компоненти тканини мозочка, яким відповідають пікселі з різними значеннями яскравості, мають відмінності у просторовому розподілі та віковій динаміці. Тому важливо виокремити різні компоненти тканини мозочка і фрактальні розмірності, які їм відповідають. Для подальшого аналізу з метою визначення компонентів тканини мозочка на МР зображеннях із основної вибірки були відібрані 30 суб'єктів віком 18-30 років для виключення впливу вікових змін.

На наступному етапі дослідження була проведена сегментація МР зображень за всіма пороговими значеннями яскравості пікселів (від 0 до 255). Наприклад, для порогового значення яскравості 100 були сегментовані всі пікселі, темніші за значення 100 (діапазон 0-100), для значення яскравості 101 були сегментовані пікселі у діапазоні 0-101 і так далі. Після цього були визначені значення фрактальних розмірностей FDpd, що відповідають цим діапазонам (Рис. 6.28). На основі значень середнього арифметичного та середнього квадратичного відхилення на усьому діапазоні яскравості був розрахований довірчий інтервал значень фрактальної розмірності FDpd як M±2σ (Рис. 6.28).

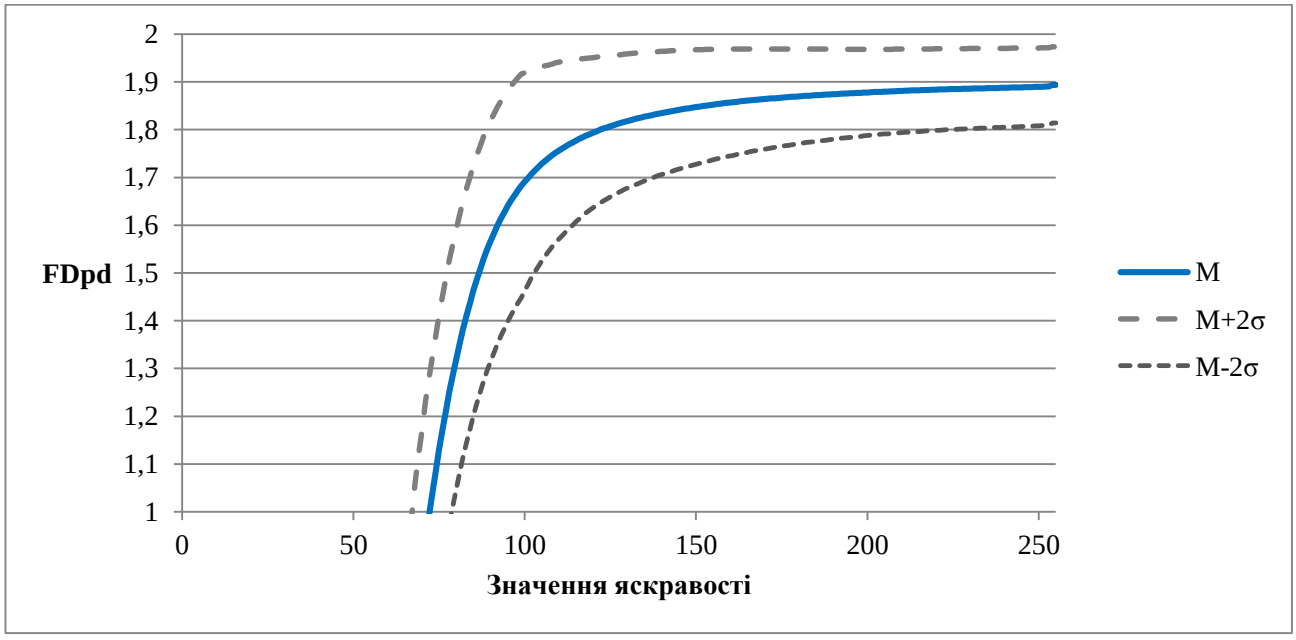


Рис. 6.28. Статистичний розподіл значень фрактальних розмірностей МР зображень мозочка, сегментованих із різними значеннями яскравості пікселів, та їх довірчий інтервал значень (M±2σ)

Як видно із даних Рис. 6.28, значення фрактальної розмірності FDpd залежать від яскравості, при чому ця залежність близька до логарифмічної функції. Фрактальна розмірність наростає переважно у діапазоні значень яскравості від 70 до 100.

Далі були визначені діапазональні значення фрактальної розмірності FDpd: для кожного значення яскравості зображення сегментувались у діапазоні п’яти суміжних значень (див. пункт 2.4.4, Рис. 2.41). Як видно із даних на Рис. 6.29, значення яскравості структур мозочка зосереджені переважно у діапазоні від 60 до 170. У діапазоні значень яскравості від 70 до 80 FDpd наростає, що разом із піковим значенням відповідає більш щільній білій речовині, наступна зона поступового зменшення FDpd (80-100) відповідає менш щільним компонентам тканини мозочка – трьом шарам кори.

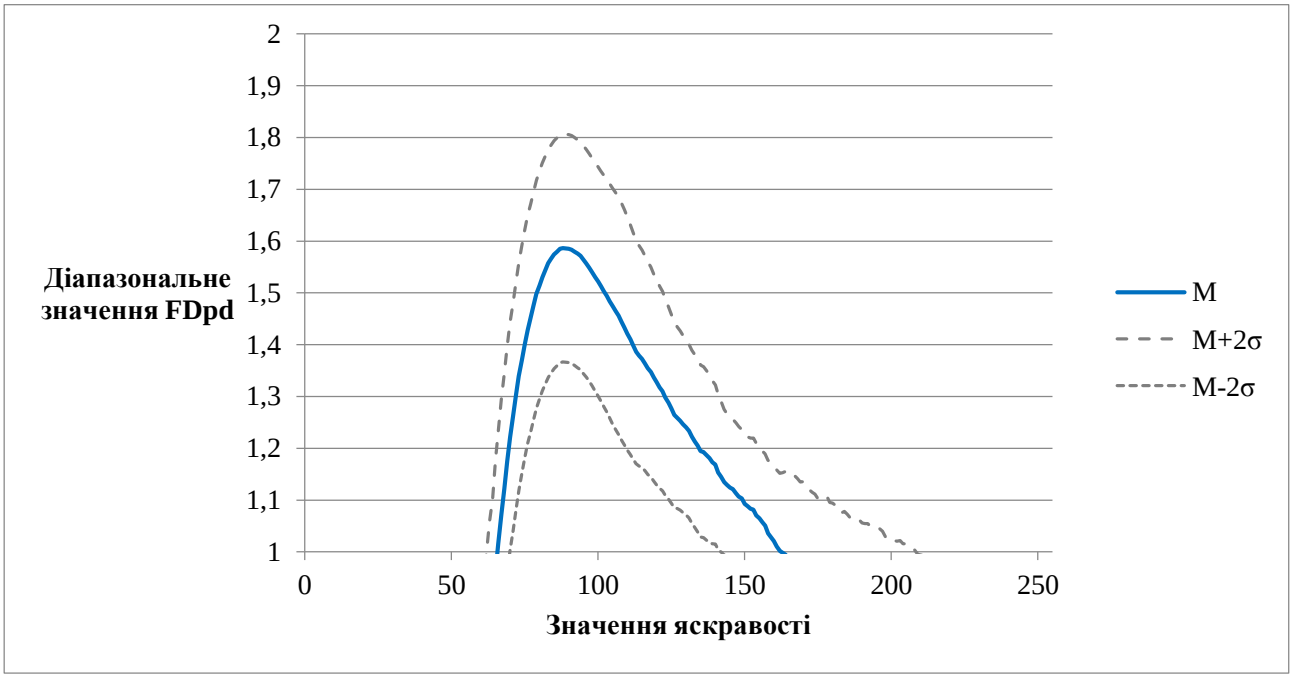


Рис. 6.29. Статистичний розподіл та довірчий інтервал (M±2σ) діапазональних значень FDpd тканини мозочка із різними значенням яскравості

Тому був обчислений приріст діапазональних значень FDpd: від кожного наступного значення FDpd відіймали попереднє (Рис. 6.30). Такий підрахунок дозволяє визначити на діапазоні значень яскравості ділянки інтенсифікації

приросту FDpd, що обумовлені наявністю великих груп пікселів (кластерів) із близькими значеннями яскравості, що відповідають певному компоненту тканини мозочка. Якщо зображення містить відносно велику кількість пікселів з близькими значеннями яскравості (кластер), значення діапазонального FDpd на певній ділянці діапазону значень яскравості наростають інтенсивніше, ніж на інших ділянках і перевищують значення попереднього діапазону, що відображується у збільшенні різниці між суміжними значеннями FDpd та у інтенсифікації приросту FDpd, що в результаті формує «хвилю» підйому на діаграмі (Рис. 6.30). Таким чином, якщо зображення містить значний кластер пікселів з певним діапазоном значень яскравості (що відповідає певному компоненту тканини мозочка), різниця суміжних (за яскравістю) значень FDpd на цьому фрагменті діапазону буде наростати. У проміжних зонах (між вираженими кластерами), що мають меншу кількість пікселів у цьому діапазоні яскравості, спостерігається зниження приросту FDpd.

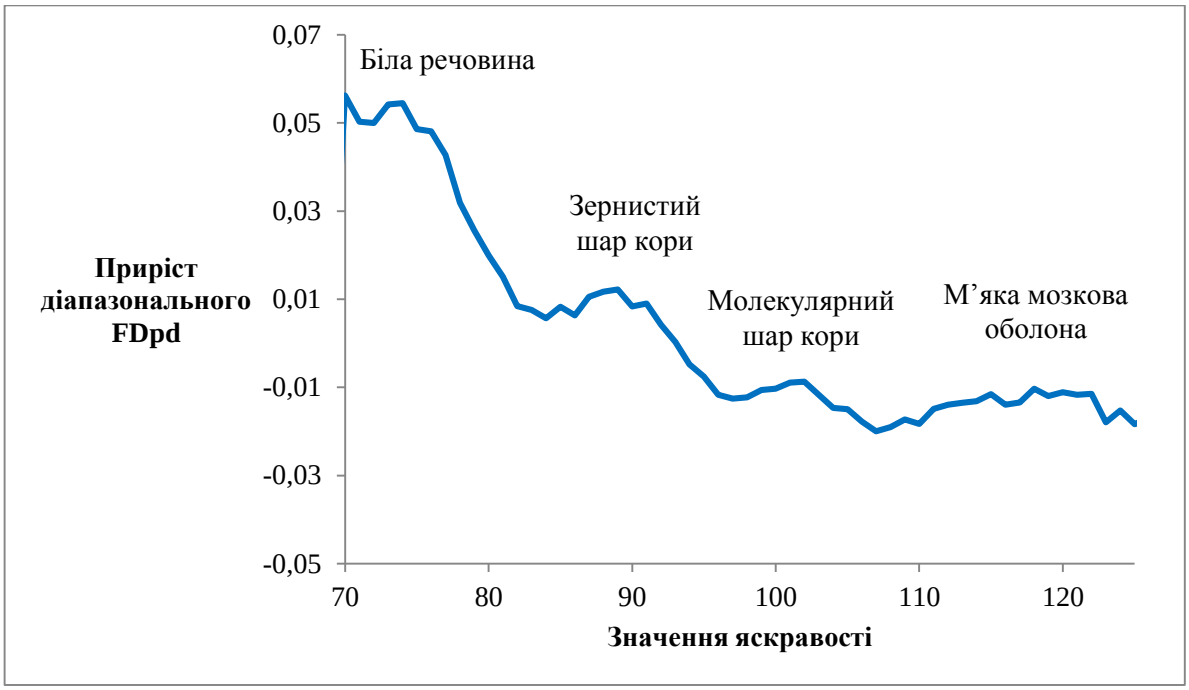


Рис. 6.30. Значення приросту діапазонального FDpd на різних ділянках діапазону значень яскравості

Як видно із даних прикладу такого підрахунку, показаного на Рис. 6.30, приріст FDpd не рівномірний та має чотири зони найбільш вираженого приросту значень: 70-80, 85-90, 95-105 та 110-120. Ці зони можна виокремити у окремі кластери, що відповідають основним компонентам тканини мозочка. Перший кластер із найінтенсивнішим приростом FDpd відповідає білій речовині мозочка, яка має найбільшу щільність та найменші значення яскравості, другий – зернистому шару кори, третій – молекулярному шару кори. Четвертий, найменш виражений кластер відповідає пікселям зображення із найбільшим рівнем яскравості, що відповідають м'якій мозковій оболоні та спинномозковій рідині.

У різних випадках, не зважаючи на різні значення FDpd, зберігаються чотири основні кластери пікселів, що відповідають білій речовині, зернистому та молекулярному шарам кори та м'якій мозковій оболоні мозочка. Висота «хвиль» кластерів залежить від середнього значення FDpd мозочка у цілому, а їх кількість та ширина – від наявності певних компонентів тканини мозочка та наявності або відсутності можливих змін у них.

Були визначені контрольні точки діаграм із динамікою приросту FDpd: пікові точки (вершини) трьох основних кластерів та мінімуми графіку («упадини» між «хвилями») у проміжних зонах, які відділяють кластери один від одного. Для кожної контрольної точки визначались їх координати – значення обох змінних (приросту FDpd та яскравості). Значення координат ключових точок графіку досить сильно варіюють. Описові статистичні параметри значень наведені у Табл. 6.22.

На основі цих даних були визначені межі довірчого діапазону значень (Рис. 6.31). Як видно із даних на Рис. 6.31, довірчі інтервали значень яскравості, що відповідають трьом основним кластерам, не перекриваються і чітко окреслюють діапазони, що відповідають різним компонентам тканини мозочка.

Отже, виходячи з отриманих даних, можна визначити такі межі діапазонів яскравості для компонентів тканини мозочка: біла речовина – 0-80; зернистий шар кори – 80-90; молекулярний шар кори – 90-100; кора в цілому – 80-100.

Таблиця 6.22.

Описові статистичні параметри значень координат ключових точок кластерів фрактальної розмірності тканини мозочка

Ключова точка	Показник	M	m	σ	Min	Max
Кластер 1. Біла речовина (пікове значення)	Яскравість	70,684	0,473	4,726	54	79
	Приріст FDpd	0,060	0,003	0,029	0,014	1,117
Проміжна зона 1 (мінімум графіка)	Яскравість	80,158	0,498	4,981	69	91
	Приріст FDpd	0,014	0,002	0,017	-0,013	1,057
Кластер 2. Зернистий шар кори (пікове значення)	Яскравість	84,263	0,475	4,747	76	96
	Приріст FDpd	0,019	0,002	0,021	-0,004	1,087
Проміжна зона 2 (мінімум графіка)	Яскравість	91,421	0,430	4,299	86	100
	Приріст FDpd	-0,006	0,001	0,008	-0,018	1,012
Кластер 3. Молекулярний шар кори (пікове значення)	Яскравість	96,263	0,449	4,495	89	105
	Приріст FDpd	-0,001	0,001	0,007	-0,011	1,015
Проміжна зона 3 (мінімум графіка)	Яскравість	101,895	0,461	4,605	94	112
	Приріст FDpd	-0,014	0,001	0,006	-0,023	0,998

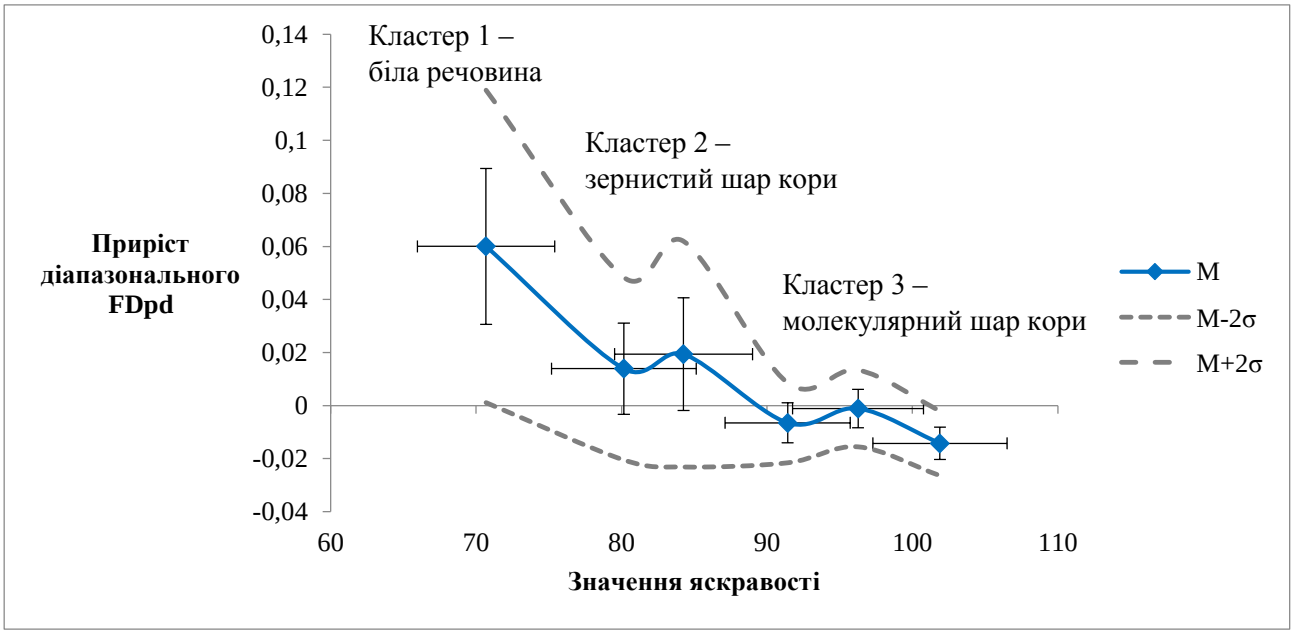


Рис. 6.31. Значення координат ключових точок трьох основних кластерів фрактальної розмірності FDpd (M±σ) та довірчий діапазон значень цих координат (M±2σ)

Враховуючи діапазони значень яскравості, що відповідають різним компонентам тканини мозочка, була проведена сегментація МР зображень (Рис. 6.32) та був проведений фрактальний аналіз із використанням способу дилатації пікселів.

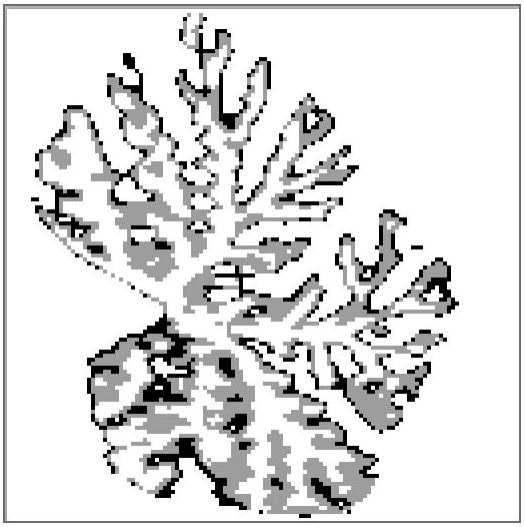


Рис. 6.32. Сегментовані компоненти тканини мозочка: біла речовина (діапазон яскравості 0-80) забарвлена білим кольором, зернистий шар кори (діапазон яскравості 80-90) забарвлений сірим кольором, молекулярний шар кори (діапазон яскравості 90-100) забарвлений чорним кольором

Були визначені значення FD80-pd (фрактальна розмірність білої речовини), FD80-100-pd (фрактальна розмірність кори в цілому), FD80-90-pd (фрактальна розмірність зернистого шару кори) та FD80-90-pd (фрактальна розмірність молекулярного шару кори). Описові статистичні параметри цих фрактальних розмірностей наведені у Табл. 6.23.

Таблиця 6.23

Описові статистичні параметри фрактальних розмірностей FD80-pd, FD80-100-pd, FD80-90-pd та FD90-100-pd черв'яка мозочка

Фрактальна розмірність	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
FD80-pd	1,318	0,026	0,140	10,66	1,020	1,222	1,349	1,424	1,546
FD80-100-pd	1,574	0,015	0,082	5,19	1,318	1,544	1,566	1,626	1,709
FD80-90-pd	1,381	0,019	0,105	7,59	1,149	1,312	1,386	1,421	1,710
FD90-100-pd	1,358	0,019	0,102	7,48	1,084	1,297	1,376	1,421	1,530

Розподіл значень фрактальних розмірностей FD80-pd, FD80-90-pd та FD90-100-pd статистично значуще не відрізнявся від нормального ($p > 0,05$), проте розподіл значень FD80-100-pd значуще відрізнявся від нормального розподілу ($p = 0,03$), Рис. 6.33.

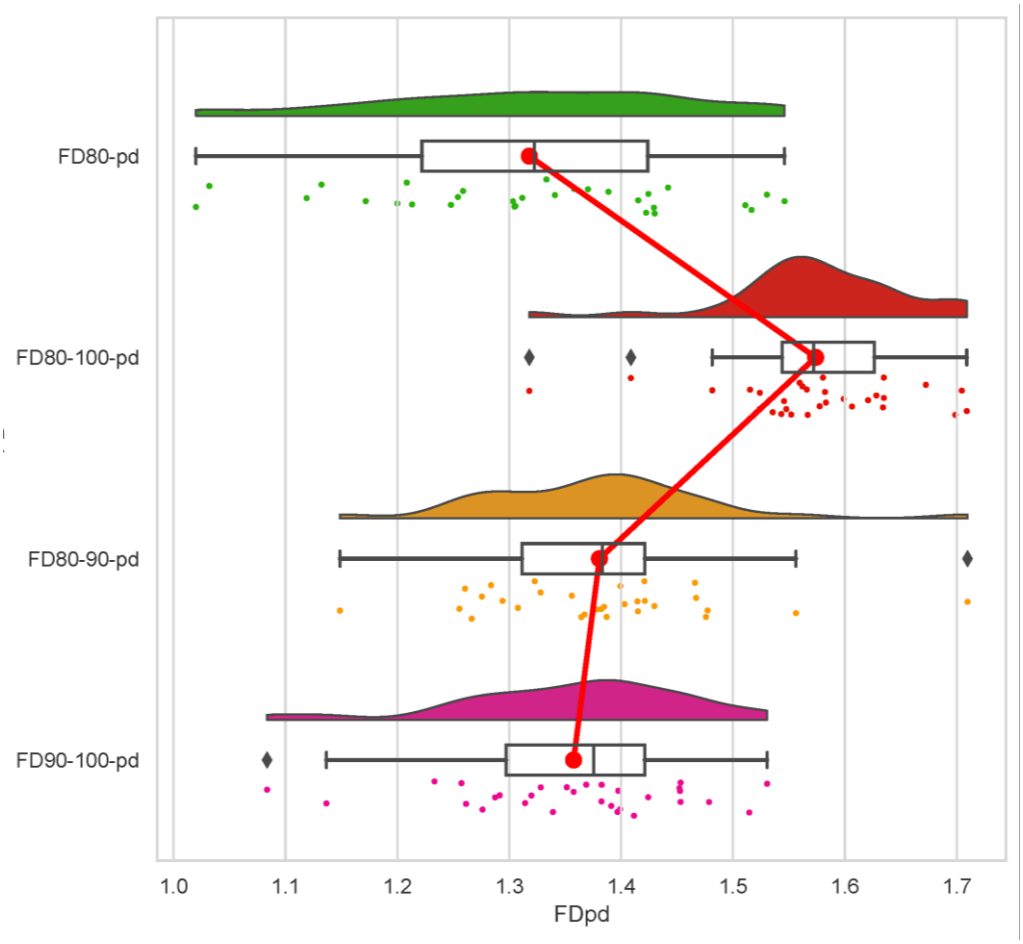


Рис. 6.33. Розподіл значень фрактальних розмірностей FD80-pd, FD80-100-pd, FD80-90-pd та FD90-100-pd черв'яка мозочка

У результаті сегментації компоненти тканини мозочка виглядали переривчастими (через те, що товщина шарів кори і малих гілок білої речовини була меншою, ніж абсолютний розмір ділянки зображення, охопленої одним пікселем). Як наслідок, розподіл значень фрактальних розмірностей компонентів тканини мозочка був досить широким. Тому на наступному етапі для дослідження усієї вибірки ($n = 100$) перед сегментацією тканини мозочка було проведене

масштабування зображень для зменшення абсолютного розміру ділянки зображення, охопленої одним пікселем (див. пункт 2.3.3, Рис. 2.13).

Далі був проведений фрактальний аналіз бінарних масок компонентів тканини мозочка за допомогою *способу підрахунку квадратів*. Були визначені наступні значення фрактальних розмірностей: FD100-bc (фрактальна розмірність тканини мозочка в цілому), FD80-bc (фрактальна розмірність білої речовини), FD80-100-bc (фрактальна розмірність кори в цілому), FD80-90-bc (фрактальна розмірність зернистого шару кори) та FD80-90-bc (фрактальна розмірність молекулярного шару кори). Описові статистичні параметри цих фрактальних розмірностей наведені у Табл. 6.24.

Таблиця 6.24

Описові статистичні параметри фрактальних розмірностей FD100-bc, FD80-bc, FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc черв'яка мозочка

Фрактальна розмірність	Статева група	M	m	σ	CV, %	Min	Q1	Me	Q3	Max
FD100-bc	Вся вибірка	1,737	0,003	0,029	1,67	1,595	1,723	1,738	1,755	1,801
	Чоловіки	1,737	0,004	0,029	1,68	1,595	1,724	1,740	1,755	1,777
	Жінки	1,738	0,004	0,029	1,68	1,644	1,723	1,736	1,755	1,801
FD80-bc	Вся вибірка	1,570	0,006	0,059	3,76	1,442	1,532	1,573	1,608	1,707
	Чоловіки	1,573	0,009	0,059	3,78	1,442	1,545	1,573	1,611	1,705
	Жінки	1,568	0,008	0,059	3,78	1,454	1,531	1,572	1,606	1,707
FD80-100-bc	Вся вибірка	1,638	0,004	0,043	2,60	1,480	1,618	1,646	1,668	1,708
	Чоловіки	1,636	0,007	0,046	2,83	1,496	1,611	1,652	1,670	1,705
	Жінки	1,640	0,005	0,040	2,42	1,480	1,619	1,644	1,668	1,708
FD80-90-bc	Вся вибірка	1,554	0,004	0,041	2,67	1,395	1,532	1,557	1,577	1,640
	Чоловіки	1,549	0,007	0,045	2,88	1,395	1,529	1,557	1,580	1,617
	Жінки	1,558	0,005	0,039	2,49	1,456	1,537	1,558	1,576	1,640
FD90-100-bc	Вся вибірка	1,502	0,005	0,047	3,12	1,367	1,477	1,505	1,535	1,619
	Чоловіки	1,503	0,008	0,051	3,38	1,367	1,471	1,517	1,546	1,589
	Жінки	1,502	0,006	0,044	2,94	1,382	1,480	1,504	1,523	1,619

Розподіл значень фрактальних розмірностей FD80-bc та FD90-100-bc статистично значуще не відрізнявся від нормального розподілу ($p > 0,05$), проте

розподіл значень FD100-bc, FD80-100-bc та FD80-90-bc відрізнявся від нормального ($p < 0,01$ для всіх трьох значень), Рис. 6.34.

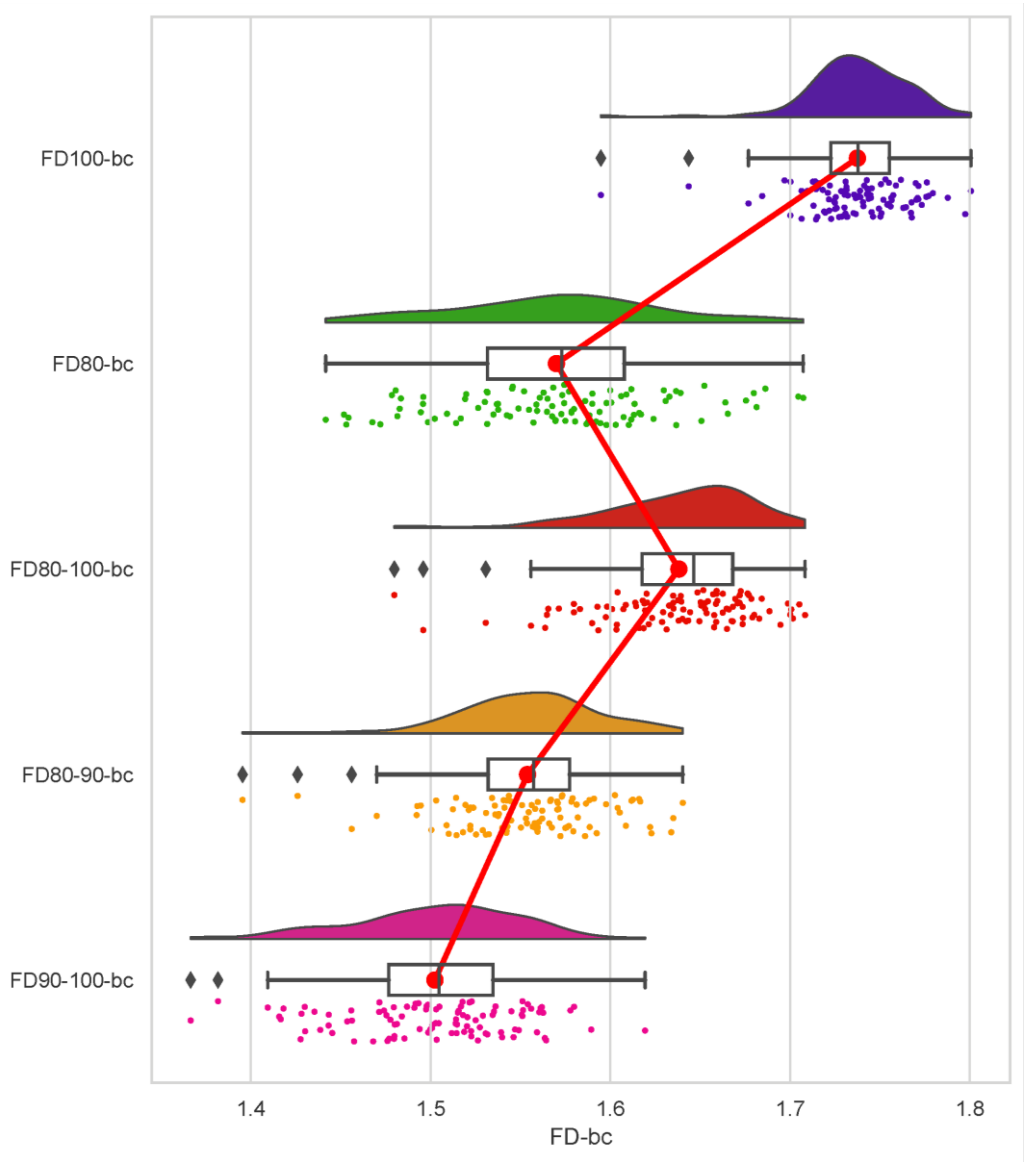


Рис. 6.34. Розподіл значень фрактальних розмірностей FD100-bc, FD80-bc, FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc черв'яка мозочка

Значення фрактальних розмірностей компонентів тканини мозочка статистично значуще відрізнялись між собою ($p < 0,001$), отже нульова гіпотеза про відсутність відмінностей була відкинута. При попарному порівнянні значень фрактальних розмірностей з'ясувалось, що статистично значущою була різниця усіх пар, крім пари FD80-bc і FD80-90-bc.

Значення фрактальних розмірностей FD100-bc, FD80-bc, FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc у чоловіків та жінок статистично значуще не відрізнялись, $p > 0,05$.

Далі визначимо характер кореляційних взаємозв'язків фрактальних розмірностей зі значеннями *нефрактальних параметрів, що походять із Евклідової геометрії* (Табл. 6.25).

Таблиця 6.25

Кореляційні взаємозв'язки значень фрактальних розмірностей FD100-bc, FD80-bc, FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc черв'яка мозочка зі значеннями нефрактальних параметрів, що походять із Евклідової геометрії

Параметр	Фрактальна розмірність				
	FD100-bc	**FD80-bc**	**FD80-100-bc**	**FD80-90-bc**	**FD90-100-bc**
A1	0,271*	-0,110	0,334*	0,321*	0,298*
A2	0,336*	-0,107	0,379*	0,435*	0,307*
A2 / A1	0,199*	-0,033	0,206*	0,290*	0,168
P1	0,287*	-0,117	0,403*	0,348*	0,371*
P2	0,277*	-0,059	0,418*	0,382*	0,433*
P2 / P1	0,173	-0,022	0,285*	0,270*	0,317*
P1 / A1	-0,196	0,078	-0,196	-0,231*	-0,168
P2 / A2	-0,090	0,010	-0,002	-0,078	0,064
SF1	0,048	0,008	-0,011	0,084	-0,008
SF2	-0,091	0,016	-0,220*	-0,165	-0,257*

* – $p < 0,05$

Як видно із даних Табл. 6.25, фрактальні розмірності тканини мозочка в цілому (FD100-bc), а також кори і її шарів (FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc) мали подібний характер кореляційних зв'язків із нефрактальними параметрами: ці фрактальні розмірності мали позитивні значущі кореляційні зв'язки із абсолютними та відносними розмірами мозочка (A1, A2, A2/A1, P1, P2, P2/P1). Отже, при зростанні розмірів мозочка спостерігається зростання ступеня заповнення простору тканиною мозочка в цілому та її корою. При цьому фрактальні розмірності кори та її шарів (FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc)

мали сильніші кореляційні зв’язки із периметрами P1 і P2 та індексом гірифікації P1/P2 (у порівнянні з фрактальною розмірністю FD100-bc). При зростанні складності просторової конфігурації кори в цілому, обумовленому зростанням кількості листків (звивин кори мозочка) та складності їх конфігурації, спостерігається зростання як фрактальної розмірності, так і протяжності контуру, що відображається у збільшенні значень периметрів P1 і P2 та індексу гірифікації P2/P1. Отже, бінарні маски кори та її шарів демонструють властивості близькі до тих, що демонструють лінійні фрактали. Це робить фрактальні розмірності FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc близькими до розмірності Мінковського контуру (FDcont-bc). На відміну від решти фрактальних розмірностей, значення FD80-bc не продемонстрували значущих кореляційних зв’язків із нефрактальними параметрами.

Далі проаналізуємо характер зв’язків фрактальних розмірностей компонентів тканини мозочка зі значеннями *кількісних параметрів цифрових скелетів мозочка* (Табл. 6.26).

Таблиця 6.26

Кореляційні взаємозв’язки значень фрактальних розмірностей FD100-bc, FD80-bc, FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc із кількісними параметрами цифрових скелетів мозочка

Параметр	Фрактальна розмірність				
	FD100-bc	**FD80-bc**	**FD80-100-bc**	**FD80-90-bc**	**FD90-100-bc**
Branches	0,448*	-0,079	0,642*	0,651*	0,620*
Junctions	0,442*	-0,066	0,617*	0,634*	0,595*
End-point voxels	0,266*	-0,045	0,455*	0,384*	0,435*
Junction voxels	0,438*	-0,069	0,608*	0,633*	0,571*
Slab voxels	0,480*	-0,059	0,565*	0,633*	0,536*
Triple points	0,414*	-0,055	0,572*	0,591*	0,552*
Quadruple points	0,266*	-0,073	0,441*	0,465*	0,443*
Average branch length	-0,287*	0,037	-0,494*	-0,463*	-0,502*
Maximum branch length	-0,094	-0,010	-0,151	-0,142	-0,179

* – $p < 0,05$

Як видно із даних Табл. 6.26, фрактальні розмірності тканини мозочка в цілому (FD100-bc), а також кори і її шарів (FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc) продемонстрували позитивні кореляційні зв'язки із кількісними параметрами цифрових скелетів першої групи, що зростають при зростанні структурної складності та ступеня галуження цифрового скелету. При збільшенні галуження цифрового скелету зростає складність просторової конфігурації мозочка в цілому та його кори, відповідно зростає ступінь заповнення ними простору. При цьому фрактальні розмірності кори та її компонентів мали дещо сильніші кореляційні взаємозв'язки із параметрами цифрових скелетів (у порівнянні з FD100-bc), що вказує на більш тісний взаємозв'язок конфігурації кори та структурної складності мозочка. Однак фрактальна розмірність FD80-bc не продемонструвала значущих кореляційних взаємозв'язків із цією групою параметрів.

Далі визначимо характер взаємозв'язків фрактальних розмірностей компонентів тканини мозочка зі значеннями *фрактальних розмірностей цифрових скелетів* (FDskel-bc) та *контурів* (FDcont-bc та FDcont-sm), що розглядались у розділах 4 і 5 відповідно (Табл. 6.27).

Таблиця 6.27

Кореляційні взаємозв'язки значень фрактальних розмірностей компонентів тканини мозочка (FD100-bc, FD80-bc, FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc) з фрактальними розмірностями цифрових скелетів та контурів мозочка (FDskel-bc, FDcont-bc та FDcont-sm)

Фрактальна розмірність	**FD100-bc**	**FD80-bc**	**FD80-100-bc**	**FD80-90-bc**	**FD90-100-bc**
FDskel-bc	0,554*	0,026	0,644*	0,672*	0,608*
FDcont-bc	0,176	-0,428*	0,685*	0,609*	0,861*
FDcont-sm1-6	-0,094	-0,019	-0,004	-0,080	0,080
FDcont-sm1-5	0,032	0,021	0,129	0,077	0,174
FDcont-sm2-6	-0,135	-0,019	-0,069	-0,146	0,034
FDcont-sm1-4	0,105	0,077	0,141	0,140	0,146
FDcont-sm2-5	0,000	0,013	0,078	0,019	0,163

* – $p < 0,05$

Як видно із даних Табл. 6.27, фрактальна розмірність тканини мозочка в цілому (FD100-bc) продемонструвала значущий зв’язок лише з розмірністю цифрових скелетів (FDskel-bc). При зростанні ступеня складності (галуження) цифрового скелету зростає ступінь заповнення ним простору, паралельно зростає і ступінь заповнення простору тканиною мозочка в цілому. І навпаки, якщо бінарна маска, що відповідає тканині мозочка в цілому, має більший ступінь заповнення простору (і більші значення розмірності Мінковського), при її скелетонуванні отримаємо цифровий скелет, що так само має більший ступінь заповнення простору.

Фрактальні розмірності кори та її компонентів (FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc) так само мали позитивний кореляційний зв’язок зі значеннями FDskel-bc. При зростанні складності конфігурації поверхні зростає кількість вершин звивин, відповідно при скелетонуванні буде утворюватися цифровий скелет з більш складною конфігурацією. Тут фрактальні розмірності кори та її компонентів знову демонструють подібність до розмірності Мінковського контуру FDcont-bc. Ця подібність підтверджується наявністю позитивних статистично значущих кореляційних зв’язків між значеннями FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc і значеннями FDcont-bc. При цьому найбільшу силу кореляційних зв’язків із фрактальною розмірністю контуру мали значення фрактальної розмірності молекулярного шару кори (FD90-100-bc), що формує видиму поверхню мозочка, а, отже, і співпадає за конфігурацією із контуром поверхні мозочка. Проте із розмірностями Гаусдорфа мозочка (FDcont-sm1-6, FDcont-sm1-5, FDcont-sm2-6, FDcont-sm1-4, FDcont-sm2-5) розмірності Мінковського кори та її шарів не мали статистично значущих кореляційних зв’язків.

Фрактальна розмірність FD80-bc не мала значущих кореляційних взаємозв’язків зі значеннями фрактальних розмірностей цифрових скелетів та негативно корелювала зі значеннями розмірності Мінковського контуру мозочка (FDcont-bc).

Для того, щоб детальніше з'ясувати характер взаємозв'язків та закономірності мінливості фрактальних розмірностей компонентів тканини мозочка, визначимо, як пов'язані ці фрактальні розмірності між собою (Табл. 6.28).

Таблиця 6.28

Кореляційні взаємозв'язки значень фрактальних розмірностей FD100-bc, FD80-bc, FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc черв'яка мозочка

Фрактальна розмірність	**FD100-bc**	**FD80-bc**	**FD80-100-bc**	**FD80-90-bc**	**FD90-100-bc**
FD100-bc	-	0,491*	0,432*	0,453*	0,193
FD80-bc	0,491*	-	-0,396*	-0,244*	-0,587*
FD80-100-bc	0,432*	-0,396*	-	0,879*	0,874*
FD80-90-bc	0,453*	-0,244*	0,879*	-	0,745*
FD90-100-bc	0,193	-0,587*	0,874*	0,745*	-

* – $p < 0,05$

Перше, що звертає на себе увагу у Табл. 6.28, це наявність сильних позитивних і статистично значущих кореляційних взаємозв'язків між фрактальними розмірностями кори та її шарів (FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc). Ці фрактальні розмірності мають подібні закономірності мінливості та взаємозв'язків з нефрактальними та фрактальними параметрами.

Фрактальна розмірність тканини мозочка в цілому FD100-bc була пов'язана позитивними статистично значущими кореляційними зв'язками середньої сили зі всіма фрактальними розмірностями компонентів тканини мозочка, крім фрактальної розмірності молекулярного шару кори FD90-100-bc. Бінарна маска, що відповідає тканині мозочка в цілому, включає в себе бінарні маски всіх компонентів тканини мозочка, тому при зростанні ступеня заповнення ними простору зростає і ступінь заповнення простору тканиною мозочка в цілому.

Фрактальною розмірністю, що найбільше відрізняється від решти фрактальних розмірностей, є FD80-bc (апроксимована фрактальна розмірність білої речовини). Ця фрактальна розмірність позитивно корелювала з розмірністю тканини мозочка в цілому, проте була пов'язана негативними кореляційними

зв’язками із розмірностями кори. Отже, у мозочку, подібно до півкуль великого мозку, спостерігались негативні кореляції фрактальних розмірностей кори і білої речовини: чим більше простору на зрізі заповнювала кора, тим менше простору заповнювала біла речовина.

Фрактальні розмірності компонентів тканини мозочка по-різному корелювали з *віком* (Табл. 6.29).

Таблиця 6.29

Кореляційні зв’язки значень фрактальних розмірностей FD100-bc, FD80-bc, FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc черв’яка мозочка з віком

Статева група	Фрактальна розмірність				
	FD100-bc	**FD80-bc**	**FD80-100-bc**	**FD80-90-bc**	**FD90-100-bc**
Вся вибірка	-0,098	0,391*	-0,448*	-0,424*	-0,531*
Чоловіки	-0,220	0,421*	-0,596*	-0,530*	-0,591*
Жінки	-0,029	0,368*	-0,296*	-0,324*	-0,489*

* – $p < 0,05$

Перш за все, визначається статистично значуще *зменшення з віком фрактальних розмірностей кори та її шарів* (FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc). Першим фактором, що також обумовлює вікове зниження значень FDcont-bc, є згладжування поверхні мозочка та зменшення протяжності контуру його поверхні. Проте фрактальні розмірності кори мали сильніші кореляційні взаємозв’язки з віком порівняно з FDcont-bc. Це вказує на додатковий вплив вікового стоншення кори та її шарів зниження їх фрактальних розмірностей при старінні (через однакову товщину лінії, використаної для окреслення поверхні, вплив стоншення кори на фрактальну розмірність FDcont-bc виключається).

На відміну від значень фрактальних розмірностей кори, FD80-bc, що розглядається як апроксимована фрактальна розмірність білої речовини, не зменшувалась, а навпаки зростала з віком.

Фрактальна розмірність тканини мозочка в цілому (FD100-bc) практично не змінювалась з віком, відображуючи те, що ступінь заповнення простору тканиною мозочка та його просторова конфігурація в цілому не зазнавали значущих змін. Це

також свідчить про те, що щілини і борозни мозочка при старінні значуще не розширюються, на відміну від борозен півкуль великого мозку. Можна припустити, що при старінні мозочок в цілому «ущільнюється» і «масштабується», не зазнаючи істотних змін конфігурації і ступеня заповнення простору.

При порівнянні коефіцієнтів кореляції між дослідженими параметрами і віком у чоловіків та жінок (Табл. 6.29) можна помітити, що кореляційні зв'язки з віком були дещо сильнішими у чоловіків, що може свідчити про більш виражені вікові зміни. Рівняння лінійної регресії, що характеризують вікову динаміку фрактальних розмірностей компонентів тканини мозочка у чоловіків та жінок, статистично значуще не відрізнялись, $p < 0,05$ (Додаток А, Рис. А10). Тому були розраховані загальні для обох груп довірчі інтервали значень цих фрактальних розмірностей у залежності від віку (Додаток А, Рис. А11).

Висновки Розділу 6

1. Силуетні зображення (бінарні маски), що відповідають тканині мозочка і півкуль великого мозку в цілому та компонентам тканини головного мозку (корі та білій речовині), можуть розглядатись як силуетні (об'ємно-площинні) фрактали. Дослідження силуетних зображень дозволяє визначити не тільки особливості конфігурації поверхні досліджуваної структури, але й визначити особливості розподілу тканини головного мозку (або її компонентів) у просторі. Найбільш відповідним варіантом фрактальної розмірності для оцінки заповнення простору природними об'ємно-площинними фракталами є розмірність Мінковського.

2. Фрактальна розмірність, що відповідає тканині півкуль великого мозку в цілому, дозволяє оцінити ступінь заповнення доступного простору тканиною мозку. Збільшення «вільного» простору (не заповненого тканиною головного мозку), що відповідає вмісту борозен, призводить до зменшення значень цієї фрактальної розмірності. Фрактальна розмірність силуетних зображень, що відповідають тканині півкуль великого мозку в цілому, помірно зменшувалась у процесі старіння, що можна пояснити віковим розширенням борозен унаслідок

атрофії тканини головного мозку. При цьому ця фрактальна розмірність не мала значущих зв’язків з параметрами, що характеризують структурну складність.

3. Фрактальні розмірності кори та білої речовини півкуль великого мозку були пов’язані негативними кореляційними зв’язками: при зростанні ступеня заповнення простору корою зменшувався ступінь заповнення простору білою речовиною і навпаки. При збільшенні частоти борозен звивини ставали вужчими, причому звуження звивин відбувалось за рахунок білої речовини, що у відносно вузьких звивинах мала вигляд стрижня, та, відповідно, заповнювала менше простору і мала менші значення фрактальної розмірності. При цьому через збільшення ступеня гірифікації фрактальна розмірність кори зростала. У більш широких (і менш численних) звивинах біла речовина утворювала ширшу основу звивини та займала більше простору. Фрактальна розмірність кори значуще зменшувалась з віком, що може бути пов’язано зі згладжуванням поверхні кори та зменшенням її товщини. При цьому фрактальна розмірність білої речовини при старінні майже не змінювалась.

4. Гістограма, що характеризує розподіл пікселів цифрових МР зображень, може розглядатись як лінійний фрактал, а її фрактальна розмірність дозволяє охарактеризувати гетерогенність зображення. Фрактальна розмірність гетерогенності Т2 зважених МР зображень мозочка була значуще вищою у порівнянні із фрактальною розмірністю гетерогенності Т1 зважених МР зображень. Тому для подальшого дослідження і сегментації компонентів тканини мозочка були відібрані Т2 зважені МР зображення.

5. Спосіб дилатації пікселів в авторській модифікації дозволяє отримати значення розмірності Мінковського, співставні з тими, що визначаються за допомогою класичного способу підрахунку квадратів. Перевагою цього способу є можливість використання для фрактального аналізу «звичайних» графічних редакторів замість спеціального програмного забезпечення та спрощення сегментації зображень: не є обов’язковим отримання бінарних масок, основною умовою є забарвлення фонових пікселів білим кольором, а пікселі, що відповідають досліджуваній структурі, можуть бути будь-якого кольору, крім білого.

6. Проведення аналізу МР зображень мозочка за допомогою способу дилатації пікселів із визначенням діапазональних значень фрактальної розмірності та їх приросту на різних ділянках діапазону значень яскравості дозволило визначити три основні кластери пікселів, що відповідають основним компонентам тканини мозочка та мають різні діапазони значень яскравості: білій речовині (діапазон яскравості 0-80), зернистому шару кори (діапазон яскравості 80-90) та молекулярному шару кори (діапазон яскравості 90-100). З урахуванням визначених діапазонів значень яскравості була проведена сегментація для подальшого визначення апроксимованих фрактальних розмірностей, що відповідають різним компонентам тканини мозочка.

7. Фрактальна розмірність, що апроксимовано відповідає тканині мозочка в цілому, позитивно корелювала з абсолютними розмірами мозочка, проте мало змінювалась з віком, що свідчить про відсутність значущого розширення борозен мозочка при старінні. Апроксимовані фрактальні розмірності кори мозочка в цілому та її зернистого і молекулярного шарів зростали при збільшенні ступеня гірифікації і значуще зменшувались при старінні. Апроксимована фрактальна розмірність білої речовини мозочка зростала з віком та мала негативні кореляційні зв’язки з фрактальними розмірностями кори: так само, як і у півкулях великого мозку, при збільшенні ступеня заповнення простору корою зменшується ступінь заповнення простору білою речовиною.

Результати досліджень, описаних у Розділі 6, були опубліковані у наступних роботах: [418-423, 428, 431, 436, 438, 439, 442-445, 447, 449, 455, 457, 460, 461, 463].

РОЗДІЛ 7.
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основними об’єктами даного дослідження були обрані мозочок і півкулі великого мозку – структури, що мають одні з найскладніших просторових конфігурацій серед структур організму людини на анатомічному рівні організації [8, 9]. Нині існує велика кількість підходів до характеризування морфології структур головного мозку. Складність їх структурної організації вимагає застосування нестандартних підходів та методів. Дане дослідження має на меті охарактеризувати структури головного мозку з використанням двох взаємопов’язаних підходів: описати анатомію структур головного мозку з точки зору фрактальної геометрії та охарактеризувати фрактальні розмірності структур головного мозку з морфологічної точки зору.

Спочатку спробуємо *описати анатомію структур головного мозку з точки зору фрактальної геометрії*. Зараз в морфології загальноприйнятим є класичний анатомічний підхід до характеризування анатомії структур головного мозку: великий мозок поділяється на півкулі, які поділяються на частки, утворені окремими звивинами; мозочок поділяється на частки і часточки, що у свою чергу сформовані листками-звивинами [57-60]. З іншого боку, в роботах, що використовують фрактальний аналіз структур головного мозку, фрактальна розмірність розглядається суто як морфометричний параметр, що може значуще або незначуще змінюватись при певних патологіях [374-388]. Мозок в цілому та кора півкуль великого мозку раніше розглядались як фрактали, але виключно виходячи з констатації складності їх геометричної конфігурації [350, 351]. Проте фундаментальною властивістю фракталів є їхня самоподібність, самоповторюваність, що є наслідком їх *ітеративного формування*. У цій роботі ми спробували розглянути головний мозок як фрактал і визначити та описати основні *анатомічні ітерації* півкуль великого мозку і мозочка як фракталів.

Структури головного мозку можна розглядати як *фрактали різних типів*, які можуть мати різний принцип формування, а тому визначення ітерацій має

виходити з особливостей конфігурації певного типу фракталів. Хоча зараз немає загальноприйнятої класифікації природних і штучних фракталів (відповідно до їх морфологічних властивостей), різні фрактальні структури можна підрозділити на *розгалужені* (деревоподібні та сітчасті), *лінійні* (контури та поверхні різних структур, лінійні структури) та *силуетні* (об'ємно-площинні). Виходячи із цієї класифікації, ми спробували розглянути мозочок та півкулі великого мозку як фрактали цих типів (див. Розділи 4-6).

Найбільш явним є ітеративне формування деревоподібних фракталів. На перший погляд, найбільш яскраво фрактальні властивості проявляються у структурній організації мозочка, а саме – його розгалуженій білій речовині («дереві життя»). Більші гілки білої речовини розділяються на менші, які у свою чергу розділяються на дочірні гілки наступної генерації. Проте, на відміну від штучних фрактальних дерев, природні деревоподібні фрактали є більш іррегулярними (неправильними), а тому візуально виділити основні ітерації «дерева життя» мозочка та визначити їх кількість досить складно. Для вирішення цього завдання автором був розроблений новий спосіб фрактального аналізу – *спосіб масштабування контуру*, що дозволив визначити кількість ітерацій фрактального дерева та охарактеризувати їх. За допомогою запропонованого алгоритму було встановлено, що *біла речовина мозочка має чотири основні ітерації* галуження. У роботі Степаненка О.Ю. [9] було описано вісім головних гілок білої речовини (третя гілка є непостійною), що відходять безпосередньо від мозкового тіла мозочка і формують основу десяти класичних часточок мозочка. У проведеному нами аналізі було встановлено, що ці вісім або сім (за відсутності третьої) гілок білої речовини є *першою ітерацією* формування «дерева життя» мозочка. На другій ітерації великі гілки білої речовини, поділяючись, формують основу окремих часточок, що мали одну первинну гілку білої речовини (часточки IV-V та VI-VII), на третій ітерації розділяються гілки, що формують «дерево життя» усередині часточок, а четвертою ітерацією є малі гілки білої речовини усередині листків, що формують видиму поверхню мозочка.

З іншого боку, чотирьом ітераціям галуження «дерева життя» мозочка відповідають чотири ітерації ускладнення його поверхні. Патерн фоліації і фісурації поверхні мозочка ускладнюється ітеративно, за фрактальним принципом: більші (найглибші) щілини, що є структурними елементами першої ітерації контуру, розмежовують часточки чи групи часточок, сформовані гілками першої ітерації; менші щілини (другої ітерації) розмежовують часточки IV-V та VI-VII (сформовані гілками відповідної ітерації) та розділяють головні гілки усередині часточок VIII та IX; малі щілини третьої ітерації розмежовують ділянки часточок, утворені гілками третьої ітерації; борозни (що належать до четвертої ітерації поверхні мозочка) розмежовують окремі листки, стрижень яких сформований гілками четвертої ітерації. Таким чином, структуру мозочка можна розглядати з точки зору фрактальної геометрії, використовуючи два підходи – «зсередини», характеризуючи деревоподібний «каркас» мозочка – його білу речовину, і «зовні», характеризуючи поверхню мозочка. Обидва підходи дозволили виділити відповідні ітерації структурної організації мозочка. Таким чином, можна сформулювати *двоєдину фрактальну концепцію структурної організації мозочка*: у основі фрактальної організації мозочка лежить і галуження його внутрішнього «фрактального дерева», що ітеративно розгалужується, і згортання (фоліація і фісурація) його поверхні. При цьому поверхнева конфігурація чітко відповідає конфігурації внутрішнього «деревоподібного каркасу» мозочка (Рис. 7.1).

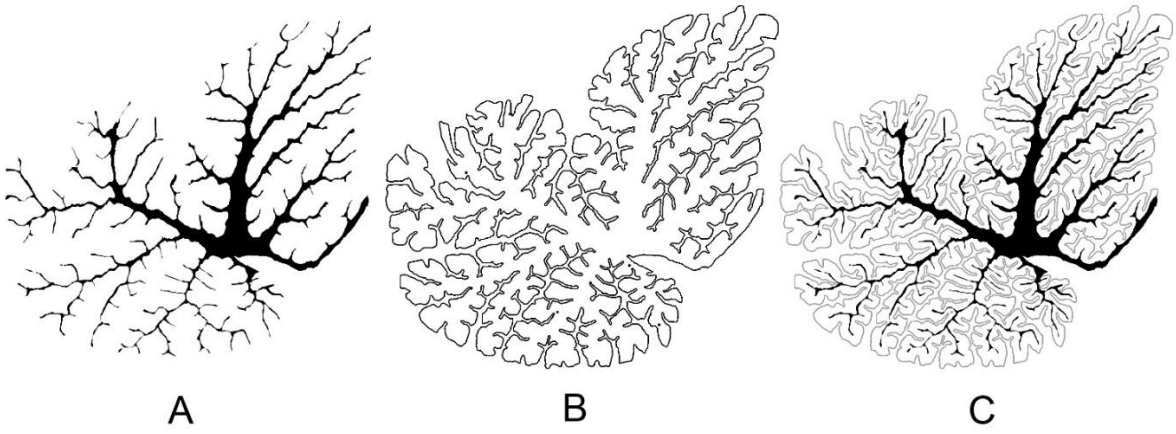


Рис. 7.1. Мозочок людини (серединний сагітальний зріз черв’яка) як деревоподібний фрактал (A) та як лінійний фрактал (B); C – зіставлення двох фрактальних репрезентацій мозочка

Так само *двоєдиний фрактальний підхід* може бути застосований і до характеризування *анатомії півкуль великого мозку*. У цьому відділі головного мозку візуально легше проаналізувати особливості конфігурації *поверхні*, розглядаючи контур поверхні півкуль великого мозку як лінійний фрактал (Рис. 7.2, B), тоді як деревоподібний фрактальний принцип організації цього відділу головного мозку є неявним та може бути виявленим за допомогою процедури скелетонування (Рис. 7.2., A). При цьому дві репрезентації півкуль великого мозку (як деревоподібного і як лінійного фракталів) чітко відповідають одна одній (Рис. 7.2, C), що підтверджує двоєдину фрактальну концепцію структурної організації, характерну для мозочка.

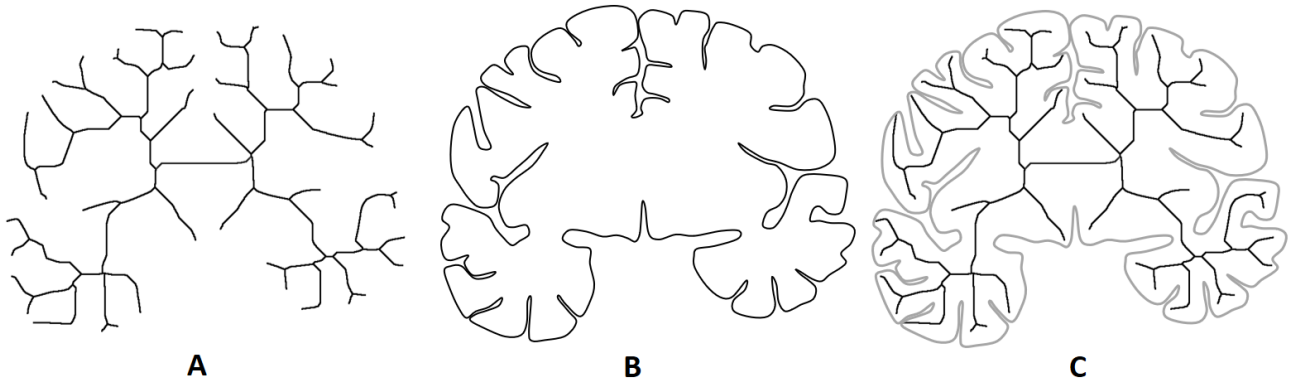


Рис. 7.2. Півкулі великого мозку (2-й корональний зріз): A – як деревоподібний фрактал (цифровий скелет), B – як лінійний фрактал (поверхня), C – зіставлення двох фрактальних репрезентацій півкуль великого мозку

Аналіз цифрового скелету півкуль великого мозку за допомогою нового способу масштабування контуру дозволив виявити *п'ять ітерацій* деревоподібного фрактального формування цифрового скелету, яким відповідають п'ять ітерацій ускладнення поверхні. Першою ітерацією є поділ великого мозку поздовжньою щілиною на праву та ліву півкулі (які кожна поодинці мають по чотири ітерації). Другою ітерацією є розмежування півкуль на великі частки та групи часток. На 2-му корональному зрізі цій ітерації відповідає бічна борозна; в цілому до цієї ітерації можна віднести глибокі основні борозни (які через відносно більшу глибину також інколи називають щілинами), що розмежовують частки

півкуль великого мозку: бічну, центральну та тім’яно-потиличну борозни. До третьої ітерації можна віднести глибокі постійні борозни, що поділяють частки півкуль великого мозку на часточки (наприклад, верхню і нижню тім’яну часточки) або розмежовують між собою малі частки (наприклад, скроневу від острівцевої). На четвертій ітерації менш глибокі борозни розмежовують великі постійні звивини півкуль великого мозку. П’ятою ітерацією є ускладнення конфігурації окремих звивин та поділ деяких звивин на дрібніші звивини найменшими борознами.

Описаний фрактальний принцип структурної організації мозочка і півкуль великого мозку частково відповідає класичному анатомічному підходу: великі структурні одиниці складаються з менших, що частково повторюють їх форму.

При проведенні фрактального аналізу контурів мозочка і півкуль великого мозку за допомогою нового способу згладжування контуру виявилась цікава закономірність: при поетапному згладжуванні поверхні конфігурація контуру спрощувалась, нагадуючи графічне відтворення попередніх, більш простих ітерацій структурної організації (Рис. 7.3 та Рис. 7.4).

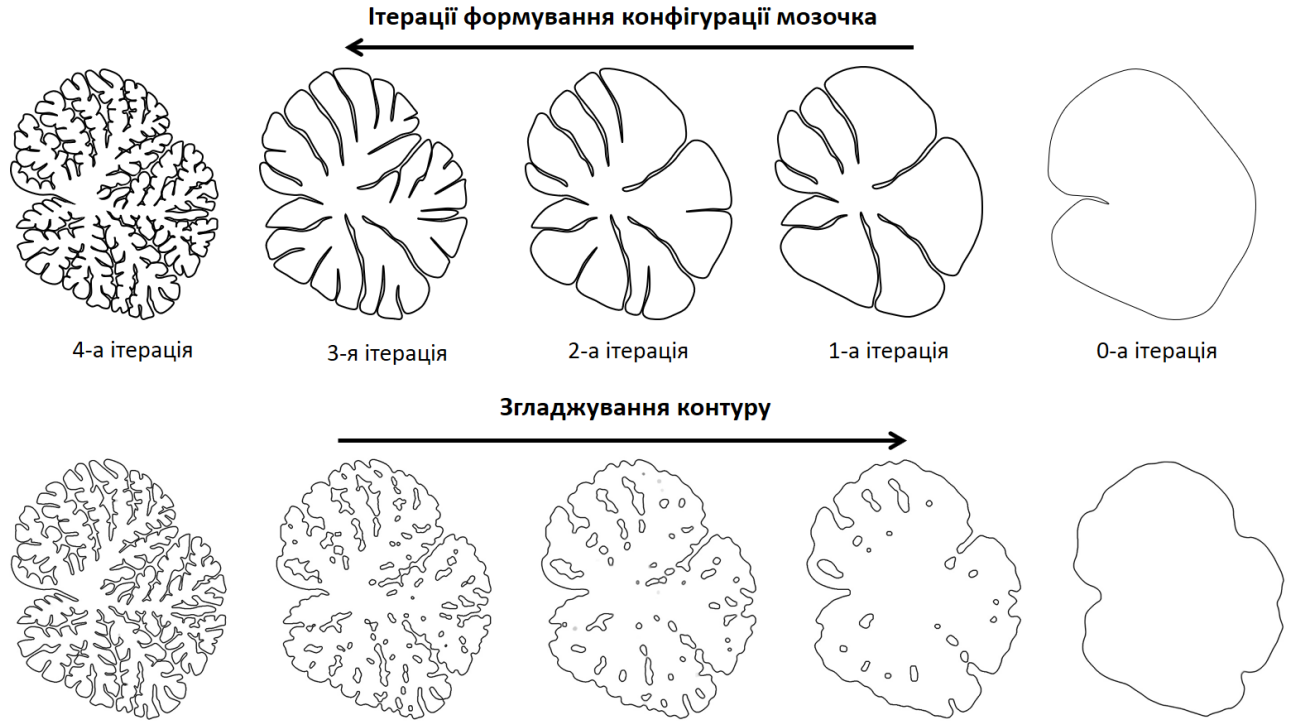


Рис. 7.3. Ітерації формування конфігурації поверхні мозочка та покрокове згладжування контуру, використане для фрактального аналізу за допомогою способу згладжування контуру

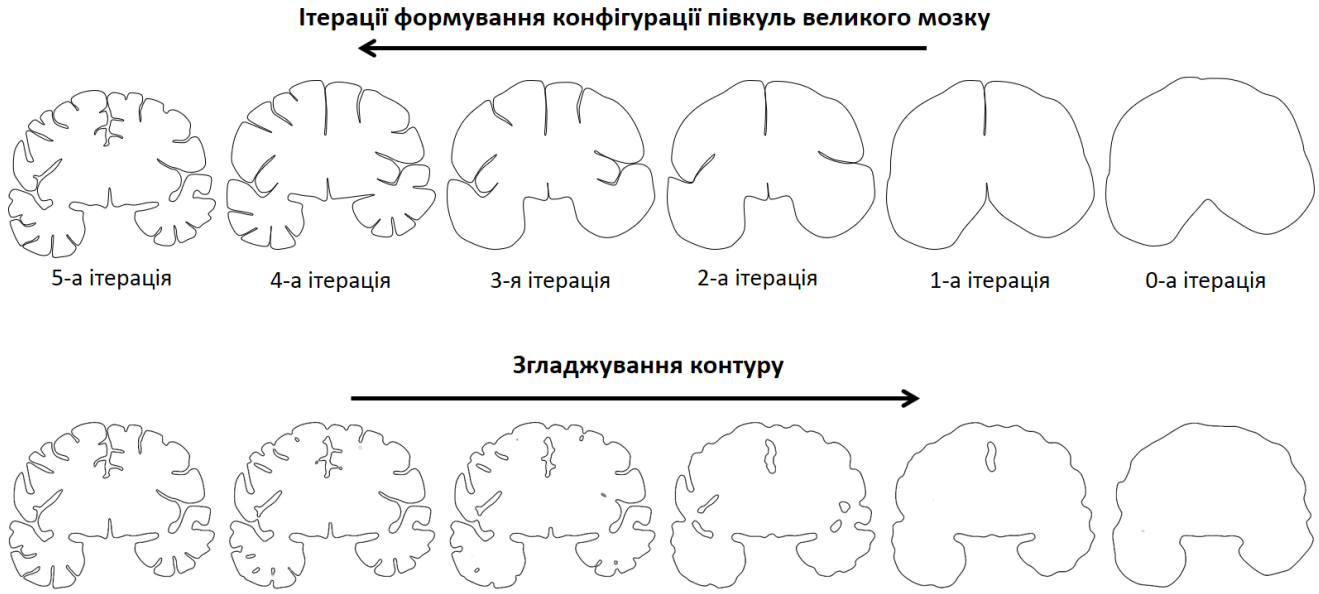


Рис. 7.4. Ітерації формування конфігурації поверхні півкуль великого мозку та покрокове згладжування контуру, використане для фрактального аналізу за допомогою способу згладжування контуру

Отже, цей спосіб фрактального аналізу може зробити «повернення» до попередніх ітерацій та приблизно відтворити їх конфігурацію. Проте відзначаються і деякі розбіжності. При визначенні анатомічних ітерацій враховується *глибина* щілин і борозен: більш глибокі (відносно) поглиблення відповідають початковим ітераціям, тоді як менш глибокі борозни відповідають кінцевим ітераціям. При згладжуванні контуру ключовою характеристикою є *ширина* щілин і борозен: на перших етапах із контуру видаляються найвужчі борозни, тоді як більш широкі щілини і борозни зберігаються до останніх етапів фрактального аналізу.

Якщо поглянути на зображення, що ілюструють розвиток мозочка і півкуль великого мозку у пренатальному онтогенезі (Рис. 7.5, Рис. 7.6), можна помітити велику подібність конфігурації поверхонь цих відділів головного мозку до описаних вище ітерацій структурної організації мозочка і півкуль великого мозку як фракталів (Рис. 7.3, Рис. 7.4). Можна припустити, що пренатальний розвиток цих структур має фрактальний ітеративний характер: мозочок і півкулі розвиваються

як фрактали – спочатку виникають структурні елементи першої ітерації (наприклад, відбувається поділ теленцефалічного мозкового пухиря на дочірні, що відповідають правій і лівій півкулям великого мозку), далі покроково формуються структурні елементи наступних анатомічних ітерацій. Будова мозочка і півкуль великого мозку на різних термінах внутрішньоутробного розвитку зберігає самоподібність, проте продовжується фрактальний розвиток цих структур і формуються структурні елементи (звивини, борозни) наступних ітерацій.



Рис. 7.5. Формування поверхні мозочка людини в ембріогенезі (запозичено із [415])

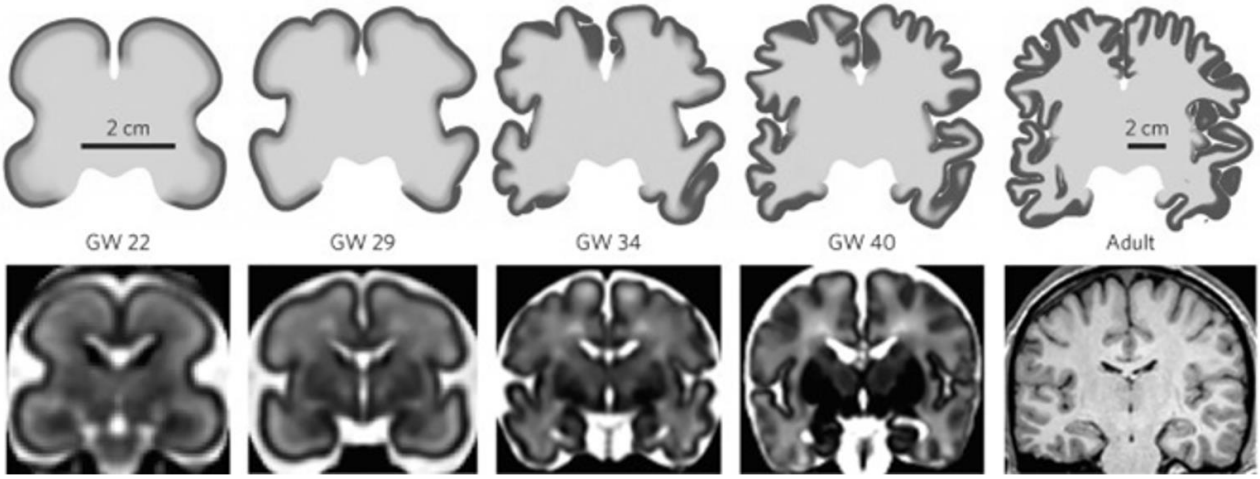


Рис. 7.6. Формування поверхні півкуль великого мозку людини в ембріогенезі та постнатальному розвитку (запозичено із [416]), GW – тиждень внутрішньоутробного розвитку (gestational week)

Припущення щодо фрактальності розвитку структур головного мозку підтверджується даними дослідження Rybaczuk M. зі співавт. [399], де було продемонстроване зростання фрактальної розмірності поверхні мозочка у плодів людини, та дослідження Krohn S. зі співавт. [370], де було показане зростання фрактальної розмірності поверхні півкуль великого мозку у новонароджених.

Отже, можна прийти до висновку, що фрактальний принцип, який лежить в основі розвитку мозочка і півкуль великого мозку, зберігається у сформованому головному мозку: ітеративне формування структур головного мозку проявляється у самоподібності, фрактальності анатомії «дорослого» мозку, що відповідає його структурній організації.

У результаті проведеного дослідження була встановлена цікава особливість, що є наслідком особливостей розвитку мозочка і півкуль великого мозку. Збільшення абсолютних розмірів мозочка відбувається не за рахунок його «масштабування» (і збільшення *розмірів* структурних елементів – звивин і гілок білої речовини), а за рахунок збільшення *кількості* структурних елементів у його складі. Ця закономірність була явною у осіб дорослого віку, що увійшли до досліджуваних вибірок. Тому мінливість розмірів мозочка корелювала із мінливістю складності його структури. Проте у півкулях великого мозку такої кореляції у дорослих осіб не спостерігалось або вона була слабкою. Не зважаючи на певний ступінь індивідуальної мінливості, звивини півкуль великого мозку у переважній більшості є постійними та набагато менш численними структурами у порівнянні з листками мозочка. Тому можна припустити, що після досягнення певного ступеня гірифікації подальше збільшення розмірів головного мозку не призводить до значущого збільшення кількості звивин (більш постійних структур), натомість зростають їх розміри. Так, індекс гірифікації P2/P1 та кількість кінцевих точок цифрового скелету (End-point voxels), що характеризують кількість вершин звивин, мали переважно слабкі і часто незначущі кореляційні зв'язки зі значеннями площ перерізу A1 і A2, що характеризують абсолютні розміри півкуль великого мозку.

Наявність фрактального принципу анатомії головного мозку підтверджує коректність та відповідність використання методів і підходів фрактальної геометрії для вивчення структур головного мозку. Основним параметром, що визначається за допомогою методів фрактальної геометрії, є фрактальна розмірність. Далі *спробуємо розглянути фрактальну розмірність як морфометричний параметр структур головного мозку з морфологічної точки зору*.

Фрактальна розмірність є показником, що набуває дедалі ширшого застосування у різних галузях біомедичних досліджень у якості альтернативи «класичним» морфометричним параметрам, що походять із *Евклідової геометрії*. До цих параметрів належать абсолютні та відносні розміри структур головного мозку та розрахункові індекси, що характеризують особливості форми. Абсолютні розміри дозволяють оцінити лінійні зміни структур (наприклад, зменшення об'єму головного мозку при старінні), проте вони є нечутливими до нелінійних змін, що залучають зміни конфігурації та текстури. Як показали результати даного дослідження, абсолютні розміри (площі A1 і A2 та периметри P1 і P2) з віком корелювали слабко або не корелювали взагалі. Більш інформативними з морфологічної точки зору стали співвідношення площ A2/A1 та периметрів P2/P1 (індекс гірифікації). Так, співвідношення площ A2/A1 півкуль великого мозку значуще знижувалося з віком, але не продемонструвало залежності від віку при дослідженні мозочка. Індекс гірифікації P2/P1 є класичним нейроморфологічним параметром, що дозволяє оцінити ступінь гірифікації [221-229]. Проте цей параметр лише опосередковано характеризує конфігурацію поверхні головного мозку, оскільки однакове співвідношення двох периметрів можуть мати мозок із малочисельними, але глибокими борознами, та мозок із численними, проте неглибокими борознами. Тому цей параметр має обмежену інформативність.

Фрактальна розмірність, на противагу параметрам, що походять із Евклідової геометрії, дозволяє оцінити нелінійні зміни структур головного мозку, що впливають на *структурну складність і ступінь заповнення простору* цими структурами. Розглядаючи мозочок і півкулі великого мозку як фрактали різних типів (деревоподібні, лінійні та об'ємно-площинні), можуть бути визначені різні

значення фрактальних розмірностей, що характеризують різні аспекти будови цих структур.

Нині в біомедичних науках у переважній більшості випадків для характеризування фракталів різних типів використовується класичний і універсальний спосіб фрактального аналізу – *спосіб підрахунку квадратів* [292]. Універсальність цього способу є одночасно і його перевагою (оскільки цей спосіб дозволяє отримати значення фрактальної розмірності для структур із найрізноманітнішою конфігурацією), і його недоліком, оскільки при проведенні фрактального аналізу не враховуються особливості конфігурації досліджуваних структур. Спосіб підрахунку квадратів дозволяє визначити *розмірність Мінковського*. Як було встановлено у даному дослідженні, ця розмірність виявилась чутливою до багатьох «нефрактальних» факторів: товщини ліній деревоподібних фракталів та лінійних контурів, роздільної здатності та розмірів зображень, типу досліджуваного зображення. У деяких випадках ця чутливість розмірності Мінковського є її перевагою – наприклад, коли бажано враховувати товщину (ширину) лінійного фракталу, яким може виступати кора головного мозку, або товщину гілок деревоподібного фракталу – білої речовини мозочка. Враховуючи чутливість цієї фрактальної розмірності до параметрів цифрових зображень, важливо стандартизувати протокол дослідження при проведенні фрактального аналізу за допомогою способів, що визначають розмірність Мінковського, для можливості зіставлення отриманих результатів.

Проте розмірність у класичному розумінні є параметром, не залежним від метричних характеристик (абсолютних розмірів). Такою фрактальною розмірністю є «точна» *розмірність Гаусдорфа*. Ця розмірність легко визначається для штучних фракталів, виходячи із математичного алгоритму, що лежить в основі їх формування. Проте для природних фракталів ця розмірність визначається рідко і майже не використовується у біомедичних дослідженнях. Спосіб визначення розмірності Мінковського, що ліг в основу способу підрахунку квадратів, забезпечує можливість апроксимованого визначення фрактальної розмірності природних фракталів (для яких важко або неможливо визначити розмірність

Гаусдорфа), тому розмірність Мінковського називають «грубою». Як було показано у даному дослідженні і в роботах інших авторів, ці дві розмірності можуть не співпадати [275] (більш того, ці розмірності, *як правило, не співпадають*). У даній роботі автором були розроблені два способи фрактального аналізу, що дозволяють визначити розмірність Гаусдорфа для природніх фракталів – це *спосіб масштабування контуру* для деревоподібних структур та *спосіб згладжування контуру* для лінійних контурів та поверхонь. Ці способи не є повністю універсальними, оскільки розроблені з урахуванням ітеративних принципів формування деревоподібних або лінійних фракталів. Проте розробка нових методів спростила визначення розмірності Гаусдорфа для цих двох найпоширеніших груп природних фракталів. Значення фрактальних розмірностей штучних деревоподібних та лінійних фракталів (дерева Піфагора та сніжинки Коха) збігалися із заздалегідь відомими «істинними» значеннями розмірності Гаусдорфа цих фракталів, що підтверджує валідність отриманих результатів.

Розмірність Гаусдорфа, визначена за допомогою запропонованих автором способів фрактального аналізу, не залежала від товщини ліній контурів або гілок фрактального дерева, параметрів цифрового зображення (роздільної здатності та розмірів) та типу досліджуваного зображення (МРТ чи панорамний гістологічний зріз). Так, визначення розмірностей Гаусдорфа поверхні мозочка на одному й тому ж об’єкті, проте на різних типах зображень (панорамному гістологічному зрізі та на посмертно отриманих МР зображеннях) за допомогою нового *способу згладжування контуру*, дозволило отримати практично ідентичні значення фрактальної розмірності Гаусдорфа, тоді як значення розмірності Мінковського значуще відрізнялись. Також це підтверджує збереження однакового патерну структурної організації мозочка на різних масштабах та зображеннях з різною деталізацією, що свідчить про добре виражені фрактальні властивості мозочка, а саме його масштабну інваріантність.

Спосіб масштабування контуру був використаний для фрактального аналізу «дерева життя» мозочка на анатомічних макрофотографіях. На відміну від класичного способу підрахунку квадратів, що при аналізі несегментованих

зображень є дуже трудомістким, спосіб масштабування контуру є значно простішим у виконанні, менш трудомістким, а для аналізу можуть використовуватись зображення різних типів – як анатомічні та гістологічні мікро- та макрофотографії, так і томографічні зображення.

Також у даній роботі були розроблені оригінальна модифікація способу дилатації пікселів та спосіб фрактального аналізу гетерогенності зображень. Нова *модифікація способу дилатації пікселів* дозволяє отримати значення розмірності Мінковського, як і класичний спосіб підрахунку квадратів. Тому запропонована модифікація способу дилатації пікселів може використовуватись у якості альтернативи способу підрахунку квадратів. Цей спосіб не потребує використання спеціалізованих програм (достатньо «звичайного» графічного редактора) та повної сегментації зображень із отриманням бінарних масок (основною умовою є забарвлення фону білим кольором, тоді як досліджувана структура може бути будь-якого іншого кольору та яскравості).

Новий спосіб *фрактального аналізу гетерогенності зображень* ґрунтується на визначенні фрактальної розмірності не структур, а кривої графіка, що характеризує розподіл пікселів за яскравістю: чим гетерогеннішим («строкатішим») є зображення, тим більшою буде фрактальна розмірність цієї кривої. Для визначення фрактальної розмірності використовується алгоритм підрахунку, що поетапно «згладжує» цю криву – подібно до того, як проводиться згладжування контуру в алгоритмі однойменного способу фрактального аналізу.

За допомогою класичного способу підрахунку квадратів та нових способів і модифікацій були визначені значення ряду фрактальних розмірностей мозочка і півкуль великого мозку (фрактальні розмірності цифрових скелетів, контурів, тканини в цілому та її компонентів – кори і білої речовини), частину яких можна класифікувати як розмірність Гаусдорфа, частину як розмірність Мінковського. Не зважаючи на те, що всі визначені фрактальні розмірності характеризують просторову конфігурацію досліджених структур головного мозку, ці *розмірності виявились чутливими до різних морфологічних особливостей* мозочка і півкуль великого мозку.

Аналізуючи анатомічні кореляції досліджених параметрів, можна визначити два *основні вектори, що обумовлюють мінливість значень фрактальних розмірностей*.

Першим вектором є *вроджені анатомічні особливості структур головного мозку*, а саме їх *структурна складність*: чим більшою є кількість структурних елементів (звивин, борозен та щілин, гілок білої речовини), що утворюють фрактал, тим більшою буде його структурна складність. Ступінь структурної складності закладається у процесі ітеративного формування структур головного мозку як фракталів, проте після закінчення формування цей параметр вже не змінюється (кількість звивин, борозен, щілин, гілок білої речовини протягом життя є сталою). Структурна складність проявляється у *складності просторової конфігурації*: чим більше структурних елементів має фрактал та чим складнішою є конфігурація кожного зі структурних елементів, тим складнішою буде конфігурація фракталу в цілому. Для визначення структурної складності у якості нефрактальних параметрів можуть бути використані *індекс гірифікації* (P2/P1) та *end-point voxels – кількість кінцевих точок цифрового скелету,* що відповідає кількості вершин звивин поверхні головного мозку (у якості аналогу цього показника при дослідженні трупного матеріалу може бути використана кількість гілок кінцевої ітерації «дерева життя» мозочка, що також відповідають кількості звивин, які формують видиму поверхню мозочка). Для можливості зіставлення результатів, отриманих при дослідженні МР зображень та трупного матеріалу, у якості основного критерію чутливості до структурної складності (*фактор 1*) для подальшого аналізу було обрано коефіцієнт кореляції фрактальних розмірностей з кількістю кінцевих точок цифрового скелету (для МР зображень) та кількістю гілок 4-ї ітерації «дерева життя» мозочка (для трупного матеріалу).

Другим вектором, що обумовлює мінливість значень фрактальних розмірностей, є *набуті зміни конфігурації головного мозку*, передусім – зміни, що спостерігаються унаслідок *атрофії* при нормальному або патологічному старінні. Оскільки у даній роботі проводилось дослідження структур головного мозку умовно здорових осіб, у якості критерію, що визначає чутливість фрактальних

розмірностей до атрофічних змін (*фактор 2*), був використаний коефіцієнт кореляції з віком.

Далі спробуємо *порівняти між собою фрактальні розмірності* за чутливістю до двох визначених векторів. Для цього проведемо *факторний аналіз*. Спочатку проаналізуємо *шість основних фрактальних розмірностей півкуль великого мозку* – FD(Skel)-bc (розмірність Мінковського цифрових скелетів, див. Розділ 4), FD(Cont)-bc (розмірність Мінковського контуру поверхні, див. Розділ 5), FD(Cont)-sm1-4 (розмірність Гаусдорфа контуру поверхні, див. Розділ 5), FD(Sil)-bc (розмірність Мінковського тканини мозку в цілому див. Розділ 6), FD(Cort)-bc (розмірність Мінковського кори див. Розділ 6) та FD(WM)-bc (розмірність Мінковського білої речовини див. Розділ 6), Табл. 7.1. Для аналізу використаємо середнє значення фрактальних розмірностей чотирьох корональних зрізів.

Таблиця 7.1.

Кореляційні зв'язки фрактальних розмірностей півкуль великого мозку з основними факторами, що характеризують вектори їх мінливості

Фрактальна розмірність	**Фактор 1** – кореляція зі структурною складністю	**Фактор 2** – кореляція з віком
FD(Skel)-bc	0,531*	-0,435*
FD(Cont)-bc	0,671*	-0,244*
FD(Cont)-sm1-4	0,323*	-0,656*
FD(Sil)-bc	0,001	-0,476*
FD(Cort)-bc	0,411*	-0,787*
FD(WM)-bc	-0,219*	-0,031

* – $p < 0,05$.

Далі побудуємо графік, розташувавши кореляції з першим і другим факторами за осями абсцис і ординат (Рис. 7.7). Як видно із розподілу точок на отриманому графіку, різні фрактальні розмірності виявилися більш чутливими до одного або іншого вектора.

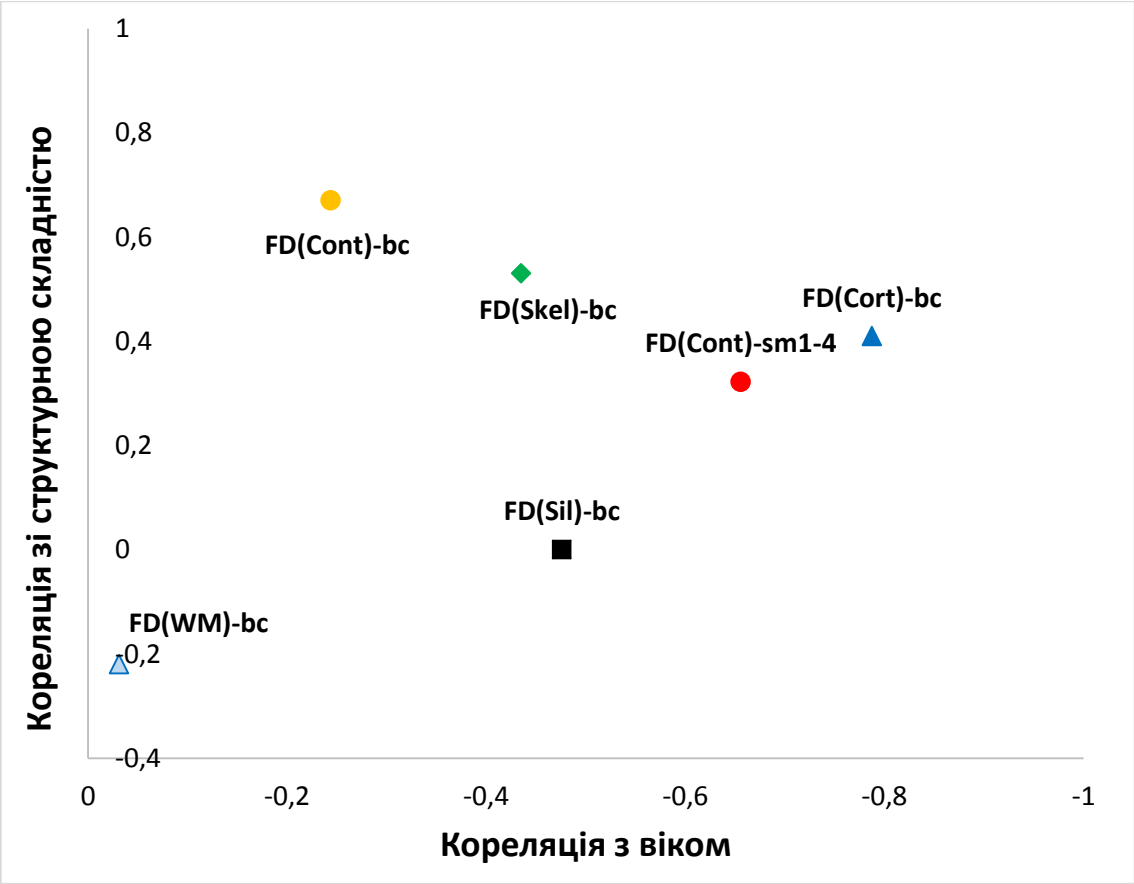


Рис. 7.7. Факторний аналіз фрактальних розмірностей півкуль великого мозку: кореляційні зв’язки зі структурною складністю та віковими змінами

Як видно із даних на Рис. 7.7, зі структурною складністю головного мозку найбільше корелювали розмірності FD(Skel)-bc та FD(Cont)-bc; дещо менше, проте також значуще – FD(Cont)-sm1-4 та FD(Cort)-bc. З віком найбільше корелювали FD(Cont)-sm1-4 та FD(Cort)-bc. Дещо слабші кореляційні зв’язки з віком продемонстрували FD(Sil)-bc та FD(Skel)-bc.

Базуючись на отриманих даних, спробуємо дослідити *спорідненість фрактальних розмірностей* півкуль великого мозку. Для цього побудуємо дендрограму, що характеризує ступінь подібності цих параметрів за чутливістю до двох визначених векторів (Рис. 7.8).

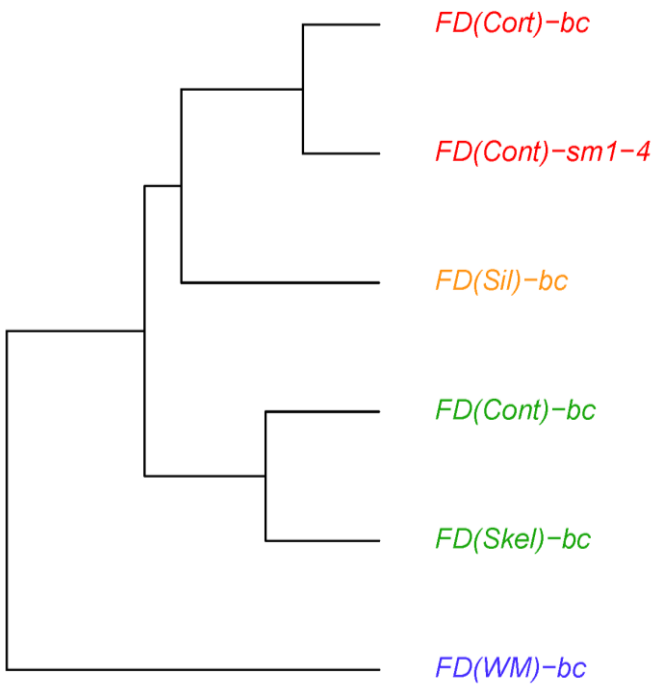


Рис. 7.8. Дендрограма, що характеризує ступінь спорідненості фрактальних розмірностей півкуль великого мозку за їх кореляційними зв'язками зі структурною складністю та віком

Як видно із даних на Рис. 7.8, фрактальні розмірності мали різний ступінь подібності одна до одної у залежності від їх чутливості до визначених векторів. На основі отриманих даних можна виділити декілька груп фрактальних розмірностей півкуль великого мозку.

До першої групи можна віднести FD(Skel)-bc та FD(Cont)-bc (розмірності Мінковського цифрових скелетів та контурів поверхні), що найбільше корелюють зі *структурною складністю* головного мозку. Ці фрактальні розмірності насамперед залежать від ступеня складності конфігурації поверхні (що впливає на конфігурацію контуру та цифрового скелету). Проте ці фрактальні розмірності характеризуються відносно низькою чутливістю до старіння головного мозку, оскільки кількість структурних елементів поверхні (звивин, щілин і борозен) протягом життя залишається незмінною. Наявність слабких або середніх кореляційних зв'язків цих розмірностей з віком можна пояснити згладжуванням поверхні звивин унаслідок атрофії, що призводить до деякого спрощення

конфігурації поверхні півкуль великого мозку та зменшення значень цих фрактальних розмірностей.

Другу групу фрактальних розмірностей утворюють FD(Cont)-sm1-4 (розмірність Гаусдорфа контурів) та FD(Cort)-bc (розмірність Мінковського кори), що виявилися чутливими до вікових атрофічних змін головного мозку. З цими розмірностями споріднена фрактальна розмірність FD(Sil)-bc (розмірність Мінковського тканини мозку в цілому), що також корелює з віком, проте слабше, порівняно з двома попередніми розмірностями.

Найменш спорідненою з рештою фрактальних розмірностей є FD(WM)-bc (розмірність Мінковського білої речовини), що практично не змінюється з віком та має негативні кореляційні зв'язки зі структурною складністю: при збільшенні кількості звивин (що супроводжується їх звуженням) зменшується ступінь заповнення простору білою речовиною, оскільки звуження звивин насамперед відбувається за рахунок білої речовини, яка у більш численних і вузьких звивинах має вигляд вузького стрижня.

Отже, можна окреслити дві основні сфери перспективного застосування цих параметрів у клінічній практиці з діагностичною метою: *характеризування вроджених анатомічних особливостей* (та діагностика і градація вад розвитку головного мозку) та *характеризування набутих атрофічних змін* унаслідок нормального або патологічного старіння. Розглянемо детальніше кожну з них.

Враховуючи проведений аналіз, *для характеризування вроджених особливостей структурної складності* півкуль великого мозку перевага має надаватись фрактальним розмірностям FD(Skel)-bc та FD(Cont)-bc (враховуючи наявність сильнішої кореляції FD(Skel)-bc з віком, перевагу можна надати FD(Cont)-bc). У цій сфері фрактальний аналіз може бути особливо інформативним для виявлення і характеризування ступеня згладжування поверхні головного мозку при порушеннях формування головного мозку.

Якщо подивитись на МР зображення головного мозку з вадами розвитку (Рис. 7.9), можна помітити, що у спектрі лісенцефалія – пахігірія (з різним ступенем порушення гірифікації головного мозку) простежується зміна ступеня складності

конфігурації поверхні півкуль великого мозку. Проте у таких випадках оцінювання форми півкуль з діагностичною метою є суб'єктивним.

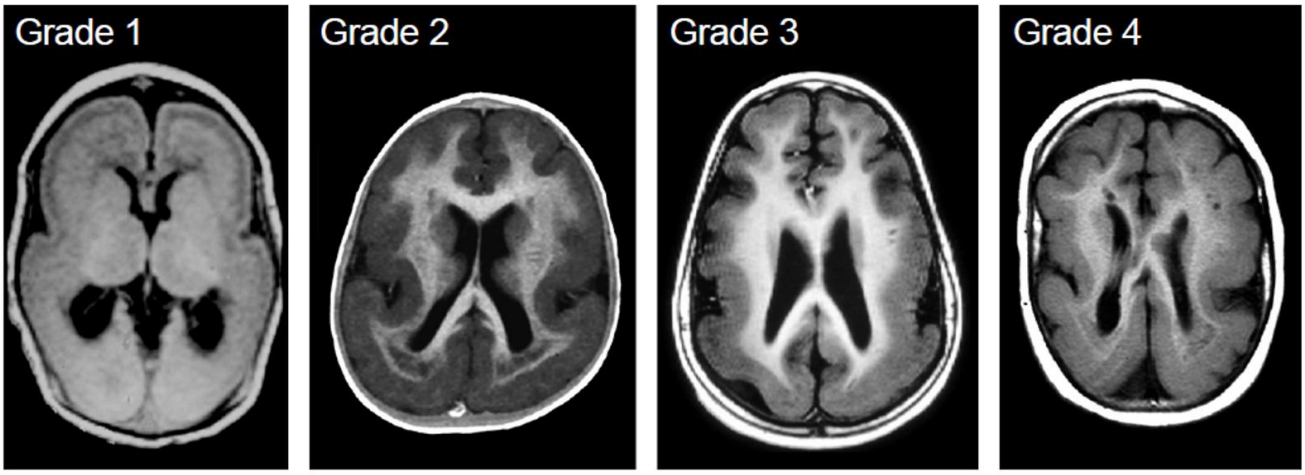


Рис. 7.9. Т1-зважені МР зображення головного мозку з різними ступенями вираженості лісенцефалії: від агірії (Grade 1) до пахігірії (Grade 4), запозичено із [92]

Спробуємо провести фрактальний аналіз МР зображень із Рис. 7.9 та визначимо значення FD(Cont)-bc. Для цього необхідне проведення окреслення контуру піальної поверхні кори (Рис. 7.10). Для порівняння використаємо МР зображення головного мозку здорового добровольця.

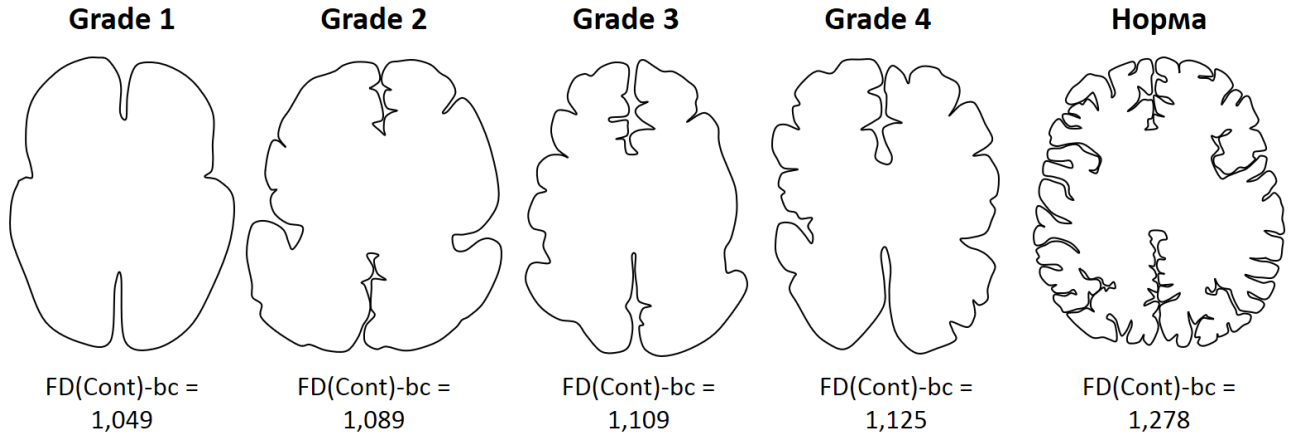


Рис. 7.10. Контури піальної поверхні півкуль великого мозку осіб з різним ступенем порушення гірифікації Grade1-Grade4 (попередня підготовка МР зображень із Рис. 7.9, запозичених із [92]) та здорового добровольця, норма (попередня підготовка МР зображення, отриманого із бази [407]) та відповідні значення фрактальної розмірності FD(Cont)-bc

Отримані значення фрактальної розмірності FD(Cont)-bc у здорового добровольця (Рис. 7.10) відповідали діапазону значень цього параметра, отриманих у даному дослідженні (пункт 5.2.1). Проте усі отримані значення FD(Cont)-bc осіб із порушенням гірифікації були значуще меншими за значення цього параметра у здорового добровольця та меншими за мінімальне значення цього параметра, отримане у даній роботі (для аксіального зрізу це 1,153). При цьому значення фрактальної розмірності FD(Cont)-bc корелювали зі ступенем порушення гірифікації у спектрі агірія-пахігірія при лісенцефалії: повністю агіричний мозок (Grade 1) мав найменше значення FD(Cont)-bc; при візуально помітному зростанні гірифікації (від Grade 2 до Grade 4) також зростали й значення цього параметра.

Отже, фрактальні розмірності, що найбільше залежать від структурної складності, дозволяють виявити і кількісно охарактеризувати ступінь порушення гірифікації при лісенцефалії, що допоможе зробити таку діагностику більш об’єктивною. Хоча діагноз класичної лісенцефалії (з агірією) не викликає сумнівів, фрактальний аналіз може стати корисним для діагностики слабко вираженої пахігірії. Крім цих вад розвитку головного мозку, «мінімальні», візуально малопомітні зміни гірифікації можуть виявлятися при психічних захворюваннях, зокрема аутизмі, шизофренії та біполярних розладах [95, 231-234]. Проведення фрактального аналізу у цих випадках допоможе виявити морфологічні відмінності конфігурації головного мозку від норми і кількісно охарактеризувати їх ступінь.

Другою перспективною сферою застосування фрактального аналізу в клінічній практиці є *характеризування атрофічних змін*, обумовлених нормальним або патологічним старінням. Для цього найбільш інформативними можуть бути фрактальні розмірності FD(Cont)-sm1-4 (розмірність Гаусдорфа контуру піальної поверхні), FD(Cort)-bc (розмірність Мінковського кори) та FD(Sil)-bc (розмірність Мінковського тканини мозку в цілому). Основними морфологічними змінами, що спостерігаються при нормальному старінні і обумовлюють зменшення цих фрактальних розмірностей, є стоншення кори, що разом із атрофією тканини мозку

в цілому проявляється у поглибленні та розширенні борозен. Не зважаючи на те, що ці три фрактальні розмірності значуще корелювали з віком, на чутливість цих параметрів до вікових змін впливають різні аспекти морфології.

Не зважаючи на значущу сильну кореляцію з віком, *фрактальна розмірність кори* FD(Cort)-bc дуже споріднена з розмірністю Мінковського контуру FD(Cont)-bc: розмірність кори, як і розмірність контуру, зростає при збільшенні кількості звивин та борозен, тому значуще залежить від структурної складності. За своєю конфігурацією бінарна маска кори повторює лінійний контур піальної поверхні (Рис. 7.11). Ці два представлення морфології мозку включають одні й ті ж звивини і борозни. Проте контур, використаний для визначення розмірності Мінковського, має однакову ширину лінії (1 піксель), тому розмірність FD(Cont)-bc не враховує товщину кори (Рис. 7.11, B). На противагу цій розмірності, фрактальна розмірність кори FD(Cort)-bc значуще залежить від товщини кори, що зменшується з віком [193-196]. Оскільки розмірність Мінковського контуру (яка чутлива до згладжування поверхні звивин) виявилась малочутливою до вікових змін, можна стверджувати, що в основі значущого зменшення розмірності Мінковського кори при старінні лежить *стоншення кори*.

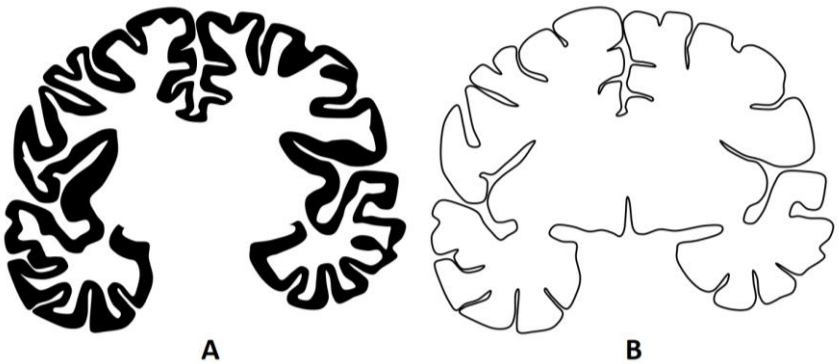


Рис. 7.11. Бінарна маска кори (A) та лінійний контур піальної поверхні (B), використані для визначення розмірностей Мінковського кори та контуру відповідно

Не зважаючи на сильну негативну кореляцію фрактальної розмірності кори з віком, фрактальна розмірність білої речовини з віком практично не змінювалась, а, отже, ступінь заповнення простору білою речовиною залишався сталим. Близькі

результати були отримані й іншими дослідниками. Так, у дослідженні C.R. Madan і E.A. Kensinger [354], проведеному за допомогою тривимірного варіанту фрактального аналізу, було описане значуще зниження фрактальної розмірності кори з віком: R = -0,732 (за нашими даними R_p = -0,738 та R_S = -0,787 для середнього значення чотирьох корональних зрізів). У роботі S. Farahibozorg зі співавт. [363] описано, що значення тривимірного варіанту фрактальної розмірності білої речовини мали слабкі кореляційні зв'язки з віком, R^2 =0,116 (за нашими даними R_p = -0,095 та R_S = -0,031 для середнього значення чотирьох корональних зрізів).

Враховуючи слабку залежність фрактальної розмірності білої речовини від віку, можна припустити, що до змін просторової конфігурації головного мозку в цілому призводить саме атрофія кори з її стоншенням: зменшення товщини кори в борознах і щілинах призводить до їх розширення та поглиблення, а стоншення кори на поверхні звивин призводить до згладжування та спрощення форми звивин.

До цих змін просторової конфігурації (насамперед до розширення борозен) виявилися чутливими дві фрактальні розмірності – FD(Sil)-bc (розмірність Мінковського тканини мозку в цілому) та FD(Cont)-sm (розмірність Гаусдорфа контуру піальної поверхні). Залежність розмірності Мінковського тканини мозку в цілому від вікового розширення і поглиблення борозен можна пояснити зменшенням ступеня заповнення простору, що при цьому спостерігається. При цьому зростає обсяг «вільного» простору, не заповненого тканиною мозку (Рис. 7.12).

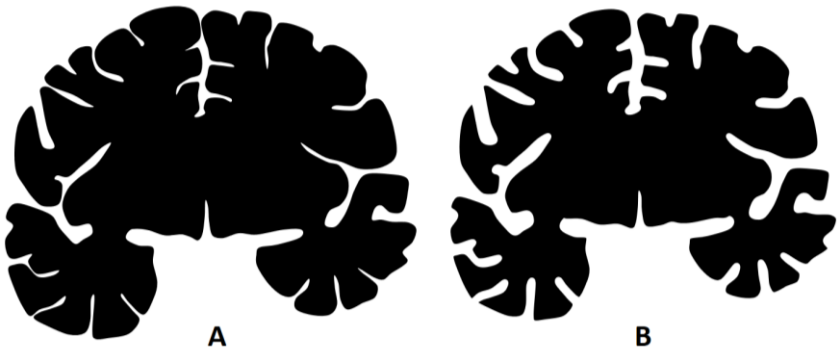


Рис. 7.12. Вплив атрофічних змін тканини головного мозку на ступінь заповнення нею простору: А – атрофічні зміни відсутні, В – моделювання атрофічних змін

Чутливою до розширення борозен також виявилась *розмірність Гаусдорфа контуру піальної поверхні* FD(Cont)-sm, визначена за допомогою нового способу фрактального аналізу – способу згладжування контуру. Цей спосіб фрактального аналізу поетапно згладжує випини контуру із заданим радіусом кривизни. Якщо борозни більш вузькі, вони згладжуватимуться на перших етапах фрактального аналізу, більш широкі борозни залишатимуться і на останніх етапах фрактального аналізу, подовжуючи контур. Чим більше борозен збережеться до 4-го етапу фрактального аналізу, тим довшим буде контур та тим нижчими будуть значення фрактальної розмірності. Значення фрактальної розмірності FD(Cont)-sm мали сильні або середньої сили значення коефіцієнту кореляції з віком (R_p = -0,709 та R_S = -0,656 для середнього значення чотирьох корональних зрізів), що були лише трохи слабшими, ніж відповідні коефіцієнти кореляції фрактальної розмірності кори в цілому. Ці дані були близькими до результатів, отриманими C.R. Madan і E.A. Kensinger [354]: використовуючи тривимірний варіант фрактального аналізу, дослідники встановили, що фрактальна розмірність тривимірної реконструкції поверхні кори значуще знижувалась з віком (R = -0,719).

Отже, чутливість запропонованого нами двовимірного варіанту фрактального аналізу до виявлення вікових атрофічних змін є співставною з чутливістю тривимірних варіантів фрактального аналізу. Проте новий спосіб не потребує складного тривимірного моделювання головного мозку та спеціального програмного забезпечення для проведення фрактального аналізу, а значення фрактальної розмірності можуть бути визначені лише за одним або декількома томографічними зрізами.

При порівнянні трьох фрактальних розмірностей, що виявились найчутливішими до вікових атрофічних змін, найсильнішу кореляцію з віком мали значення розмірності кори, дещо менші – розмірності контуру, визначені за допомогою способу згладжування контуру, і найслабші – розмірності тканини мозку в цілому. У переважній більшості досліджень, що стосуються фрактального аналізу структур головного мозку, визначається саме фрактальна розмірність кори

в цілому. Наприклад, саме цей параметр був використаний для характеризування патологічного старіння при хворобі Альцгеймера у двовимірному [355] та тривимірному [356] варіантах фрактального аналізу. Проте використання цього параметра у клінічній практиці може мати обмеження через потребу в сегментації зображень з отриманням бінарних масок кори та складнощі, що можуть виникати при цьому. По-перше, сегментація ускладняє процес оцінювання зображень, оскільки виникає додатковий етап дослідження, що потребує витрат часу. По-друге, сегментація може бути утрудненою або неможливою, якщо використовуються МР зображення, отримані за допомогою томографа з низьким значенням магнітної індукції, зображення низької якості та зображення, отримані за допомогою комп'ютерної томографії. Також для сегментації можуть використовуватись не всі режими МРТ: на деяких режимах кора та біла речовина контрастують більше, на деяких контраст є слабким. Крім цього, на результати сегментації може впливати суб'єктивний фактор, оскільки на МР зображеннях межа між корою та білою речовиною може бути нечіткою, підвищуючи можливість помилок.

У якості ефективної альтернативи фрактальній розмірності кори може бути використана фрактальна розмірність контуру FD(Cont)-sm, визначена за допомогою способу згладжування контуру. Ця розмірність тільки трохи поступається у чутливості до вікових змін (що може бути у межах статистичної похибки коефіцієнтів кореляції), проте спосіб згладжування контуру є значно простішим в опануванні та застосуванні. Цей спосіб фрактального аналізу не потребує проведення сегментації зображень: на томограмі достатньо окреслити контуром тканину мозку уздовж піальної поверхні. Тому для фрактального аналізу можуть використовуватись МР зображення і комп'ютерні томограми навіть відносно низької якості, а також анатомічні та гістологічні зрізи. Головною умовою є можливість однозначної ідентифікації піальної поверхні кори. Як правило, ця поверхня гарно візуалізується на МР зображеннях та є чіткішою у порівнянні з межею між корою та білою речовиною. Крім цього, спосіб згладжування контуру не потребує спеціального програмного забезпечення, а тому для його використання

можуть застосовуватись «звичайні» графічні редактори, що мають функцію згладжування меж виділеної ділянки. У даній роботі для фрактального аналізу використовувався графічний редактор Adobe Photoshop CS5. Для спрощення та автоматизації процесу аналізу зображень у цій програмі існує можливість записати послідовність дій (поетапне згладжування та вимірювання довжини контуру), тому з використанням автоматизованого алгоритму дослідникy залишається лише окреслити контур поверхні півкуль у графічному редакторі та перенести отримані значення довжини контуру у програму Microsoft Excel (або її аналог) для автоматичного розрахунку значень фрактальної розмірності за допомогою попередньо створених формул.

Морфологічні зміни конфігурації півкуль великого мозку, що спостерігаються *при нормальному старінні*, не є специфічними і свідчать про наявність атрофії. Дуже подібні атрофічні зміни можуть спостерігатись і *при патологічному старінні* (наприклад, хворобі Альцгеймера, судинній патології головного мозку), що потребує диференціювання цих станів від нормального старіння. Можна припустити, що фрактальні розмірності, які виявились чутливими до атрофічних змін при нормальному старінні, будуть чутливими і до атрофічних змін, що спостерігаються при патологічному старінні. Для цього проведемо аналіз МР зображень головного мозку здорового добровольця та пацієнтки із хворобою Альцгеймера, отриманих із бази «Alzheimer`s Disease Neuroimaging Initiative» (ADNI) [412] (Рис. 7.13). Для можливості співставлення результатів були підібрані МР зображення осіб, що співпадали за віком (62 роки) та статтю (жінки).

При візуальній оцінці на МР зображенні головного мозку особи з хворобою Альцгеймера можна побачити деяке розширення борозен (Рис. 7.13, В). Проте ці зміни можуть бути наслідком і нормального старіння та вкладатися у рамки «вікової норми». У особи без когнітивних порушень борозни виглядають вужчими. Але візуально визначити і оцінити ступінь атрофії і відмінностей між конфігурацією мозку на цих двох зображеннях важко.

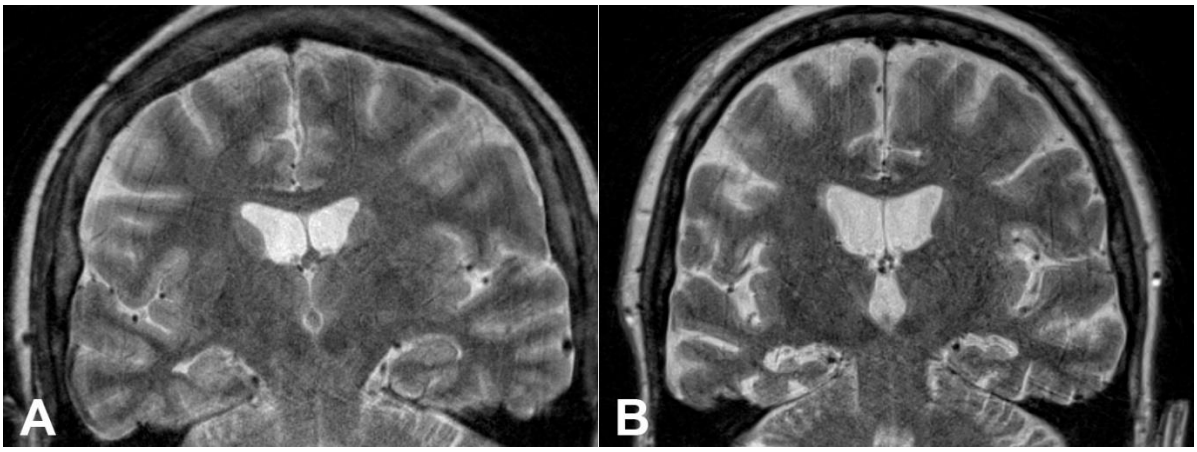


Рис. 7.13. PD-зважені МР зображення головного мозку (2-й корональний зріз), одержані з бази Alzheimer`s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) [412]: А – здоровий доброволець (жінка, 62 роки), ідентифікатор бази ADNI 116_S_6129, В – пацієнтка з хворобою Альцгеймера (жінка, 62 роки), ідентифікатор бази ADNI 022_S_6013

Для кількісного характеризування атрофічних змін проведемо фрактальний аналіз за допомогою способу згладжування контуру (Рис. 7.14).

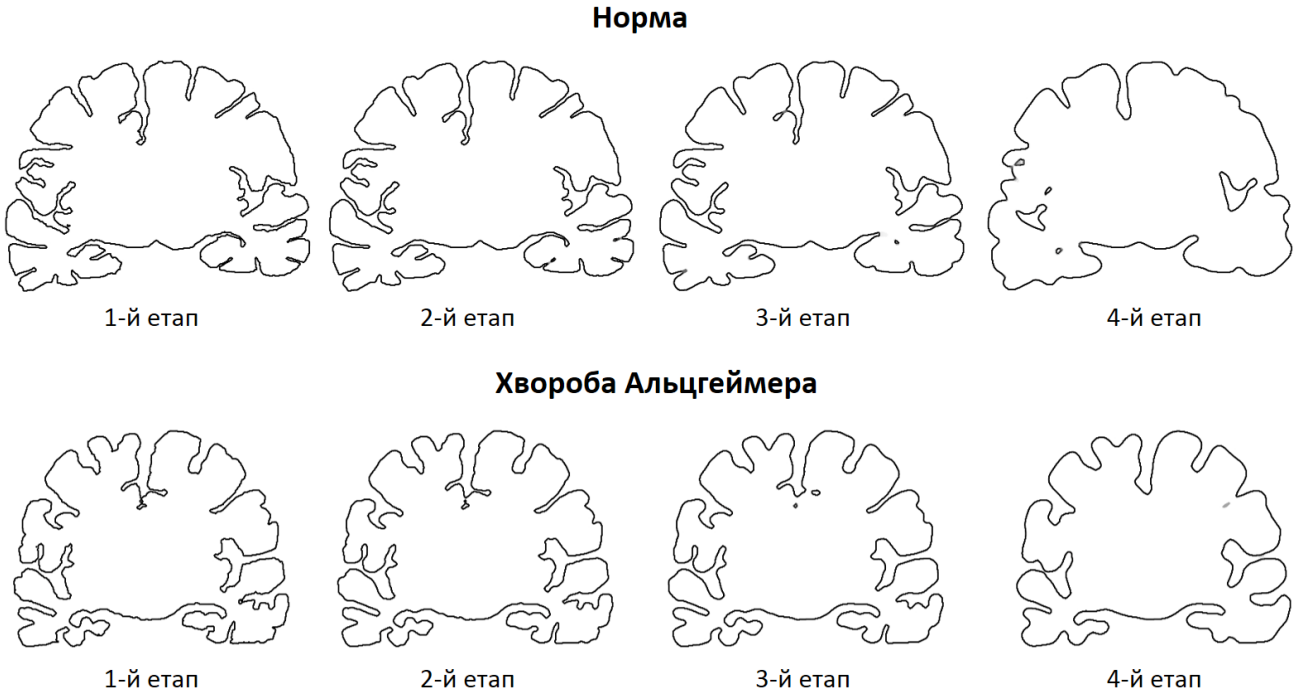


Рис. 7.14. Фрактальний аналіз контуру піальної поверхні головного мозку за допомогою способу згладжування контуру у осіб без когнітивних порушень та з хворобою Альцгеймера

Якщо подивитися на конфігурацію контуру півкуль великого мозку особи без когнітивних порушень (Рис. 7.14), можна помітити, що на 4-му етапі частково зберігаються контури деяких борозен, що свідчить про наявність певних атрофічних змін. Значення фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4 у цієї особи складає 1,358. Для того, щоб перевірити, чи відповідають ці зміни динаміці нормального старіння, скористаємося довірчим інтервалом значень відповідної фрактальної розмірності та відповідного зрізу (С2), розрахованим за результатами дослідження, проведеного на основній вибірці (Додаток А, Рис. А17). Точка, визначена за координатами (x – вік, y – фрактальна розмірність), вкладається у межі довірчого інтервалу значень цієї фрактальної розмірності та знаходиться поруч із прямою рівняння лінійної регресії, що відповідає середнім значенням фрактальної розмірності для цього віку (Рис. 7.15). Отже, ступінь атрофічних змін головного мозку цієї особи відповідає «віковій нормі», що може бути визначена за довірчим інтервалом значень FD(Cont)-sm1-4.

У особи з хворобою Альцгеймера до 4-го етапу фрактального аналізу також частково збереглись контури основних найширших борозен, проте їх більше, а контур після згладжування у цієї особи є довшим (Рис.7.14), що може свідчити про наявність більш виражених атрофічних змін. Отримане значення фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4 склало 1,137, що значно менше, ніж у клінічно здорової особи того ж віку і статі. Щоб перевірити відповідність ступеня атрофічних змін «віковій нормі», знайдемо на графіку розташування точки, що відповідає віку і значенню фрактальної розмірності. Як видно із даних на Рис. 7.15, ця точка лежить далеко поза межами довірчого інтервалу, що свідчить про наявність атрофічних змін, які перевищують «вікову норму».

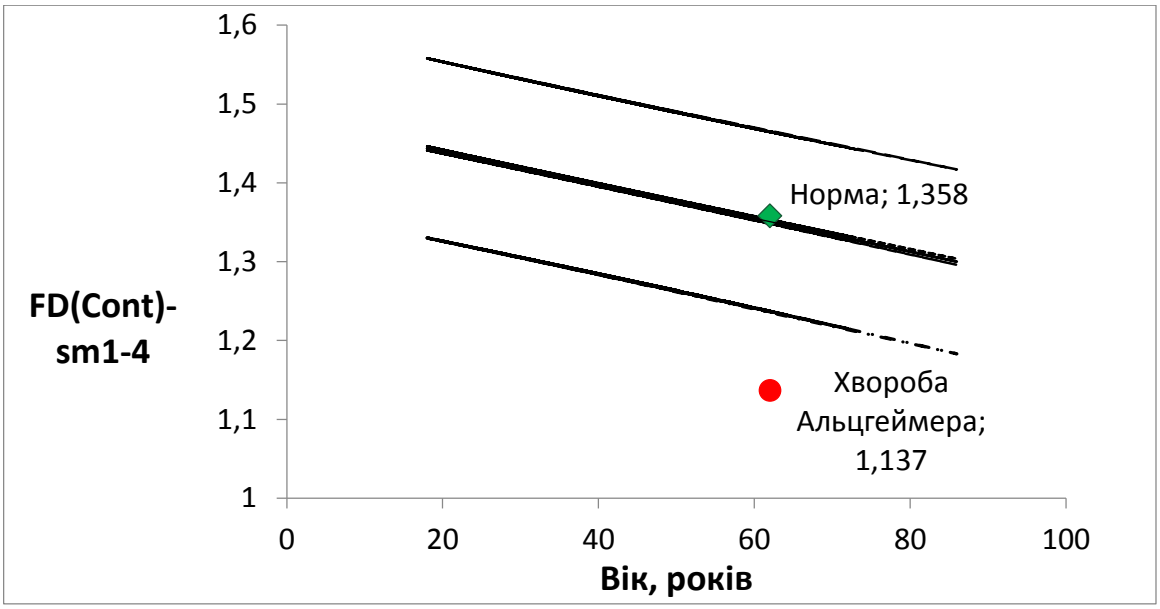


Рис. 7.15. Довірчий інтервал значень фрактальної розмірності FD(Cont)-sm для 2-го коронального зрізу (незалежна змінна – вік, α = 0,05) та значення цієї фрактальної розмірності особи без когнітивних порушень та особи з хворобою Альцгеймера

Хоча на макроанатомічному рівні організації головного мозку атрофічні зміни півкуль великого мозку неспецифічні, ці зміни можуть мати різний ступінь вираженості та мати різні терміни появи і різну швидкість прогресування. У даному дослідженні була визначена *динаміка розвитку атрофічних змін головного мозку при нормальному старінні* та розраховані довірчі інтервали значень, які можуть використовуватись у якості нормативних показників. Наявність атрофічних змін не обов'язково є проявом нейродегенеративного захворювання, ці зміни можуть бути проявом нормального старіння, якщо значення фрактальної розмірності вкладаються у визначений довірчий інтервал. Якщо ступінь атрофічних змін перевищує той, що спостерігається у певному віці, це може свідчити про те, що швидкість старіння головного мозку у цього пацієнта перевищує звичайну, а до атрофічних змін унаслідок нормального старіння «додались» патологічні атрофічні зміни унаслідок нейродегенерації. Ці зміни можуть бути як наслідком хвороби Альцгеймера, так і інших станів, при яких спостерігається патологічне старіння головного мозку. Отже, фрактальний аналіз, зокрема за допомогою способу

згладжування контуру, може бути особливо корисним для диференціювання нормального і патологічного старіння та для кількісного визначення ступеня атрофічних змін. Також цей метод дослідження може використовуватись для оцінки прогресування атрофічних змін при нейродегенеративних захворюваннях та оцінки ефективності терапії (чи зменшується швидкість прогресування атрофічних змін). Крім цього, цей спосіб може бути корисним для виявлення «груп ризику» серед пацієнтів без когнітивних порушень та з легкими когнітивними порушеннями, оскільки морфологічні зміни можуть передувати клінічній маніфестації або симптоми можуть бути маскованими. Якщо значення фрактальної розмірності лежать на нижній межі довірчого інтервалу значень або поза його межами, це може свідчити про пришвидшене старіння головного мозку, а такий пацієнт навіть без когнітивних порушень може бути віднесеним до групи ризику. Вище перераховані аспекти можуть стати корисними для *ранньої і точної діагностики і виявлення нейродегенерації на ранніх етапах захворювання*.

Також важливим є *диференціювання вроджених та набутих змін* конфігурації півкуль великого мозку. Для цього доцільно визначити декілька фрактальних розмірностей, що належать до різних груп: одну чи декілька фрактальних розмірностей, що характеризують структурну складність (зміни цих розмірностей закономірно очікувати при порушеннях розвитку) та одну або декілька фрактальних розмірностей, що характеризують набуті атрофічні зміни. Співставивши отримані значення фрактальних розмірностей з довірчими інтервалами значень, можна визначити, який саме фактор призвів до зміни конфігурації півкуль великого мозку.

Мінливість фрактальних розмірностей мозочка також залежить від двох ключових векторів – вроджених особливостей структурної складності та набутих атрофічних змін. Враховуючи ці вектори, визначені за коефіцієнтами кореляції з кількістю кінцевих точок цифрових скелетів або гілок білої речовини 4-ї ітерації (*фактор 1* – структурна складність) та віком (*фактор 2*), порівняємо між собою значення фрактальних розмірностей мозочка, визначених у цій роботі, за аналогією

з фрактальними розмірностями півкуль великого мозку (Табл. 7.2). До переліку фрактальних розмірностей мозочка[1] увійшла фрактальна розмірність Гаусдорфа білої речовини FDwm-sc, визначена на трупному матеріалі (див. Розділ 4), та вісім фрактальних розмірностей, визначених на МР зображеннях: FDskel-bc (розмірність Мінковського цифрових скелетів, див. Розділ 4), FDcont-bc (розмірність Мінковського контуру, див. Розділ 5), FDcont-sm1-5[2], (розмірність Гаусдорфа контуру, див. Розділ 5), FD100-bc (апроксимована розмірність Мінковського тканини мозочка в цілому, див. Розділ 6), FD80-bc, FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc (апроксимовані розмірності Мінковського компонентів тканини мозочка: білої речовини, кори та її зернистого і молекулярного шарів відповідно, див. Розділ 6).

Таблиця 7.2.

Кореляційні зв'язки фрактальних розмірностей мозочка з основними факторами, що характеризують вектори їх мінливості

Фрактальна розмірність	**Фактор 1** – кореляція зі структурною складністю	**Фактор 2** – кореляція з віком
FDwm-sc	0,772*	-0,182
FDskel-bc	0,494*	-0,251*
FDcont-bc	0,402*	-0,419*
FDcont-sm1-5	0,458*	-0,001
FD100-bc	0,266*	-0,098
FD80-bc	-0,045	0,391*
FD80-100-bc	0,455*	-0,448*
FD80-90-bc	0,384*	-0,424*
FD90-100-bc	0,435*	-0,531*

* – $p < 0,05$.

[1] До цього переліку не увійшла фрактальна розмірність Мінковського «дерева життя» мозочка FDwm-bc, визначена на трупному матеріала, оскільки у даній роботі цей параметр був визначений на вибірці об’ємом n=30, до якої увійшли суб’єкти молодшого віку, а тому кореляційний зв’язок цієї розмірності з віком не визначався.

[2] У даній роботі було визначено декілька значень розмірності Гаусдорфа контуру (див. пункт 5.3.2); враховуючи близькість цих показників, у якості основного параметра залишимо один із варіантів цих розмірностей, а саме FDcont-sm1-5.

Далі побудуємо графік розподілу фрактальних розмірностей мозочка, розташувавши кореляції з першим і другим факторами за осями абсцис і ординат (Рис. 7.16). Як видно із розподілу точок на отриманому графіку, фрактальні розмірності мозочка, як і розмірності півкуль великого мозку, мали різну чутливість до вроджених або набутих морфологічних особливостей мозочка.

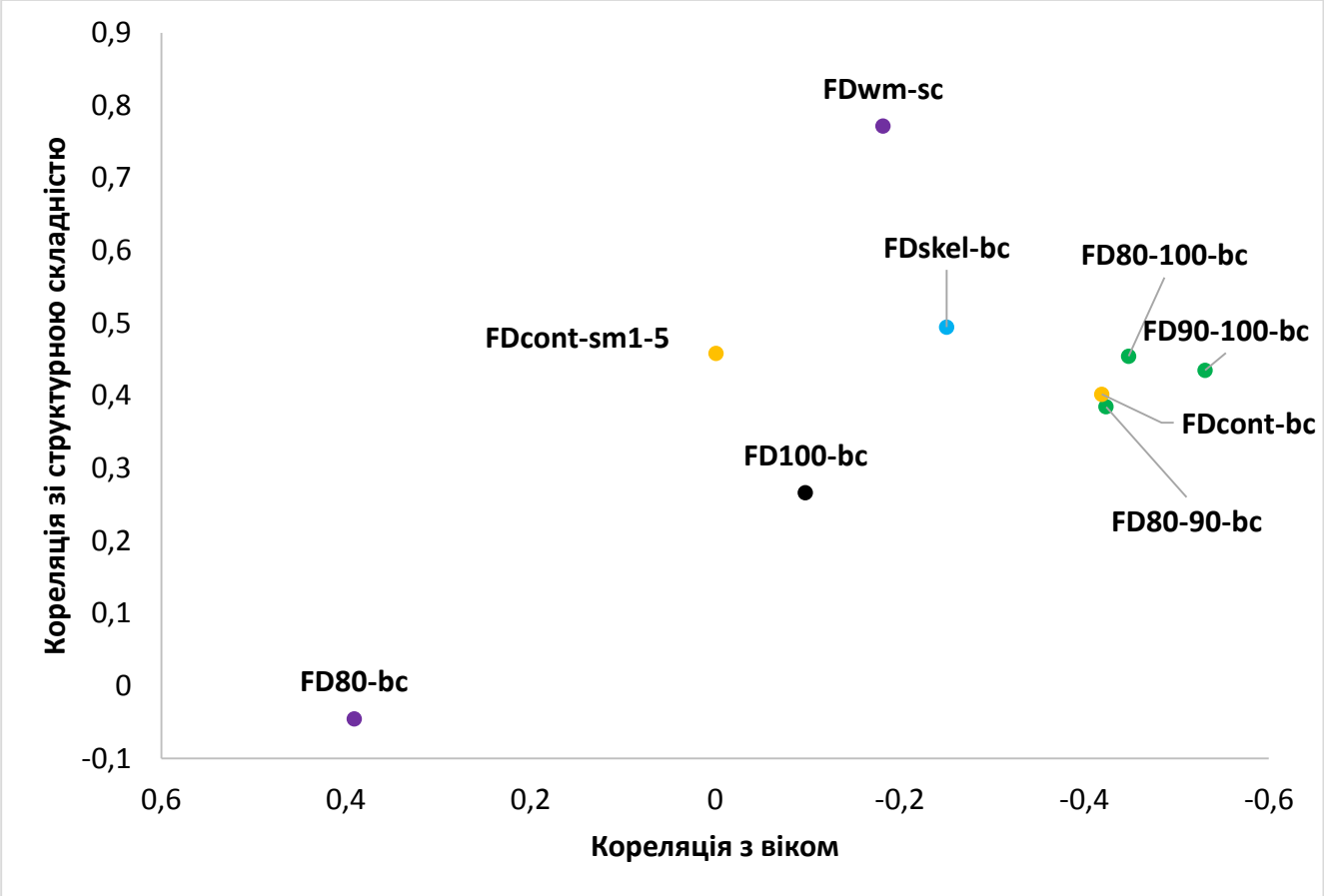


Рис. 7.16. Факторний аналіз фрактальних розмірностей мозочка: кореляційні зв'язки зі структурною складністю та віковими змінами

Далі для визначення спорідненості цих фрактальних розмірностей побудуємо дендрограму (Рис. 7.17). Як видно із отриманого графіка, вирізняється декілька груп фрактальних розмірностей. До *першої* групи можна віднести фрактальні розмірності FD100-bc та FDcont-sm1-5. До *другої*, найбільшої, групи увійшли розмірності Мінковського кори та її шарів (FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc), контурів (FDcont-bc) та цифрових скелетів (FDskel-bc). До *третьої* групи

можна віднести дві фрактальні розмірності білої речовини мозочка – FDwm-sc та FD80-bc. Ці розмірності виявилися найбільш неспорідненими як з рештою параметрів, так і одна з одною. Але враховуючи те, що ці розмірності характеризують одну й ту ж структуру, тільки у різних представленнях та за допомогою різних методів, ці розмірності доцільно об'єднати в одну групу. Далі детальніше охарактеризуємо кожну із виділених груп.

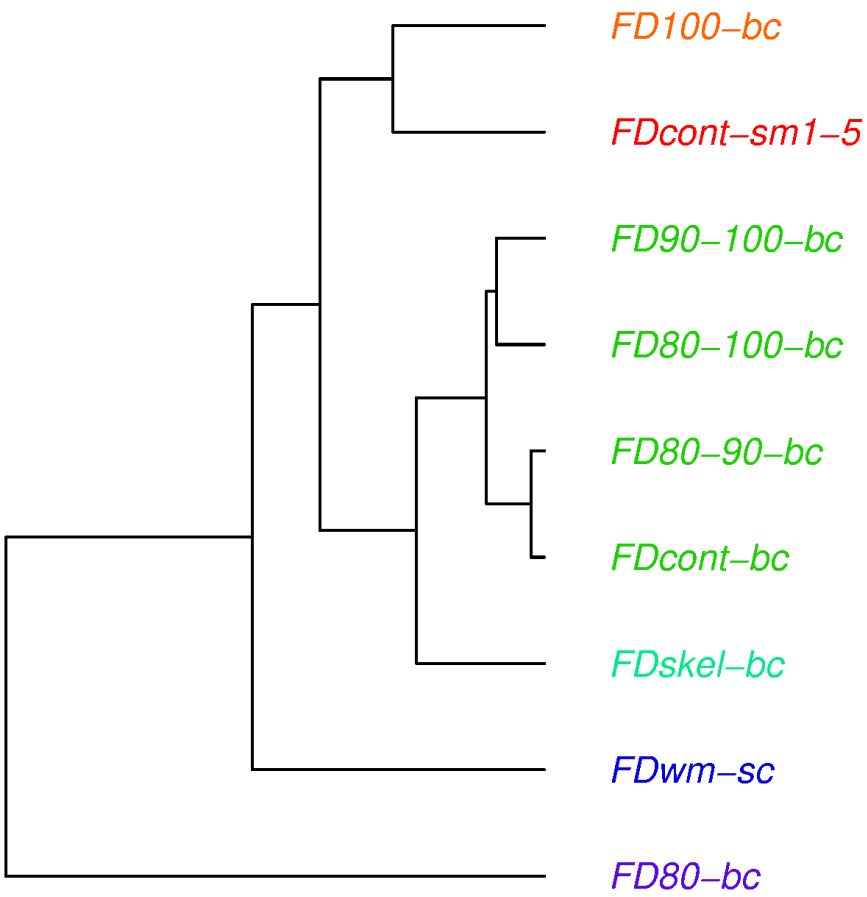


Рис. 7.17. Дендрограма, що характеризує ступінь спорідненості фрактальних розмірностей мозочка за їх кореляційними зв'язками зі структурною складністю та віком

Фрактальні розмірності мозочка FD100-bc (розмірність Мінковського тканини мозочка в цілому) та FDcont-sm1-5 (розмірність Гаусдорфа контуру), віднесені до *першої групи*, виявились спорідненими, як і відповідні фрактальні розмірності півкуль великого мозку FD(Sil)-bc та FD(Cont)-sm1-4. Ці фрактальні

розмірності були найбільш чутливими до конфігурації і ширини щілин і борозен. Не зважаючи на подібність фрактальних розмірностей мозочка FD100-bc та FDcont-sm1-5 до відповідних показників півкуль великого мозку, зазначені фрактальні розмірності мозочка не зменшувались при старінні. Тому можна прийти до висновку, що *при нормальному старінні мозочка не відбувається значущого розширення щілин і борозен*. Про це також свідчить відсутність вікового зниження співвідношення двох площ A2/A1 (чим ширшими є щілини і борозни та чим більшою є площа, що відповідає їх вмісту, тим меншим є це співвідношення).

Фрактальні розмірності, віднесені до *другої групи* (розмірності Мінковського кори мозочка та її шарів, контуру і цифрових скелетів мозочка), об'єднує їх чутливість до *конфігурації поверхні мозочка*. Параметри цієї групи передусім є чутливими до складності конфігурації мозочка – при зростанні структурної складності (що супроводжується збільшенням кількості листків та ускладненням їх конфігурації) зростає складність конфігурації контуру поверхні кори, кори мозочка в цілому та її шарів (тому ці фрактальні розмірності можна назвати «поверхневими»). Цей фактор також призводить до зростання складності конфігурації цифрового скелету. Тому при дисплазіях мозочка, що супроводжуються порушеннями фоліації та фісурації, закономірно очікувати зменшення фрактальних розмірностей цієї групи.

Проте більшість фрактальних розмірностей другої групи (особливо «поверхневі») також значуще корелювали з віком (Табл. 7.2). Перш за все, ця кореляція свідчить про те, що атрофічні зміни призводять до *спрощення конфігурації мозочка за рахунок згладжування поверхні* його листків і часточок. Цей фактор призводить до вікового зниження «поверхневих» фрактальних розмірностей. Проте фрактальні розмірності кори та двох її шарів корелювали з віком сильніше, ніж фрактальна розмірність контуру. Враховуючи те, що фрактальні розмірності кори залежать не тільки від конфігурації поверхні, але й від товщини кори, можна прийти до висновку, що більша чутливість розмірностей кори до атрофічних змін пов'язана зі *стоншенням кори мозочка*. При цьому найсильнішу кореляцію з віком продемонструвала апроксимована фрактальна

розмірність молекулярного шару FD90-100-bc. Оскільки старіння супроводжується зменшенням кількості клітин Пуркіньє [183], дендритні дерева яких формують молекулярний шар кори мозочка, більш значні вікові зміни у цьому шарі кори можна пов’язати саме із втратою клітин Пуркіньє, що призводить до стоншення молекулярного шару.

Отже, фрактальні розмірності другої групи, які залежать від особливостей конфігурації поверхні, виявились чутливими до обох основних векторів мінливості – вроджених характеристик (структурної складності) та вікових атрофічних змін. Враховуючи, що інколи вроджені вади розвитку мозочка нагадують його набуту атрофію [110], постає закономірне питання: чи може фрактальний аналіз допомогти у диференціюванні цих двох станів? У даному випадку у пригоді може стати фрактальна розмірність цифрових скелетів FDskel-bc, що значуще корелює зі структурною складністю та має слабку залежність від віку. Але більш інформативним показником може бути розмірність Гаусдорфа контуру FDcont-sm1-5: ця розмірність значуще пов’язана зі структурною складністю і не має значущих зв’язків з віком. Крім цього, ця фрактальна розмірність не відрізняється при проведенні досліджень з використанням різних типів зображень (МР зображення або панорамні гістологічні зрізи), що підтверджує анатомічну коректність визначення цієї розмірності на МР зображеннях зі зниженою деталізацією (у порівнянні з анатомічними або гістологічними препаратами). Отже, *при вроджених вадах* можна очікувати зменшення усіх фрактальних розмірностей другої групи (FD80-100-bc, FD80-90-bc, FD90-100-bc, FDcont-bc та FDskel-bc) та FDcont-sm1-5. При *набутій атрофії* будуть зменшуватись «поверхневі» фрактальні розмірності (FD80-100-bc, FD80-90-bc, FD90-100-bc та FDcont-bc), тоді як фрактальні розмірності FDskel-bc та FDcont-sm1-5 мають залишитися незмінними, оскільки не мають вираженої чутливості до набутих змін. Таким чином, при проведенні морфометричного оцінювання МР зображень мозочка важливо оцінювати не один параметр, а декілька фрактальних розмірностей з різних груп.

Третя група фрактальних розмірностей включає розмірності білої речовини мозочка, визначені на трупному матеріалі та МР зображеннях. Першою фрактальною розмірністю, включеною до цієї групи, є розмірність Гаусдорфа «дерева життя» мозочка FDwm-sc, визначена на трупному матеріалі. Ця фрактальна розмірність значуще корелювала зі структурною складністю мозочка, проте практично не змінювалась з віком. Також були визначені значення розмірності Мінковського «дерева життя» мозочка FDwm-bc, що також значуще корелювала зі структурною складністю. Проте у даній роботі взаємозв'язки цієї розмірності з віком не визначались. У дослідженні Степаненка О.Ю. було встановлено, що значення фрактального індексу (розмірності Мінковського) білої речовини філогенетично різних ділянок мозочка статистично значуще зменшувались з віком: верхній палеоцеребеллюм – R=-0,44, неоцеребеллюм і нижній палеоцеребеллюм – R=-0,62, $p < 0,05$ [325]. Оскільки ступінь галуження білої речовини протягом життя залишається незмінним, можна припустити, що на розмірність Мінковського (і її зниження з віком) найбільше вплинула товщина гілок білої речовини і вікове зменшення товщини цих гілок.

Враховуючи дані, що свідчать про одночасне стоншення кори і гілок білої речовини при старінні мозочка, можна прийти до висновку, що атрофія компонентів тканини мозочка при нормальному старінні є відносно рівномірною: стоншення кори поєднується з атрофією білої речовини, звивини зменшуються у розмірах, проте за рахунок атрофії «каркасу» (білої речовини) відстань між звивинами зменшується, унаслідок чого щілини та борозни значуще не розширюються[1] (Рис. 7.18). Натомість мозочок зменшується в абсолютних розмірах, пропорційно «ущільнюючись» і не змінюючи ступеня заповнення простору (без зростання відсотка «вільного» простору всередині щілин і борозен).

[1] Важливо зазначити, що хоча при нормальному старінні мозочка, дослідженому у даній роботі, не спостерігалось значущого розширення щілин і борозен, при патологічній атрофії мозочка морфологічні зміни можуть мати більший ступінь прояву та супроводжуватись розширенням щілин і борозен. Даний аспект потребує подальшого уточнення при проведенні досліджень змін мозочка при окремих нозологіях.

Розмірність Мінковського білої речовини *півкуль великого мозку* при старінні значуще не знижувалась, при цьому спостерігалось значуще стоншення кори та зменшення її фрактальної розмірності. Враховуючи те, що конфігурація білої речовини (як «каркасної структури») півкуль великого мозку залишається сталою і відстань між звивинами не зменшується, переважання стоншення кори у старінні півкуль великого мозку призводить до значущого розширення борозен (Рис. 7.18).

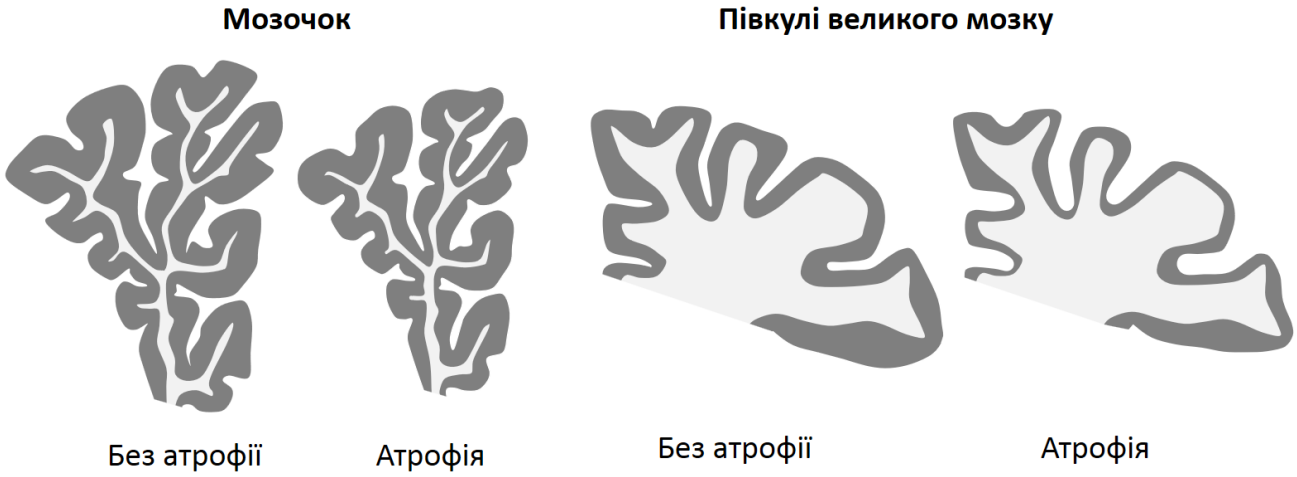


Рис. 7.18. Моделювання атрофічних змін мозочка (на прикладі фрагменту часточки VIII черв'яка на серединному сагітальному перерізі) та півкуль великого мозку (тім'яна частка ліворуч, фронтальна площина), пояснення в тексті

Відсутність вікового зниження *розмірності Гаусдорфа* FDwm-sc можна пояснити тим, що мінливість цієї розмірності обумовлена лише ступенем галуження білої речовини, без урахування вікових змін і товщини гілок. Тому цей вид фрактальної розмірності може бути особливо інформативним для діагностики мальформацій мозочка та диференціювання мальформацій з атрофічними змінами мозочка. При атрофії унаслідок нормального або патологічного старіння можна очікувати зниження розмірності Мінковського (як це було виявлено при нормальному старінні в [325]), тоді як розмірність Гаусдорфа буде незмінною. При порушеннях формування мозочка закономірно очікувати зменшення саме розмірності Гаусдорфа, проте можуть знижуватись і значення розмірності Мінковського через її чутливість до ступеня галуження білої речовини.

Отже, аналізуючи фрактальні розмірності мозочка, виявляється спільна закономірність для розмірностей «дерева життя» і «поверхневих» розмірностей: *розмірності Мінковського* компонентів тканини мозочка є чутливими як до структурної складності, так і до набутих атрофічних змін, тоді як *розмірності Гаусдорфа* «дерева життя» і поверхні мозочка характеризують саме структурну складність, залишаючись незмінними протягом життя.

На МР зображеннях була визначена апроксимована фрактальна розмірність білої речовини мозочка – FD80-bc, яка не зменшувалась, а зростала з віком, на відміну від розмірності Мінковського білої речовини, визначеної на анатомічних препаратах [325]. Цю відмінність можна пояснити особливостями сегментації МР зображень та деталізації структур мозочка на зображеннях різних типів. Якщо поглянути на МР зображення мозочка (Рис. 7.19), помітно, що через малі розміри структур мозочка (його листків, гілок білої речовини) деталізація цих структур є відносно низькою. Зараз в Україні у клінічній практиці найчастіше використовуються МР томографи зі значенням магнітної індукції 1,5 Тл. У даній роботі були досліджені МР зображення, отримані за допомогою саме такого томографа. Значно рідше використовуються МР томографи зі значенням магнітної індукції 3 Тл. Також існують МР томографи зі значенням магнітної індукції 7 Тл (наскільки відомо з доступних джерел, нині в Україні такі томографи ще не використовуються; у інших країнах такі томографи також широко ще не використовуються). На Рис. 7.19 для порівняння з МР зображенням, що увійшло до основної досліджуваної вибірки, наведені парні МР зображення (однієї і тієї ж особи-добровольця), отримані з відкритої дослідної бази [407]. Не зважаючи на те, що томографи з більшими значеннями магнітної індукції дозволяють покращити візуалізацію півкуль великого мозку, зокрема візуалізацію кори і білої речовини, деталізація структури мозочка мало відрізняється на трьох зразках, наведених на Рис. 7.19, і все ще залишається недостатньою для її поглибленого вивчення на мікроанатомічному рівні. На МР зображеннях гілочки білої речовини усередині листків мозочка (які, ймовірно, зазнають найбільш виражених вікових змін) майже не візуалізуються через обмежені можливості МР сканерів, тому є змога дослідити

лише конфігурацію основних гілок білої речовини. Враховуючи це, ми розглядаємо FD80-bc та розмірності інших компонентів тканини мозочка, визначені на МР зображеннях, не як істинні, а як апроксимовані фрактальні розмірності.

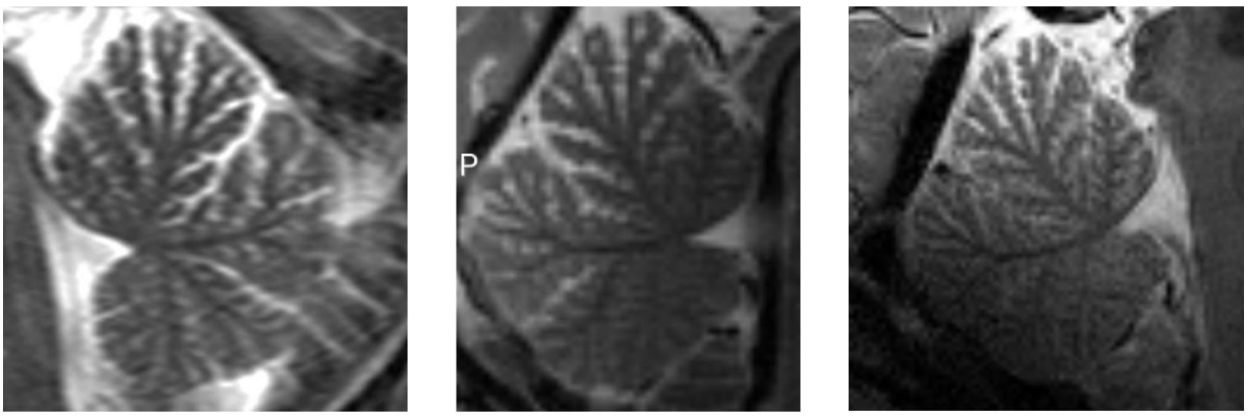


Рис. 7.19. Т2-зважені МР зображення мозочка (серединний сагітальний зріз черв'яка), отримані за допомогою МР томографів з різними значеннями магнітної індукції: 1,5 Тл (основна вибірка), 3 Тл та 7 Тл (зображення отримані з відкритої бази [407]

Враховуючи те, що сегментація із пороговим значенням яскравості 80 виявляє основні (найбільші) гілки білої речовини, які гарно візуалізуються на МР зображеннях, закономірно було б очікувати або відсутності вікових змін, або слабкої негативної кореляції з віком. Чому ж значення FD80-bc значуще зростали з віком? Можна припустити, що це відбувається унаслідок зниження гідратації та ущільнення тканини мозочка, при цьому може відбуватися ущільнення тканини центральних ділянок гілок. Через це ущільнені та менш гідратовані ділянки кори, що прилягають до білої речовини, при сегментації із пороговим значенням яскравості 80 включаються у силуети білої речовини, що і обумовлює зростання FD80-bc. Цей фактор також може призводити до вікового зменшення фрактальних розмірностей кори та її шарів.

Отже, апроксимовані фрактальні розмірності компонентів тканини мозочка, визначені на МР зображеннях, зокрема FD80-bc, крім суто морфологічних

характеристик, залежать також від особливостей *текстури тканини головного мозку на МР зображеннях*, що залежить від багатьох факторів, у тому числі й рівня гідратації тканини. Тому ці фрактальні розмірності можна вважати не тільки (і не стільки) морфометричними, але й *текстурними* параметрами МР зображень. Таким чином, можна *визначити третій, додатковий вектор*, що впливає на мінливість прижиттєво визначених значень фрактальних розмірностей компонентів тканини мозочка – це *особливості текстури тканини мозочка на МР зображеннях*. Вплив текстури та рівня деталізації МР зображень на отримані значення фрактальних розмірностей обумовлює актуальність розробки нових методів сегментації рутинних діагностичних МР зображень мозочка для більш ефективного вивчення його морфології та використання з діагностичною метою.

Розглядаючи зображення, що ілюструють результати сегментації тканини мозочка на кору й білу речовину у попередніх дослідженнях інших авторів (Рис. 7.20), що також проводили фрактальний аналіз мозочка, проте не при старінні, а при різних захворюваннях [402-403], можна помітити, що результати сегментації різняться і залежать від підходу дослідників. У прикладах, наведених на Рис. 7.20, сегментація тканини мозочка на сіру і білу речовину не була відповідною анатомії мозочка: у бінарну маску кори включалась не тільки кора, але й часточки в цілому, разом із гілками білої речовини, щілинами та борознами, тоді як маска білої речовини включала тільки мозкове тіло (Рис. 7.20, A, B) або мозкове тіло і початкові ділянки великих гілок (Рис. 7.20, C).

Можна сказати, що сегментація та фрактальний аналіз компонентів тканини мозочка із використанням МР зображень є найбільш складним етапом у проведенні подібних досліджень. Для забезпечення кращої відповідності результатів сегментації анатомії мозочка в цій роботі був розроблений алгоритм сегментації на основі порогових значень пікселів МР зображення (Рис. 7.21).

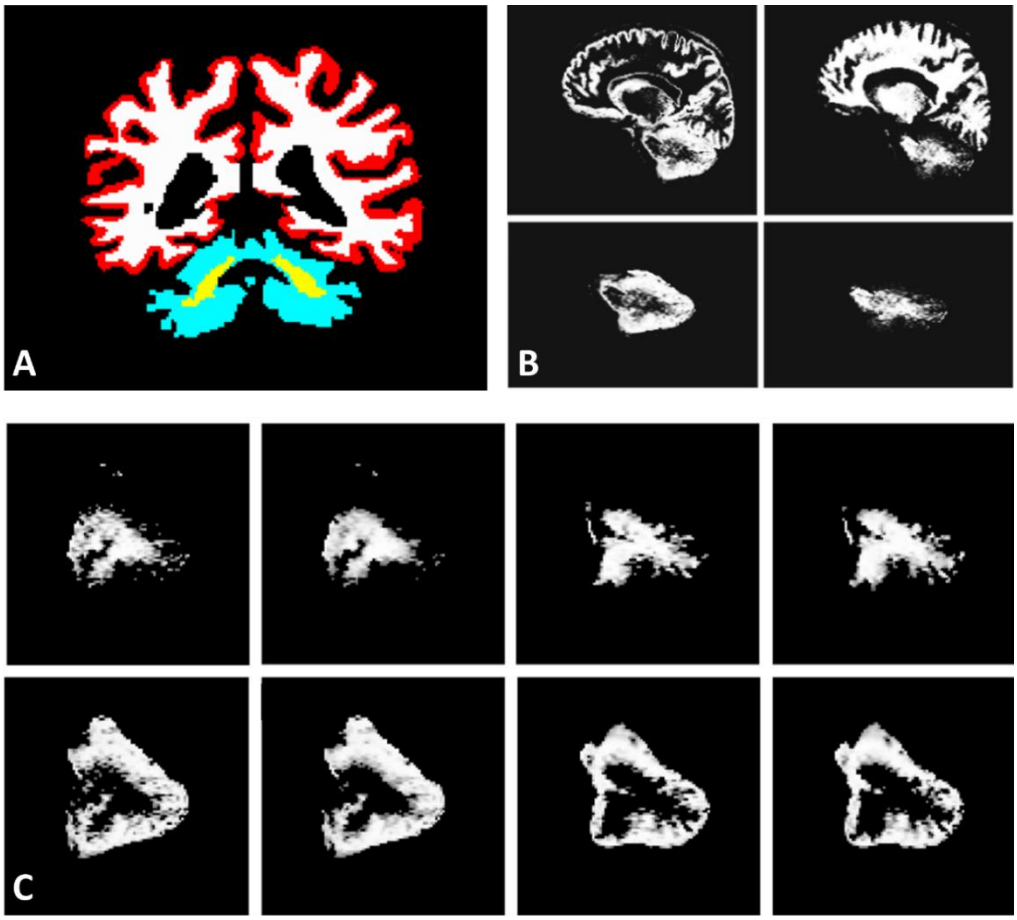


Рис. 7.20. Алгоритми сегментації МР зображень мозочка на кору і білу речовину, використані у дослідженнях інших авторів: A – запозичено із [404], B – запозичено із [402], C – запозичено із [403]

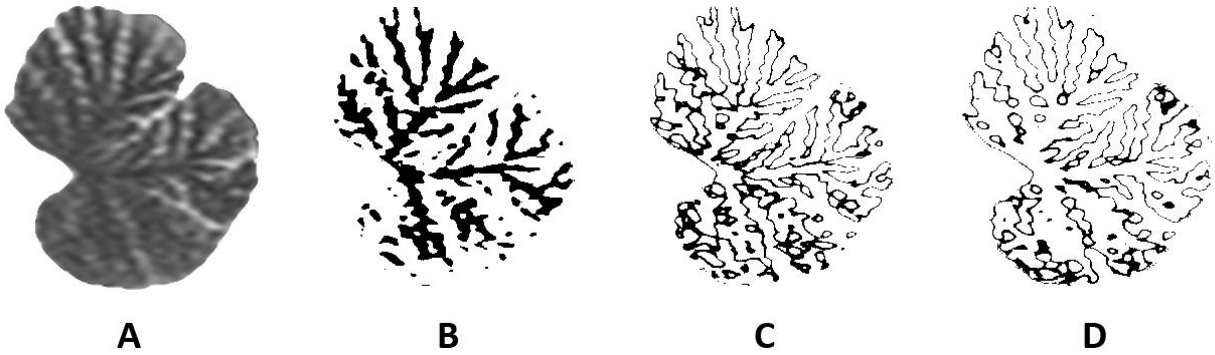


Рис. 7.21. Результат сегментації МР зображення за допомогою розробленого алгоритму із отриманням бінарних масок компонентів тканини мозочка: A – вихідне T2-зважене зображення, B – бінарна маска білої речовини, C – бінарна маска зернистого шару кори, D – бінарна маска молекулярного шару кори

Крім характеризування порушення розвитку мозочка і набутих атрофічних змін, чутливість фрактальних розмірностей компонентів тканини мозочка до текстурних характеристик МР зображень дозволяє окреслити *третю сферу перспективного застосування фрактального аналізу в клінічній практиці – це виявлення та характеризування осередків ураження тканини мозочка*, наприклад, при ішемічних інфарктах.

Так, алгоритм розрахунку діапазональних значень FDpd, що ліг в основу способу сегментації МР зображень, крім виявлення компонентів тканини мозочка (див. підрозділ 6.2), також може бути використаним з діагностичною метою. При дослідженні МР зображень умовно здорових осіб завжди визначались три основні кластери (піки) приросту діапазональних значень FDpd, що відповідають трьом основним компонентам тканини мозочка в цілому – білій речовині, зернистому та молекулярному шарам кори (Рис. 7.22).

Проте під час аналізу фрагментів МР зображень із осередками *ішемічного інфаркту мозочка* такі піки не були виявлені. Як видно із даних на Рис. 7.22, характер розподілу приросту FDpd має інший характер. Перший кластер, що відповідає білій речовині мозочка, збережений. Однак замість другого та третього кластерів, що відповідають шарам кори, є один дещо редукований кластер. Крім цього, з’являється один додатковий кластер пікселів зі зниженою щільністю та позитивним приростом FDpd, що, ймовірно, відповідає зоні інфаркту мозочка.

У *пограничних ділянках поруч із осередком ураження* (що відповідають *зоні пенумбри* – ішемічної напівтіні) також зберігається кластер, що відповідає білій речовині. Так само, як і у зоні інфаркту, формується спільний кластер двох шарів кори, межа між якими стерта. Ця особливість дозволяє відрізнити зону пенумбри від інтактної тканини. Але, на відміну від зони вогнища інфаркту, у зоні пенумбри відсутній кластер, що відповідає власне вогнищу некротизованої тканини, який у зоні вогнища знаходиться вище осі абсцис.

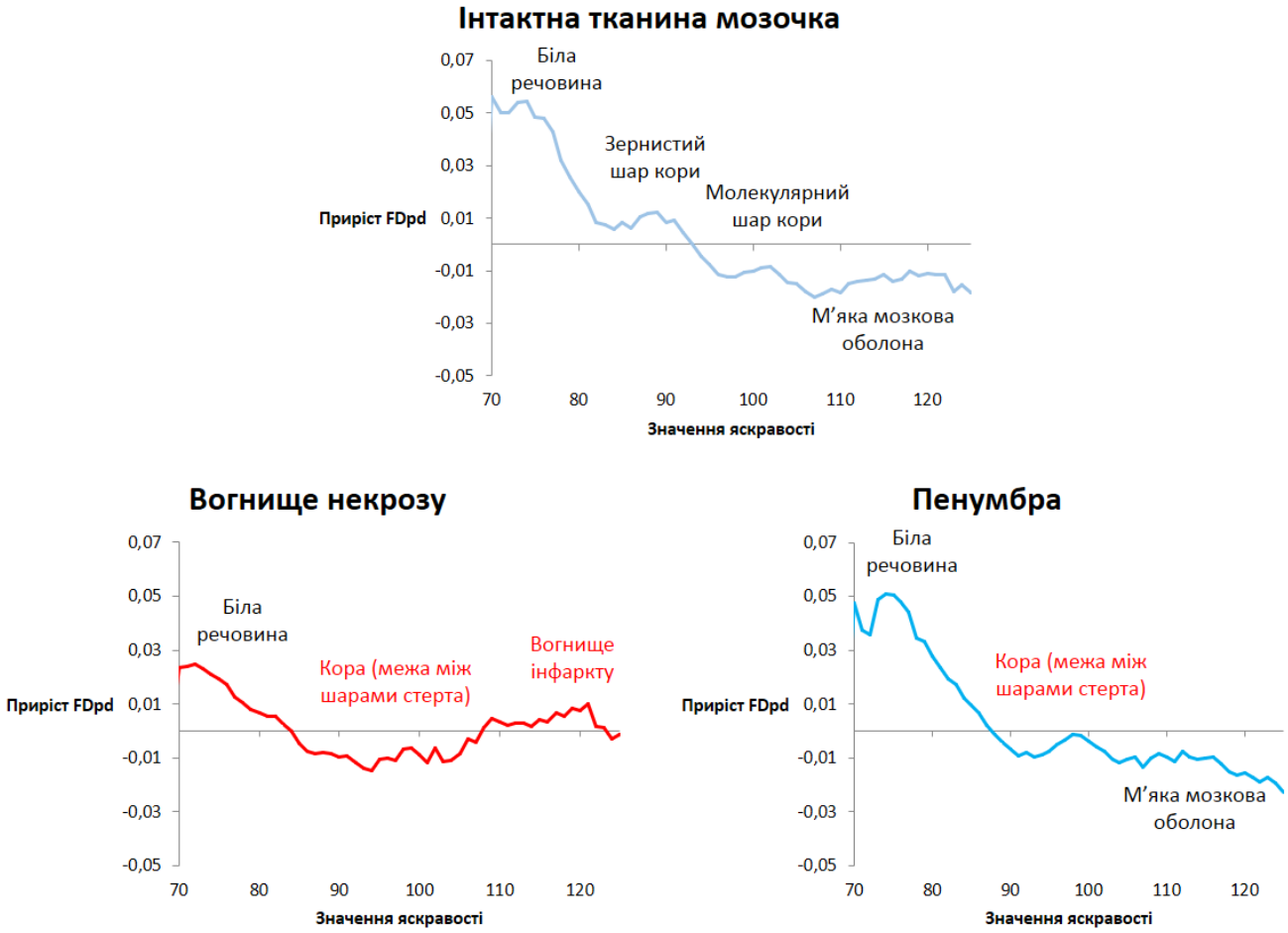


Рис. 7.22. Аналіз приросту діапазонального FDpd на різних ділянках діапазону значень яскравості в інтактній тканині мозочка, зоні осередку ішемічного інфаркту та у зоні пенумбри

Також для виявлення і характеризування осередків ішемічного інфаркту мозочка можуть використовуватись й безпосередньо значення фрактальних розмірностей, а не тільки їх розподіл за рівнями яскравості. Так, у нашому додатковому дослідженні, проведеному на МР зображеннях 11 осіб з ішемічними інфарктами мозочка [475], в осередку інфаркту мозочка було виявлене значуще зменшення значень фрактальної розмірності FD100-pd, що лежали далеко поза межами довірчого інтервалу значень, при цьому фрактальні розмірності у ділянці серединного зрізу черв'яка залишились практично незмінними, а у ділянці пенумбри навіть перевищували значення основної вибірки (імовірно – за рахунок набряку), проте різниця не була значущою (Рис. 7.23).

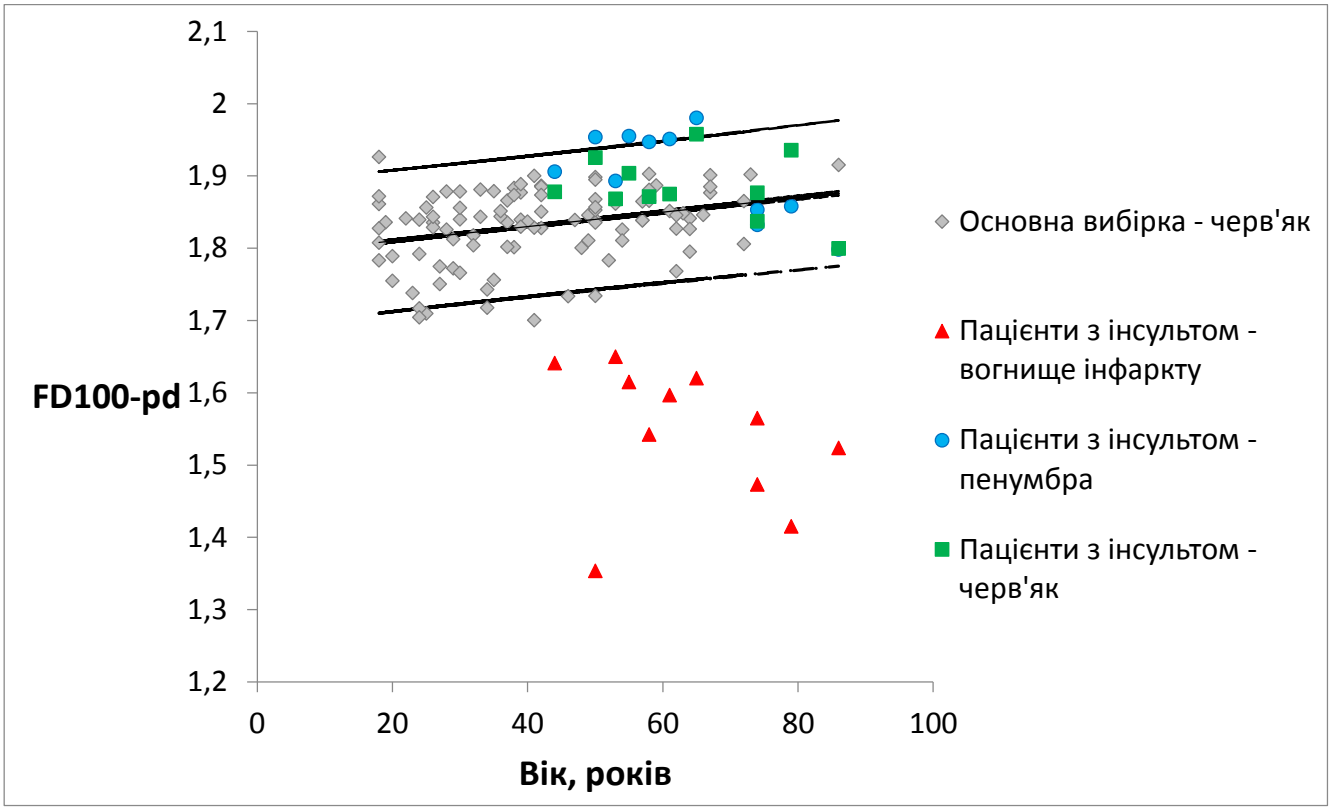


Рис. 7.23. 95% довірчий інтервал та розподіл значень фрактальної розмірності FD100-pd в умовно здорових осіб (основна вибірка) та розподіл значень фрактальної розмірності FD100-pd у пацієнтів з ішемічним інсультом мозочка

Також чутливою до змін текстури, що спостерігаються при ураженні тканини мозочка при інфарктах, виявилась *фрактальна розмірність гетерогенності* FDhet: значення цього показника, визначені на T1-зважених зображеннях, у ділянці осередку інфаркту мозочка виявились значуще вищими за відповідні значення інтактної тканини (Рис. 7.24).

Використання цього способу фрактального аналізу дозволить виявляти візуально непомітні зміни текстури зображень, що може використовуватись також для виявлення і характеризування текстури тканини головного мозку не тільки при ішемічних інфарктах (у тому числі в надгострому періоді, коли вогнище некрозу ще чітко не візуалізується, але може зростати гетерогенність текстури), але й при інших нозологіях, що можуть призводити до зміни текстури: розсіяному склерозі, гліозі тощо.

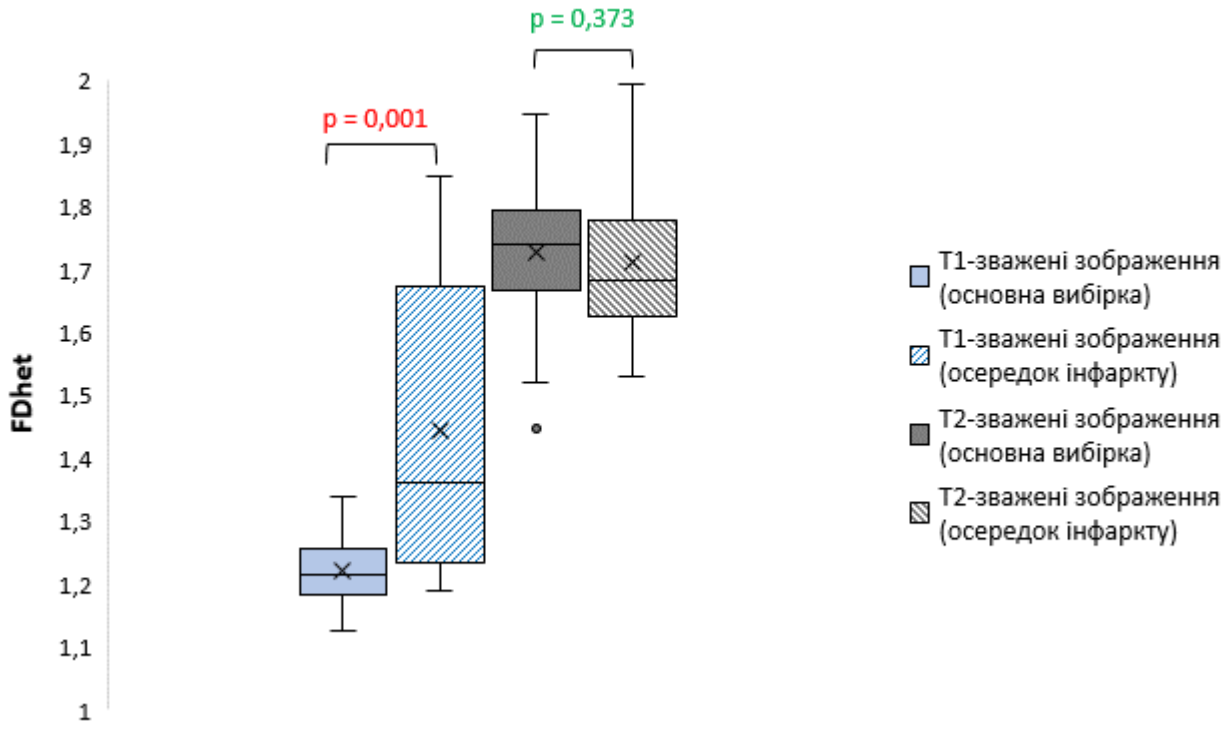


Рис. 7.24. Значення фрактальної розмірності гетерогенності FDhet T1 та T2 зважених зображень мозочка в основній вибірці (інтактна тканина) та у пацієнтів з ішемічним інфарктом мозочка (у ділянці осередку ураження)

Отже, застосування фрактального аналізу для прижиттєвого дослідження структур головного мозку в клінічній практиці може мати три основні сфери застосування: діагностика і характеризування вроджених вад розвитку головного мозку, характеризування атрофічних змін головного мозку при нормальному або патологічному старінні та діагностика і характеризування уражень тканини головного мозку, що супроводжуються змінами її текстури.

Крім дослідження структур головного мозку на анатомічному рівні, методи фрактального аналізу, у тому числі нові методи та модифікації, розроблені у даній роботі, можуть використовуватися для дослідження й інших структур. Доцільним та інформативним є проведення дослідження деревоподібних, сітчастих, комірчастих, кластерних структур, та інших іррегулярних структур, що мають геометрично складну конфігурацію.

Спосіб підрахунку квадратів, зважаючи на його універсальність, може використовуватись для дослідження більшості іррегулярних фігур, проте потребує стандартизації типу і параметрів зображень для можливості коректного співставлення отриманих результатів. *Модифікований спосіб дилатації пікселів* є близьким до способу підрахунку квадратів за суттю і отриманими результатами, тому він може використовуватись у якості альтернативного універсального методу, зокрема у випадках, коли класичний спосіб підрахунку квадратів важко використати – при утрудненій сегментації зображень або за відсутності програмного забезпечення.

Два нові способи фрактального аналізу – *способи масштабування і згладжування контуру* – розроблені для визначення розмірності Гаусдорфа деревоподібних та лінійних фракталів відповідно. Результати, отримані за допомогою цих способів фрактального аналізу, не залежать від товщини гілок або контуру, параметрів цифрових зображень, масштабу, типу досліджуваного матеріалу та можуть використовуватись для фрактального аналізу різних типів зображень – цифрових растрових, цифрових векторних та аналогових. *Спосіб масштабування контуру* можна використовувати для дослідження деревоподібних фігур – дендритного дерева нейронів, судинної мережі органів, бронхіального дерева, розгалуженої протокової системи екзокринних залоз та інших структур з подібною конфігурацією. *Спосіб згладжування контуру* може використовуватись для оцінювання складності конфігурації поверхонь або контурів різних структур та утворень – наприклад, для оцінювання рельєфу анатомічних структур або для визначення ступеня і характеру інвазії пухлин в навколишні тканини.

Новий спосіб *фрактального аналізу гетерогенності зображень* може використовуватись для *аналізу текстури медичних зображень*: томограм, рентгенограм, ультрасонограм тощо. Такий аналіз може стати особливо інформативним для діагностики нозологій, що супроводжуються зміною гетерогенності зображень (наприклад, посилення легеневого малюнку, зміна структури кісткової тканини при остеопорозі тощо).

Отже, фрактальна геометрія та фрактальні підходи дозволяють по-іншому поглянути на будову багатьох структур організму людини. *Неправильність форми* деяких структур, що робить їх складними об’єктами для традиційного морфометричного аналізу, насправді може мати *фрактальну природу*, що має свої математичні закони і закономірності, які можна виявити і охарактеризувати за допомогою методів фрактальної геометрії. Різні способи і варіанти фрактального аналізу можуть знайти своє застосування як у клінічній практиці (зокрема, для діагностики стану структур головного мозку), так і для проведення морфологічних досліджень геометрично неправильних структур на різних рівнях організації – від клітинного і субклітинного до макроанатомічного.

Матеріали, що увійшли до Розділу 7, висвітлені в наступних публікаціях: [428, 438, 451, 454-456, 459, 464, 470, 471].

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення проблеми сучасної нейроморфології щодо встановлення закономірностей фрактальної організації мозочка і півкуль великого мозку людини для з'ясування анатомічних передумов мінливості значень фрактальних розмірностей структур головного мозку людини і анатомічного обґрунтування застосування методів фрактальної геометрії для оцінювання морфофункціонального стану структур головного мозку у клінічній практиці з діагностичною метою.

1. Серед трьох груп нефрактальних морфометричних параметрів, визначених у даній роботі (абсолютні розміри – маса мозочка, площі A, A1, A2 та периметри P, P1, P2; відносні показники – індекс гірифікації P2/P1, співвідношення площ A2/A1; розрахункові індекси – відношення периметра до площі P/A, P1/A1, P2/A2, фактори форми SF, SF1, SF2), найбільш інформативними для характеризування конфігурації структур головного мозку є індекс гірифікації P2/P1, що є чутливим до кількості звивин і борозен, та співвідношення A2/A1, що відображає ширину борозен. Вікові зміни мозочка проявляються пропорційним зменшенням його абсолютних розмірів при стабільності значень P2/P1 і A2/A1, тоді як у півкулях великого мозку індекс гірифікації P2/P1 також залишається стабільним, але зниження A2/A1 вказує на вікове розширення борозен.

2. Новий спосіб фрактального аналізу – спосіб масштабування контуру, розроблений у даній роботі для дослідження деревоподібно розгалужених анатомічних структур, дозволяє визначати кількість ітерацій у фрактальних деревах і розмірність Гаусдорфа цього типу фракталів. Валідація методу на штучних деревоподібних фракталах підтверджує коректність отриманих значень. Мозочок має явний деревоподібний принцип будови, у основі якого лежить галуження його білої речовини («дерева життя»). За допомогою способу масштабування контуру встановлено, що «дерево життя» мозочка має чотири ітерації галуження: першою є сім-вісім основних гілок білої речовини, другою і третьою – гілки, що формують основу часточок, четвертою – листки зі стержнем

білої речовини, що утворюють видиму поверхню. Півкулі великого мозку мають прихований деревоподібний принцип організації, що виявляється через скелетонування, де цифровий скелет слугує «віртуальним каркасом» півкуль. Визначено п’ять ітерацій цифрового скелету, що відповідають принципу анатомічної організації великого мозку: перша ітерація – поділ на дві півкулі, друга – поділ на частки, третя – поділ на малі частки та часточки, четверта – формування основи постійних великих звивин, п’ята – утворення кінцевих гілок цифрового скелету, що відповідають малим звивинам або вершинам у складних великих звивинах.

3. Значення розмірності Гаусдорфа «дерева життя» мозочка, визначені за допомогою способу масштабування контуру, зростають при збільшенні абсолютних розмірів мозочка, тобто при збільшенні мозочка зростає ступінь галуження його білої речовини. Значення цього параметру не змінюються протягом життя (R_S = -0,182, $p > 0,05$), проте є вищими у чоловіків, ніж у жінок ($p < 0,05$). При цьому в жінок більшою є кількість гілок білої речовини 1-ї ітерації, тоді як у чоловіків більшою є кількість гілок 2-ї – 4-ї ітерацій ($p < 0,05$). Статеву різницю можна пояснити більшими абсолютними розмірами мозочка у чоловіків: при зростанні його розмірів збільшується ступінь галуження білої речовини і, відповідно, зростають значення фрактальної розмірності.

4. Розмірності Мінковського деревоподібних фрактальних структур мозочка («дерева життя» та цифрових скелетів) і півкуль великого мозку (цифрових скелетів) мають різні закономірності індивідуальної мінливості. Розмірності Мінковського деревоподібних структур мозочка зростають при збільшенні його абсолютних розмірів, що підтверджує зростання ступеня галуження білої речовини мозочка (відповідно, і кількості його звивин) при збільшенні мозочка. Цифровий скелет півкуль великого мозку помірно збільшує свою складність при зростанні розмірів мозку, що передусім пов’язано зі збільшенням складності конфігурації поверхні та її деталізації на зображенні. Проте при інших рівних умовах при зростанні площі перерізу розмірність Мінковського цифрового скелету півкуль великого мозку зменшується, що вказує на те, що кількість звивин півкуль великого

мозку при зростанні розмірів мозку або залишається незмінною, або зростає помірно. Кількісні параметри цифрових скелетів мозочка і півкуль великого мозку можуть бути розподілені на дві основні групи: до першої входять параметри, що зростають при зростанні ступеня галуження цифрового скелету і зростанні його розмірності Мінковського (кількість гілок, їх з'єднань, кінцевих точок та допоміжні параметри); до другої групи можна віднести середню та максимальну довжину гілок. При зростанні ступеня галуження цифрових скелетів зростають значення розмірності Мінковського і зменшується довжина гілок; менш розгалужені цифрові скелети з меншими значеннями розмірності Мінковського складаються із невеликої кількості більш довгих гілок. Розмірності Мінковського цифрових скелетів мозочка і півкуль великого мозку зменшуються з віком через згладжування поверхні мозку (кореляція з віком: мозочок – R_S = -0,251, $p < 0,05$, півкулі великого мозку, середнє значення чотирьох корональних зрізів – R_S = -0,435, $p < 0,05$). Хоча ці показники не мають значущих статевих відмінностей ($p > 0,05$), деякі параметри цифрових скелетів є вищими у чоловіків, що відображає більший ступінь їх галуження при зростанні абсолютних розмірів головного мозку.

5. Контур піальної поверхні кори мозочка і півкуль великого мозку на двовимірних зображеннях може розглядатись як природній лінійний фрактал, у складі якого можна виділити «позитивні» (контури звивин) та «негативні» (контури борозен та щілин) структурні елементи. Контур мозочка має чотири ітерації, що відповідають ітераціям його «дерева життя»: перша – щілини між великими часточками або їх групами, друга – щілини між парами часточок (IV-V, VI-VII) та глибокі щілини всередині часточок VIII і IX, третя – поверхневі щілини між малими гілками, четверта – борозни між листками. Контур поверхні півкуль великого мозку має п'ять ітерацій, що відповідають ітераціям цифрового скелету: перша – поздовжня щілина, друга – великі постійні борозни між частками, третя – малі борозни між часточками або групами звивин, четверта – малі борозни між великими звивинами, п'ята – найменші борозни між малими звивинами. Встановлена відповідність ітерацій між «внутрішніми» деревоподібними структурами та контурами поверхні мозочка і півкуль великого мозку дозволяє

сформулювати двоєдину концепцію їх фрактальної організації.

6. Розмірність Мінковського контурів поверхні кори мозочка і півкуль великого мозку залежить від кількості структурних елементів (звивин і борозен) та складності їх конфігурації, а також від ширини лінії окреслення контуру, розміру та роздільної здатності зображення, деталізації структур на різних типах зображень. Розмірність Мінковського контуру поверхні мозочка зростає при збільшенні абсолютних розмірів мозочка, що підтверджує закономірність, виявлену при аналізі деревоподібних структур мозочка: при збільшенні мозочка його структурні елементи (гілки, листки) не «масштабуються», натомість зростає їх кількість. Проте півкулі великого мозку не мають такої залежності, що можна пояснити більшою стабільністю анатомії звивин цього відділу головного мозку та слабшим зв'язком між кількістю звивин та абсолютними розмірами півкуль великого мозку. З віком розмірність Мінковського поверхні мозочка значуще зменшується через згладжування його поверхні (R_S = -0,419, $p < 0,05$), тоді як у півкулях великого мозку цей параметр слабко корелює з віковими змінами (кореляція з віком середнього значення чотирьох корональних зрізів – R_S = -0,244, $p < 0,05$), що вказує на його меншу чутливість до атрофічних змін. Ці параметри не мають значущих статевих відмінностей ($p > 0,05$).

7. Новий спосіб фрактального аналізу – спосіб згладжування контуру, розроблений у даній роботі для дослідження лінійних контурів анатомічних структур, дозволяє визначити розмірність Гаусдорфа лінійних фракталів. Валідація цього методу за допомогою дослідження сніжинки Коха підтверджує відповідність отриманих значень «істинним» значенням розмірності Гаусдорфа цього фракталу. Розмірність Гаусдорфа контурів піальної поверхні кори головного мозку залежить від кількості структурних елементів і складності їх конфігурації, проте, на відміну від розмірності Мінковського, не залежить від товщини контурів, типу та параметрів зображень. Для півкуль великого мозку найбільш діагностично цінними є значення розмірності Гаусдорфа контурів, визначені з використанням 1–4 етапів фрактального аналізу, оскільки вони є найбільш чутливими до ширини борозен і значуще корелюють з віком (кореляція з віком середнього значення чотирьох

корональних зрізів – R_S = -0,656, $p < 0,05$). У мозочку всі значення розмірності Гаусдорфа контурів, незалежно від діапазону застосованих етапів фрактального аналізу, не мають чутливості до вікових змін (R_S варіює від -0,054 до 0,162, $p > 0,05$) Розмірності Гаусдорфа контурів поверхні кори мозочка і півкуль великого мозку у чоловіків та жінок статистично значуще не відрізняються ($p > 0,05$).

8. Бінарні маски, що відповідають тканині головного мозку в цілому та її компонентам (корі і білій речовині), можна вважати силуетними, або об'ємно-площинними фракталами. Розмірність Мінковського тканини півкуль великого мозку в цілому практично не залежить від кількості звивин, проте зменшується при віковому розширенні борозен, що призводить до зменшення ступеня заповнення простору тканиною головного мозку (кореляція з віком середнього значення чотирьох корональних зрізів – R_S = -0,476, $p < 0,05$). Розмірності Мінковського кори і білої речовини пов'язані між собою негативними кореляціями, що пояснюється анатомічними особливостями звивин: при збільшенні частоти борозен звивини звужуються переважно за рахунок білої речовини, яка набуває вигляду вузького стрижня і займає менше простору, а тому має менші значення фрактальної розмірності, тоді як розмірність кори зростає через збільшення кількості звивин. При зменшенні частоти борозен звивини ширші, їх основа, утворена білою речовиною, займає більше простору, що підвищує фрактальну розмірність білої речовини, тоді як розмірність кори зменшується. Фрактальна розмірність кори значуще зменшується з віком, що може бути пов'язано зі згладжуванням її поверхні та зменшенням товщини, тоді як розмірність білої речовини з віком майже не змінюється (кореляція з віком середнього значення чотирьох корональних зрізів: кора – R_S = -0,787, $p < 0,05$, біла речовина – R_S = -0,031, $p > 0,05$). Розмірності Мінковського тканини мозку в цілому та її компонентів у чоловіків та жінок не мають значущої різниці ($p > 0,05$).

9. Для виявлення основних компонентів тканини мозочка на МР зображеннях необхідно враховувати текстурні характеристики та розподіл пікселів за яскравістю. Гістограма цифрових МР зображень, що відображає розподіл пікселів за яскравістю, може розглядатися як лінійний фрактал, для визначення

фрактальної розмірності якого розроблено спосіб фрактального аналізу гетерогенності медичних зображень. Для сегментації компонентів тканини мозочка обрані Т2 зважені МР зображення, оскільки їх гетерогенність є вищою порівняно з Т1 зваженими зображеннями. Розроблена авторська модифікація способу дилатації пікселів для аналізу цифрових МР зображень дозволяє отримати значення розмірності Мінковського, співставні з тими, що визначаються за допомогою способу підрахунку квадратів. За допомогою цього методу фрактального аналізу на Т2 зважених МР зображеннях визначаються три основні кластери пікселів, що відповідають основним компонентам тканини мозочка: білій речовині (діапазон яскравості 0–80), зернистому шару кори (діапазон яскравості 80–90) та молекулярному шару кори (діапазон яскравості 90–100).

10. Апроксимована розмірність Мінковського тканини мозочка в цілому позитивно корелює з абсолютними розмірами мозочка, проте мало змінюється з віком (R_S = -0,098, $p > 0,05$), що свідчить про відсутність значущого розширення борозен мозочка при старінні. Апроксимовані розмірності Мінковського кори мозочка в цілому та її зернистого і молекулярного шарів зростають при збільшенні ступеня гірифікації і значуще зменшуються при старінні (кореляція з віком: кора в цілому – R_S = -0,448, $p < 0,05$; зернистий шар кори – R_S = -0,424, $p < 0,05$; молекулярний шар кори – R_S = -0,531, $p < 0,05$), натомість апроксимована розмірність Мінковського білої речовини мозочка зростає з віком (R_S = 0,391, $p < 0,05$) та має негативні кореляційні зв’язки з фрактальними розмірностями кори: так само, як і у півкулях великого мозку, при збільшенні ступеня заповнення простору корою зменшується ступінь заповнення простору білою речовиною. Крім цього, до негативної кореляції цих розмірностей та до зростання апроксимованої фрактальної розмірності білої речовини з віком може призводити вікове ущільнення та зменшення гідратації тканини мозочка. Ці параметри не мають значущих статевих відмінностей ($p > 0,05$).

11. Мінливість значень фрактальних розмірностей структур головного мозку обумовлюють два основні вектори, що мають різну силу впливу на досліджені параметри: вроджені анатомічні особливості та набуті морфологічні

зміни (зокрема, атрофічні зміни при нормальному старінні). Найчутливішими до вроджених анатомічних особливостей є фрактальні розмірності деревоподібних структур, контурів та кори, що можуть використовуватись для діагностики мальформацій головного мозку та їх диференціювання із набутими змінами. Найчутливішими до вікових атрофічних змін мозочка є фрактальні розмірності кори та її компонентів, півкуль великого мозку – розмірність Гаусдорфа поверхні та розмірності Мінковського кори і тканини в цілому, що можуть використовуватись для діагностики нейродегенеративних захворювань. Чутливими до особливостей текстури тканини головного мозку на МР зображеннях є фрактальна розмірність гетерогенності та фрактальні розмірності компонентів тканини мозку, які можуть використовуватись для виявлення і характеризування осередків ураження тканини головного мозку.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Новий спосіб фрактального аналізу – *спосіб масштабування контуру* – рекомендовано використовувати для фрактального аналізу розгалужених структур, що мають радіальний або близький до нього характер розподілу гілок у просторі. Цей спосіб може бути адаптованим для дослідження різних деревоподібних структур на гістологічному та анатомічному рівнях організації – дендритного дерева нейронів, судинної мережі, розгалуженої системи вивідних проток екзокринних залоз тощо.

2. Новий спосіб фрактального аналізу – *спосіб згладжування контуру* – рекомендовано використовувати для фрактального аналізу зовнішніх або внутрішніх замкнених контурів анатомічних структур та патологічних осередків.

3. Новий спосіб фрактального аналізу – *спосіб фрактального аналізу гетерогенності медичних зображень* – рекомендовано використовувати для характеризування неоднорідності текстури цифрових медичних зображень – магнітно-резонансних та комп’ютерних томограм, рентгенограм тощо.

4. *Модифікований спосіб дилатації пікселів* рекомендовано

використовувати у якості аналога класичного способу підрахунку квадратів у випадках, якщо спеціалізоване програмне забезпечення недоступне, або є утрудненим проведення сегментації цифрових зображень.

5. Для характеризування *вроджених особливостей* будови головного мозку (кількості борозен, щілин та звивин), що обумовлюють зростання його структурної складності, рекомендовано використовувати розмірності Мінковського і Гаусдорфа білої речовини мозочка, розмірності Мінковського цифрових скелетів, розмірності Мінковського контурів півкуль великого мозку, розмірності Мінковського і Гаусдорфа поверхні мозочка. Ці фрактальні розмірності можуть використовуватись для діагностики мальформацій та їх диференціювання із набутими атрофічними змінами.

6. Для характеризування *набутих атрофічних змін* головного мозку при нормальному та патологічному старінні рекомендовано визначати розмірність Гаусдорфа контуру півкуль великого мозку та розмірності Мінковського кори і тканини в цілому півкуль великого мозку, розмірності Мінковського контуру мозочка, кори мозочка та її зернистого і молекулярного шарів. Ці розмірності можуть використовуватись для диференціювання нейродегенеративних захворювань зі змінами, що спостерігаються при нормальному старінні.

7. Для *виявлення і характеризування осередків ураження тканини головного мозку* (наприклад, при ішемічних інфарктах головного мозку) рекомендовано використовувати фрактальні розмірності гетерогенності та розмірності Мінковського компонентів тканини головного мозку. Також із цією метою може бути використаний якісний аналіз приросту діапазональних значень фрактальної розмірності, визначеної за допомогою способу дилатації пікселів.

8. Для *інтерпретації результатів* фрактального аналізу у якості критеріїв норми можуть використовуватись довірчі діапазони значень фрактальних розмірностей, розраховані з урахуванням вікової динаміки цих параметрів (додаток А).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet Neurol. 2024;23(4):344-381. doi:10.1016/S1474-4422(24)00038-3
2. Fujii Y, Nakada T. Diagnostic neuroimaging by magnetic resonance imaging: update. Neurol Med Chir (Tokyo). 2010;50(9):833-838. doi:10.2176/nmc.50.833
3. Weiskopf N, Mohammadi S, Lutti A, Callaghan MF. Advances in MRI-based computational neuroanatomy: from morphometry to in-vivo histology. Curr Opin Neurol. 2015;28(4):313-322. doi:10.1097/WCO.0000000000000222
4. Leandrou S, Petroudi S, Kyriacou PA, Reyes-Aldasoro CC, Pattichis CS. Quantitative MRI Brain Studies in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Methodological Review. IEEE Rev Biomed Eng. 2018;11:97-111. doi:10.1109/RBME.2018.2796598
5. Rebsamen M, McKinley R, Radojewski P, et al. Reliable brain morphometry from contrast-enhanced T1w-MRI in patients with multiple sclerosis. Hum Brain Mapp. 2023;44(3):970-979. doi:10.1002/hbm.26117
6. Fu T, Klietz M, Nösel P, et al. Brain Morphological Alterations Are Detected in Early-Stage Parkinson's Disease with MRI Morphometry. J Neuroimaging. 2020;30(6):786-792. doi:10.1111/jon.12769
7. Losa GA. Fractal morphometry of cell complexity. Riv Biol. 2002;95(2):239-258.
8. Sultana OF, Bandaru M, Islam MA, Reddy PH. Unraveling the complexity of human brain: Structure, function in healthy and disease states. Ageing Res Rev. 2024;100:102414. doi:10.1016/j.arr.2024.102414
9. Stepanenko AYu. Strukturnaia organizatsiia i variantnaia anatomiia belogo veshchestva chervia mozzhechka cheloveka [Structural organization and variant anatomy of the white matter of the human cerebellar vermis]. Medicine Today and Tomorrow. 2011;3(52):5-10.
10. Mandelbrot BB. Les Objets fractals: forme, hasard et dimension [Fractal objects: shape, randomness, and dimension] Paris: Flammarion;1975. 214 p.
11. Mandelbrot BB. Fractals – form, chance and dimension. San Francisco: W.H. Freeman and Company;1977. 365 p.
12. Mandelbrot BB. The fractal geometry of nature. San Francisco: W.H. Freeman and Company;1982. 470 p.
13. Di Ieva A, Grizzi F, Jelinek H, Pellionisz AJ, Losa GA. Fractals in the Neurosciences, Part I: General Principles and Basic Neurosciences. Neuroscientist. 2014 Aug;20(4):403-417. PMID: 24362815. doi: 10.1177/1073858413513927

14. Di Ieva A, Esteban FJ, Grizzi F, Klonowski W, Martín-Landrove M. Fractals in the neurosciences, Part II: clinical applications and future perspectives. Neuroscientist. 2015 Feb;21(1):30-43. PMID: 24362814. doi: 10.1177/1073858413513928

15. Ziukelis ET, Mak E, Dounavi ME, Su L, T O'Brien J. Fractal dimension of the brain in neurodegenerative disease and dementia: A systematic review. Ageing Res Rev. 2022;79:101651. doi:10.1016/j.arr.2022.101651

16. Davidson JM, Zhang L, Yue GH, Di Ieva A. Fractal Dimension Studies of the Brain Shape in Aging and Neurodegenerative Diseases. Adv Neurobiol. 2024;36:329-363. doi:10.1007/978-3-031-47606-8_17

17. Pirici D, Mogoanta L, Ion DA, Kumar-Singh S. Fractal Analysis in Neurodegenerative Diseases. Adv Neurobiol. 2024;36:365-384. doi:10.1007/978-3-031-47606-8_18

18. Cerasa A. Fractals in Neuropsychology and Cognitive Neuroscience. Adv Neurobiol. 2024;36:761-778. doi:10.1007/978-3-031-47606-8_38

19. Díaz Beltrán L, Madan CR, Finke C, Krohn S, Di Ieva A, Esteban FJ. Fractal Dimension Analysis in Neurological Disorders: An Overview. Adv Neurobiol. 2024;36:313-328. doi:10.1007/978-3-031-47606-8_16

20. Girard NJ. Cerebral malformations without antenatal diagnosis. Pediatr Radiol. 2010;40(6):834-843. doi:10.1007/s00247-010-1595-9

21. Chandra A, Dervenoulas G, Politis M; Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. J Neurol. 2019;266(6):1293-1302. doi:10.1007/s00415-018-9016-3

22. De Cocker LJ, Lövblad KO, Hendrikse J. MRI of Cerebellar Infarction. Eur Neurol. 2017;77(3-4):137-146. doi:10.1159/000455229

23. Lerch JP, van der Kouwe AJ, Raznahan A, et al. Studying neuroanatomy using MRI. Nat Neurosci. 2017;20(3):314-326. doi:10.1038/nn.4501

24. Nowinski WL. Evolution of Human Brain Atlases in Terms of Content, Applications, Functionality, and Availability. Neuroinformatics. 2021;19(1):1-22. doi:10.1007/s12021-020-09481-9

25. Agostinelli LJ, Seaman SC, Saper CB, et al. Human Brainstem and Cerebellum Atlas: Chemoarchitecture and Cytoarchitecture Paired to MRI. J Neurosci. 2023;43(2):221-239. doi:10.1523/JNEUROSCI.0587-22.2022

26. Lyu W, Wu Y, Huynh KM, Ahmad S, Yap PT. A multimodal submillimeter MRI atlas of the human cerebellum. Sci Rep. 2024;14(1):5622. doi:10.1038/s41598-024-55412-y

27. Pidvalna U, Mirchuk M, D'Anna G. Integrating radiological imaging techniques into anatomy education: medical training enhancemant through early CT and MRI teaching. Probl Radiac Med Radiobiol. 2024;(29):473-481. doi:10.33145/2304-8336-2024-29-473-481

28. Kurzepa J, Bielewicz J, Czekajska-Chehab E, et al. CT volume/density ratio as the marker of ischaemic brain injury. Acta Neurol Scand. 2011;123(5):310-315.

doi:10.1111/j.1600-0404.2010.01392.x

29. Akdogan AI, Sahin H, Pekcevik Y, Uluer H. Utility of brain parenchyma density measurement and computed tomography perfusion imaging in predicting brain death. Pol J Radiol. 2020;85:e636-e642. doi:10.5114/pjr.2020.101482

30. Wiltgen T, Voon C, Van Leemput K, Wiestler B, Mühlau M. Intensity scaling of conventional brain magnetic resonance images avoiding cerebral reference regions: A systematic review. PLoS One. 2024;19(3):e0298642. doi:10.1371/journal.pone.0298642

31. Bahsoun MA, Khan MU, Mitha S, et al. FLAIR MRI biomarkers of the normal appearing brain matter are related to cognition. Neuroimage Clin. 2022;34:102955. doi:10.1016/j.nicl.2022.102955

32. Hosseinpour Z, Jonkman L, Oladosu O, et al. Texture analysis in brain T2 and diffusion MRI differentiates histology-verified grey and white matter pathology types in multiple sclerosis. J Neurosci Methods. 2022;379:109671. doi:10.1016/j.jneumeth.2022.109671

33. Shah NJ, Abbas Z, Ridder D, Zimmermann M, Oros-Peusquens AM. A novel MRI-based quantitative water content atlas of the human brain. Neuroimage. 2022;252:119014. doi:10.1016/j.neuroimage.2022.119014

34. Thomas DC, Oros-Peusquens AM, Poot D, Shah NJ. Whole-Brain Water Content Mapping Using Super-Resolution Reconstruction with MRI Acquisition in 3 Orthogonal Orientations. Magn Reson Med. 2022;88(5):2117-2130. doi:10.1002/mrm.29377

35. Jordanova KV, Martin MN, Ogier SE, Poorman ME, Keenan KE. In vivo quantitative MRI: T1 and T2 measurements of the human brain at 0.064 T. MAGMA. 2023;36(3):487-498. doi:10.1007/s10334-023-01095-x

36. Klingner CM, Witte OW. Somatosensory deficits. Handb Clin Neurol. 2018;151:185-206. doi:10.1016/B978-0-444-63622-5.00009-7

37. Freund HJ. Somatosensory and motor disturbances in patients with parietal lobe lesions. Adv Neurol. 2003;93:179-193.

38. Jiménez de la Peña MM, Gómez Vicente L, García Cobos R, Martínez de Vega V. Neuroradiologic correlation with aphasias. Cortico-subcortical map of language. Correlación neurorradiológica de las afasias. Mapa cortico-subcortical del lenguaje. Radiologia (Engl Ed). 2018;60(3):250-261. doi:10.1016/j.rx.2017.12.008

39. Filippi M, Spinelli EG, Cividini C, Ghirelli A, Basaia S, Agosta F. The human functional connectome in neurodegenerative diseases: relationship to pathology and clinical progression. Expert Rev Neurother. 2023;23(1):59-73. doi:10.1080/14737175.2023.2174016

40. Carlesimo GA. The temporal lobes and memory. Handb Clin Neurol. 2022;187:319-337. doi:10.1016/B978-0-12-823493-8.00025-0

41. Trišins M, Zdanovskis N, Platkājis A, et al. Brodmann Areas, V1 Atlas and Cognitive Impairment: Assessing Cortical Thickness for Cognitive Impairment

Diagnostics. Medicina (Kaunas). 2024;60(4):587. doi:10.3390/medicina60040587

42. Lotze M. Emotional processing impairments in patients with insula lesions following stroke. Neuroimage. 2024;291:120591. doi:10.1016/j.neuroimage.2024.120591

43. Sato W, Usui N, Kondo A, Kubota Y, Toichi M, Inoue Y. Impairment of unconscious emotional processing after unilateral medial temporal structure resection. Sci Rep. 2024;14(1):4269. doi:10.1038/s41598-024-54868-2

44. Koziol LF, Budding D, Andreasen N, et al. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. Cerebellum. 2014;13(1):151-177. doi:10.1007/s12311-013-0511-x

45. Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. Neurosci Lett. 2019;688:62-75. doi:10.1016/j.neulet.2018.07.005

46. Marsden JF. Cerebellar ataxia. Handb Clin Neurol. 2018;159:261-281. doi:10.1016/B978-0-444-63916-5.00017-3

47. Degardin A, Devos D, Cassim F, et al. Deficit of sensorimotor integration in normal aging. Neurosci Lett. 2011;498(3):208-212. doi:10.1016/j.neulet.2011.05.010

48. Klimova B, Valis M, Kuca K. Cognitive decline in normal aging and its prevention: a review on non-pharmacological lifestyle strategies. Clin Interv Aging. 2017;12:903-910. doi:10.2147/CIA.S132963

49. MacLullich AM, Edmond CL, Ferguson KJ, et al. Size of the neocerebellar vermis is associated with cognition in healthy elderly men. Brain Cogn. 2004;56(3):344-348. doi:10.1016/j.bandc.2004.08.001

50. Bernard JA. Don't forget the little brain: A framework for incorporating the cerebellum into the understanding of cognitive aging. Neurosci Biobehav Rev. 2022;137:104639. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104639

51. Ramanoël S, Durteste M, Perot V, Habas C, Arleo A. An Appraisal of the Role of the Neocerebellum for Spatial Navigation in Healthy Aging. Cerebellum. 2023;22(2):235-239. doi:10.1007/s12311-022-01389-1

52. Crivello F, Hervé PY, Joliot M, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. Biological underpinnings of anatomic consistency and variability in the human brain. In: Bankman IN, editor. Handbook of Medical Image Processing and Analysis. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2009. p. 525-40. doi:10.1016/B978-012373904-9.50041-6

53. Wright IC, Sham P, Murray RM, Weinberger DR, Bullmore ET. Genetic contributions to regional variability in human brain structure: methods and preliminary results. Neuroimage. 2002;17(1):256-271. doi:10.1006/nimg.2002.1163

54. Kruggel F. The macro-structural variability of the human neocortex. Neuroimage. 2018;172:620-630. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.01.074

55. Welker WI. The significance of foliation and fissuration of cerebellar cortex. The cerebellar folium as a fundamental unit of sensorimotor integration. Arch Ital Biol. 1990;128(2-4):87-109.

56. Sillitoe RV, Joyner AL. Morphology, molecular codes, and circuitry produce

the three-dimensional complexity of the cerebellum. Annu Rev Cell Dev Biol. 2007;23:549-577. doi:10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123237

57. Larsell O, Jansen J. The comparative anatomy and histology of the cerebellum. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1972.

58. Черкасов ВГ, Бобрик ІІ, Гумінський ЮЙ, та ін. Міжнародна анатомічна термінологія (латинські, українські, російські та англійські еквіваленти). За ред. Черкасова ВГ. Вінниця: Нова книга; 2010. 392 с.

59. Головацький АС, Черкасов ВГ, Сапін МР, Парахін АІ. Анатомія людини. У 3 т. Т. 2. Черкасов ВГ, Головацький АС, редактори. Вінниця: Нова Книга; 2007. 456 с.

60. Vachha BA, Massoud TF, Huang SY. Anatomy of the Cerebral Cortex, Lobes, and Cerebellum. Neuroimaging Clin N Am. 2022;32(3):463-473. doi:10.1016/j.nic.2022.04.008

61. Salamon G, et al. Fissures and sulci. In: Radiologic anatomy of the brain. Berlin, Heidelberg: Springer; 1976. doi:10.1007/978-3-642-66273-7_1

62. Brown WD. Brain: supratentorial cortical anatomy. Neuroimaging Clin N Am. 1998;8(1):21-36.

63. Ribas GC. The cerebral sulci and gyri. Neurosurg Focus. 2010;28(2):E2. doi:10.3171/2009.11.FOCUS09245

64. Ten Donkelaar HJ, Tzourio-Mazoyer N, Mai JK. Toward a Common Terminology for the Gyri and Sulci of the Human Cerebral Cortex. Front Neuroanat. 2018;12:93. doi:10.3389/fnana.2018.00093

65. Campero A, Ajler P, Emmerich J, Goldschmidt E, Martins C, Rhoton A. Brain sulci and gyri: a practical anatomical review. J Clin Neurosci. 2014;21(12):2219-2225. doi:10.1016/j.jocn.2014.02.024

66. Guner YE, Salman N, Gungor Y, Morali Guler T, Comert A. The microanatomy of the Sylvian fissure. Childs Nerv Syst. 2023;39(1):67-72. doi:10.1007/s00381-022-05682-6

67. Amrutkar CV, Riel-Romero RM. Rolandic Epilepsy Seizure. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 7, 2023.

68. Shibahara I, Saito R, Kanamori M, et al. Role of the parietooccipital fissure and its implications in the pathophysiology of posterior medial temporal gliomas. J Neurosurg. 2021;137(2):505-514. doi:10.3171/2021.7.JNS21990

69. Ronan L, Fletcher PC. From genes to folds: a review of cortical gyrification theory. Brain Struct Funct. 2015;220(5):2475-2483. doi:10.1007/s00429-014-0961-z

70. Akula SK, Exposito-Alonso D, Walsh CA. Shaping the brain: The emergence of cortical structure and folding. Dev Cell. 2023;58(24):2836-2849. doi:10.1016/j.devcel.2023.11.004

71. Fernández V, Borrell V. Developmental mechanisms of gyrification. Curr Opin Neurobiol. 2023;80:102711. doi:10.1016/j.conb.2023.102711

72. Reddy NC, Majidi SP, Kong L, et al. CHARGE syndrome protein CHD7

regulates epigenomic activation of enhancers in granule cell precursors and gyrification of the cerebellum. Nat Commun. 2021;12(1):5702. doi:10.1038/s41467-021-25846-3

73. Larsell O. The development of the cerebellum in man in relation to its comparative anatomy. J Comp Neurol. 1947;87:85-129.

74. Sudarov A, Joyner AL. Cerebellum morphogenesis: the foliation pattern is orchestrated by multi-cellular anchoring centers. Neural Dev. 2007;2:26. doi:10.1186/1749-8104-2-26

75. Школьніков ВС, Залевський ЛЛ. Структурна організація мозочка плодів людини 39-40 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Вісник морфології. 2017;2(23):202-7.

76. Школьніков ВС, Залевський ЛЛ, Залевська ІВ. Морфологія мозочка плодів людини 26-27 тижнів внутрішньоутробного розвитку. Web of Scholar. 2018;2(20):56-60.

77. Naidich TP, Grant JL, Altman N, et al. The developing cerebral surface. Preliminary report on the patterns of sulcal and gyral maturation--anatomy, ultrasound, and magnetic resonance imaging. Neuroimaging Clin N Am. 1994;4(2):201-240.

78. Dubois J, Benders M, Cachia A, et al. Mapping the early cortical folding process in the preterm newborn brain. Cereb Cortex. 2008;18(6):1444-1454. doi:10.1093/cercor/bhm180

79. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Development of fetal gyri, sulci and fissures: a transvaginal sonographic study. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997;9(4):222-228. doi:10.1046/j.1469-0705.1997.09040222.x

80. Bohi A, Wang X, Harrach M, Dinomais M, Rousseau F, Lefevre J. Global Perturbation of Initial Geometry in a Biomechanical Model of Cortical Morphogenesis. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2019;2019:442-445. doi:10.1109/EMBC.2019.8856723

81. Zhang Z, Hou Z, Lin X, et al. Development of the fetal cerebral cortex in the second trimester: assessment with 7T postmortem MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2013;34(7):1462-1467. doi:10.3174/ajnr.A3406

82. Govaert P, Triulzi F, Dudink J. The developing brain by trimester. Handb Clin Neurol. 2020;171:245-289. doi:10.1016/B978-0-444-64239-4.00014-X

83. Yoshida R, Ishizu K, Yamada S, et al. Dynamics of gyrification in the human cerebral cortex during development. Congenit Anom (Kyoto). 2017;57(1):8-14. doi:10.1111/cga.12179

84. Armstrong E, Schleicher A, Omran H, Curtis M, Zilles K. The ontogeny of human gyrification. Cereb Cortex. 1995;5(1):56-63. doi:10.1093/cercor/5.1.56

85. White T, Su S, Schmidt M, Kao CY, Sapiro G. The development of gyrification in childhood and adolescence. Brain Cogn. 2010;72(1):36-45. doi:10.1016/j.bandc.2009.10.009

86. Heuer K, Traut N, de Sousa AA, Valk SL, Clavel J, Toro R. Diversity and evolution of cerebellar folding in mammals. Elife. 2023;12:e85907.

doi:10.7554/eLife.85907

87. Demirci N, Holland MA. Scaling patterns of cortical folding and thickness in early human brain development in comparison with primates. Cereb Cortex. 2024;34(2):bhad462. doi:10.1093/cercor/bhad462

88. Zilles K, Armstrong E, Moser KH, Schleicher A, Stephan H. Gyrification in the cerebral cortex of primates. Brain Behav Evol. 1989;34(3):143-150. doi:10.1159/000116500

89. Mayhew TM, Mwamengele GL, Dantzer V, Williams S. The gyrification of mammalian cerebral cortex: quantitative evidence of anisomorphic surface expansion during phylogenetic and ontogenetic development. J Anat. 1996;188 (Pt 1)(Pt 1):53-58.

90. Wang X, Studholme C, Grigsby PL, Frias AE, Cuzon Carlson VC, Kroenke CD. Folding, But Not Surface Area Expansion, Is Associated with Cellular Morphological Maturation in the Fetal Cerebral Cortex. J Neurosci. 2017;37(8):1971-1983. doi:10.1523/JNEUROSCI.3157-16.2017

91. Abdel Razek AA, Kandell AY, Elsorogy LG, Elmongy A, Basett AA. Disorders of cortical formation: MR imaging features. AJNR Am J Neuroradiol. 2009;30(1):4-11. doi:10.3174/ajnr.A1223

92. Leventer RJ, Pilz DT, Matsumoto N, Ledbetter DH, Dobyns WB. Lissencephaly and subcortical band heterotopia: molecular basis and diagnosis. Mol Med Today. 2000;6(7):277-284. doi:10.1016/s1357-4310(00)01730-5

93. Ghai S, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Pantazi S, Blaser S. Prenatal US and MR imaging findings of lissencephaly: review of fetal cerebral sulcal development. Radiographics. 2006;26(2):389-405. doi:10.1148/rg.262055059

94. Колесник ВВ, Олійник ІЮ. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2013;(3):238-43.

95. Juric-Sekhar G, Hevner RF. Malformations of Cerebral Cortex Development: Molecules and Mechanisms. Annu Rev Pathol. 2019;14:293-318. doi:10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012927

96. de Vareilles H, Rivière D, Mangin JF, Dubois J. Development of cortical folds in the human brain: An attempt to review biological hypotheses, early neuroimaging investigations and functional correlates. Dev Cogn Neurosci. 2023;61:101249. doi:10.1016/j.dcn.2023.101249

97. Koenig M, Dobyns WB, Di Donato N. Lissencephaly: Update on diagnostics and clinical management. Eur J Paediatr Neurol. 2021;35:147-152. doi:10.1016/j.ejpn.2021.09.013

98. Kolbjer S, Martin DA, Pettersson M, Dahlin M, Anderlid BM. Lissencephaly in an epilepsy cohort: Molecular, radiological and clinical aspects. Eur J Paediatr Neurol. 2021;30:71-81. doi:10.1016/j.ejpn.2020.12.011

99. Ning M, Li C, Gao L, Fan J. Core-Symptom-Defined Cortical Gyrification Differences in Autism Spectrum Disorder. Front Psychiatry. 2021;12:619367. doi:10.3389/fpsyt.2021.619367

100. Wallace GL, Robustelli B, Dankner N, Kenworthy L, Giedd JN, Martin A. Increased gyrification, but comparable surface area in adolescents with autism spectrum disorders. Brain. 2013;136(Pt 6):1956-1967. doi:10.1093/brain/awt106

101. Miola A, Cattarinussi G, Loré ML, Ghiotto N, Collantoni E, Sambataro F. Brain gyrification in bipolar disorder: a systematic review of neuroimaging studies. Brain Imaging Behav. 2022;16(6):2768-2784. doi:10.1007/s11682-022-00713-x

102. Kang Y, Kang W, Kim A, Tae WS, Ham BJ, Han KM. Decreased cortical gyrification in major depressive disorder. Psychol Med. 2023;53(16):7512-7524. doi:10.1017/S0033291723001216

103. Rychagov N, Del Re EC, Zeng V, et al. Gyrification across psychotic disorders: A bipolar-schizophrenia network of intermediate phenotypes study. Schizophr Res. 2024;271:169-178. doi:10.1016/j.schres.2024.07.009

104. Madeira N, Duarte JV, Martins R, Costa GN, Macedo A, Castelo-Branco M. Morphometry and gyrification in bipolar disorder and schizophrenia: A comparative MRI study. Neuroimage Clin. 2020;26:102220. doi:10.1016/j.nicl.2020.102220

105. Sasabayashi D, Takahashi T, Takayanagi Y, Suzuki M. Anomalous brain gyrification patterns in major psychiatric disorders: a systematic review and transdiagnostic integration. Transl Psychiatry. 2021;11(1):176. doi:10.1038/s41398-021-01297-8

106. Morris-Rosendahl DJ, Crocq MA. Neurodevelopmental disorders-the history and future of a diagnostic concept . Dialogues Clin Neurosci. 2020;22(1):65-72. doi:10.31887/DCNS.2020.22.1/macrocq

107. Patel S, Barkovich AJ. Analysis and classification of cerebellar malformations. AJNR Am J Neuroradiol. 2002;23(7):1074-1087.

108. Moosavi A, Kanekar S. Congenital Malformations of Cerebellum. Clin Perinatol. 2022;49(3):603-621. doi:10.1016/j.clp.2022.04.003

109. Accogli A, Addour-Boudrahem N, Srour M. Diagnostic Approach to Cerebellar Hypoplasia. Cerebellum. 2021;20(4):631-658. doi:10.1007/s12311-020-01224-5

110. Poretti A, Boltshauser E, Doherty D. Cerebellar hypoplasia: differential diagnosis and diagnostic approach. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014;166C(2):211-226. doi:10.1002/ajmg.c.31398

111. Poretti A, Boltshauser E, Huisman TA. Prenatal Cerebellar Disruptions: Neuroimaging Spectrum of Findings in Correlation with Likely Mechanisms and Etiologies of Injury. Neuroimaging Clin N Am. 2016;26(3):359-372. doi:10.1016/j.nic.2016.03.006

112. Demaerel P. Abnormalities of cerebellar foliation and fissuration: classification, neurogenetics and clinicoradiological correlations. Neuroradiology. 2002;44(8):639-646. doi:10.1007/s00234-002-0783-1

113. Sasaki M, Oikawa H, Ehara S, Tamakawa Y, Takahashi S, Tohgi H. Disorganised unilateral cerebellar folia: a mild form of cerebellar cortical dysplasia?.

Neuroradiology. 2001;43(2):151-155. doi:10.1007/s002340000340

114. Robinson AJ, Blaser S, Toi A, et al. The fetal cerebellar vermis: assessment for abnormal development by ultrasonography and magnetic resonance imaging. Ultrasound Q. 2007;23(3):211-223. doi:10.1097/RUQ.0b013e31814b162c

115. MacDonald ME, Pike GB. MRI of healthy brain aging: A review. NMR Biomed. 2021;34(9):e4564. doi:10.1002/nbm.4564

116. Romero JE, Coupe P, Lanuza E, Catheline G, Manjón JV; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Toward a unified analysis of cerebellum maturation and aging across the entire lifespan: A MRI analysis. Hum Brain Mapp. 2021;42(5):1287-1303. doi:10.1002/hbm.25293

117. Shen X, Liu T, Tao D, et al. Variation in longitudinal trajectories of cortical sulci in normal elderly. Neuroimage. 2018;166:1-9. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.10.010

118. Kochunov P, Mangin JF, Coyle T, et al. Age-related morphology trends of cortical sulci. Hum Brain Mapp. 2005;26(3):210-220. doi:10.1002/hbm.20198

119. Lin HY, Huang CC, Chou KH, et al. Differential Patterns of Gyral and Sulcal Morphological Changes During Normal Aging Process. Front Aging Neurosci. 2021;13:625931. doi:10.3389/fnagi.2021.625931

120. Magnotta VA, Andreasen NC, Schultz SK, et al. Quantitative in vivo measurement of gyrification in the human brain: changes associated with aging. Cereb Cortex. 1999;9(2):151-160. doi:10.1093/cercor/9.2.151

121. de Moraes FHP, Sudo F, Carneiro Monteiro M, et al. Cortical folding correlates to aging and Alzheimer's Disease's cognitive and CSF biomarkers. Sci Rep. 2024;14(1):3222. doi:10.1038/s41598-023-50780-3

122. Liu T, Wen W, Zhu W, et al. The relationship between cortical sulcal variability and cognitive performance in the elderly. Neuroimage. 2011;56(3):865-873. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.03.015

123. Jouvent E, Mangin JF, Porcher R, et al. Cortical changes in cerebral small vessel diseases: a 3D MRI study of cortical morphology in CADASIL. Brain. 2008;131(Pt 8):2201-2208. doi:10.1093/brain/awn129

124. Im K, Lee JM, Seo SW, Hyung Kim S, Kim SI, Na DL. Sulcal morphology changes and their relationship with cortical thickness and gyral white matter volume in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neuroimage. 2008;43(1):103-113. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.07.016

125. Reiner P, Jouvent E, Duchesnay E, et al. Sulcal span in Azheimer's disease, amnestic mild cognitive impairment, and healthy controls. J Alzheimers Dis. 2012;29(3):605-613. doi:10.3233/JAD-2012-111622

126. Maboudian SA, Willbrand EH, Kelly JP, Jagust WJ, Weiner KS; Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative. Defining Overlooked Structures Reveals New Associations between the Cortex and Cognition in Aging and Alzheimer's Disease. J Neurosci. 2024;44(16):e1714232024. doi:10.1523/JNEUROSCI.1714-23.2024

127. Mortamais M, Gutierrez LA, Balem M, et al. Sulcal morphology as cognitive decline predictor in older adults with memory complaints. Neurobiol Aging. 2022;113:84-94. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2022.02.003

128. Faulstich ME. Brain imaging in dementia of the Alzheimer type. Int J Neurosci. 1991;57(1-2):39-49. doi:10.3109/00207459109150345

129. Blanc F, Bouteloup V, Paquet C, et al. Prodromal characteristics of dementia with Lewy bodies: baseline results of the MEMENTO memory clinics nationwide cohort. Alzheimers Res Ther. 2022;14(1):96. doi:10.1186/s13195-022-01037-0

130. Huang YP, Tuason MY, Wu T, Plaitakis A. MRI and CT features of cerebellar degeneration. J Formos Med Assoc. 1993;92(6):494-508.

131. Öz G, Harding IH, Krahe J, Reetz K. MR imaging and spectroscopy in degenerative ataxias: toward multimodal, multisite, multistage monitoring of neurodegeneration. Curr Opin Neurol. 2020;33(4):451-461. doi:10.1097/WCO.0000000000000834

132. Tavani F, Zimmerman RA, Berry GT, Sullivan K, Gatti R, Bingham P. Ataxia-telangiectasia: the pattern of cerebellar atrophy on MRI. Neuroradiology. 2003;45(5):315-319. doi:10.1007/s00234-003-0945-9

133. Farina L, Uggetti C, Ottolini A, et al. Ataxia-telangiectasia: MR and CT findings. J Comput Assist Tomogr. 1994;18(5):724-727.

134. Stepanenko AY. Effects of anthropometric factors on human cerebellum weight and its developmental dynamics. Neurosci Behav Physiol. 2015;45(6):705-9.

135. Johnstone EC, Bruton CJ, Crow TJ, Frith CD, Owens DG. Clinical correlates of postmortem brain changes in schizophrenia: decreased brain weight and length correlate with indices of early impairment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994;57(4):474-479. doi:10.1136/jnnp.57.4.474

136. Lundesgaard Eidahl JM, Opdal SH, Rognum TO, Stray-Pedersen A. Postmortem evaluation of brain edema: An attempt with measurements of water content and brain-weight-to-inner-skull-circumference ratio. J Forensic Leg Med. 2019;64:1-6. doi:10.1016/j.jflm.2019.03.003

137. Maxeiner H, Behnke M. Intracranial volume, brain volume, reserve volume and morphological signs of increased intracranial pressure--a post-mortem analysis. Leg Med (Tokyo). 2008;10(6):293-300. doi:10.1016/j.legalmed.2008.04.001

138. Serati M, Delvecchio G, Orsenigo G, et al. Potential Gender-Related Aging Processes Occur Earlier and Faster in the Vermis of Patients with Bipolar Disorder: An MRI Study. Neuropsychobiology. 2017;75(1):32-38. doi:10.1159/000477967

139. Han S, An Y, Carass A, Prince JL, Resnick SM. Longitudinal analysis of regional cerebellum volumes during normal aging. Neuroimage. 2020;220:117062. doi:10.1016/j.neuroimage.2020.117062

140. Yu T, Korgaonkar MS, Grieve SM. Gray Matter Atrophy in the Cerebellum-Evidence of Increased Vulnerability of the Crus and Vermis with Advancing Age. Cerebellum. 2017;16(2):388-397. doi:10.1007/s12311-016-0813-x

141. Stalter J, Yogeswaran V, Vogel W, Sörös P, Mathys C, Witt K. The impact of aging on morphometric changes in the cerebellum: A voxel-based morphometry study. Front Aging Neurosci. 2023;15:1078448. doi:10.3389/fnagi.2023.1078448

142. Acar M, Şeker B, Uğur S. Radio-Anatomical Assessment of Cerebellum Volume in Individuals with Alzheimer's Disease. Curr Alzheimer Res. doi:10.2174/0115672050365323241217175349

143. Baldaçara L, Borgio JG, Lacerda AL, Jackowski AP. Cerebellum and psychiatric disorders. Braz J Psychiatry. 2008;30(3):281-289. doi:10.1590/s1516-44462008000300016

144. Li X, Liu N, Yang C, Zhang W, Lui S. Cerebellar gray matter volume changes in patients with schizophrenia: A voxel-based meta-analysis. Front Psychiatry. 2022;13:1083480. doi:10.3389/fpsyt.2022.1083480

145. Laidi C, d'Albis MA, Wessa M, et al. Cerebellar volume in schizophrenia and bipolar I disorder with and without psychotic features. Acta Psychiatr Scand. 2015;131(3):223-233. doi:10.1111/acps.12363

146. Depping MS, Wolf ND, Vasic N, et al. Abnormal cerebellar volume in acute and remitted major depression. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016;71:97-102. doi:10.1016/j.pnpbp.2016.06.005

147. Siciliano L, Olivito G, Leggio M. The cerebellum gains weight: A systematic review of alterations in cerebellar volume and cerebro-cerebellar functional alterations in individuals with eating disorders. Neurosci Biobehav Rev. 2022;141:104863. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104863

148. Traut N, Beggiato A, Bourgeron T, et al. Cerebellar Volume in Autism: Literature Meta-analysis and Analysis of the Autism Brain Imaging Data Exchange Cohort. Biol Psychiatry. 2018;83(7):579-588. doi:10.1016/j.biopsych.2017.09.029

149. Wyciszkiewicz A, Pawlak MA, Krawiec K. Cerebellar Volume in Children With Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). J Child Neurol. 2017;32(2):215-221. doi:10.1177/0883073816678550

150. Tang Y, Whitman GT, Lopez I, Baloh RW. Brain volume changes on longitudinal magnetic resonance imaging in normal older people. J Neuroimaging. 2001;11(4):393-400. doi:10.1111/j.1552-6569.2001.tb00068.x

151. Goldstein JM, Seidman LJ, Horton NJ, et al. Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. Cereb Cortex. 2001;11(6):490-497. doi:10.1093/cercor/11.6.490

152. Coffey CE, Lucke JF, Saxton JA, et al. Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study. Arch Neurol. 1998;55(2):169-179. doi:10.1001/archneur.55.2.169

153. Greenberg DL, Messer DF, Payne ME, et al. Aging, gender, and the elderly adult brain: an examination of analytical strategies. Neurobiol Aging. 2008;29(2):290-302. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.09.016

154. Hu M, Lou Y, Zhu C, et al. Evaluating the Impact of Intracranial Volume

Correction Approaches on the Quantification of Intracranial Structures in MRI: A Systematic Analysis. J Magn Reson Imaging. 2024;59(6):2164-2177. doi:10.1002/jmri.28974

155. Goto M, Hagiwara A, Kato A, et al. Estimation of intracranial volume: A comparative study between synthetic MRI and FSL-brain extraction tool (BET)2. J Clin Neurosci. 2020;79:178-182. doi:10.1016/j.jocn.2020.07.024

156. Tu L, Porras AR, Ensel S, et al. Intracranial Volume Quantification from 3D Photography. Comput Assist Robot Endosc Clin Image Based Proced (2017). 2017;10550:116-123. doi:10.1007/978-3-319-67543-5_11

157. Caspi Y, de Zwarte SMC, Iemenschot IJ, et al. Automatic measurements of fetal intracranial volume from 3D ultrasound scans. Front Neuroimaging. 2022;1:996702. doi:10.3389/fnimg.2022.996702

158. Sgouros S, Goldin JH, Hockley AD, Wake MJ, Natarajan K. Intracranial volume change in childhood. J Neurosurg. 1999;91(4):610-616. doi:10.3171/jns.1999.91.4.0610

159. Sargolzaei S, Sargolzaei A, Cabrerizo M, et al. A practical guideline for intracranial volume estimation in patients with Alzheimer's disease. BMC Bioinformatics. 2015;16 Suppl 7(Suppl 7):S8. doi:10.1186/1471-2105-16-S7-S8

160. Dark HE, An Y, Duggan MR, et al. Alzheimer's and neurodegenerative disease biomarkers in blood predict brain atrophy and cognitive decline. Alzheimers Res Ther. 2024;16(1):94. doi:10.1186/s13195-024-01459-y

161. van Loenhoud AC, Groot C, Bocancea DI, et al. Association of Education and Intracranial Volume With Cognitive Trajectories and Mortality Rates Across the Alzheimer Disease Continuum. Neurology. 2022;98(16):e1679-e1691. doi:10.1212/WNL.0000000000200116

162. Boublay N, Bouet R, Dorey JM, et al. Brain Volume Predicts Behavioral and Psychological Symptoms in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2020;73(4):1343-1353. doi:10.3233/JAD-190612

163. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. Neuroimage. 2000;11(6 Pt 1):805-821. doi:10.1006/nimg.2000.0582

164. Huang H, Zheng S, Yang Z, et al. Voxel-based morphometry and a deep learning model for the diagnosis of early Alzheimer's disease based on cerebral gray matter changes. Cereb Cortex. 2023;33(3):754-763. doi:10.1093/cercor/bhac099

165. Li J, Pan P, Huang R, Shang H. A meta-analysis of voxel-based morphometry studies of white matter volume alterations in Alzheimer's disease. Neurosci Biobehav Rev. 2012;36(2):757-763. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.12.001

166. Pezzoli S, Sánchez-Valle R, Solanes A, et al. Neuroanatomical and cognitive correlates of visual hallucinations in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: Voxel-based morphometry and neuropsychological meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2021;128:367-382. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.06.030

167. Rothstein TL. Gray Matter Matters: A Longitudinal Magnetic Resonance

Voxel-Based Morphometry Study of Primary Progressive Multiple Sclerosis. Front Neurol. 2020;11:581537. doi:10.3389/fneur.2020.581537

168. Williams LM. Voxel-based morphometry in schizophrenia: implications for neurodevelopmental connectivity models, cognition and affect. Expert Rev Neurother. 2008;8(7):1049-1065. doi:10.1586/14737175.8.7.1049

169. Xiao Q, Zhong Y, Jiao Q, Lu G, Su Y. Gray matter voxel-based morphometry in mania and remission states of children with bipolar disorder. J Affect Disord. 2020;268:47-54. doi:10.1016/j.jad.2020.02.042

170. Sutcubasi Kaya B, Metin B, Tas ZC, et al. Gray Matter Increase in Motor Cortex in Pediatric ADHD: A Voxel-Based Morphometry Study. J Atten Disord. 2018;22(7):611-618. doi:10.1177/1087054716659139

171. Wang H, Ma ZH, Xu LZ, et al. Developmental brain structural atypicalities in autism: a voxel-based morphometry analysis. Child Adolesc Psychiatry Ment Health. 2022;16(1):7. doi:10.1186/s13034-022-00443-4

172. Hayakawa K, Konishi Y, Matsuda T, et al. Development and aging of brain midline structures: assessment with MR imaging. Radiology. 1989;172(1):171-177. doi:10.1148/radiology.172.1.2740500

173. Murshed KA, Ziylan T, Seker M, Cicekcibasi AE, Acikgozoglu S. Morphometric assessment of brain stem and cerebellar vermis with midsagittal MRI: the gender differences and effects of age. Neuroanatomy. 2003;2:35-38

174. Raz N, Torres IJ, Spencer WD, White K, Acker JD. Age-related regional differences in cerebellar vermis observed in vivo. Arch Neurol. 1992;49(4):412-416. doi:10.1001/archneur.1992.00530280106030

175. Taman FD, Kervancioglu P, Kervancioglu AS, Turhan B. The importance of volume and area fractions of cerebellar volume and vermian subregion areas: a stereological study on MR images. Childs Nerv Syst. 2020;36(1):165-171. doi:10.1007/s00381-019-04369-9

176. Supprian T, Ulmar G, Bauer M, et al. Cerebellar vermis area in schizophrenic patients - a post-mortem study. Schizophr Res. 2000;42(1):19-28. doi:10.1016/s0920-9964(99)00103-6

177. Xu J, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Okada K, Yamashita K. Gender effects on age-related changes in brain structure. AJNR Am J Neuroradiol. 2000;21(1):112-118.

178. Stepanenko AYu. Vliianie formy i velichiny mozgovogo cherepa na lineinye razmery mozzhechka cheloveka [Influence of the shape and size of the braincase on the linear dimensions of the human cerebellum]. Experimental and Clinical Medicine. 2011;(1):5-10.

179. Stepanenko AYu. Zavisimost' formy mozzhechka cheloveka ot morfometricheskikh i antropometricheskikh pokazatelei [Dependence of the human cerebellum shape on morphometric and anthropometric parameters]. Medicine Today and Tomorrow. 2014;(1):39-42.

180. Kalinichenko MO. A method of evaluation of the shape of the human cerebellum: MRI study. Rep. of Morph.2023;29(4):11-8.

181. Stepanenko AYu, Merkulova ZL. Osobennosti formy mozzhechka u bol'nykh s mal'formatsiei Kiari I tipa [Features of the cerebellum shape in patients with Chiari malformation type I]. Medicine Today and Tomorrow. 2017;1(74):12-17.

182. Scott JA, Hamzelou KS, Rajagopalan V, et al. 3D morphometric analysis of human fetal cerebellar development. Cerebellum. 2012;11(3):761-770. doi:10.1007/s12311-011-0338-2

183. Shyian D, Galata D, Potapov S, Gargin V. Peculiarities of the cerebellum nuclei in aged persons. Georgian Med News. 2016;(253):110-115.

184. Шиян ДМ, Марковський ВД. Морфометричні особливості мозочка з урахуванням краніотипу і розмірів задньої черепної ямки. Медицина сьогодні і завтра. 2017;(1):24-32.

185. Vannucci RC, Heier LA, Vannucci SJ. Cerebral asymmetry during development using linear measures from MRI. Early Hum Dev. 2019;139:104853. doi:10.1016/j.earlhumdev.2019.104853

186. Zhang Y, Londos E, Minthon L, et al. Usefulness of computed tomography linear measurements in diagnosing Alzheimer's disease. Acta Radiol. 2008;49(1):91-97. doi:10.1080/02841850701753706

187. Трач ОО, Шиян ДМ, Маракушин ДІ. Індивідуальна мінливість ширини півкуль і потиличних часток великого мозку. Медицина сьогодні і завтра. 2020; 3 (88):4–11

188. Trach O, Shyian D, Topchii S, Yakovleva Y. Anatomical variability of the occipital lobe length of the endbrain. Sciences of Europe. 2020; 51(75):36-40

189. Goto M, Abe O, Hagiwara A, et al. Advantages of Using Both Voxel- and Surface-based Morphometry in Cortical Morphology Analysis: A Review of Various Applications. Magn Reson Med Sci. 2022;21(1):41-57. doi:10.2463/mrms.rev.2021-0096

190. Bachmann T, Schroeter ML, Chen K, Reiman EM, Weise CM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Longitudinal changes in surface based brain morphometry measures in amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. Neuroimage Clin. 2023;38:103371. doi:10.1016/j.nicl.2023.103371

191. Ghosh A, Verma A, Kaur S, et al. Alterations in surface-based brain morphometry in men with opioid use disorder. Am J Drug Alcohol Abuse. 2024;50(6):819-830. doi:10.1080/00952990.2024.2417220

192. Brennan D, Wu T, Fan J. Morphometrical Brain Markers of Sex Difference. Cereb Cortex. 2021;31(8):3641-3649. doi:10.1093/cercor/bhab037

193. Hutton C, Draganski B, Ashburner J, Weiskopf N. A comparison between voxel-based cortical thickness and voxel-based morphometry in normal aging. Neuroimage. 2009;48(2):371-380. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.043

194. Lee S, Habeck C, Razlighi Q, Salthouse T, Stern Y. Selective association

between cortical thickness and reference abilities in normal aging. Neuroimage. 2016;142:293-300. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.06.041

195. Thambisetty M, Wan J, Carass A, An Y, Prince JL, Resnick SM. Longitudinal changes in cortical thickness associated with normal aging. Neuroimage. 2010;52(4):1215-1223. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.04.258

196. Fjell AM, Grydeland H, Krogsrud SK, et al. Development and aging of cortical thickness correspond to genetic organization patterns. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015;112(50):15462-15467. doi:10.1073/pnas.1508831112

197. Lyall AE, Shi F, Geng X, et al. Dynamic Development of Regional Cortical Thickness and Surface Area in Early Childhood. Cereb Cortex. 2015;25(8):2204-2212. doi:10.1093/cercor/bhu027

198. Huang Y, Wu Z, Li T, et al. Mapping Genetic Topography of Cortical Thickness and Surface Area in Neonatal Brains. J Neurosci. 2023;43(34):6010-6020. doi:10.1523/JNEUROSCI.1841-22.2023

199. Ducharme S, Albaugh MD, Nguyen TV, et al. Trajectories of cortical thickness maturation in normal brain development--The importance of quality control procedures. Neuroimage. 2016;125:267-279. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.010

200. Kulason S, Tward DJ, Brown T, et al. Cortical thickness atrophy in the transentorhinal cortex in mild cognitive impairment. Neuroimage Clin. 2019;21:101617. doi:10.1016/j.nicl.2018.101617

201. Pettigrew C, Soldan A, Zhu Y, et al. Cognitive reserve and cortical thickness in preclinical Alzheimer's disease. Brain Imaging Behav. 2017;11(2):357-367. doi:10.1007/s11682-016-9581-y

202. Zheng W, Yao Z, Hu B, Gao X, Cai H, Moore P. Novel Cortical Thickness Pattern for Accurate Detection of Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2015;48(4):995-1008. doi:10.3233/JAD-150311

203. Busovaca E, Zimmerman ME, Meier IB, et al. Is the Alzheimer's disease cortical thickness signature a biological marker for memory?. Brain Imaging Behav. 2016;10(2):517-523. doi:10.1007/s11682-015-9413-5

204. Fujimori J, Fujihara K, Wattjes M, Nakashima I. Patterns of cortical grey matter thickness reduction in multiple sclerosis. Brain Behav. 2021;11(4):e02050. doi:10.1002/brb3.2050

205. Williams VJ, Juranek J, Cirino P, Fletcher JM. Cortical Thickness and Local Gyrification in Children with Developmental Dyslexia. Cereb Cortex. 2018;28(3):963-973. doi:10.1093/cercor/bhx001

206. Smith E, Thurm A, Greenstein D, et al. Cortical thickness change in autism during early childhood. Hum Brain Mapp. 2016;37(7):2616-2629. doi:10.1002/hbm.23195

207. Mensen VT, Wierenga LM, van Dijk S, et al. Development of cortical thickness and surface area in autism spectrum disorder. Neuroimage Clin. 2016;13:215-222. doi:10.1016/j.nicl.2016.12.003

208. You W, Li Q, Chen L, et al. Common and distinct cortical thickness alterations in youth with autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. BMC Med. 2024;22(1):92. doi:10.1186/s12916-024-03313-2

209. Takayanagi Y, Sasabayashi D, Takahashi T, et al. Reduced Cortical Thickness in Schizophrenia and Schizotypal Disorder. Schizophr Bull. 2020;46(2):387-394. doi:10.1093/schbul/sbz051

210. Del Casale A, Rossi-Espagnet MC, Napolitano A, et al. Cerebral cortical thickness and gyrification changes in first-episode psychoses and multi-episode schizophrenia. Arch Ital Biol. 2021;159(1):3-20. doi:10.12871/00039829202111

211. Hanford LC, Nazarov A, Hall GB, Sassi RB. Cortical thickness in bipolar disorder: a systematic review. Bipolar Disord. 2016;18(1):4-18. doi:10.1111/bdi.12362

212. Cafiero R, Brauer J, Anwander A, Friederici AD. The Concurrence of Cortical Surface Area Expansion and White Matter Myelination in Human Brain Development. Cereb Cortex. 2019;29(2):827-837. doi:10.1093/cercor/bhy277

213. Skranes J, Løhaugen GC, Martinussen M, Håberg A, Brubakk AM, Dale AM. Cortical surface area and IQ in very-low-birth-weight (VLBW) young adults. Cortex. 2013;49(8):2264-2271. doi:10.1016/j.cortex.2013.06.001

214. Yang S, Ma X, Xia X, et al. A Bivariate Twin Study of Cortical Surface Area and Verbal and Nonverbal Intellectual Skills in Adolescence. Neuroscience. 2023;530:173-180. doi:10.1016/j.neuroscience.2023.04.009

215. Fowler CH, Gaffrey MS. Reduced cortical surface area globally and in reward-related cortex is associated with elevated depressive symptoms in preschoolers. J Affect Disord. 2022;319:286-293. doi:10.1016/j.jad.2022.09.075

216. Van Rheenen TE, Cotton SM, Dandash O, et al. Increased cortical surface area but not altered cortical thickness or gyrification in bipolar disorder following stabilisation from a first episode of mania. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2023;122:110687. doi:10.1016/j.pnpbp.2022.110687

217. Santhanam P, Wilson SH, Mulatya C, Oakes TR, Weaver LK. Age-Accelerated Reduction in Cortical Surface Area in United States Service Members and Veterans with Mild Traumatic Brain Injury and Post-Traumatic Stress Disorder. J Neurotrauma. 2019;36(20):2922-2929. doi:10.1089/neu.2018.6242

218. Santonja J, Román FJ, Martínez K, et al. Neocortical Age and Fluid Ability: Greater Accelerated Brain Aging for Thickness, but Smaller for Surface Area, in High Cognitive Ability Individuals. Neuroscience. 2021;467:81-90. doi:10.1016/j.neuroscience.2021.05.029

219. Zheng J, Yang Q, Makris N, et al. Three-Dimensional Digital Reconstruction of the Cerebellar Cortex: Lobule Thickness, Surface Area Measurements, and Layer Architecture. Cerebellum. 2023;22(2):249-260. doi:10.1007/s12311-022-01390-8

220. Sereno MI, Diedrichsen J, Tachrount M, Testa-Silva G, d'Arceuil H, De Zeeuw C. The human cerebellum has almost 80% of the surface area of the neocortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(32):19538-19543. doi:10.1073/pnas.2002896117

221. Zilles K, Armstrong E, Schleicher A, Kretschmann HJ. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. Anat Embryol (Berl). 1988;179(2):173-179. doi:10.1007/BF00304699

222. Iwaniuk AN, Hurd PL, Wylie DR. Comparative morphology of the avian cerebellum: I. Degree of foliation. Brain Behav Evol. 2006;68(1):45-62. doi:10.1159/000093530

223. Yehuda B, Rabinowich A, Link-Sourani D, et al. Automatic Quantification of Normal Brain Gyrification Patterns and Changes in Fetuses with Polymicrogyria and Lissencephaly Based on MRI. AJNR Am J Neuroradiol. 2023;44(12):1432-1439. doi:10.3174/ajnr.A8046

224. Wu YT, Shyu KK, Jao CW, et al. Quantifying cerebellar atrophy in multiple system atrophy of the cerebellar type (MSA-C) using three-dimensional gyrification index analysis. Neuroimage. 2012;61(1):1-9. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.02.057

225. Gautam P, Anstey KJ, Wen W, Sachdev PS, Cherbuin N. Cortical gyrification and its relationships with cortical volume, cortical thickness, and cognitive performance in healthy mid-life adults. Behav Brain Res. 2015;287:331-339. doi:10.1016/j.bbr.2015.03.018

226. Shimony JS, Smyser CD, Wideman G, et al. Comparison of cortical folding measures for evaluation of developing human brain. Neuroimage 2016;125:780–90 doi:10.1016/j.neuroimage.2015.11.001 pmid:26550941

227. Raznahan A, Shaw P, Lalonde F, et al. How does your cortex grow? J Neurosci 2011;31:7174–77 doi:10.1523/JNEUROSCI.0054-11.2011

228. Luders E, Narr KL, Bilder RM, et al. Mapping the relationship between cortical convolution and intelligence: effects of gender. Cereb Cortex 2008;18:2019–26 doi:10.1093/cercor/bhm227

229. Cui D, Wang D, Jin J, et al. Age- and sex-related differences in cortical morphology and their relationships with cognitive performance in healthy middle-aged and older adults. Quant Imaging Med Surg. 2023;13(2):1083-1099. doi:10.21037/qims-22-583

230. Liu T, Lipnicki DM, Zhu W, et al. Cortical gyrification and sulcal spans in early stage Alzheimer's disease. PLoS One. 2012;7(2):e31083. doi:10.1371/journal.pone.0031083

231. Pham TV, Sasabayashi D, Takahashi T, et al. Longitudinal Changes in Brain Gyrification in Schizophrenia Spectrum Disorders. Front Aging Neurosci. 2021;13:752575. doi:10.3389/fnagi.2021.752575

232. Choi KW, Han KM, Kim A, et al. Decreased cortical gyrification in patients with bipolar disorder. Psychol Med. 2022;52(12):2232-2244. doi:10.1017/S0033291720004079

233. Li L, Zuo Y, Chen Y. Relationship between local gyrification index and age, intelligence quotient, symptom severity with Autism Spectrum Disorder: A large-scale MRI study. J Clin Neurosci. 2021;91:193-199. doi:10.1016/j.jocn.2021.07.003

234. Duret P, Samson F, Pinsard B, et al. Gyrification changes are related to cognitive strengths in autism. Neuroimage Clin. 2018;20:415-423. doi:10.1016/j.nicl.2018.04.036

235. Luders E, Thompson PM, Narr KL, Toga AW, Jancke L, Gaser C. A curvature-based approach to estimate local gyrification on the cortical surface. Neuroimage. 2006;29(4):1224-1230. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.049

236. Duan D, Xia S, Rekik I, et al. Exploring folding patterns of infant cerebral cortex based on multi-view curvature features: Methods and applications. Neuroimage. 2019;185:575-592. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.08.041

237. Iwaniuk AN, Hurd PL, Wylie DR. Comparative morphology of the avian cerebellum: II. Size of folia. Brain Behav Evol. 2007;69(3):196-219. doi:10.1159/000096987

238. Ramalho LS, Silveira LAMD, Fonseca BC, et al. Width of sulcus and thickness of gyrus in patients with cerebral atherosclerosis: a new tool for the prevention of vascular cognitive impairment. Rev Assoc Med Bras (1992). 2018;64(8):684-691. doi:10.1590/1806-9282.64.08.684

239. Трач ОО, Шиян ДМ, Терещенко АО, Ладна ІВ. Топографо-анатомічні особливості борозн присередньої поверхні потиличної частки головного мозку. Медицина сьогодні і завтра. 2019; 3(84): 9–15

240. Trach O, Shyian D, Lyutenko M, Lyupir M. Identification of the borders location of calcarine spur in brain’s occipital lobes. Sciences of Europe. 2020; 50(75):66-69

241. Thompson PM, Schwartz C, Lin RT, Khan AA, Toga AW. Three-dimensional statistical analysis of sulcal variability in the human brain. J Neurosci. 1996;16(13):4261-4274. doi:10.1523/JNEUROSCI.16-13-04261.1996

242. Yun HJ, Im K, Jin-Ju Yang, Yoon U, Lee JM. Automated sulcal depth measurement on cortical surface reflecting geometrical properties of sulci. PLoS One. 2013;8(2):e55977. doi:10.1371/journal.pone.0055977

243. Madan CR. Robust estimation of sulcal morphology. Brain Inform. 2019;6(1):5. doi:10.1186/s40708-019-0098-1

244. Gonul Y, Songur A, Uzun I, et al. Morphometry, asymmetry and variations of cerebral sulci on superolateral surface of cerebrum in autopsy cases. Surg Radiol Anat. 2014;36(7):651-661. doi:10.1007/s00276-013-1237-7

245. Nayak S, Gupta C, Hebbar KD, Pandey AK. Morphometric analysis of the main brain sulci and clinical implications: Radiological and cadaveric study. J Taibah Univ Med Sci. 2023;18(4):676-686. doi:10.1016/j.jtumed.2023.01.004

246. Zilles K, Schleicher A, Langemann C, et al. Quantitative analysis of sulci in the human cerebral cortex: development, regional heterogeneity, gender difference, asymmetry, intersubject variability and cortical architecture. Hum Brain Mapp. 1997;5(4):218-221. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:4<218::AID-HBM2>3.0.CO;2-6

247. Jin K, Zhang T, Shaw M, Sachdev P, Cherbuin N. Relationship Between Sulcal Characteristics and Brain Aging. Front Aging Neurosci. 2018;10:339. doi:10.3389/fnagi.2018.00339

248. Sighinolfi G, Mitolo M, Pizzagalli F, et al. Sulcal Morphometry Predicts Mild Cognitive Impairment Conversion to Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2024;99(1):177-190. doi:10.3233/JAD-231192

249. Moskovko SP, Bartiuk RS. Brain morphometry and its relevance in cerebral small vessel disease. Rep. of Morph. 2022;28(4):11-7.

250. Smolko D, Bartiuk R, Zheliba L, et al. Brain morphometry and short-term stroke outcome. Wiad Lek. 2024;77(7):1401-1408. doi:10.36740/WLek202407114

251. Yopak KE, Lisney TJ, Collin SP, Montgomery JC. Variation in brain organization and cerebellar foliation in chondrichthyans: sharks and holocephalans. Brain Behav Evol. 2007;69(4):280-300. doi:10.1159/000100037

252. Lisney TJ, Yopak KE, Montgomery JC, Collin SP. Variation in brain organization and cerebellar foliation in chondrichthyans: batoids. Brain Behav Evol. 2008;72(4):262-282. doi:10.1159/000171489

253. Nikonenko AG. Vvedenie v kolichestvennuiu gistologiiu [Introduction to quantitative histology]. Kyiv: Knyha-Plius; 2013. 256 p.

254. Underwood EE. Quantitative Stereology. London: Addison-Wesley; 1970.

255. Bookstein FL. Morphometric tools for landmark data. Cambridge: Cambridge University Press; 1991.

256. Vo Chieu VD, Wacker F, Rieder C, et al. Ablation zone geometry after CT-guided hepatic microwave ablation: evaluation of a semi-automatic software and comparison of two different ablation systems. Int J Hyperthermia. 2020;37(1):533-541. doi:10.1080/02656736.2020.1766704

257. Vovk YuN, Vovk OYu, Ikramov VB, Shmargalev AA, Malakhov SS. Prakticheskoe znachenie individual’noi anatomicheskoi izmenchivosti dlya sovremennoi kraniologii [Practical significance of individual anatomical variability for modern craniology]. Clinical Anatomy and Operative Surgery. 2016;15(1):105-109. doi:10.24061/1727-0847.15.1.2016.27

258. Bribiesca E. An easy measure of compactness for 2D and 3D shapes. Pattern Recognition. 2008;41(2):543-54.

259. Grosse P, van Wyk de Vries B, Euillades PA, Kervyn M, Petrinovic IA. Systematic morphometric characterization of volcanic edifices using digital elevation models. Geomorphology. 2012;136(1):114-31.

260. Blei R. Analysis in integer and fractional dimensions. New York: Cambridge University Press; 2003. 556 p.

261. Engelking R. Dimension theory. Amsterdam; New York: North-Holland Pub. Co.; 1978. 316 p.

262. Edgar GA. Topological dimension. In: Measure, topology, and fractal geometry. 2nd ed. Undergraduate Texts in Mathematics. Springer-Verlag; 2008. p. 85-

114.

263. Ostrand PA. Covering dimension in general spaces. Gen Topol Appl. 1971;1(3):209-21.

264. Falconer K. Fractal geometry: mathematical foundations and applications. Chichester: John Wiley; 1990. p. 38-47.

265. Lauwerier H. Fractals: Endlessly repeated geometric figures. Princeton, NJ: Princeton University Press; 1991. 209 p.

266. Feder J. Fractals. New York: Plenum Press;1988. 284 p.

267. Harte D. Multifractals. London: Chapman & Hall; 2001. p. 3-4.

268. Jelinek H, Fernandez E. Neurons and fractals: How reliable and useful are calculations of fractal dimensions? J Neurosci Methods. 1998;81(1):9-18. doi:10.1016/S0165-0270(98)00021-1.

269. Mandelbrot BB. Self-affine fractal sets. In: Pietronero L, Tosatti E, editors. Fractals in physics. Amsterdam: North-Holland; 1986. p. 3-28.

270. Mandelbrot BB. How long is the coast of Britain? Statistical self-similarity and fractional dimension. Science. 1967;156(3775):636-8. doi:10.1126/science.156.3775.636.

271. Stoa R. The Coastline Paradox. Rutgers University Law Review. 2020;72(2):351-400. https://doi.org/10.2139/ssrn.3445756

272. Edgar G. Helge von Koch, "On a continuous curve without tangents constructible from elementary geometry." In: Classics on Fractals. Boulder: Westview Press; 2004. p. 25-46.

273. Sagan H. Space-filling curves. Berlin: Springer-Verlag; 1994. 156 p.

274. Beck F, Burch M, Munz T, Di Silvestro L, Weiskopf D. Generalized Pythagoras Trees: A Fractal Approach to Hierarchy Visualization. In: Battiato S, Coquillart S, Pettré J, Laramee R, Kerren A, Braz J, editors. Computer Vision, Imaging and Computer Graphics - Theory and Applications. VISIGRAPP 2014. Communications in Computer and Information Science, vol 550. Cham: Springer; 2015. p. 49-64. doi: 10.1007/978-3-319-25117-2_8.

275. Browne C. Efficient Pythagorean trees: Greed is good. 2007; 31(4): 610–616. doi:10.1016/j.cag.2007.04.003

276. Losa GA. The fractal geometry of life. Riv Biol. 2009;102(1):29-59.

277. Mandelbrot BB. Self-affinity and fractal dimension. Physica Scripta. 1985;32(4):257-60. doi:10.1088/0031-8949/32/4/001.

278. Mandelbrot BB. Gaussian self-affinity and fractals: globality, the Earth, 1/f noise, and R/S. Springer; 2002. ISBN 978-0387989938.

279. Hassan MK, Hassan MZ, Pavel NI. Dynamic scaling, data-collapse, and self-similarity in Barabasi-Albert networks. J Phys A Math Theor. 2011;44(17):175101.

280. Fernández E, Bolea JA, Ortega G, Louis E. Are neurons multifractals?. J Neurosci Methods. 1999;89(2):151-157. doi:10.1016/s0165-0270(99)00066-7

281. Lopes R. Multifractal Analysis in Neuroimaging. Adv Neurobiol.

2024;36:79-93. doi:10.1007/978-3-031-47606-8_4

282. Hausdorff F. Dimension und äußeres Maß [Dimension and external measurement]. Mathematische Annalen. 1919;79(1-2):157-179. doi:10.1007/BF01457179

283. Besicovitch AS. On linear sets of points of fractional dimensions. Mathematische Annalen. 1929;101(1):161-193. doi:10.1007/BF01454831

284. Besicovitch AS, Ursell HD. Sets of fractional dimensions. Journal of the London Mathematical Society. 1937;12(1):18-25. doi:10.1112/jlms/s1-12.45.18.

285. Schleicher D. Hausdorff dimension, its properties, and its surprises. Am Math Monthly. 2007;114(6):509-28.

286. Fernández E, Jelinek HF. Use of fractal theory in neuroscience: methods, advantages, and potential problems. Methods. 2001;24(4):309-321. doi:10.1006/meth.2001.1201

287. Smith TG Jr, Behar TN, Lange GD, Sheriff WH Jr, Neale EA. A fractal analysis of cell images. J Neurosci Methods 1989;27:173–80.

288. Wingate RJT, Fitzgibbon T, Webb EI, Thompson ID. Lucifer yellow, retrograde tracers and fractal analysis characterise ferret retinal ganglion cells. J Comp Neurol 1992;323:449–74.

289. Zaletel I, Ristanović D, Stefanović BD, Puškaš N. Modified Richardson's method versus the box-counting method in neuroscience. J Neurosci Methods. 2015;242:93-96. doi:10.1016/j.jneumeth.2015.01.013

290. Takayasu H. Fractals in the Physical Sciences. Manchester: Manchester University Press, 1990.

291. Ferreira RC, de Matos PS, Adam RL, Leite NJ, Metze K. Application of the Minkowski-Bouligand fractal dimension for the differential diagnosis of thyroid follicular neoplasias. Cell Oncol. 2006;28(5-6):331-333. doi:10.1155/2006/634840

292. Karperien AL, Jelinek HF. Box-Counting Fractal Analysis: A Primer for the Clinician. Adv Neurobiol. 2024;36:15-55. doi:10.1007/978-3-031-47606-8_2

293. Pratikno H, Ibrahim MZ, Jusak J. A novel women's ovulation prediction through salivary ferning using the box counting and deep learning. Bulletin of Electrical Engineering and Informatics. 2024;13(2):996-1006.

294. Milošević N. The Morphology of Brain Neurons: The Box-Counting Method in the Quantitative Analysis of 2D Images. Adv Neurobiol. 2024;36:173-189. doi:10.1007/978-3-031-47606-8_8

295. Karperien AL, Jelinek HF. Morphology and Fractal-Based Classifications of Neurons and Microglia in Two and Three Dimensions. Adv Neurobiol. 2024;36:149-172. doi:10.1007/978-3-031-47606-8_7

296. Zheng JY, Chen BH, Wu R, et al. 3D Fractal Dimension Analysis: Prognostic Value of Right Ventricular Trabecular Complexity in Participants with Arrhythmogenic Cardiomyopathy. J Magn Reson Imaging. 2024;60(5):1964-1973. doi:10.1002/jmri.29237

297. Park YW, Kim S, Ahn SS, et al. Magnetic resonance imaging-based 3-dimensional fractal dimension and lacunarity analyses may predict the meningioma grade. Eur Radiol. 2020;30(8):4615-4622. doi:10.1007/s00330-020-06788-8

298. Ling EJ, Servio P, Kietzig AM. Fractal and Lacunarity Analyses: Quantitative Characterization of Hierarchical Surface Topographies. Microsc Microanal. 2016;22(1):168-177. doi:10.1017/S1431927615015561

299. Curtin L. Fractal-Based Morphometrics of Glioblastoma. Adv Neurobiol. 2024;36:545-555. doi:10.1007/978-3-031-47606-8_28

300. Bhoraskar M, Denny C, Srikant N, Ongole R, Archana M, Sampath P. Fractal Dimension and Lacunarity Analysis in the Dentulous and Edentulous Mandibular Posterior Region Using Cone-beam Computed Tomography: A Cross-sectional Retrospective Study. J Contemp Dent Pract. 2024;25(6):581-587. doi:10.5005/jp-journals-10024-3701

301. Popovic N, Radunovic M, Badnjar J, Popovic T. Fractal dimension and lacunarity analysis of retinal microvascular morphology in hypertension and diabetes. Microvasc Res. 2018;118:36-43. doi:10.1016/j.mvr.2018.02.006

302. Tatsumi J, Yamauchi A and Kono Y 1989 Fractal analysis of plant root systems. Ann. Bot. 64, 499–503.

303. Berntson, G. (1994). Root Systems and Fractals: How Reliable are Calculations of Fractal Dimensions? Annals of Botany,73(3), 281-284.

304. Berntson G M, Lynch J P and Snapp S 1997 Fractal geometry and plant root systems: current perspectives and future applications. In Fractals in Soil Science. Eds. P Baveye, J Y Parlange and B A Stewart. pp. 113–152. Lewis Publishers, New York, NY.

305. Wingate RJT, Fitzgibbon T, Webb EI, Thompson ID. Lucifer yellow, retrograde tracers and fractal analysis characterise ferret retinal ganglion cells. J Comp Neurol 1992;323:449–74.

306. Porter R, Ghosh S, Lange GD, Smith TG Jr. A fractal analysis of pyramidal neurons in mammalian motor cortex. Neurosci Lett. 1991;130:112–6.

307. Smith TG Jr, Brauer K, Reichenbach A. Quantitative phylogenetic constancy of cerebellar Purkinje cell morphological complexity. J Comp Neurol 1993;331:402–6.

308. McLachlan CS, Jelinek HF, Kummerfeld SK, et al. A method to determine the fractal dimension of the cross-sectional jaggedness of the infarct scar edge. Redox Rep. 2000;5(2-3):119-121. doi:10.1179/135100000101535401

309. Florindo JB, Bruno OM, Landini G. Morphological classification of odontogenic keratocysts using Bouligand-Minkowski fractal descriptors. Comput Biol Med. 2017;81:1-10. doi:10.1016/j.compbiomed.2016.12.003

310. Liu JZ, Zhang LD, Yue GH. Fractal dimension in human cerebellum measured by magnetic resonance imaging. Biophys J. 2003 Dec;85(6):4041-6. doi: 10.1016/S0006-3495(03)74817-6

311. Cornforth D, Jelinek HF. Monofractal and multifractal analysis for interpretation of function-structure relationships in finite size biological material. In

Classification and Application of Fractals: New Research. 2012. p. 303-324

312. Sholl DA. Dendritic organization in the neurons of the visual and motor cortices of the cat. J Anat. 1953;87(4):387-406.

313. Havlin S, Buldyrev SV, Goldberger AL, et al. Fractals in biology and medicine. Chaos Solitons Fractals. 1995;6:171-201. doi:10.1016/0960-0779(95)80025-c

314. Cross SS. Fractals in pathology. J Pathol. 1997;182(1):1-8. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199705)182:1<1::AID-PATH808>3.0.CO;2-B

315. Metze K. Fractal dimension of chromatin: potential molecular diagnostic applications for cancer prognosis. Expert Rev Mol Diagn. 2013;13(7):719-735. doi:10.1586/14737159.2013.828889

316. Lomako V, Shylo O, Pirozhenko L. Brain cortex morphology in rats after cold exposures. Probl Cryobiol Cryomed. 2023;33(3):193-200. doi:10.15407/cryo33.03.193

317. Крамаренко ОС, Крамаренко СС, Лихач АВ, Лихач ВЯ. Фрактальний аналіз гістоструктури м'язової тканини свиней: попередні результати. Науково-технічний бюлетень ІТ НААН. 2019;(121):146-156. doi:10.32900/2312-8402-2019-121-146-156.

318. Gutierrez Aceves GA, Celis López MA, Alonso Vanegas M, et al. Fractal anatomy of the hippocampal formation. Surg Radiol Anat. 2018;40(11):1209-1215. doi:10.1007/s00276-018-2077-2

319. Stepanenko AYu, Maryenko NI. Fraktal'nyi analiz kak metod morfometricheskogo issledovaniia poverkhnostnoi sosudistoi seti mozzhechka cheloveka [Fractal analysis as a method of morphometric study of the surface vascular network of the human cerebellum]. Medicine Today and Tomorrow. 2015;4(69):50-55.

320. Stepanenko AYu. Zakonomernosti individual'noi izmenchivosti struktury poverkhnostnoi sosudistoi seti mozzhechka [Patterns of individual variability in the structure of the surface vascular network of the cerebellum]. Experimental and Clinical Medicine. 2017;2:44-48.

321. Kalinichenko M, Stepanenko O. Fractal analysis of branching of human cerebellar arteries. Clinical Anatomy and Operative Surgery. 2024;23(1): 80-87. doi:10.24061/1727-0847.23.1.2024.12

322. Stepanenko AYu, Maryenko NI. Fraktal'nyi analiz kak metod morfometricheskogo issledovaniia belogo veshchestva mozzhechka cheloveka [Fractal analysis as a method of morphometric study of the white matter of the human cerebellum]. World of Medicine and Biology. 2016;4(58):127-130.

323. Stepanenko AYu, Maryenko NI. Fraktal'nyi analiz belogo veshchestva mozzhechka cheloveka [Fractal analysis of the white matter of the human cerebellum]. World of Medicine and Biology. 2017;3(61):145-149.

324. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз білої речовини півкуль мозочка людини. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017;2(4):38-43.

325. Stepanenko AYu. Fraktal'nyi analiz belogo veshchestva filogeneticheski raznykh otdelov kory chervia mozzhechka cheloveka [Fractal analysis of the white matter in phylogenetically different parts of the human cerebellar vermis cortex]. Medicine Today and Tomorrow. 2016;4(73):16-21.

326. Калашнікова ЛЄ, Бен Хмаед Сарі СС. Фрактальний аналіз МРТ зображень мозку людини. Біомедична інженерія і технологія. 2019;(2):48-53. doi:10.20535/2617-8974.2019.2.185245

327. Tanabe N, Muro S, Sato S, Oguma T, Sato A, Hirai T. Fractal analysis of low attenuation clusters on computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med. 2018;18(1):144. doi:10.1186/s12890-018-0714-5

328. Omiotek Z, Dzierżak R, Uhlig S. Fractal analysis of the computed tomography images of vertebrae on the thoraco-lumbar region in diagnosing osteoporotic bone damage. Proc Inst Mech Eng H. 2019;233(12):1269-1281. doi:10.1177/0954411919880695

329. Geraets WG, van der Stelt PF. Fractal properties of bone. Dentomaxillofac Radiol. 2000;29(3):144-153. doi:10.1038/sj/dmfr/4600524

330. Kato CN, Barra SG, Tavares NP, et al. Use of fractal analysis in dental images: a systematic review. Dentomaxillofac Radiol. 2020;49(2):20180457. doi:10.1259/dmfr.20180457

331. Rangayyan RM, Nguyen TM. Fractal analysis of contours of breast masses in mammograms. J Digit Imaging. 2007;20(3):223-237. doi:10.1007/s10278-006-0860-9

332. Povoroznyuk A, Povoroznyuk O, Shehna K. Application of fractal processing of digital mammograms in designing decision support systems in medicine. Advanced Information Systems. 2020;4(4):109-113.

333. Povoroznyuk AI, Emel'ianova AV. Sistema obrabotki meditsinskikh izobrazhenii v radiologii na osnove fraktal'nogo analiza [System for processing medical images in radiology based on fractal analysis]. Bulletin of the National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute". 2014;(35):147-151.

334. Li H, Mukundan R, Boyd S. Novel Texture Feature Descriptors Based on Multi-Fractal Analysis and LBP for Classifying Breast Density in Mammograms. J Imaging. 2021;7(10):205. doi:10.3390/jimaging7100205

335. Masters BR. Fractal analysis of the vascular tree in the human retina. Annu Rev Biomed Eng. 2004;6:427-452. doi:10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140100

336. Moroni F, Magnoni M, Vergani V, Ammirati E, Camici PG. Fractal analysis of plaque border, a novel method for the quantification of atherosclerotic plaque contour irregularity, is associated with pro-atherogenic plasma lipid profile in subjects with non-obstructive carotid stenoses. PLoS One. 2018;13(2):e0192600. doi:10.1371/journal.pone.0192600

337. Martín-Landrove M, Pereira D, Caldeira ME, Itriago S, Juliac M. Fractal analysis of tumoral lesions in brain. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2007;2007:1306-1309. doi:10.1109/IEMBS.2007.4352537

338. Di Ieva A, Al-Kadi OS. Computational Fractal-Based Analysis of Brain Tumor Microvascular Networks. Adv Neurobiol. 2024;36:525-544. doi:10.1007/978-3-031-47606-8_27

339. Glenny RW. Emergence of matched airway and vascular trees from fractal rules. J Appl Physiol (1985). 2011;110(4):1119-1129. doi:10.1152/japplphysiol.01293.2010

340. Miura T. Models of lung branching morphogenesis. J Biochem. 2015;157(3):121-127. doi:10.1093/jb/mvu087

341. Milosević NT, Ristanović D. Fractality of dendritic arborization of spinal cord neurons. Neurosci Lett. 2006;396(3):172-176. doi:10.1016/j.neulet.2005.11.031

342. Pellionisz A. 1989. Neural geometry: towards a fractal model of neurons. Cambridge: Cambridge University Press.

343. Pirici D, Mogoantă L, Mărgăritescu O, Pirici I, Tudorică V, Coconu M. Fractal analysis of astrocytes in stroke and dementia. Rom J Morphol Embryol. 2009;50(3):381-390.

344. Reichenbach A, Siegel A, Senitz D, Smith TG Jr. A comparative fractal analysis of various mammalian astroglial cell types. Neuroimage. 1992;1(1):69-77. doi:10.1016/1053-8119(92)90008-b

345. Morrison H, Young K, Qureshi M, Rowe RK, Lifshitz J. Quantitative microglia analyses reveal diverse morphologic responses in the rat cortex after diffuse brain injury. Sci Rep. 2017;7(1):13211. doi:10.1038/s41598-017-13581-z

346. Fernández-Arjona MDM, Grondona JM, Granados-Durán P, Fernández-Llebrez P, López-Ávalos MD. Microglia Morphological Categorization in a Rat Model of Neuroinflammation by Hierarchical Cluster and Principal Components Analysis. Front Cell Neurosci. 2017;11:235. doi:10.3389/fncel.2017.00235

347. Greenblum A, Sznitman R, Fua P, et al. Dendritic tree extraction from noisy maximum intensity projection images in C. elegans. Biomed Eng Online. 2014;13:74. doi:10.1186/1475-925X-13-74

348. Orlowski D, Bjarkam CR. A simple reproducible and time saving method of semi-automatic dendrite spine density estimation compared to manual spine counting. J Neurosci Methods. 2012;208(2):128-133. doi:10.1016/j.jneumeth.2012.05.009

349. Young K, Morrison H. Quantifying Microglia Morphology from Photomicrographs of Immunohistochemistry Prepared Tissue Using ImageJ. J Vis Exp. 2018;(136):57648. doi:10.3791/57648

350. Di Ieva A. The Fractal Geometry of the Brain: AnOverview. Adv Neurobiol. 2024;36:3-13. doi:10.1007/978-3-031-47606-8_1

351. Kiselev VG, Hahn KR, Auer DP. Is the brain cortex a fractal?. Neuroimage. 2003;20(3):1765-1774. doi:10.1016/s1053-8119(03)00380-x

352. Hofman MA. The fractal geometry of convoluted brains. J Hirnforsch. 1991;32(1):103-111.

353. Lahmiri S, Boukadoum M, Di Ieva A. Fractals in Neuroimaging. Adv

Neurobiol. 2024;36:429-444. doi:10.1007/978-3-031-47606-8_22

354. Madan CR, Kensinger EA. Cortical complexity as a measure of age-related brain atrophy. Neuroimage. 2016 Jul 1;134:617-629. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.04.029.

355. King RD, George AT, Jeon T, Hynan LS, Youn TS, Kennedy DN, Dickerson B; the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Characterization of Atrophic Changes in the Cerebral Cortex Using Fractal Dimensional Analysis. Brain Imaging Behav. 2009 Jun;3(2):154-166. doi: 10.1007/s11682-008-9057-9.

356. King RD, Brown B, Hwang M, Jeon T, George AT; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Fractal dimension analysis of the cortical ribbon in mild Alzheimer's disease. Neuroimage. 2010 Nov 1;53(2):471-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.050.

357. Esteban FJ, Sepulcre J, de Miras JR, Navas J, de Mendizábal NV, Goñi J, Quesada JM, Bejarano B, Villoslada P. Fractal dimension analysis of grey matter in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2009 Jul 15;282(1-2):67-71. doi: 10.1016/j.jns.2008.12.023.

358. Marzi C, Scheda R, Salvadori E, et al. Fractal dimension of the cortical gray matter outweighs other brain MRI features as a predictor of transition to dementia in patients with mild cognitive impairment and leukoaraiosis. Front Hum Neurosci. 2023;17:1231513. doi: 10.3389/fnhum.2023.1231513

359. Pantoni L, Marzi C, Poggesi A, et al. Fractal dimension of cerebral white matter: A consistent feature for prediction of the cognitive performance in patients with small vessel disease and mild cognitive impairment. Neuroimage Clin. 2019;24:101990. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101990

360. Krohn S, Froeling M, Leemans A, et al. Evaluation of the 3D fractal dimension as a marker of structural brain complexity in multiple-acquisition MRI. Hum Brain Mapp. 2019;40(11):3299-3320. doi: 10.1002/hbm.24599

361. Madan CR, Kensinger EA. Test-retest reliability of brain morphology estimates. Brain Inform. 2017;4(2):107-121. doi:10.1007/s40708-016-0060-4

362. Goñi J, Sporns O, Cheng H, Aznárez-Sanado M, Wang Y, Josa S, Arrondo G, Mathews VP, Hummer TA, Kronenberger WG, Avena-Koenigsberger A, Saykin AJ, Pastor MA. Robust estimation of fractal measures for characterizing the structural complexity of the human brain: optimization and reproducibility. Neuroimage. 2013 Dec;83:646-57. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.072.

363. Farahibozorg S, Hashemi-Golpayegani SM, Ashburner J. Age- and sex-related variations in the brain white matter fractal dimension throughout adulthood: an MRI study. Clin Neuroradiol. 2015 Mar;25(1):19-32. doi: 10.1007/s00062-013-0273-3.

364. Zhang L, Dean D, Liu JZ, Sahgal V, Wang X, Yue GH. Quantifying degeneration of white matter in normal aging using fractal dimension. Neurobiol Aging. 2007 Oct;28(10):1543-55. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.020.

365. Zhang L, Liu JZ, Dean D, Sahgal V, Yue GH. A three-dimensional fractal

analysis method for quantifying white matter structure in human brain. J Neurosci Methods. 2006 Jan 30;150(2):242-53. doi: 10.1016/j.jneumeth.2005.06.021.

366. Esteban FJ, Sepulcre J, de Mendizábal NV, Goñi J, Navas J, de Miras JR, Bejarano B, Masdeu JC, Villoslada P. Fractal dimension and white matter changes in multiple sclerosis. Neuroimage. 2007 Jul 1;36(3):543-9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.057.

367. Lee JM, Yoon U, Kim JJ, Kim IY, Lee DS, Kwon JS, Kim SI. Analysis of the hemispheric asymmetry using fractal dimension of a skeletonized cerebral surface. IEEE Trans Biomed Eng. 2004 Aug;51(8):1494-8. doi: 10.1109/TBME.2004.831543.

368. Im K, Lee JM, Yoon U, Shin YW, Hong SB, Kim IY, Kwon JS, Kim SI. Fractal dimension in human cortical surface: multiple regression analysis with cortical thickness, sulcal depth, and folding area. Hum Brain Mapp. 2006 Dec;27(12):994-1003. doi: 10.1002/hbm.20238.

369. Kalmanti E, Maris TG. Fractal dimension as an index of brain cortical changes throughout life. In Vivo. 2007;21(4):641-646.

370. Krohn S, von Schwanenflug N, Romanello A, Valk SL, Madan CR, Finke C. The formation of brain shape in human newborns. bioRxiv. Preprint published January 2, 2023. doi:10.1101/2023.01.01.521756.

371. De Luca A, Arrigoni F, Romaniello R, Triulzi FM, Peruzzo D, Bertoldo A. Automatic localization of cerebral cortical malformations using fractal analysis. Phys Med Biol. 2016;61(16):6025-6040. doi:10.1088/0031-9155/61/16/6025

372. Hedderich DM, Bäuml JG, Menegaux A, et al. An analysis of MRI derived cortical complexity in premature-born adults: Regional patterns, risk factors, and potential significance. Neuroimage. 2020;208:116438. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116438

373. Chen Y, Zuo Y, Kang S, et al. Using fractal dimension analysis to assess the effects of normal aging and sex on subregional cortex alterations across the lifespan from a Chinese dataset. Cereb Cortex. 2023;33(9):5289-5296. doi:10.1093/cercor/bhac417

374. Ni H, Xue J, Qin J, Zhang Y; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Accurate identification of individuals with subjective cognitive decline using 3D regional fractal dimensions on structural magnetic resonance imaging. Comput Methods Programs Biomed. 2024;254:108281. doi:10.1016/j.cmpb.2024.108281

375. Jao CW, Wu YT, Yeh JH, Tsai YF, Hsiao CY, Lau CI. Exploring cortical morphology biomarkers of amnesic mild cognitive impairment using novel fractal dimension-based structural MRI analysis. Eur J Neurosci. 2024;60(9):6254-6266. doi:10.1111/ejn.16557

376. Lee WK, Hinrichs C, Chen YL, Wang PS, Guo WY, Wu YT. Analysis of the difference between Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and normal people by using fractal dimensions and small-world network. Prog Brain Res. 2024;290:179-190. doi:10.1016/bs.pbr.2024.07.005

377. Paun MA, Nichita MV, Paun VA, Paun VP. Fractal analysis in the

quantification of medical imaging associated with multiple sclerosis pathology. Front Biosci (Landmark Ed). 2022;27(2):66. doi:10.31083/j.fbl2702066

378. Roura E, Maclair G, Andorrà M, et al. Cortical fractal dimension predicts disability worsening in Multiple Sclerosis patients. Neuroimage Clin. 2021;30:102653. doi:10.1016/j.nicl.2021.102653

379. Dehghan Y, Sarbaz Y. Cortical complexity alterations in motor subtypes of Parkinson's disease: A surface-based morphometry analysis of fractal dimension. Eur J Neurosci. 2024;60(12):7249-7262. doi:10.1111/ejn.16612

380. Hernández RM, Ponce-Meza JC, Saavedra-López MÁ, Campos Ugaz WA, Chanduvi RM, Monteza WC. Brain Complexity and Psychiatric Disorders. Iran J Psychiatry. 2023;18(4):493-502. doi:10.18502/ijps.v18i4.13637

381. Ha TH, Yoon U, Lee KJ, Shin YW, Lee JM, Kim IY, Ha KS, Kim SI, Kwon JS. Fractal dimension of cerebral cortical surface in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. Neurosci Lett. 2005 Aug 12-19;384(1-2):172-6. doi: 10.1016/j.neulet.2005.04.078. PMID: 15893428.

382. Nenadic I, Yotter RA, Sauer H, Gaser C. Cortical surface complexity in frontal and temporal areas varies across subgroups of schizophrenia. Hum Brain Mapp. 2014;35(4):1691-1699. doi:10.1002/hbm.22283

383. Zhuo C, Li G, Chen C, Ji F, Lin X, Jiang D, Tian H, Wang L, Lin X, Ping J. Left cerebral cortex complexity differences in sporadic healthy individuals with auditory verbal hallucinations: A pilot study. Psychiatry Res. 2020 Jan 30;285:112834. doi: 10.1016/j.psychres.2020.112834.

384. Nenadic I, Yotter RA, Dietzek M, Langbein K, Sauer H, Gaser C. Cortical complexity in bipolar disorder applying a spherical harmonics approach. Psychiatry Res Neuroimaging. 2017;263:44-47. doi:10.1016/j.pscychresns.2017.02.007

385. Squarcina L, Lucini Paioni S, Bellani M, et al. White matter integrity in bipolar disorder investigated with diffusion tensor magnetic resonance imaging and fractal geometry. J Affect Disord. 2024;345:200-207. doi:10.1016/j.jad.2023.10.095

386. Collantoni E, Madan CR, Meneguzzo P, et al. Cortical Complexity in Anorexia Nervosa: A Fractal Dimension Analysis. J Clin Med. 2020;9(3):833. doi:10.3390/jcm9030833

387. Cascino G, Canna A, Monteleone AM, et al. Cortical thickness, local gyrification index and fractal dimensionality in people with acute and recovered Anorexia Nervosa and in people with Bulimia Nervosa. Psychiatry Res Neuroimaging. 2020;299:111069. doi:10.1016/j.pscychresns.2020.111069

388. Chen Y, Luo J, Chen S, et al. Altered cortical gyrification, sulcal depth, and fractal dimension in the autism spectrum disorder comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder than the autism spectrum disorder. Neuroreport. 2023;34(2):93-101. doi:10.1097/WNR.0000000000001864

389. Rajagopalan V, Das A, Zhang L, Hillary F, Wylie GR, Yue GH. Fractal dimension brain morphometry: a novel approach to quantify white matter in traumatic

brain injury. Brain Imaging Behav. 2019 Aug;13(4):914-924. doi: 10.1007/s11682-018-9892-2.

390. Lv Y, Wei W, Han X, et al. Multiparametric and multilevel characterization of morphological alterations in patients with transient ischemic attack. Hum Brain Mapp. 2021;42(7):2045-2060. doi:10.1002/hbm.25344

391. Frindel C, Rouanet A, Giacalone M, et al. Validity of shape as a predictive biomarker of final infarct volume in acute ischemic stroke. Stroke. 2015;46(4):976-981. doi:10.1161/STROKEAHA.114.008046

392. Karthik CKR. Characterization of stroke lesion using fractal analysis. Asian J Pharm Clin Res 2017;10(13):53–6. doi:10.22159/ajpcr.2017.v10s1.19558.

393. Mandeep S., Varinder G., Parmod B. Early Detection of Stroke using Texture Analysis. Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology. 2019;13(3):49-52. doi: 10.5958/0973-9130.2019.00164.6

394. Zhang L, Butler AJ, Sun CK, Sahgal V, Wittenberg GF, Yue GH. Fractal dimension assessment of brain white matter structural complexity post stroke in relation to upper-extremity motor function. Brain Res. 2008;1228:229-240. doi:10.1016/j.brainres.2008.06.008

395. Lu JJ, Xing XX, Qu J, et al. Morphological alterations of contralesional hemisphere relate to functional outcomes after stroke. Eur J Neurosci. 2023;58(5):3347-3361. doi:10.1111/ejn.16097

396. Liu Z, He S, Wei Y, et al. Changes of cerebral cortical structure and cognitive dysfunction in "healthy hemisphere" after stroke: a study about cortical complexity and sulcus patterns in bilateral ischemic adult moyamoya disease. BMC Neurosci. 2021;22(1):66. doi:10.1186/s12868-021-00672-x

397. Kliś KM, Krzyżewski RM, Kwinta BM, Stachura K, Gąsowski J. Computer-Assisted Analysis of Intracerebral Hemorrhage Shape and Density. World Neurosurg. 2018;120:e863-e869. doi:10.1016/j.wneu.2018.08.178

398. Kliś KM, Krzyżewski RM, Kwinta BM, et al. Relation of Intracerebral Hemorrhage Descriptors with Clinical Factors. Brain Sci. 2020;10(4):252. doi:10.3390/brainsci10040252

399. Rybaczuk M, Kedzia A, Błaszczyk E. Fractal description of cerebellum surface during fetal period. Folia Morphol (Warsz). 1996;55(4):434-436.

400. Rybaczuk M, Kedzia A. Fractal analysis of adults cerebellum surface NMR observations. Folia Morphol (Warsz). 1996;55(4):431-433.

401. Akar E, Kara S, Akdemir H, Kırış A. Fractal dimension analysis of cerebellum in Chiari Malformation type I. Comput Biol Med. 2015;64:179-186. doi:10.1016/j.compbiomed.2015.06.024

402. Akar E, Kara S, Akdemir H, Kırış A. 3D structural complexity analysis of cerebellum in Chiari malformation type I. Med Biol Eng Comput. 2017;55(12):2169-2182. doi:10.1007/s11517-017-1661-7

403. Akar E, Kara S, Akdemir H, Kırış A. Fractal analysis of MR images in

patients with chiari malformation:The importance of preprocessing. Biomedical Signal Processing and Control. 2017;31:63-70. doi:10.1016/j.bspc.2016.07.005

404. Marzi C, Ciulli S, Giannelli M, et al. Structural Complexity of the Cerebellum and Cerebral Cortex is Reduced in Spinocerebellar Ataxia Type 2. J Neuroimaging. 2018;28(6):688-693. doi:10.1111/jon.12534

405. Wu YT, Shyu KK, Jao CW, et al. Fractal dimension analysis for quantifying cerebellar morphological change of multiple system atrophy of the cerebellar type (MSA-C). Neuroimage. 2010;49(1):539-551. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.07.042

406. Zhao G, Walsh K, Long J, Gui W, Denisova K. Reduced structural complexity of the right cerebellar cortex in male children with autism spectrum disorder. PLoS One. 2018;13(7):e0196964. doi:10.1371/journal.pone.0196964

407. Chen X, Qu L, Xie Y, Ahmad S, Yap PT. A paired dataset of T1- and T2-weighted MRI at 3 Tesla and 7 Tesla. Sci Data. 2023;10(1):489. doi:10.1038/s41597-023-02400-y

408. BigBrain Project. Available from: https://bigbrainproject.org/

409. Amunts K, Lepage C, Borgeat L, Mohlberg H, Dickscheid T, Rousseau MÉ, Bludau S, Bazin PL, Lewis LB, Oros-Peusquens AM, Shah NJ, Lippert T, Zilles K, Evans AC. BigBrain: An ultrahigh-resolution 3D human brain model. Science. 2013;340(6139):1472-1475. doi:10.1126/science.1235381. PMID:23788795.

410. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. Nature Methods. 2012;9(7);671–675.

411. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, et al. Fiji: an open-source platform for biological-image analysis. Nat Methods. 2012;9(7):676-82. doi:10.1038/nmeth.2019.

412. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Available from: https://adni.loni.usc.edu/

413. Glantz SA. Primer of Biostatistics. 4th ed. New York: McGraw-Hill Inc.; 1997. 473 p.

414. Tang D, Chen M, Huang X, Zhang G, Zeng L, Zhang G, Wu S, Wang Y. SRplot: A free online platform for data visualization and graphing. PLoS One. 2023 Nov 9;18(11):e0294236. doi: 10.1371/journal.pone.0294236.

415. Koning IV, Tielemans MJ, Hoebeek FE, et al. Impacts on prenatal development of the human cerebellum: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(20):2461-2468. doi:10.1080/14767058.2016.1253060

416. Tallinen T, Chung J, Rousseau F, et al. On the growth and form of cortical convolutions. Nat Phys. 2016;12:588-93. doi:10.1038/nphys3632

417. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз як морфометричний метод в морфології: спосіб дилатації пікселів при дослідженні цифрових зображень анатомічних структур. Медицина сьогодні і завтра. 2019;1(82):8-14. doi: 10.35339/msz.2019.82.01.02

418. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Два способи фрактального аналізу як

морфометричного методу в анатомії: спосіб підрахунку квадратів vs спосіб дилатації пікселів. Медицина сьогодні і завтра. 2019;2(83):14-22. doi: 10.35339/msz.2019.83.02.02

419. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз як метод кількісного оцінювання гетерогенності медичних зображень. Експериментальна та клінічна медицина. 2020;89(4):10-21. doi: 10.35339/ekm.2020.89.04.02.

420. Мар'єнко НІ. Кластерний аналіз фрактальної розмірності мозочка людини. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(5):66-72. doi: 10.26693/jmbs05.05.066

421. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз мозочка людини за даними магнітно-резонансної томографії: метод дилатації пікселів. Морфологія. 2020;14(3):52-58. doi: 10.26641/1997-9665.2020.3.52-58.

422. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal dimension of phylogenetically different parts of the human cerebellum (magnetic resonance imaging study). Reports of Morphology. 2020;26(2):67-73. doi: 10.31393/morphology-journal-2020-26(2)-10.

423. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal dimension of the cortex and white matter of human cerebellum (magnetic resonance imaging study). Biomedical and Biosocial Anthropology. 2020;38:69-74. doi: 10.31393/bba38-2020-10.

424. Maryenko N, Stepanenko O. Characterization of white matter branching in human cerebella: quantitative morphological assessment and fractal analysis of skeletonized MR images. Biomedical Research and Therapy. 2021;8(5):4345-4357. doi: 10.15419/bmrat.v8i5.673.

425. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal dimension of external linear contour of human cerebellum (magnetic resonance imaging study). Reports of Morphology. 2021;27(2):16-22. doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-03.

426. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis as a method of morphometric study of linear anatomical objects: modified Caliper method. Reports of Morphology. 2021;27(4):28-34. doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(4)-04.

427. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis of anatomical structures linear contours: modified Caliper method vs Box counting method. Reports of Morphology. 2022;28(1):17-26. doi: 10.31393/morphology-journal-2022-28(1)-03.

428. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Comparative analysis of fractal dimensions of human cerebellum: impact of image preprocessing and fractal analysis methods. Wiadomosci Lekarskie. 2022;2:438-443. doi: 10.36740/WLek202202120.

429. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal dimension of skeletonized MR images as a measure of cerebral hemispheres spatial complexity. Reports of Morphology. 2022;28(2):40-47. doi: 10.31393/morphology-journal-2022-28(2)-06.

430. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Shape of cerebral hemispheres: structural and spatial complexity. Quantitative analysis of skeletonized MR images. Reports of Morphology. 2022;28(3):62-73. doi: 10.31393/morphology-journal-2022-28(3)-10.

431. Maryenko N, Stepanenko O. Fractal dimension of silhouette magnetic

resonance brain images as a measure of age associated changes in cerebral hemispheres. Duzche Medical Journal. 2023;25(1):27-37. doi: 10.18678/dtfd.1180625.

432. Maryenko N, Stepanenko O. Quantitative characterization of age-related atrophic changes in cerebral hemispheres: A novel “contour smoothing” fractal analysis method. Translational Research in Anatomy. 2023;33:100263. doi: 10.1016/j.tria.2023.100263.

433. Maryenko N, Stepanenko O. Atrophic age-related changes in cerebral hemispheres: Euclidean geometry based morphometry of MRI brain scans. Acta Morphologica et Anthropologica. 2023;30(3-4):40-52. doi: 10.7546/AMA.30.3-4.2023.06.

434. Maryenko N, Stepanenko O. Spatial and structural complexity of cerebral hemispheres in male and female brain: fractal and quantitative analyses of MRI brain scans. Revista Argentina de Anatomía Clínica. 2023;15(3):107-116. doi: 10.31051/1852.8023.v15.n3.43151.

435. Maryenko N, Stepanenko O. Spatial complexity of the cerebral cortex pial surface: quantitative assessment by two-dimensional fractal analysis of MRI brain scans. Papers on Anthropology. 2023;XXXII/2:7-31. doi: 10.12697/poa.2023.32.2.01.

436. Maryenko N, Stepanenko O. Cortex and white matter of cerebral hemispheres: anatomical correlations and age-related changes measured with fractal analysis. Galician Medical Journal. 2024; e-GMJ2024-A11. doi: 10.21802/e-GMJ2024-A11.

437. Maryenko N. Age-related changes in the cerebral hemispheres of male and female brains: a morphometric study using MRI brain scans. Bulletin of Medical and Biological Research. 2024;6(1):34-32. doi: 10.61751/bmbr/1.2024.34.

438. Мар'єнко НІ. Фрактальні розмірності великих півкуль головного мозку: анатомічні кореляції, вікові зміни та перспективи застосування у клінічній практиці. Морфологія. 2024;18(3):166-173. doi: 10.26641/1997-9665.2024.3.166-173.

439. Maryenko N, Stepanenko O. Evaluation of Cerebellar Aging in MRI Images: Fractal Analysis Compared to Euclidean Geometry-based Morphometry. Meta-Radiology. 2024;2(3):100101. doi: 10.1016/j.metrad.2024.100101.

440. Maryenko N, Stepanenko O. Arbor vitae cerebelli: fractal properties and their quantitative assessment by novel “contour scaling” fractal analysis method (an anatomical study). Translational Research in Anatomy. 2024;37:100352. doi: 10.1016/j.tria.2024.100352.

441. Maryenko N, Stepanenko O. Quantitative assessment of structural complexity in human cerebellum through analysis of skeletonized MR images: anatomical correlations, sex differences, and age-related changes. Acta Morphologica et Anthropologica. 2024;31(3-4):49-61. doi: 10.7546/AMA.31.3-4.2024.07.

442. Мар'єнко НІ. Фрактальний аналіз магнітно-резонансних томограм мозочка людини. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття»; 2020 січ. 20-22; Харків, Україна.

Харків: 2020. с. 55.

443. Maryenko NI. Clusters of fractal dimension of the human cerebellum (magnetic resonance imaging study). Abstract book of the International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists «BIOMEDICAL PERSPECTIVES II»; 2020 Oct. 20-22; Sumy, Ukraine. Sumy: 2020. p. 100.

444. Maryenko NI. Fractal analysis of the human cerebellum (magnetic resonance imaging study). Abstract book of the International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) – 2020; 2020 Oct. 8; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv: 2020. p. 21-22.

445. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis of human cerebellum based on magnetic resonance imaging data: pixel dilating method. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2020 лист. 4-6; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМА; 2020. с. 70.

446. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis of images in medicine and morphology: basic principles and methodologies. Матеріали П’ятої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2021 жовт. 20-22; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМУ; 2021. с. 87.

447. Мар’єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз силуетних магнітно-резонансних зображень великих півкуль головного мозку людини. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції» присвячена 100-річчю з дня народження професора І.О. Жутаєва; 2022 квіт. 14; Полтава, Україна. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 41-42.

448. Мар’єнко НІ. Фрактальний аналіз зовнішніх лінійних контурів великих півкуль головного мозку людини. Матеріали XVI Міжнародної науково-практичної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Молода наука Волині: пріоритети та перспективи досліджень»; 2022 трав. 17; Луцьк, Україна. Луцьк: ВНУ ім. Л. Українки; 2022. с. 727-730.

449. Мар’єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальна розмірність силуетних зображень як міра вікових атрофічних змін великих півкуль головного мозку. Матеріали LXV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»; 2022 черв. 9; Тернопіль, Україна. Тернопіль: ТДМУ; 2022. с. 20-21.

450. Мар’єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз скелетонованих МР зображень як метод морфометрії структур головного мозку людини. Матеріали ІІІ Міжнародної науково-практичної конференції «Природнича наука й освіта: сучасний стан і перспективи розвитку»; 2022 вер. 22-23; Харків, Україна. Харків: ХНПУ; 2022. с. 83-85.

451. Мар’єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз як метод кількісного оцінювання вікових атрофічних змін великих півкуль головного мозку. Український вісник психоневрології. 2022;30(3):24.

452. Stepanenko O, Maryenko N. Fractal dimension as a measure of atrophic changes in human cerebellum throughout adulthood. Acta Neurobiologiae Experimentalis. 2022;(82), supplement:78.

453. Мар'єнко НІ. Фрактальний аналіз піальної поверхні великих півкуль головного мозку: можливості застосування у клінічній практиці. Матеріали Шостої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2022 лист. 9-11; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМУ; 2022. с. 93-95.

454. Мар'єнко НІ. Фрактальний аналіз як метод кількісної оцінки магнітно-резонансних томограм головного мозку у пацієнтів з ішемічним інфарктом мозочка. Матеріали IV науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція»; 2022 лист. 17; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2022. с. 257-259.

455. Мар'єнко НІ. Кількісне оцінювання гетерогенності тканини мозочка у нормі та при ішемічному інфаркті мозочка на основі фрактального аналізу магнітно-резонансних томограм. Матеріали XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2022 лист. 24-25; Запоріжжя, Україна. Запоріжжя: ЗМАПО; 2022. с. 124-126.

456. Maryenko NI. Fractal analysis of cerebral hemispheres: quantitative assessment of brain atrophic changes in normal aging. Abstract book of the International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) – 2022; 2022 Nov. 23-25; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv: 2022. p. 16-17.

457. Мар'єнко НІ. Вікові зміни великих півкуль головного мозку у чоловіків та жінок: фрактальний аналіз силуетних магнітно-резонансних зображень. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття»; 2023 лют. 13-15; Харків, Україна. Харків: 2023. с. 365-367.

458. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз у нейроморфології: особливості підбору способів попередньої обробки зображень. Ukrainian scientific medical youth journal. 2023;(138) Supplement 2: 84-85.

459. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis of brain Magnetic Resonance images: a quantitative assessment of brain aging in men and women. Abstract book of 7th International Conference On Medical & Health Sciences – 2023; 2023 Jul. 6-8; Ordu, Turkey. Ordu: 2023. p. 1371.

460. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis of the cerebral cortex and white matter for quantitative assessment of age-related brain atrophy in men and women. Proceedings book of 2nd International Congress of Gerontology – 2023; 2023 Oct. 2-4; Sivas, Turkey. Sivas: 2023. p. 105-106.

461. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальні розмірності кори та білої речовини як міра атрофічних змін головного мозку при нормальному старінні.

Матеріали Сьомої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2023 лист. 1-3; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМУ; 2023. с. 63-64.

462. Мар’єнко НІ. Кількісний аналіз скелетонованих МР зображень як метод визначення структурної складності мозочка. Матеріали 93 науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»; 2024 бер. 28-30; Івано-Франківськ, Україна. Івано-Франківськ: 2024. с. 254

463. Мар’єнко НІ. Фрактальний аналіз як метод дослідження компонентів тканини мозочка людини. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» присвячена 100-річчю професора К.С. Кабака; 2024 черв. 13-14; Київ, Україна. Київ: НМУ ім. О.О. Богомольця; 2024. с. 58-59.

464. Maryenko NI. Fractal dimensions of the cerebral hemispheres: anatomical correlations, age-related changes, and application prospects in clinical practice. Матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2024 лист. 6-8; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМУ; 2024. с. 88.

465. Мар’єнко НІ. Фрактальний аналіз як метод кількісного дослідження лінійних контурів та поверхонь у морфології на прикладі морфометричного дослідження мозочка людини. Матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2024 лист. 6-8; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМУ; 2024. с. 88-90.

466. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз зображень у медицині та морфології: базові принципи та основні методики. Морфологія. 2021;15(3):196-206. doi: 10.26641/1997-9665.2021.3.196-206.

467. Maryenko N, Stepanenko O. Fractal dimension in morphology and medicine: theoretical bases and practical application: review. Inter Collegas. 2021;8(4):280-287. doi: 10.35339/ic.8.4.290-297.

468. Мар'єнко НІ. Фрактальний аналіз магнітно-резонансних зображень головного мозку: діагностична цінність (огляд літератури). Український вісник психоневрології. 2023;31(2):93-97. doi: 10.36927/2079-0325-V31-is2-2023-13.

469. Maryenko NI. Applications of fractal analysis techniques in brain magnetic resonance imaging and computed tomography in stroke diagnosis and stroke-related brain damage: a narrative review. Advanced Technology in Neuroscience. 2024;1(1):105-122. doi: 10.4103/ATN.ATN-D-24-00012.

470. Maryenko N, Stepanenko O. Fractal dimension of cerebellum in acute cerebellar infarction (magnetic resonance imaging study). Aktualności Neurologiczne (Current Neurology). 2022;22(1):3-10. doi: 10.15557/AN.2022.0001.

471. Maryenko N, Stepanenko O. Cytoarchitecture of Cerebellar Cortex: Fractal Analysis as a Method for Quantitative Studies. Cytology & Histology International

Journal. 2022;6(1):000139:1-7. doi: 10.23880/chij-16000139.

472. Патент України на корисну модель № 142537, UA, МПК A61B 5/055. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202000105; Заявл. 08.01.2020; Опубл. 10.06.2020. Бюл. № 11. Спосіб фрактального аналізу цифрових зображень анатомічних структур людини.

473. Патент України на корисну модель № 148201, UA, МПК G06T 7/00, A61B 8/08/ Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202101770; Заявл. 05.04.2021; Опубл. 14.07.2021. Бюл. № 28. Спосіб фрактального аналізу лінійних анатомічних структур.

474. Патент України на корисну модель № 148813, UA, МПК G01N 33/483. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202101005; Заявл. 01.03.2021; Опубл. 22.09.2021. Бюл. № 38. Спосіб морфологічного визначення компонентів тканини мозочка.

475. Патент України на корисну модель № 148824, UA, МПК G06T 7/00, A61B 8/08. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202101769; Заявл. 05.04.2021; Опубл. 22.09.2021. Бюл. № 38. Спосіб визначення гетерогенності медичних зображень.

476. Патент України на корисну модель № 150115, Україна МПК A61B8/00, G06T7/00, G06T7/11. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u202100990; Заявл. 01.03.21; Опубл. 05.01.2022, Бюл. №1. Спосіб сегментації цифрових зображень магнітно-резонансних томограм мозочка людини.

ДОДАТОК А

Вікова динаміка і довірчі інтервали значень фрактальних розмірностей структур головного мозку людини

Фрактальні розмірності мозочка

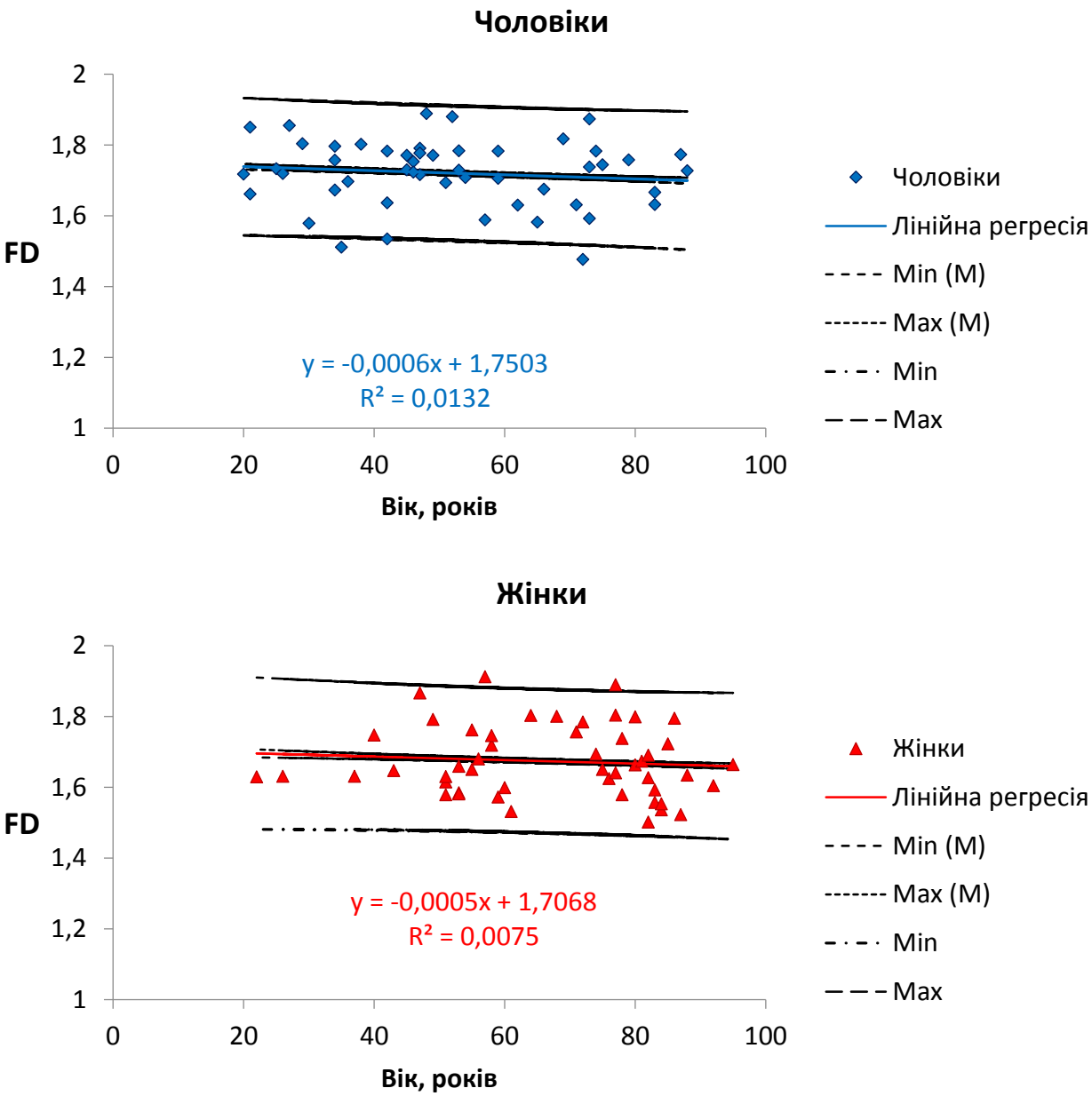


Рис. А1. Рівняння лінійної регресії, що характеризують вікову динаміку значень FDwm-sc та довірчі інтервали значень FDwm-sc (α = 0,05), незалежна змінна – вік

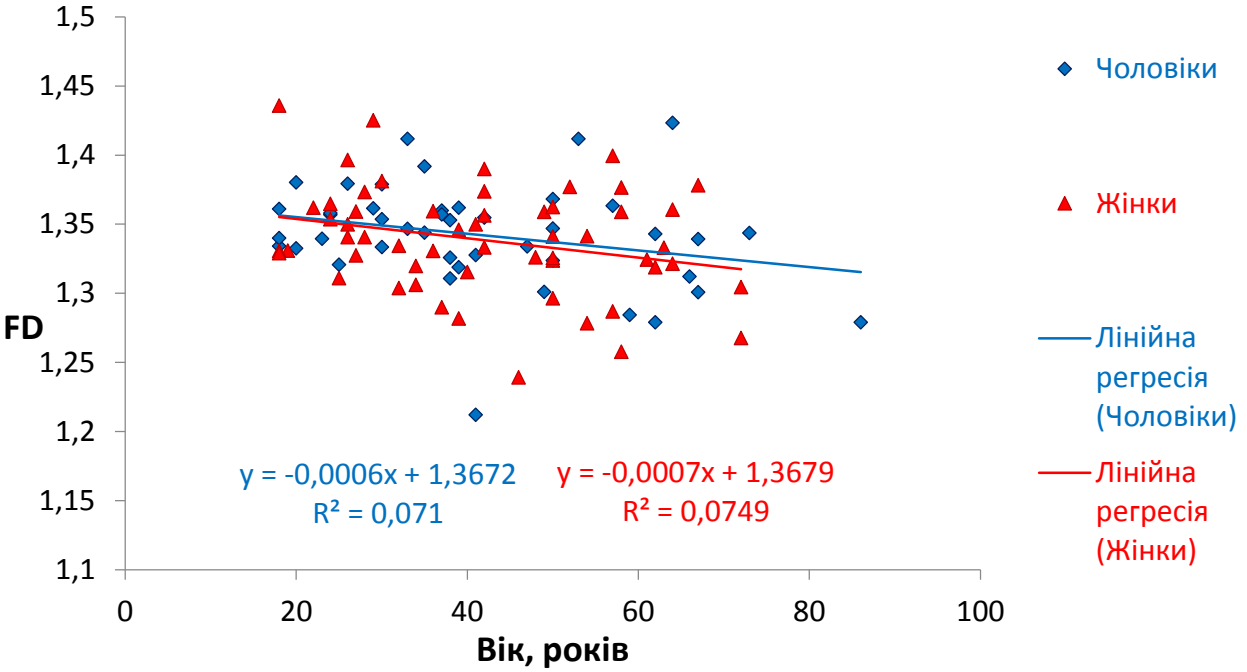


Рис. А2. Вікова динаміка значень FDskel-bc у чоловіків та жінок, та рівняння лінійної регресії, що характеризують залежність FDskel-bc (залежна змінна) від віку (незалежна змінна)

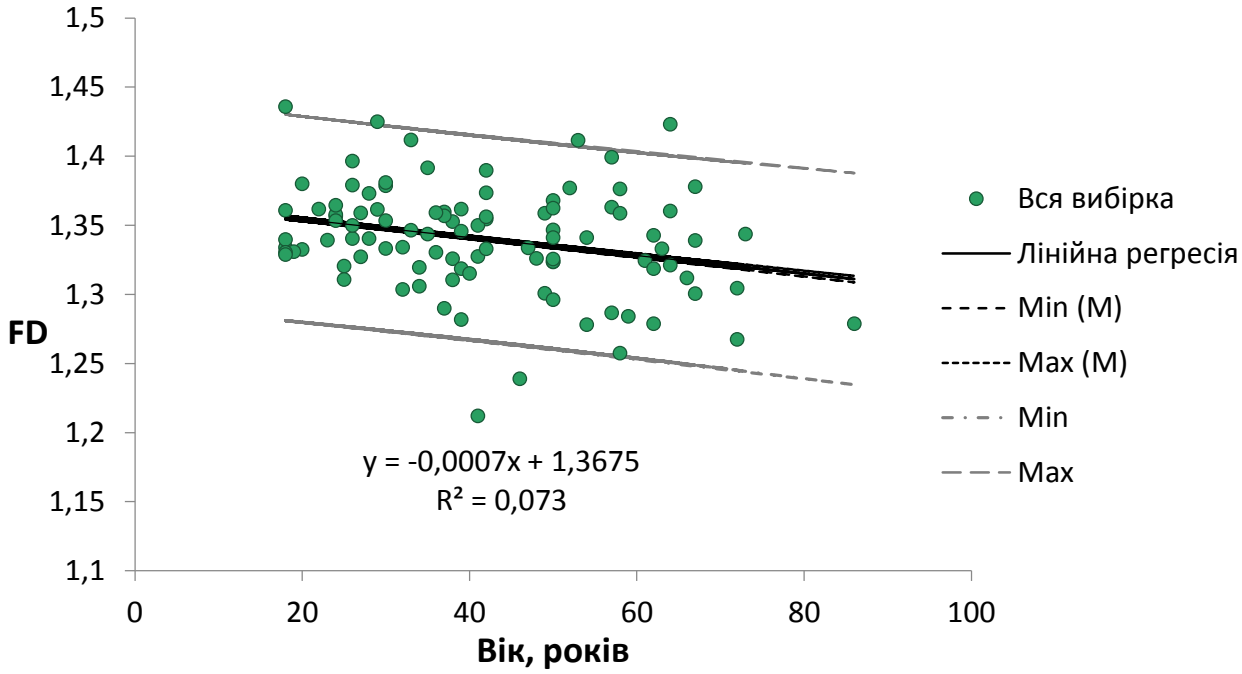


Рис. А3. Довірчий інтервал значень FDskel-bc, (α = 0,05), незалежна змінна – вік

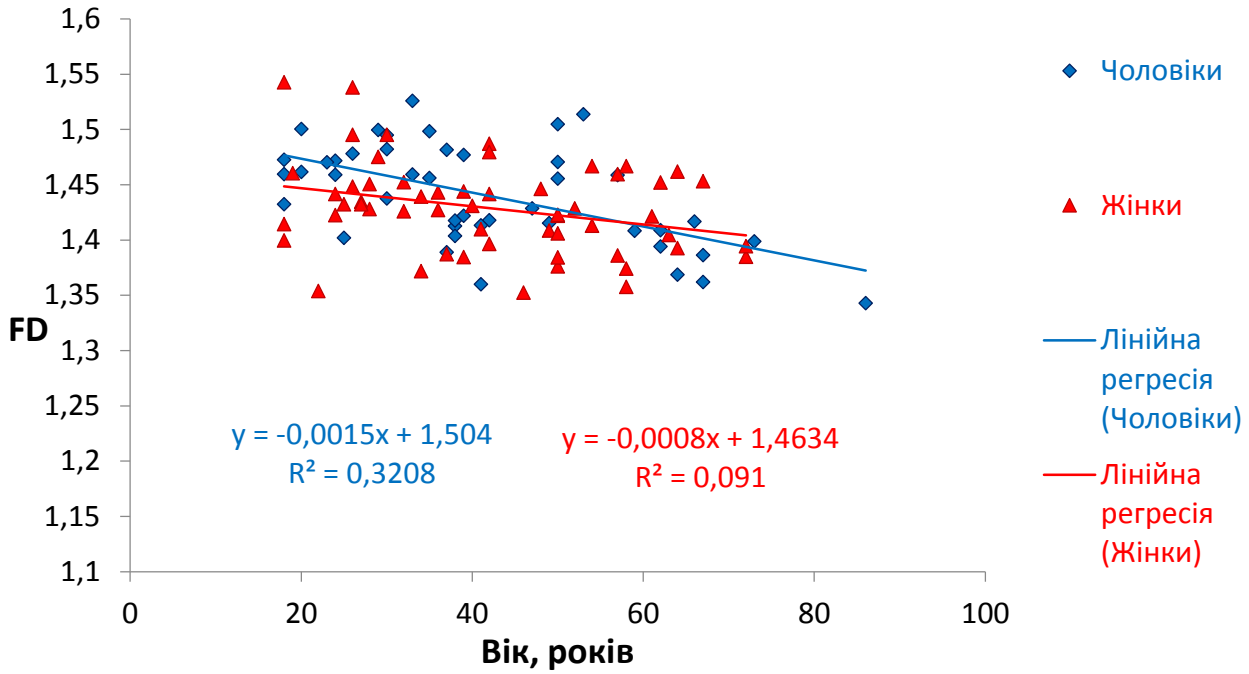


Рис. А4. Вікова динаміка значень FDcont-bc у чоловіків та жінок, та рівняння лінійної регресії, що характеризують залежність FDcont-bc (залежна змінна) від віку (незалежна змінна)

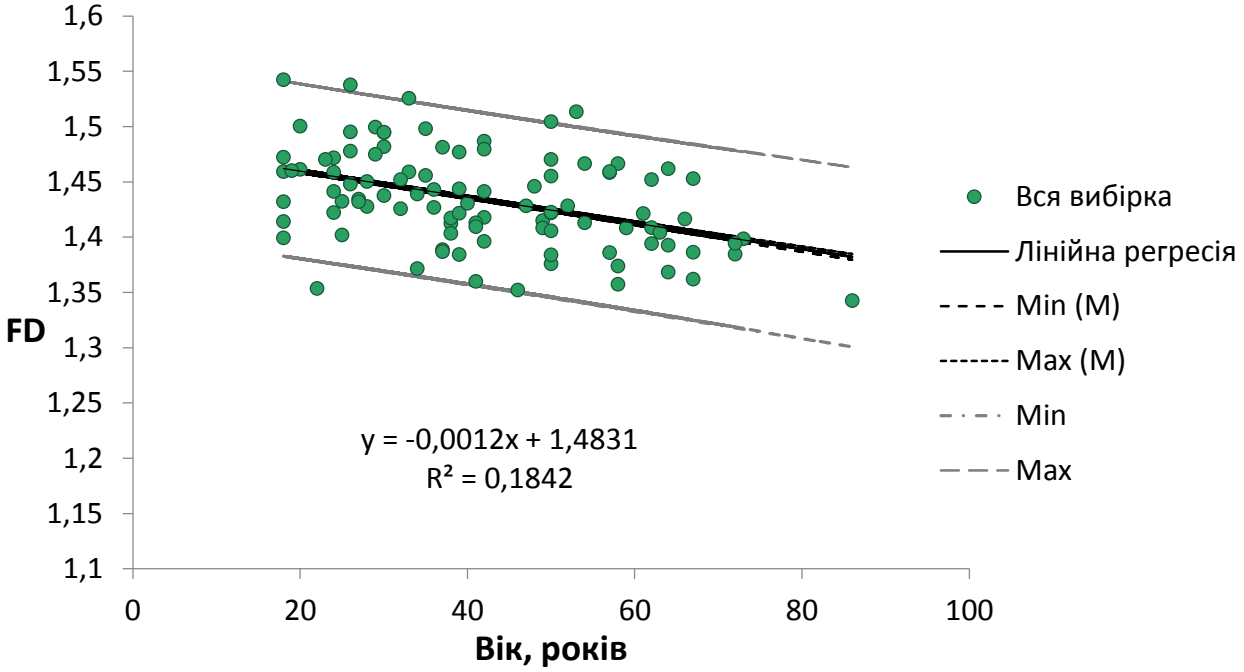


Рис. А5. Довірчий інтервал значень FDcont-bc, ($\alpha = 0,05$), незалежна змінна – вік

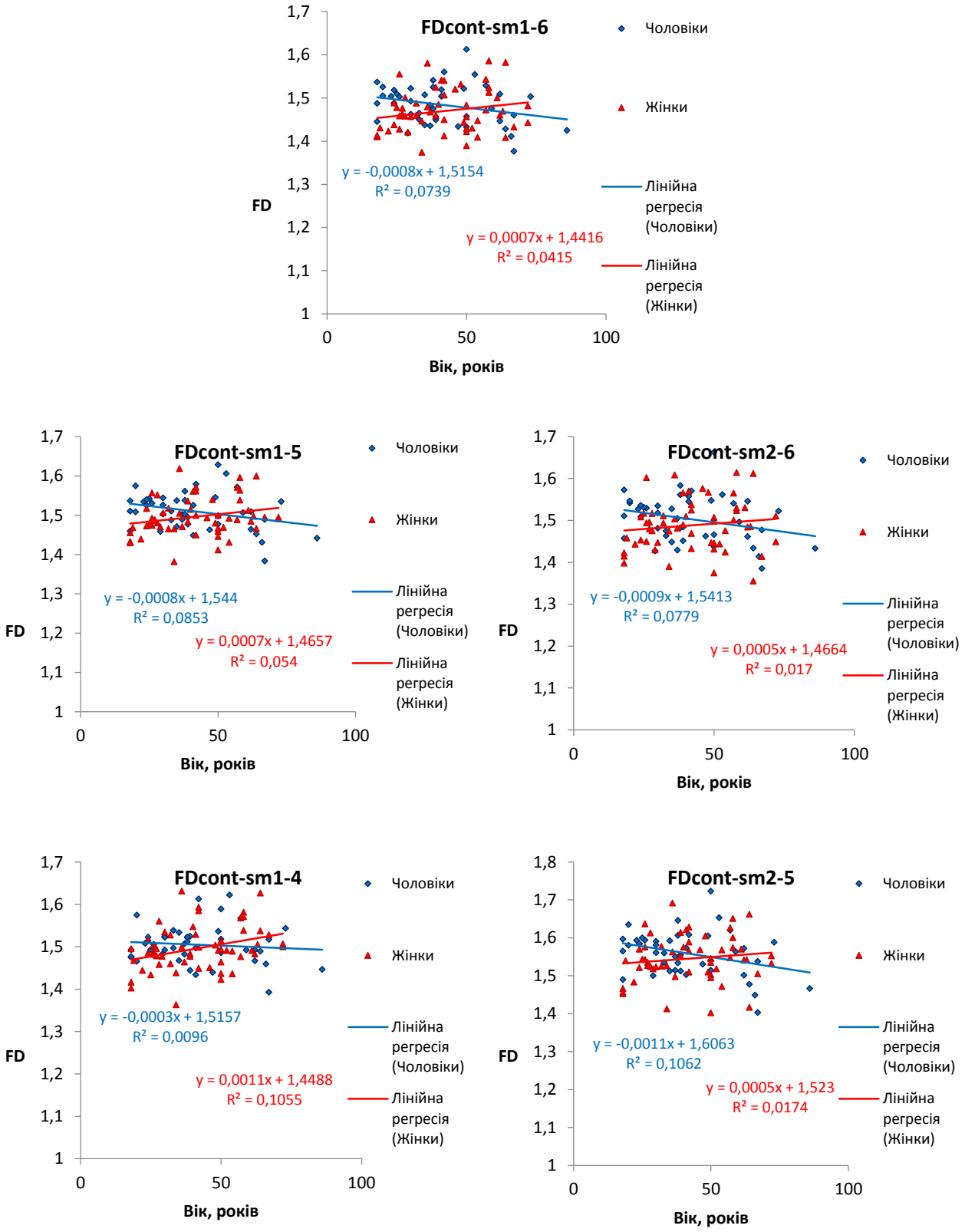


Рис. А6. Вікова динаміка значень фрактальних розмірностей FDcont-sm у чоловіків та жінок та рівняння лінійної регресії, що характеризують залежність фрактальних розмірностей FDcont-sm (залежна змінна) від віку (незалежна змінна)

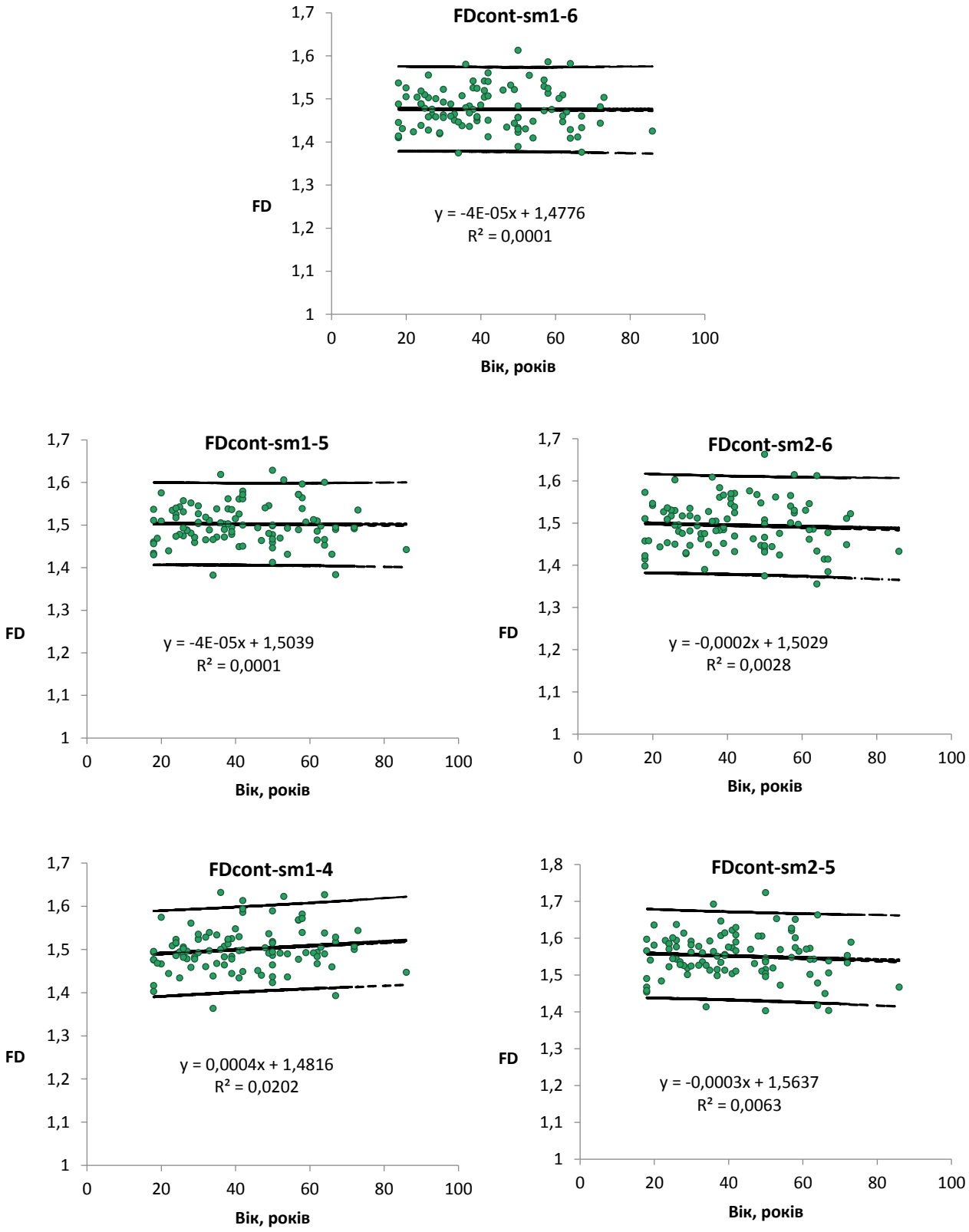


Рис. А7. Довірчі інтервали значень FDcont-sm, (α = 0,05), незалежна змінна – вік

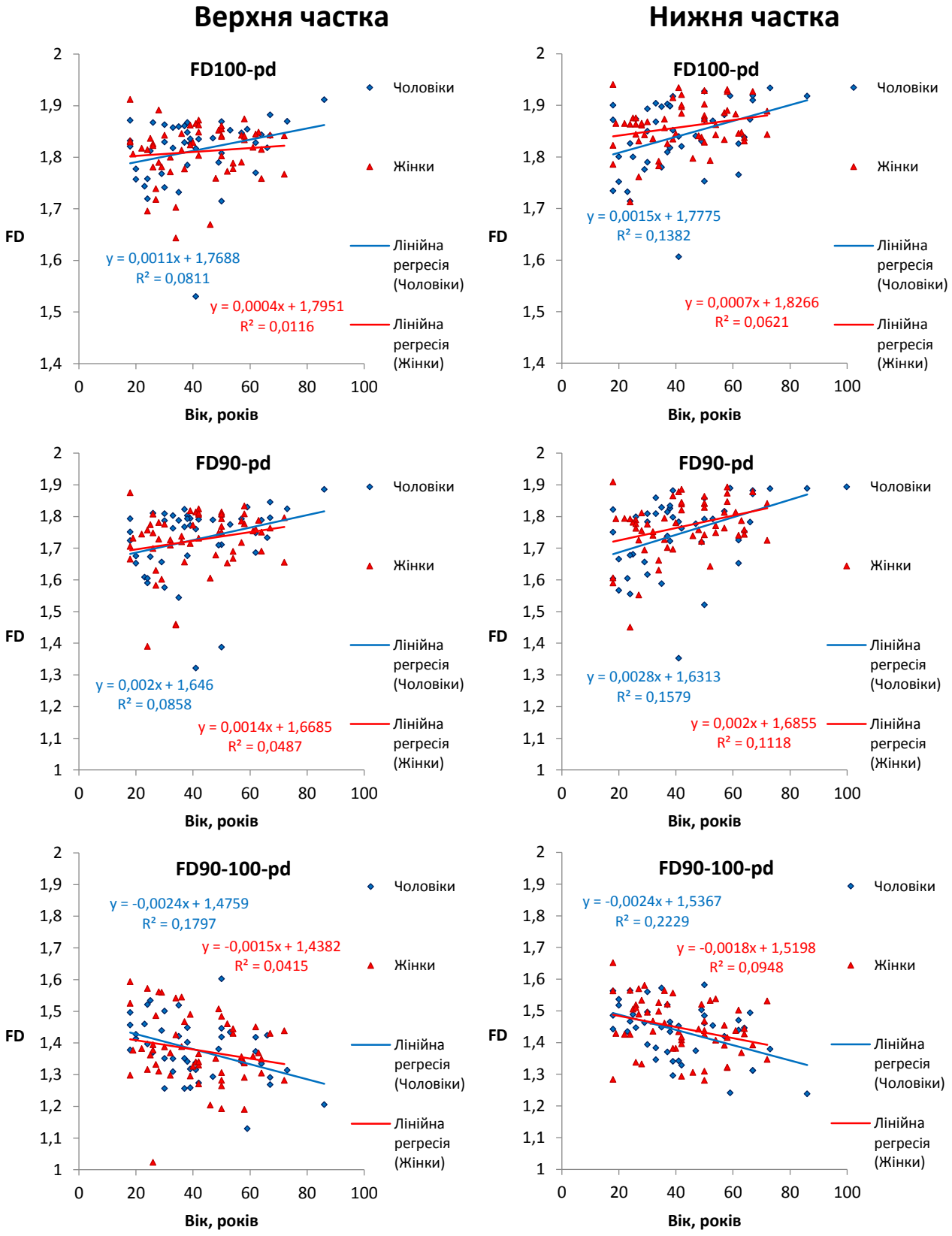


Рис. А8. Вікова динаміка значень фрактальних розмірностей FD100-pd, FD90-pd та FD90-100-pd верхньої та нижньої часток черв'яка мозочка у чоловіків та жінок

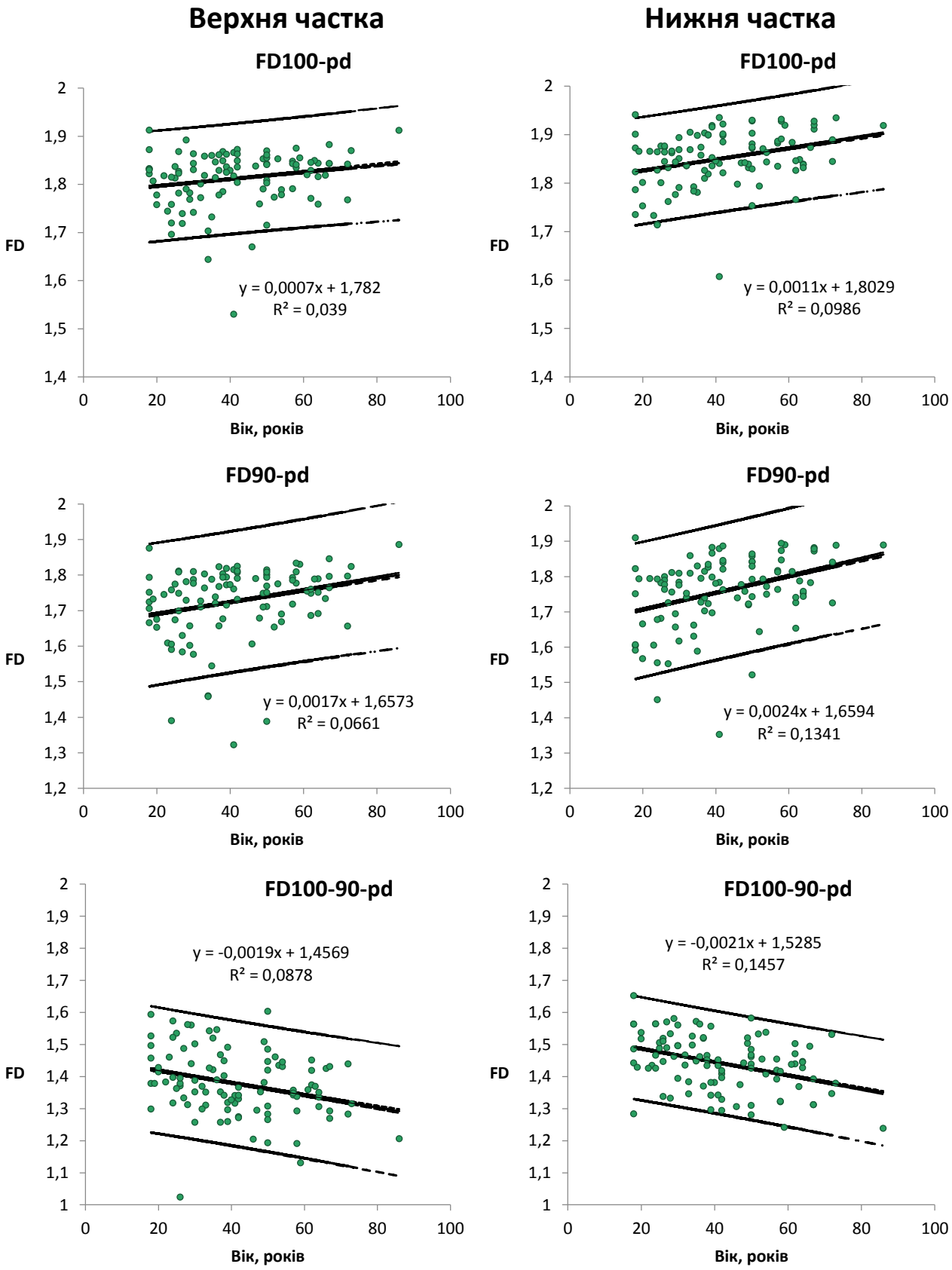


Рис. А9. Довірчі інтервали значень фрактальних розмірностей FD100-pd, FD90-pd та FD90-100-pd верхньої та нижньої часток черв'яка мозочка, незалежна змінна – вік, $\alpha = 0{,}05$

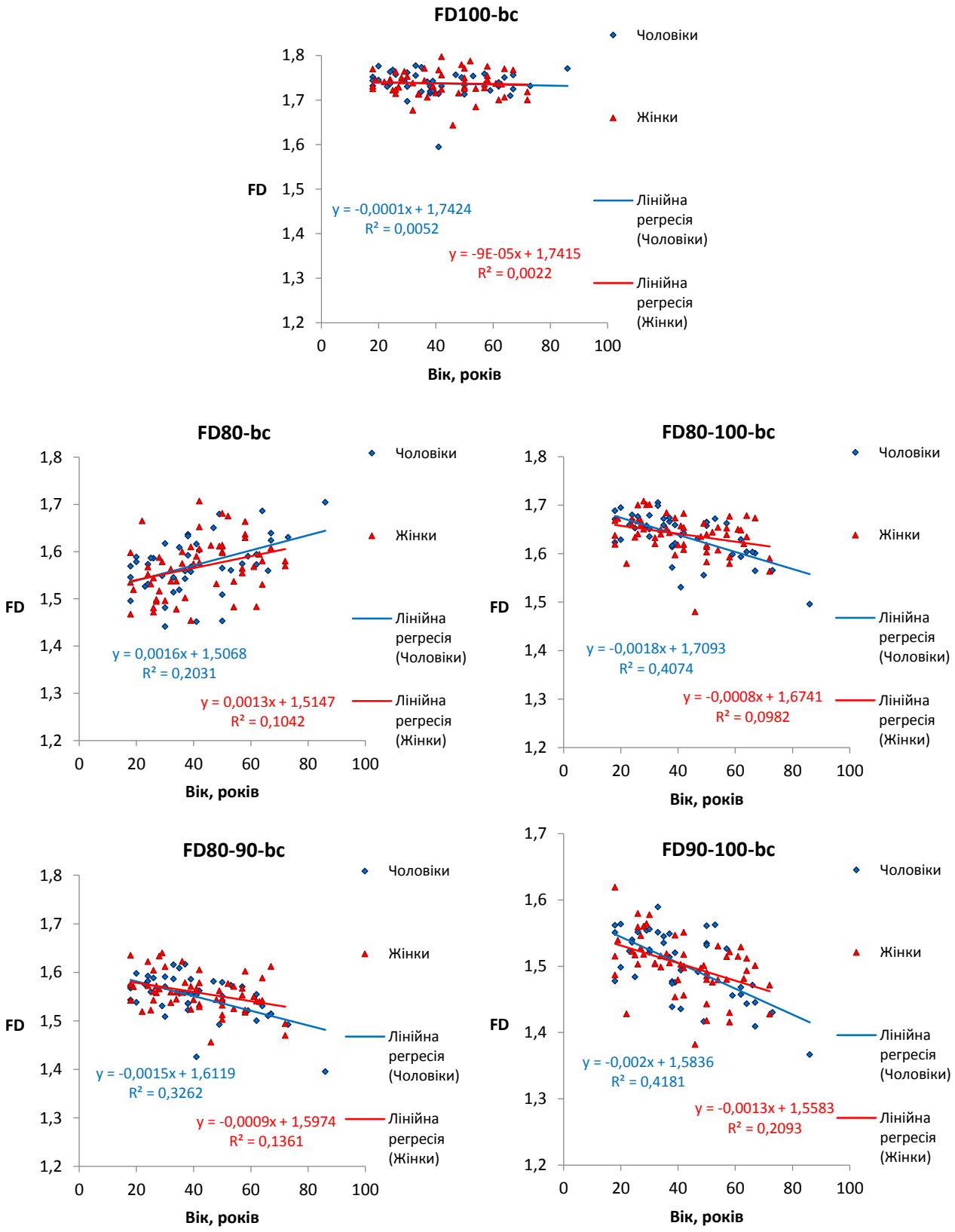


Рис. А10. Вікова динаміка значень фрактальних розмірностей FD100-bc, FD80-bc, FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc у чоловіків та жінок

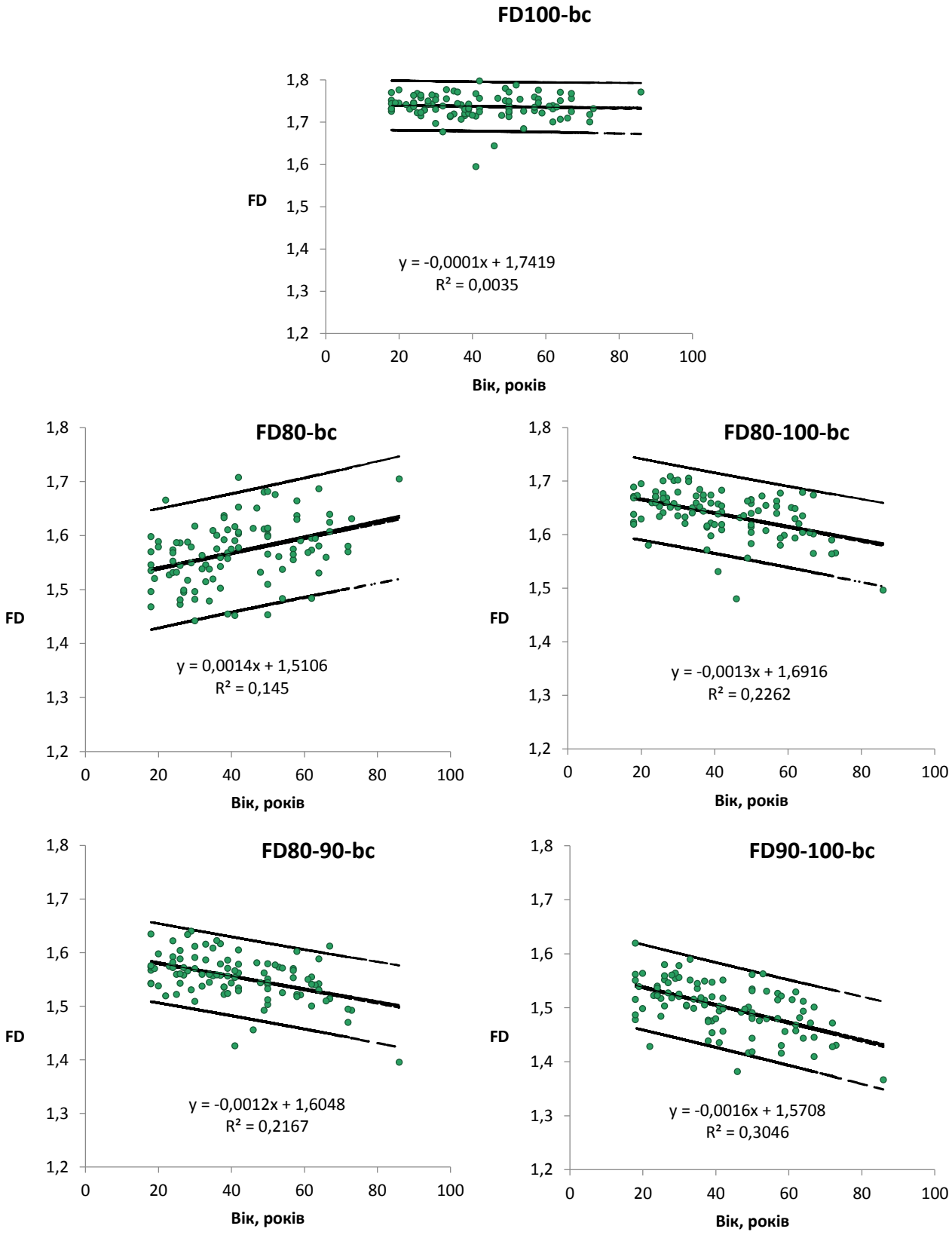


Рис. А11. Довірчі інтервали значень фрактальних розмірностей FD100-bc, FD80-bc, FD80-100-bc, FD80-90-bc та FD90-100-bc, незалежна змінна – вік, $\alpha = 0,05$

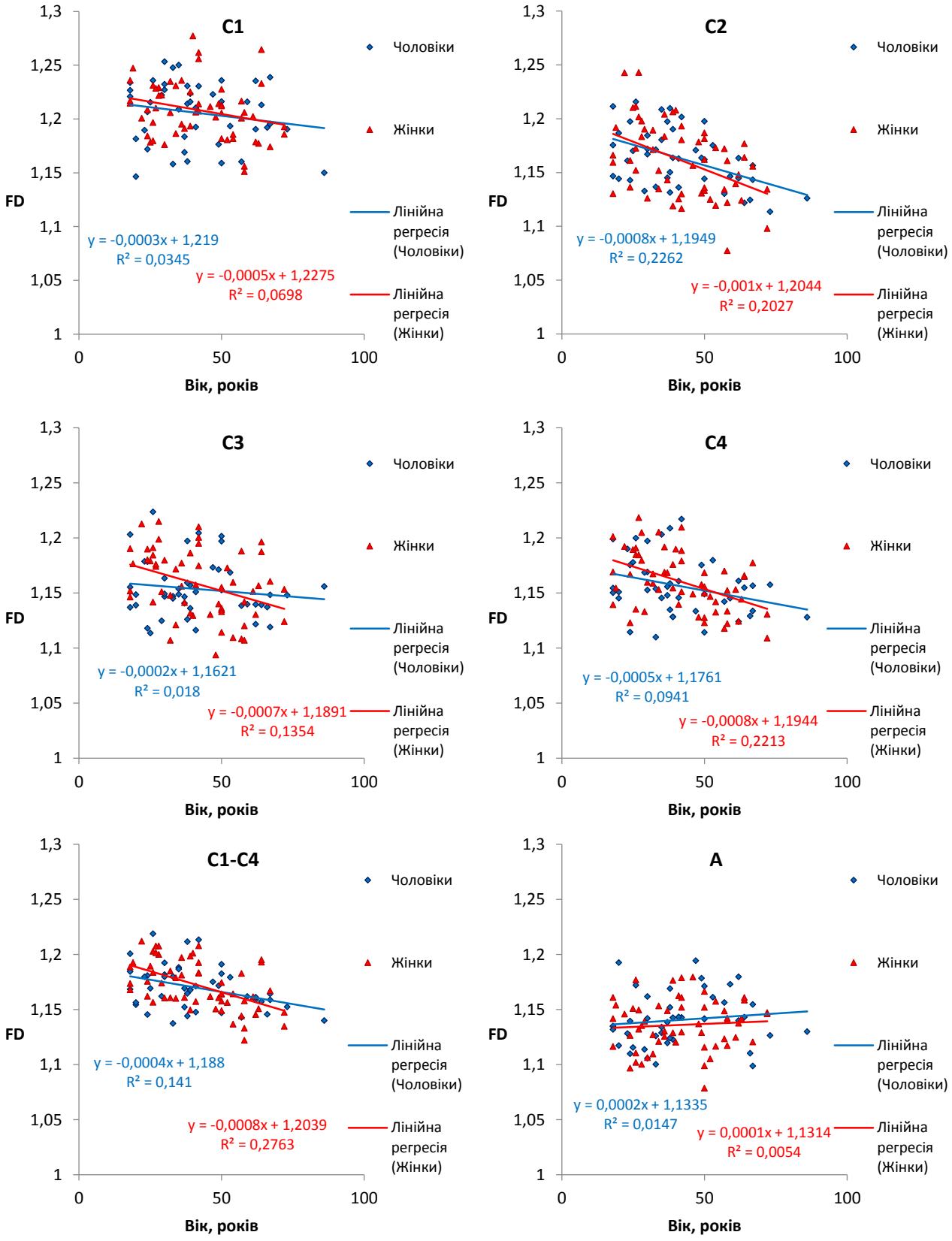


Рис. А12. Вікова динаміка значень фрактальної розмірності FD(Skel)-bc у чоловіків та жінок

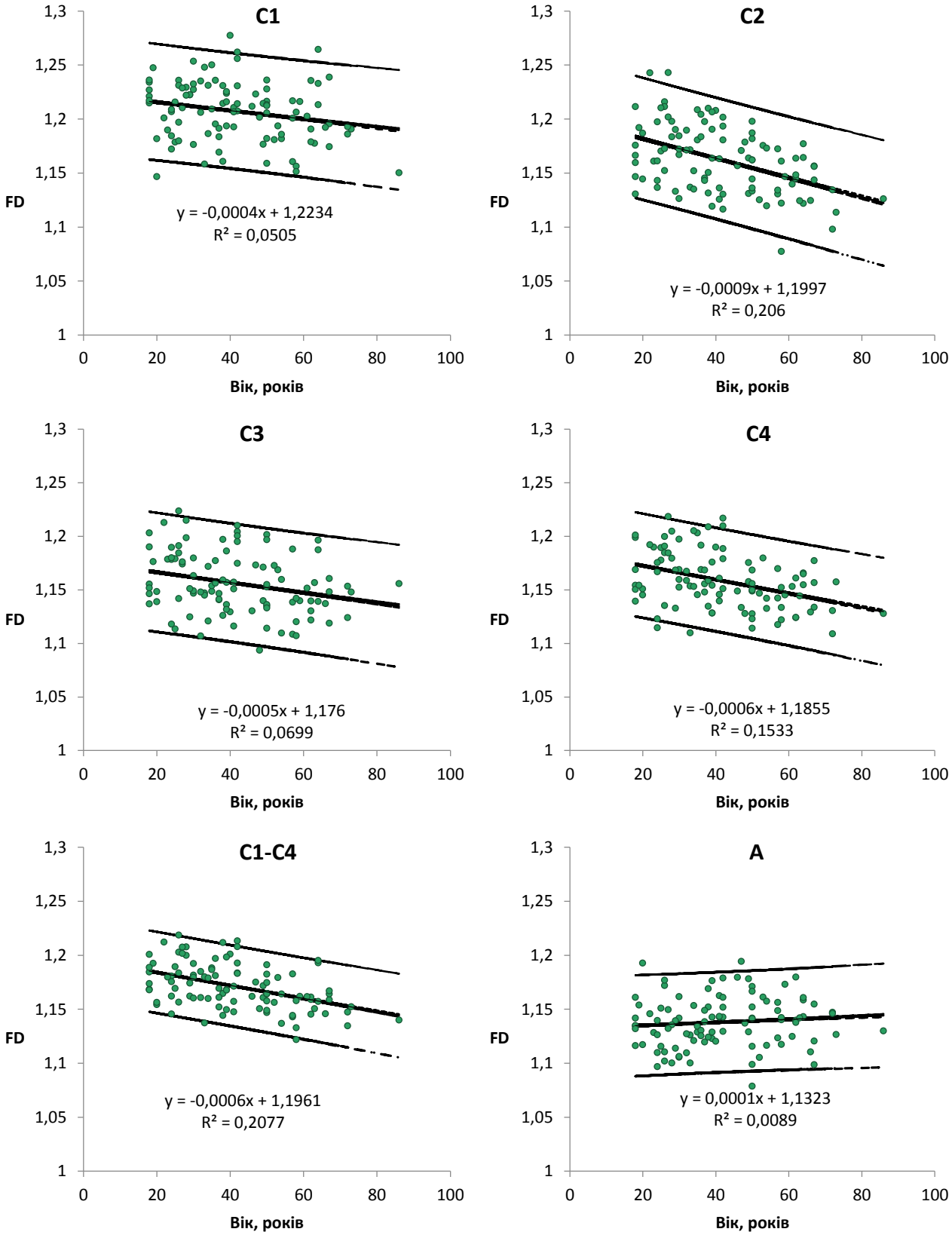


Рис. А13. Довірчі інтервали значень фрактальної розмірності FD(Skel)-bc, незалежна змінна – вік, α = 0,05

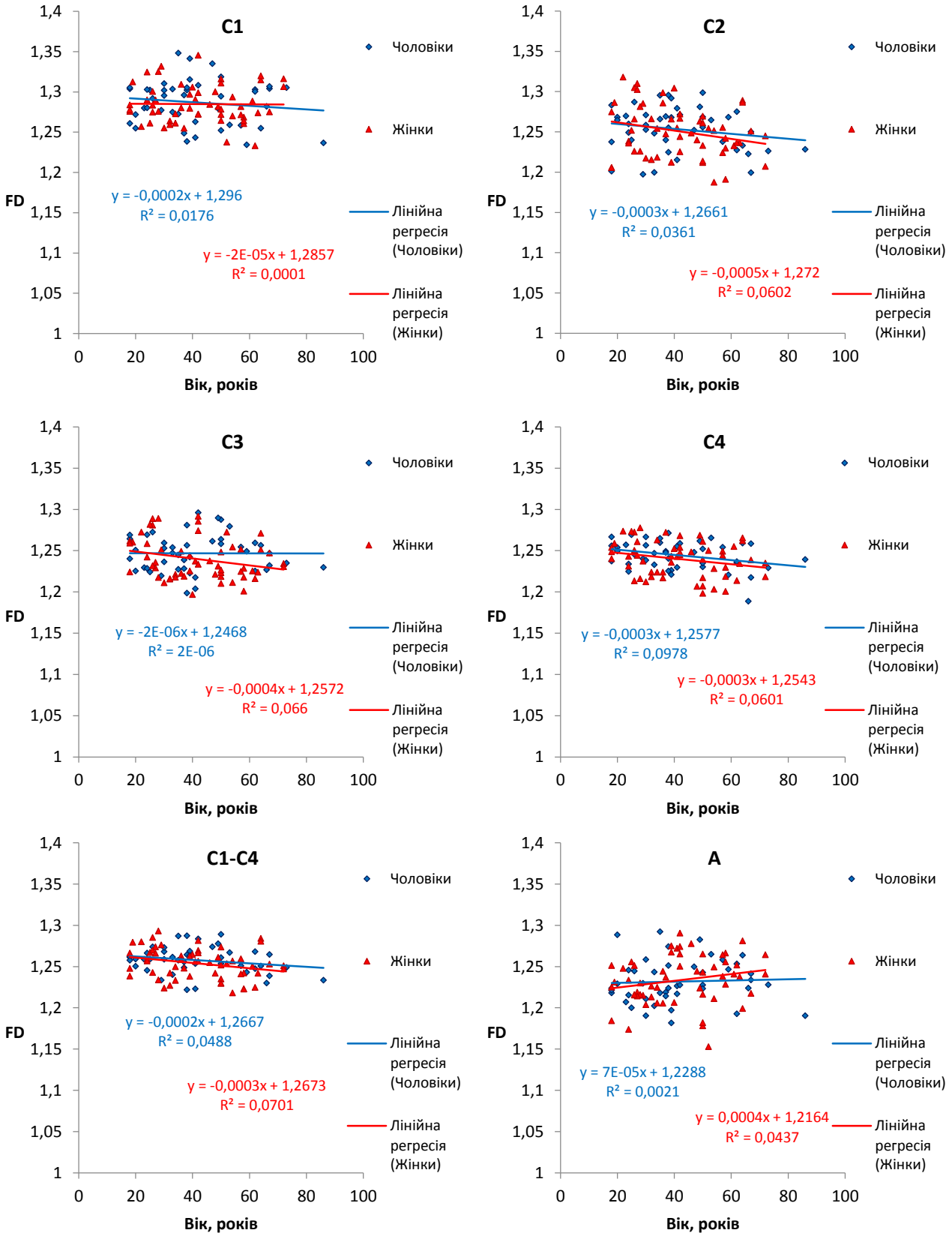


Рис. А14. Вікова динаміка значень фрактальної розмірності FD(Cont)-bc у чоловіків та жінок

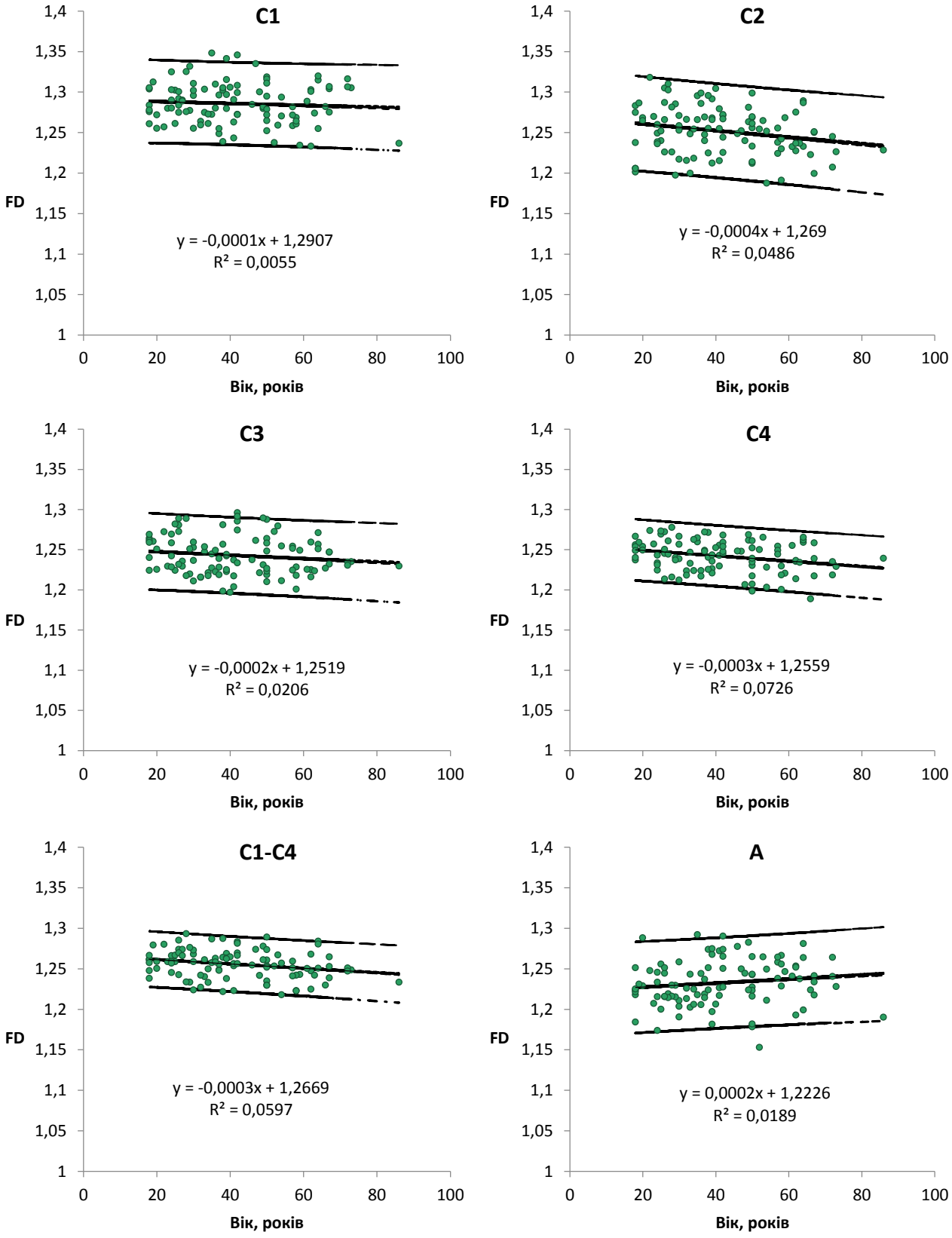


Рис. А15. Довірчі інтервали значень фрактальної розмірності FD(Cont)-bc, незалежна змінна – вік, α = 0,05

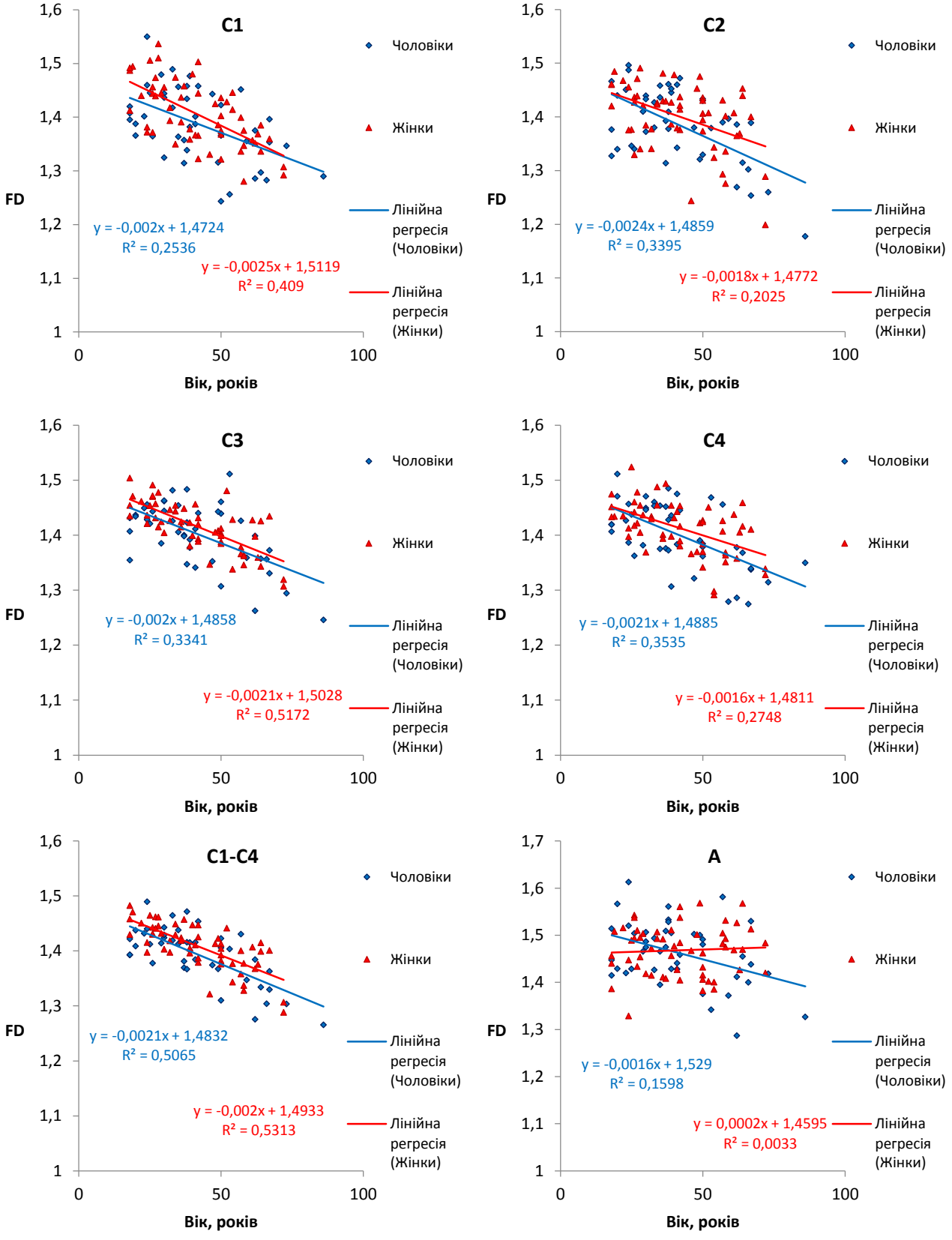


Рис. А16. Вікова динаміка значень фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4 у чоловіків та жінок

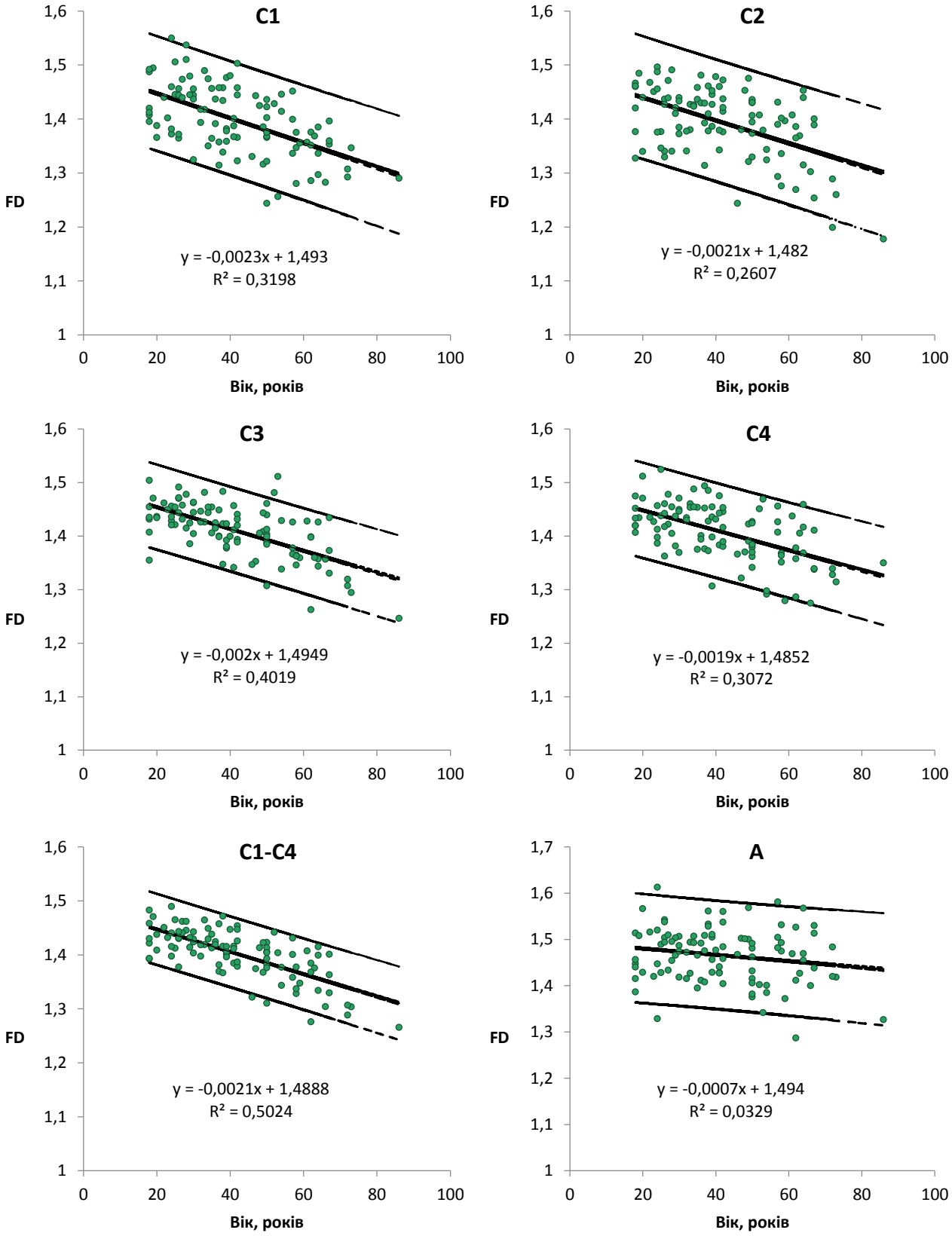


Рис. А17. Довірчі інтервали значень фрактальної розмірності FD(Cont)-sm1-4, незалежна змінна – вік, α = 0,05

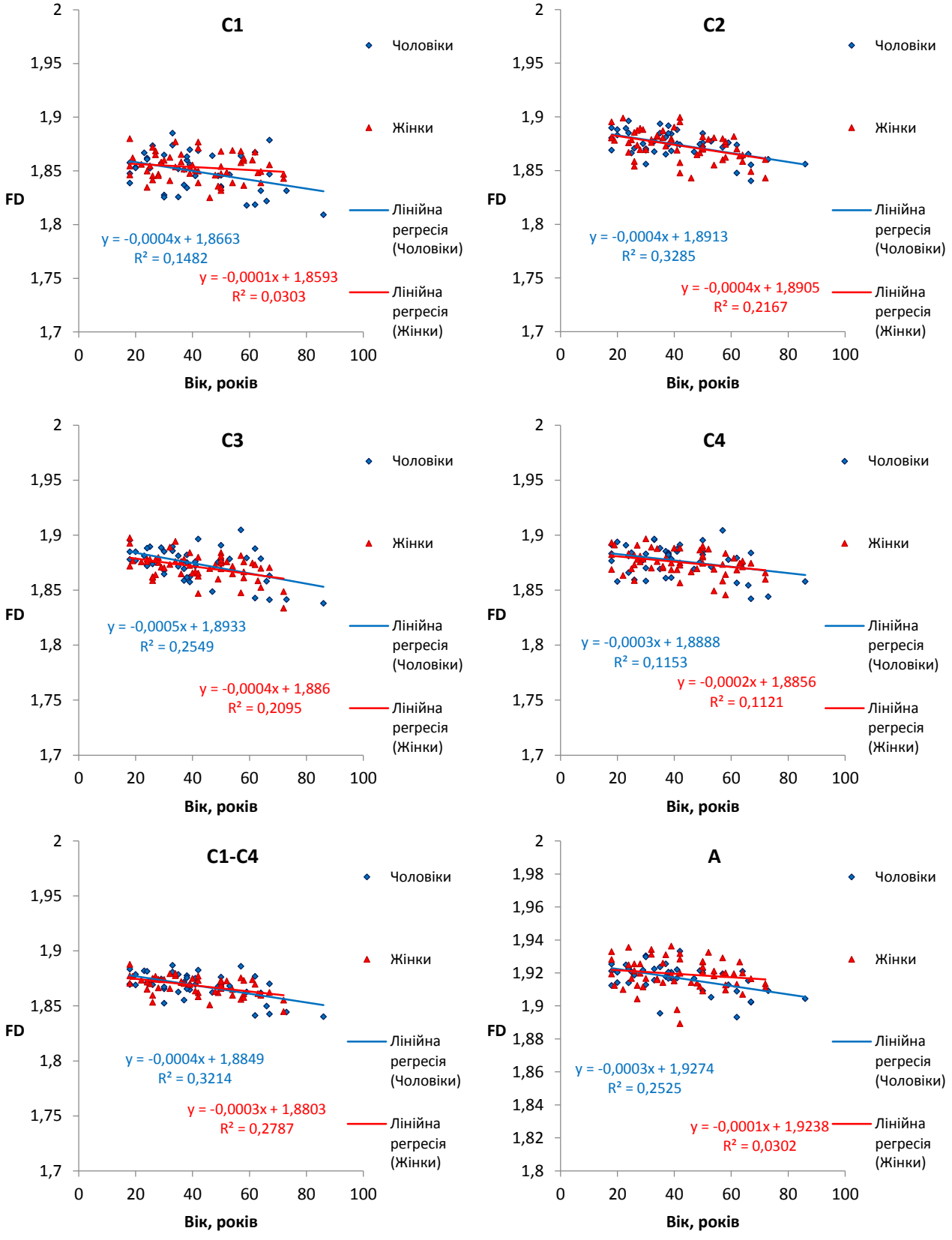


Рис. А18. Вікова динаміка значень фрактальної розмірності FD(Sil)-bc у чоловіків та жінок

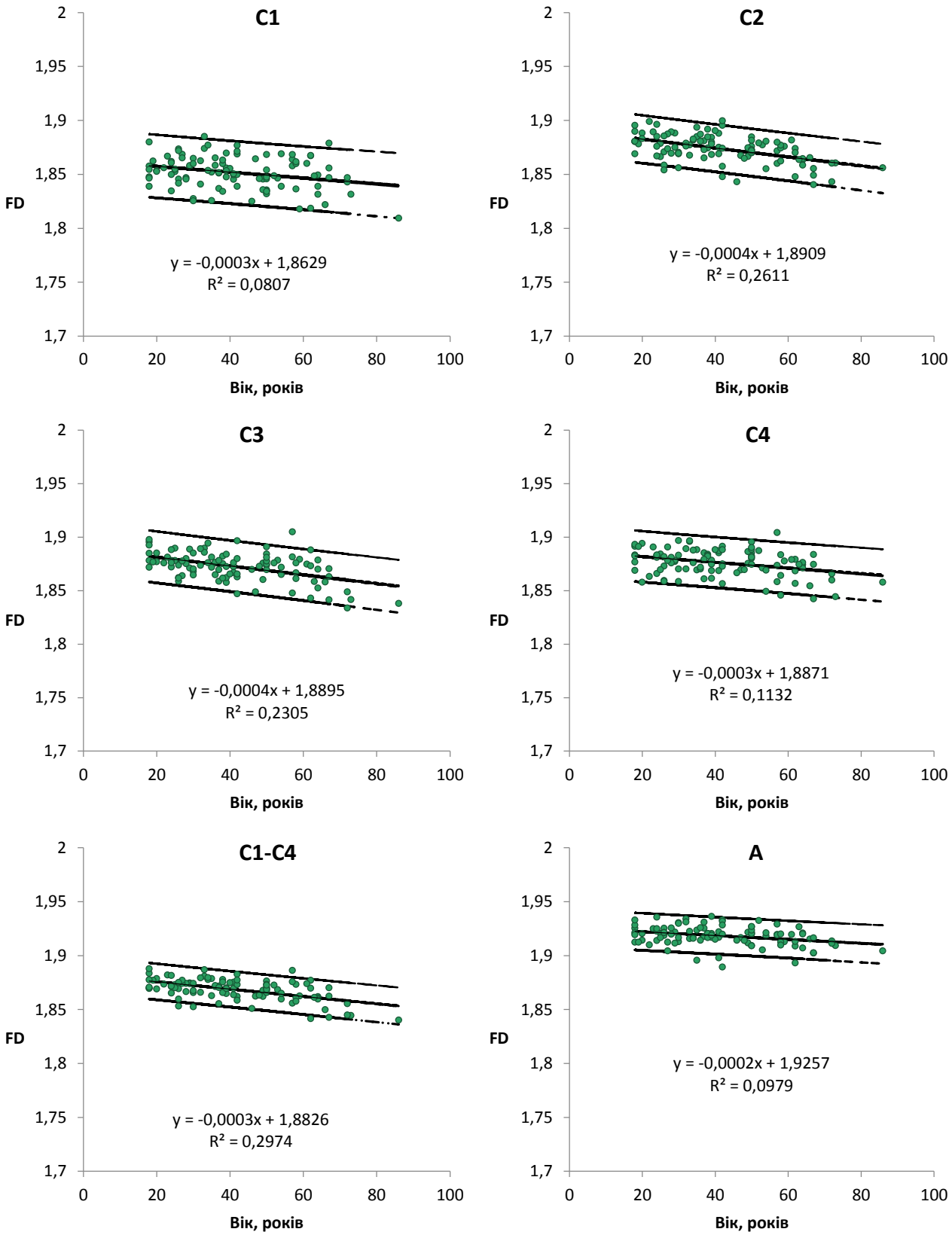


Рис. А19. Довірчі інтервали значень фрактальної розмірності FD(Sil)-bc, незалежна змінна – вік, α = 0,05

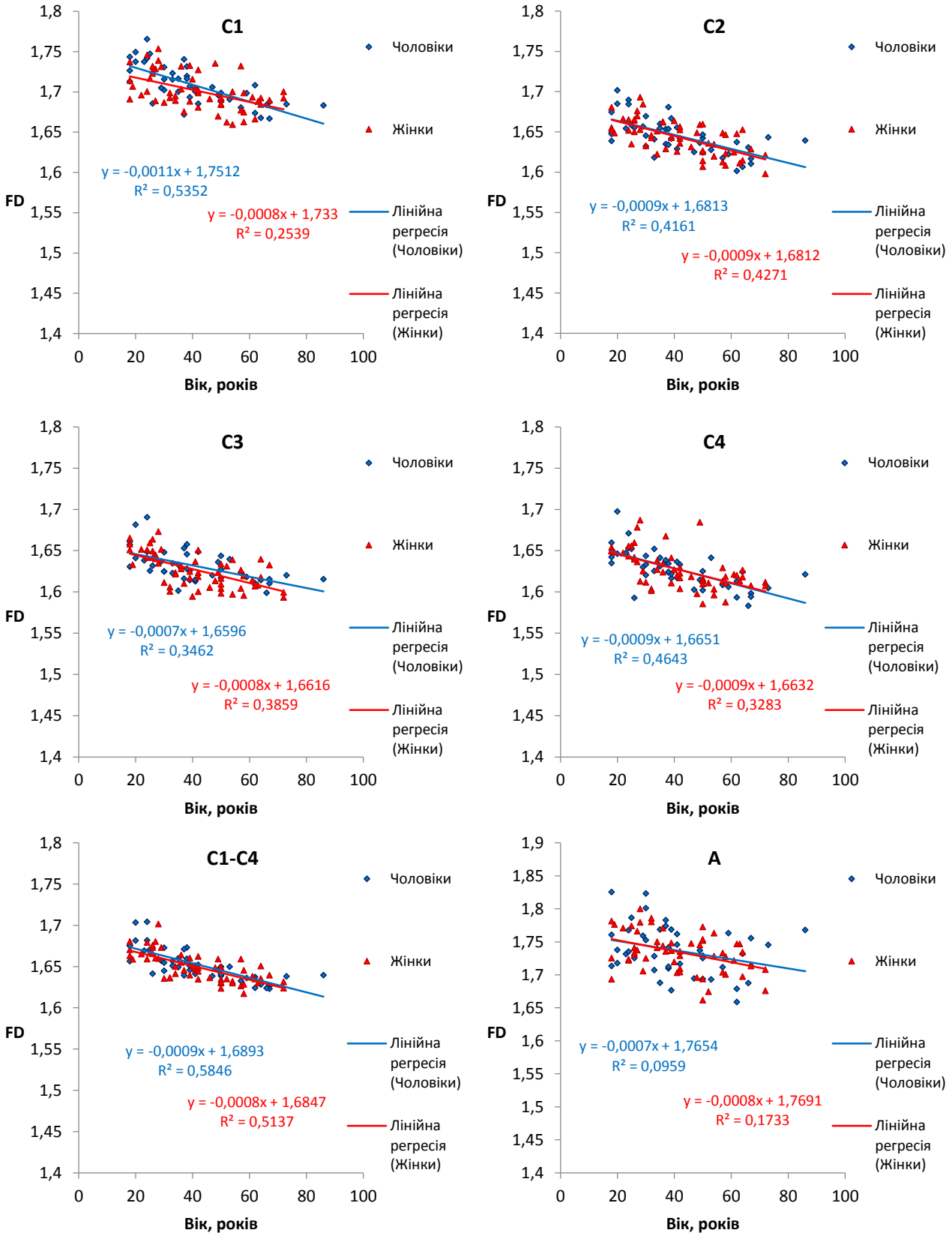


Рис. А20. Вікова динаміка значень фрактальної розмірності FD(Cort)-bc у чоловіків та жінок

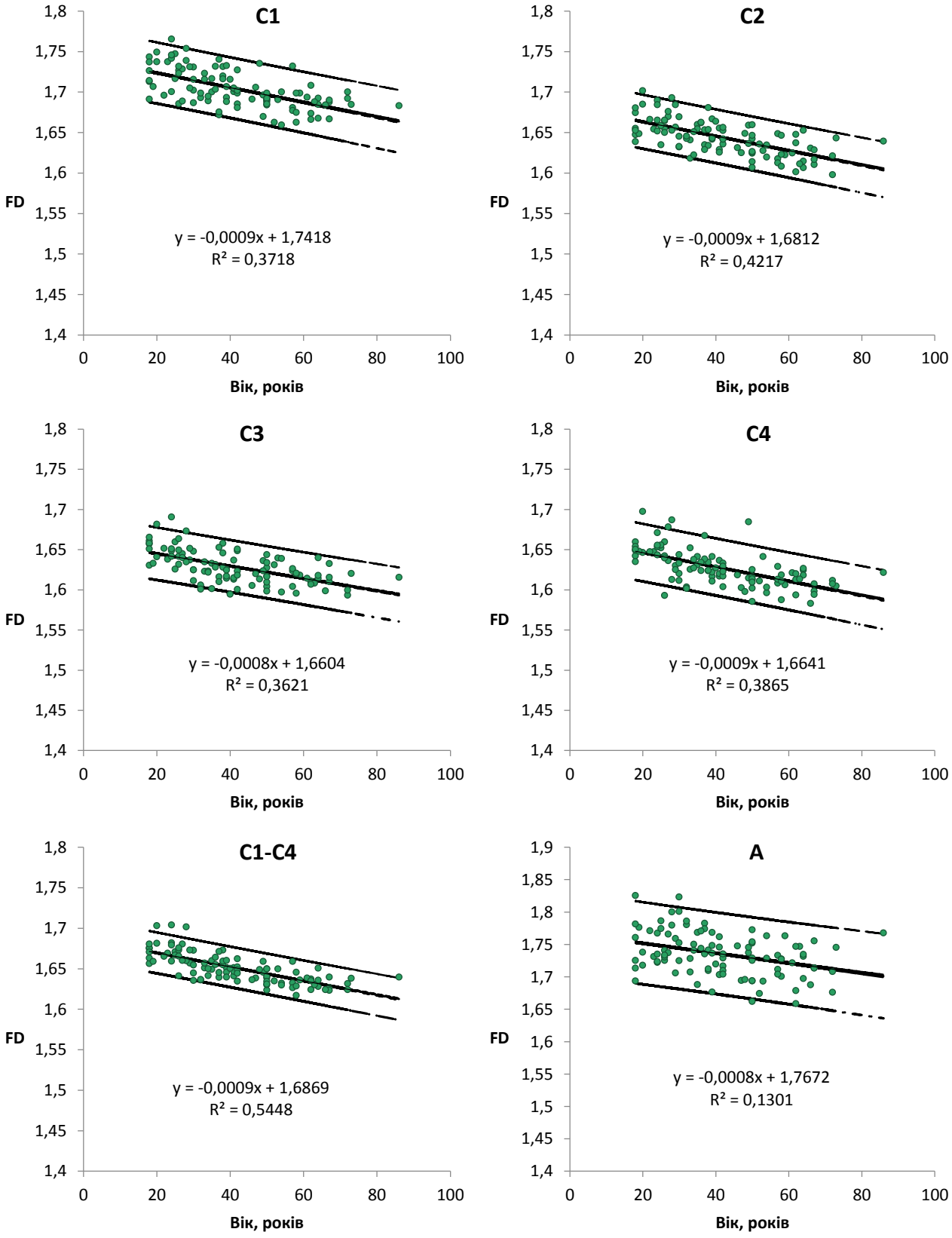


Рис. А21. Довірчі інтервали значень фрактальної розмірності FD(Cort)-bc, незалежна змінна – вік, α = 0,05

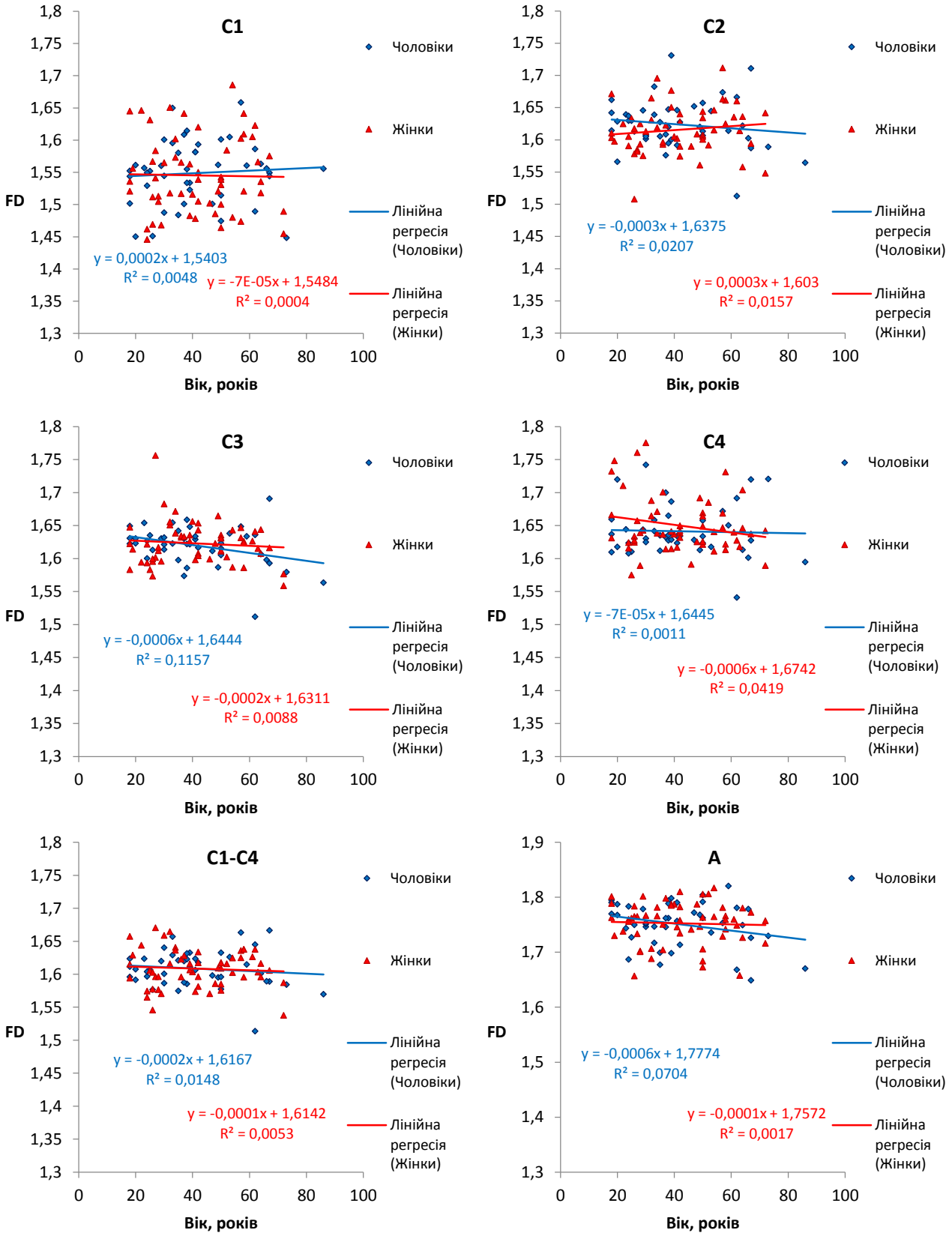


Рис. А22. Вікова динаміка значень фрактальної розмірності FD(WM)-bc у чоловіків та жінок

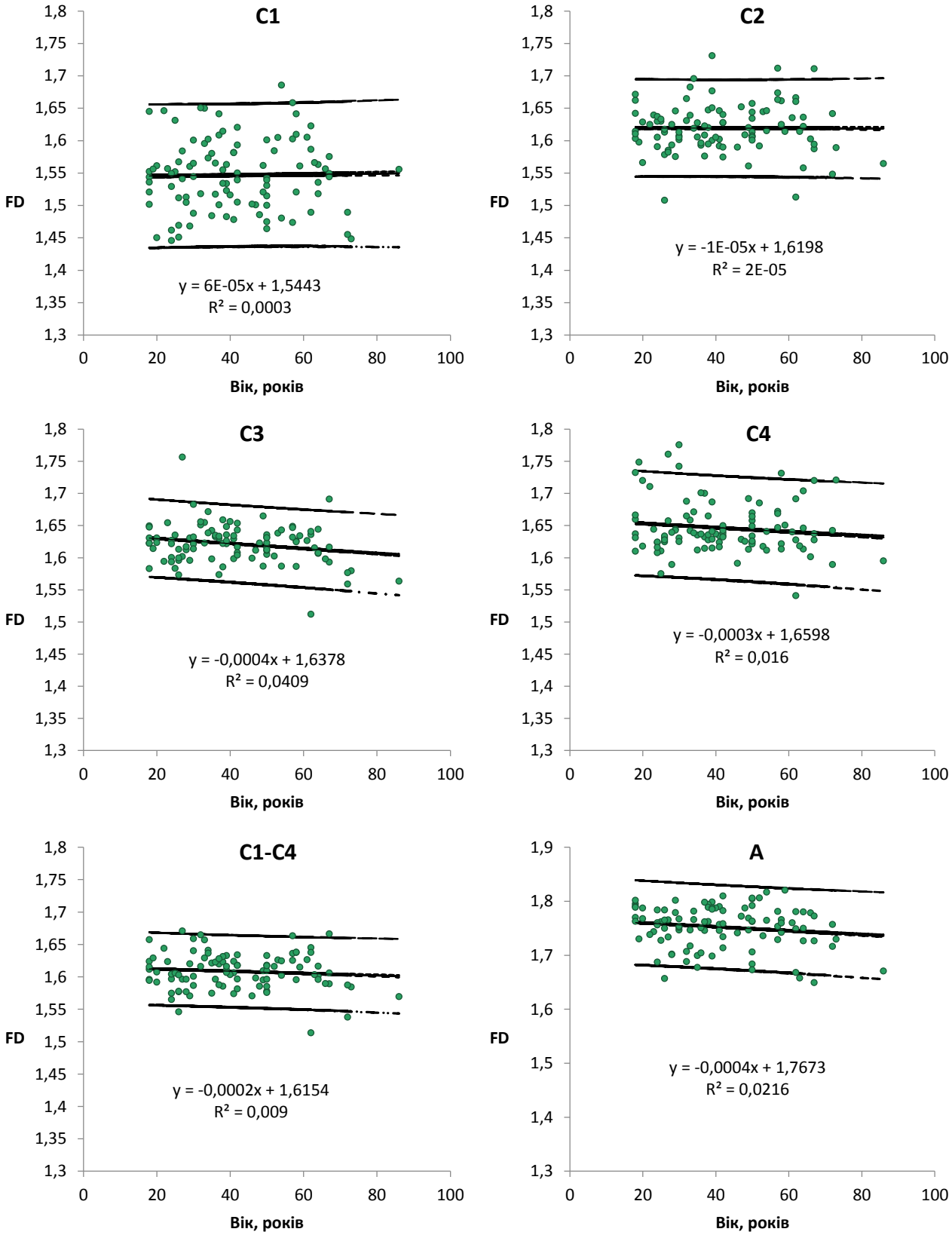


Рис. А23. Довірчі інтервали значень фрактальної розмірності FD(WM)-bc, незалежна змінна – вік, α = 0,05

ДОДАТОК Б

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз як морфометричний метод в морфології: спосіб дилатації пікселів при дослідженні цифрових зображень анатомічних структур. *Медицина сьогодні і завтра*. 2019;1(82):8-14. doi: 10.35339/msz.2019.82.01.02 ***(Фахове видання України)****(Здобувачем розроблена методика модифікованого способу дилатації пікселів для фрактального аналізу цифрових зображень анатомічних структур, опрацьована наукова література, підготовлена стаття до друку)*

2. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Два способи фрактального аналізу як морфометричного методу в анатомії: спосіб підрахунку квадратів vs спосіб дилатації пікселів. *Медицина сьогодні і завтра*. 2019;2(83):14-22. doi: 10.35339/msz.2019.83.02.02 ***(Фахове видання України)*** *(Здобувачем був проведений морфометричний аналіз, підготовлена стаття до друку)*

3. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз як метод кількісного оцінювання гетерогенності медичних зображень. *Експериментальна та клінічна медицина.* 2020;89(4):10-21. doi: 10.35339/ekm.2020.89.04.02. ***(Фахове видання України)*** *(Здобувачем розроблена методика способу фрактального аналізу гетерогенності медичних зображень, опрацьована наукова література, підготовлена стаття до друку)*

4. Мар’єнко НІ. Кластерний аналіз фрактальної розмірності мозочка людини. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2020;5(5):66-72. doi: 10.26693/jmbs05.05.066 ***(Фахове видання України)***

5. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз мозочка людини за даними магнітно-резонансної томографії: метод дилатації пікселів. *Морфологія.* 2020;14(3):52-58. doi: 10.26641/1997-9665.2020.3.52-58. ***(Фахове видання України)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

6. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal dimension of phylogenetically different parts of the human cerebellum (magnetic resonance imaging study). *Reports of*

Morphology. 2020;26(2):67-73. doi: 10.31393/morphology-journal-2020-26(2)-10. ***(Фахове видання України; Scopus, Q4)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

7. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal dimension of the cortex and white matter of human cerebellum (magnetic resonance imaging study). *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2020;38:69-74. doi: 10.31393/bba38-2020-10. ***(Польща)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

8. Maryenko N, Stepanenko O. Characterization of white matter branching in human cerebella: quantitative morphological assessment and fractal analysis of skeletonized MR images. *Biomedical Research and Therapy*. 2021;8(5):4345-4357. doi: 10.15419/bmrat.v8i5.673. ***(В'єтнам; Scopus, Q4; Web of Science Core Collection, Q4)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

9. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal dimension of external linear contour of human cerebellum (magnetic resonance imaging study). *Reports of Morphology*. 2021;27(2):16-22. doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(2)-03. ***(Фахове видання України; Scopus, Q4)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

10. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis as a method of morphometric study of linear anatomical objects: modified Caliper method. *Reports of Morphology*. 2021;27(4):28-34. doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(4)-04. ***(Фахове видання України; Scopus, Q4)*** *(Здобувачем розроблена методика способу фрактального аналізу лінійних анатомічних об'єктів, опрацьована наукова література, підготовлена стаття до друку)*

11. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis of anatomical structures linear contours: modified Caliper method vs Box counting method. *Reports of Morphology*. 2022;28(1):17-26. doi: 10.31393/morphology-journal-2022-28(1)-03.

(Фахове видання України; Scopus, Q4) *(Здобувачем був проведений морфометричний аналіз, підготовлена стаття до друку)*

12. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Comparative analysis of fractal dimensions of human cerebellum: impact of image preprocessing and fractal analysis methods. *Wiadomosci Lekarskie.* 2022;2:438-443. doi: 10.36740/WLek202202120. ***(Польща, Scopus, Q4)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

13. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal dimension of skeletonized MR images as a measure of cerebral hemispheres spatial complexity. *Reports of Morphology.* 2022;28(2):40-47. doi: 10.31393/morphology-journal-2022-28(2)-06. ***(Фахове видання України; Scopus, Q4)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

14. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Shape of cerebral hemispheres: structural and spatial complexity. Quantitative analysis of skeletonized MR images. *Reports of Morphology.* 2022;28(3):62-73. doi: 10.31393/morphology-journal-2022-28(3)-10. ***(Фахове видання України; Scopus, Q4)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

15. Maryenko N, Stepanenko O. Fractal dimension of silhouette magnetic resonance brain images as a measure of age associated changes in cerebral hemispheres. *Duzche Medical Journal.* 2023;25(1):27-37. doi: 10.18678/dtfd.1180625. ***(Туреччина; Scopus, Q4; Web of Science Core Collection, Q4)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

16. Maryenko N, Stepanenko O. Quantitative characterization of age-related atrophic changes in cerebral hemispheres: A novel “contour smoothing” fractal analysis method. *Translational Research in Anatomy.* 2023;33:100263. doi: 10.1016/j.tria.2023.100263. ***(Німеччина; Scopus, Q2)*** *(Здобувачем опрацьована*

наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)

17. Maryenko N, Stepanenko O. Atrophic age-related changes in cerebral hemispheres: Euclidean geometry based morphometry of MRI brain scans. *Acta Morphologica et Anthropologica.* 2023;30(3-4):40-52. doi: 10.7546/AMA.30.3-4.2023.06. ***(Болгарія; Web of Science Biosis)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

18. Maryenko N, Stepanenko O. Spatial and structural complexity of cerebral hemispheres in male and female brain: fractal and quantitative analyses of MRI brain scans. *Revista Argentina de Anatomía Clínica.* 2023;15(3):107-116. doi: 10.31051/1852.8023.v15.n3.43151. ***(Аргентина)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

19. Maryenko N, Stepanenko O. Spatial complexity of the cerebral cortex pial surface: quantitative assessment by two-dimensional fractal analysis of MRI brain scans. *Papers on Anthropology.* 2023;XXXII/2:7-31. doi: 10.12697/poa.2023.32.2.01. ***(Естонія; Web of Science Biosis)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

20. Maryenko N, Stepanenko O. Cortex and white matter of cerebral hemispheres: anatomical correlations and age-related changes measured with fractal analysis. *Galician Medical Journal.* 2024; e-GMJ2024-A11. doi: 10.21802/e-GMJ2024-A11. ***(Фахове видання України; Web of Science Core Collection, Q3)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

21. Maryenko N. Age-related changes in the cerebral hemispheres of male and female brains: a morphometric study using MRI brain scans. *Bulletin of Medical and Biological Research.* 2024;6(1):34-32. doi: 10.61751/bmbr/1.2024.34. ***(Фахове видання України)***

22. Мар'єнко НІ. Фрактальні розмірності великих півкуль головного мозку: анатомічні кореляції, вікові зміни та перспективи застосування у клінічній практиці. *Морфологія.* 2024;18(3):166-173. doi: 10.26641/1997-9665.2024.3.166-173. ***(Фахове видання України)***

23. Maryenko N, Stepanenko O. Evaluation of Cerebellar Aging in MRI Images: Fractal Analysis Compared to Euclidean Geometry-based Morphometry. *Meta-Radiology.* 2024;2(3):100101. doi: 10.1016/j.metrad.2024.100101. ***(Китай; Scopus, Q1)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

24. Maryenko N, Stepanenko O. Arbor vitae cerebelli: fractal properties and their quantitative assessment by novel “contour scaling” fractal analysis method (an anatomical study). *Translational Research in Anatomy.* 2024;37:100352. doi: 10.1016/j.tria.2024.100352. ***(Німеччина; Scopus, Q2)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, розроблена методика способу масштабування контуру для фрактального аналізу деревоподібних структур, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

25. Maryenko N, Stepanenko O. Quantitative assessment of structural complexity in human cerebellum through analysis of skeletonized MR images: anatomical correlations, sex differences, and age-related changes. *Acta Morphologica et Anthropologica.* 2024;31(3-4):49-61. doi: 10.7546/AMA.31.3-4.2024.07. ***(Болгарія; Web of Science Biosis)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

26. Мар'єнко НІ. Фрактальний аналіз магнітно-резонансних томограм мозочка людини. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття»; 2020 січ. 20-22; Харків, Україна. Харків: 2020. с. 55.

27. Maryenko NI. Clusters of fractal dimension of the human cerebellum (magnetic resonance imaging study). Abstract book of the International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists «BIOMEDICAL

PERSPECTIVES II»; 2020 Oct. 20-22; Sumy, Ukraine. Sumy: 2020. p. 100.

28. Maryenko NI. Fractal analysis of the human cerebellum (magnetic resonance imaging study). Abstract book of the International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) – 2020; 2020 Oct. 8; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv: 2020. p. 21-22.

29. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis of human cerebellum based on magnetic resonance imaging data: pixel dilating method. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2020 лист. 4-6; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМА; 2020. с. 70. *(Здобувачем проведене морфометричне дослідження та здійснений аналіз результатів, підготовлений текст тез)*

30. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis of images in medicine and morphology: basic principles and methodologies. Матеріали П’ятої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2021 жовт. 20-22; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМУ; 2021. с. 87. *(Здобувачем опрацьовано наукову літературу, підготовлений текст тез)*

31. Мар’єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз силуетних магнітно-резонансних зображень великих півкуль головного мозку людини. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції» присвячена 100-річчю з дня народження професора І.О. Жутаєва; 2022 квіт. 14; Полтава, Україна. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 41-42. *(Здобувачем проведене морфометричне дослідження та здійснений аналіз результатів, підготовлений текст тез)*

32. Мар’єнко НІ. Фрактальний аналіз зовнішніх лінійних контурів великих півкуль головного мозку людини. Матеріали XVI Міжнародної науково-практичної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Молода наука Волині: пріоритети та перспективи досліджень»; 2022 трав. 17; Луцьк, Україна. Луцьк: ВНУ ім. Л. Українки; 2022. с. 727-730.

33. Мар’єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальна розмірність силуетних зображень як міра вікових атрофічних змін великих півкуль головного мозку.

Матеріали LXV науково-практичної конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини»; 2022 черв. 9; Тернопіль, Україна. Тернопіль: ТДМУ; 2022. с. 20-21. *(Здобувачем проведене морфометричне дослідження та здійснений аналіз результатів, підготовлений текст тез)*

34. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз скелетонованих МР зображень як метод морфометрії структур головного мозку людини. Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції «Природнича наука й освіта: сучасний стан і перспективи розвитку»; 2022 вер. 22-23; Харків, Україна. Харків: ХНПУ; 2022. с. 83-85. *(Здобувачем проведене морфометричне дослідження та здійснений аналіз результатів, підготовлений текст тез)*

35. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз як метод кількісного оцінювання вікових атрофічних змін великих півкуль головного мозку. *Український вісник психоневрології*. 2022;30(3):24. *(Здобувачем проведене морфометричне дослідження та здійснений аналіз результатів, підготовлений текст тез)*

36. Stepanenko O, Maryenko N. Fractal dimension as a measure of atrophic changes in human cerebellum throughout adulthood. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2022;(82), supplement:78. *(Здобувачем проведене морфометричне дослідження магнітно-резонансних зображень, підготовлений текст тез)*

37. Мар'єнко НІ. Фрактальний аналіз піальної поверхні великих півкуль головного мозку: можливості застосування у клінічній практиці. Матеріали Шостої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2022 лист. 9-11; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМУ; 2022. с. 93-95.

38. Мар'єнко НІ. Фрактальний аналіз як метод кількісної оцінки магнітно-резонансних томограм головного мозку у пацієнтів з ішемічним інфарктом мозочка. Матеріали IV науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція»; 2022 лист. 17; Харків, Україна. Харків: НФаУ; 2022. с. 257-259.

39. Мар’єнко НІ. Кількісне оцінювання гетерогенності тканини мозочка у нормі та при ішемічному інфаркті мозочка на основі фрактального аналізу магнітно-резонансних томограм. Матеріали XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини»; 2022 лист. 24-25; Запоріжжя, Україна. Запоріжжя: ЗМАПО; 2022. с. 124-126.

40. Maryenko NI. Fractal analysis of cerebral hemispheres: quantitative assessment of brain atrophic changes in normal aging. Abstract book of the International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) – 2022; 2022 Nov. 23-25; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv: 2022. p. 16-17.

41. Мар'єнко НІ. Вікові зміни великих півкуль головного мозку у чоловіків та жінок: фрактальний аналіз силуетних магнітно-резонансних зображень. Збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття»; 2023 лют. 13-15; Харків, Україна. Харків: 2023. с. 365-367.

42. Мар’єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз у нейроморфології: особливості підбору способів попередньої обробки зображень. *Ukrainian scientific medical youth journal*. 2023;(138) Supplement 2: 84-85. *(Здобувачем проведене морфометричне дослідження та здійснений аналіз результатів, підготовлений текст тез)*

43. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis of brain Magnetic Resonance images: a quantitative assessment of brain aging in men and women. Abstract book of 7th International Conference On Medical & Health Sciences – 2023; 2023 Jul. 6-8; Ordu, Turkey. Ordu: 2023. p. 1371. *(Здобувачем проведене морфометричне дослідження та здійснений аналіз результатів, підготовлений текст тез)*

44. Maryenko NI, Stepanenko OYu. Fractal analysis of the cerebral cortex and white matter for quantitative assessment of age-related brain atrophy in men and women. Proceedings book of 2nd International Congress of Gerontology – 2023; 2023 Oct. 2-4; Sivas, Turkey. Sivas: 2023. p. 105-106. *(Здобувачем проведене морфометричне дослідження та здійснений аналіз результатів, підготовлений текст тез)*

45. Мар’єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальні розмірності кори та білої

речовини як міра атрофічних змін головного мозку при нормальному старінні. Матеріали Сьомої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2023 лист. 1-3; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМУ; 2023. с. 63-64. *(Здобувачем проведене морфометричне дослідження та здійснений аналіз результатів, підготовлений текст тез)*

46. Мар'єнко НІ. Кількісний аналіз скелетонованих МР зображень як метод визначення структурної складності мозочка. Матеріали 93 науково-практичної конференції студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації»; 2024 бер. 28-30; Івано-Франківськ, Україна. Івано-Франківськ: 2024. с. 254

47. Мар'єнко НІ. Фрактальний аналіз як метод дослідження компонентів тканини мозочка людини. Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» присвячена 100-річчю професора К.С. Кабака; 2024 черв. 13-14; Київ, Україна. Київ: НМУ ім. О.О. Богомольця; 2024. с. 58-59.

48. Maryenko NI. Fractal dimensions of the cerebral hemispheres: anatomical correlations, age-related changes, and application prospects in clinical practice. Матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2024 лист. 6-8; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМУ; 2024. с. 88.

49. Мар'єнко НІ. Фрактальний аналіз як метод кількісного дослідження лінійних контурів та поверхонь у морфології на прикладі морфометричного дослідження мозочка людини. Матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2024 лист. 6-8; Дніпро, Україна. Дніпро: ДДМУ; 2024. с. 88-90.

50. Мар'єнко НІ, Степаненко ОЮ. Фрактальний аналіз зображень у медицині та морфології: базові принципи та основні методики. *Морфологія.* 2021;15(3):196-206. doi: 10.26641/1997-9665.2021.3.196-206. ***(Фахове видання України)*** *(Здобувачем проведений аналіз наукової літератури, підготовлена стаття до друку)*

51. Maryenko N, Stepanenko O. Fractal dimension in morphology and medicine: theoretical bases and practical application: review. *Inter Collegas.* 2021;8(4):280-287. doi: 10.35339/ic.8.4.290-297. ***(Фахове видання України)*** *(Здобувачем проведений аналіз наукової літератури, підготовлена стаття до друку)*

52. Мар'єнко НІ. Фрактальний аналіз магнітно-резонансних зображень головного мозку: діагностична цінність (огляд літератури). *Український вісник психоневрології.* 2023;31(2):93-97. doi: 10.36927/2079-0325-V31-is2-2023-13. ***(Фахове видання України)***

53. Maryenko NI. Applications of fractal analysis techniques in brain magnetic resonance imaging and computed tomography in stroke diagnosis and stroke-related brain damage: a narrative review. *Advanced Technology in Neuroscience.* 2024;1(1):105-122. doi: 10.4103/ATN.ATN-D-24-00012. ***(США)***

54. Maryenko N, Stepanenko O. Fractal dimension of cerebellum in acute cerebellar infarction (magnetic resonance imaging study). Aktualności Neurologiczne (Current Neurology). 2022;22(1):3-10. doi: 10.15557/AN.2022.0001. ***(Польща; Web of Science Core Collection, Q4)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

55. Maryenko N, Stepanenko O. Cytoarchitecture of Cerebellar Cortex: Fractal Analysis as a Method for Quantitative Studies. Cytology & Histology International Journal. 2022;6(1):000139:1-7. doi: 10.23880/chij-16000139. ***(США)*** *(Здобувачем опрацьована наукова література, проведене морфометричне дослідження та аналіз отриманих результатів, підготовлена стаття до друку)*

56. Патент України на корисну модель № 142537, UA, МПК A61B 5/055. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202000105; Заявл. 08.01.2020; Опубл. 10.06.2020. Бюл. № 11. Спосіб фрактального аналізу цифрових зображень анатомічних структур людини. *(Здобувачем проведений патентно-інформаційний пошук, розроблена методика фрактального аналізу цифрових зображень анатомічних структур, підготовлено*

опис корисної моделі)

57. Патент України на корисну модель № 148201, UA, МПК G06T 7/00, A61B 8/08/ Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202101770; Заявл. 05.04.2021; Опубл. 14.07.2021. Бюл. № 28. Спосіб фрактального аналізу лінійних анатомічних структур. *(Здобувачем проведений патентно-інформаційний пошук, розроблена методика фрактального аналізу лінійних анатомічних структур, підготовлено опис корисної моделі)*

58. Патент України на корисну модель № 148813, UA, МПК G01N 33/483. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202101005; Заявл. 01.03.2021; Опубл. 22.09.2021. Бюл. № 38. Спосіб морфологічного визначення компонентів тканини мозочка. *(Здобувачем проведений патентно-інформаційний пошук, розроблена методика морфологічного визначення компонентів тканини мозочка, підготовлено опис корисної моделі)*

59. Патент України на корисну модель № 148824, UA, МПК G06T 7/00, A61B 8/08. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202101769; Заявл. 05.04.2021; Опубл. 22.09.2021. Бюл. № 38. Спосіб визначення гетерогенності медичних зображень. *(Здобувачем проведений патентно-інформаційний пошук, розроблена методика фрактального аналізу гетерогенності медичних зображень, підготовлено опис корисної моделі)*

60. Патент України на корисну модель № 150115, Україна МПК A61B8/00, G06T7/00, G06T7/11. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u202100990; Заявл. 01.03.21; Опубл. 05.01.2022, Бюл. №1. Спосіб сегментації цифрових зображень магнітно-резонансних томограм мозочка людини. *(Здобувачем проведений патентно-інформаційний пошук, розроблена методика сегментації цифрових зображень магнітно-резонансних томограм мозочка людини, підготовлено опис корисної моделі)*

ДОДАТОК В

Відомості про апробацію результатів дисертації

Основні результати дослідження було представлено та обговорено на наступних наукових заходах:

1. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 20-22 січня 2020 р.) – *публікація тез та усна доповідь;*

2. International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) – 2020» (Харків, 8 жовтня 2020 р.) – *публікація тез;*

3. International Scientific Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists «Biomedical Perspectives II» (Суми, 20-22 жовтня 2020 р.) – *публікація тез;*

4. Четверта Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 4–6 листопада 2020 р.) – *публікація тез та усна доповідь;*

5. П’ята Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 20-22 жовтня 2021 р.) – *публікація тез та усна доповідь;*

6. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація органів людини та тварин в нормі, при патології та за умов корекції» присвячена 100-річчю з дня народження професора І.О. Жутаєва (Полтава, 14 квітня 2022 р.) – *публікація тез та усна доповідь;*

7. XVI Міжнародна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Молода наука Волині: пріоритети та перспективи досліджень» (Луцьк, 17 травня 2022 р.) – *публікація тез та усна доповідь;*

8. LXV Науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 9 червня 2022 р.) – *публікація тез та стендова доповідь;*

9. III Міжнародна науково-практична конференція «Природнича наука й освіта: сучасний стан і перспективи розвитку», присвячена 300-річчю з дня

народження Г. С. Сковороди (Харків, 22-23 вересня 2022 р.) – *публікація тез та усна доповідь;*

10. VI Національний конгрес неврологів, психіатрів та наркологів України «Неврологія, психіатрія та наркологія у сучасному світі: глобальні виклики та шляхи розвитку» (Харків, 5-7 жовтня 2022 р.) – *публікація тез та стендова доповідь;*

11. 12th Neuronus 2022 Neuroscience Forum, (Краків, Польща, 15-17 жовтня 2022 р.) – *публікація тез та стендова доповідь;*

12. Шоста Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 9-11 листопада 2022 р.) – *публікація тез та усна доповідь;*

13. IV науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 17 листопада 2022 р.) – *публікація тез;*

14. XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 24-25 листопада 2022 р.) – *публікація тез;*

15. International Scientific Interdisciplinary Conference (ISIC) - 2022» (Харків, 23-25 листопада 2022 р.) – *публікація тез та усна доповідь;*

16. Міжвузівська конференція молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 13-15 лютого 2023 р.) – *публікація тез;*

17. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» присвячена пам’яті професора Ю.Б.Чайковського (Київ, 08-09 червня 2023 р.) – *публікація тез та усна доповідь;*

18. 7th International Conference On Medical & Health Sciences – 2023 (Орду, Туреччина, 6-8 липня 2023 р.) – *публікація тез;*

19. 2nd International Congress of Gerontology – 2023 (Сівас, Туреччина, 2-4 жовтня 2023 р.) – *публікація тез;*

20. Сьома Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 1-3 листопада 2023 р.) – *публікація тез та усна доповідь;*

21. 93 Науково-практична конференція студентів та молодих вчених із міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (Івано-Франківськ, 28-30 березня 2024 р.) – *публікація тез;*

22. Alzheimer's Association International Conference "Neuroscience Next" (Global conference, 22-25 квітня 2024 р.) – *усна доповідь;*

23. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Тканинні реакції в нормі, експерименті та клініці» присвячена 100-річчю професора К.С. Кабака (Київ, 13-14 червня 2024 р.) – *публікація тез;*

24. Восьма Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (Дніпро, 6-8 листопада 2024 р.) – *публікація тез та усна доповідь.*

ДОДАТОК Г

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. генерального директора
Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня»
Лобойко К.М.
«27» 02 2024р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін..): «**Спосіб кількісної оцінки атрофічних змін великих півкуль головного мозку людини**»

2. Ким і коли запропонований:

   Запропоновано докторантом кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету (61102, м. Харків, проспект Науки, 4) Мар'єнко Н.І.

3. Джерело інформації – матеріали дисертаційної роботи Мар'єнко Н.І. «Закономірності фрактальної організації структур головного мозку людини», що представлені в наступних роботах:

   1. Патент України на корисну модель № 148201, UA, МПК G06T 7/00, A61B 8/08/ Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202101770; Заявл. 05.04.2021; Опубл. 14.07.2021. Бюл. № 28. Спосіб фрактального аналізу лінійних анатомічних структур.

   2. Maryenko N.I. Fractal dimension of silhouette MR brain images as a measure of age associated changes in cerebral hemispheres / N.I. Maryenko, O.Yu. Stepanenko // Duzhe Medical Journal. – 2023. - №25(1). – С. 27-37.

   3. Maryenko N.I. Quantitative characterization of age-related atrophic changes in cerebral hemispheres: A novel "contour smoothing" fractal analysis method / N.I. Maryenko, O.Yu. Stepanenko // Translational Research in Anatomy. – 2023. – №33. – 100263 (С. 1-13)

   Де і коли впроваджено:

   Впроваджено в практичну роботу патологоанатомічного відділення у 2023 році.

4. Результати застосування методу:

   За допомогою запропонованого способу досліджено головний мозок 15 трупів.

5. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3) Використання способу кількісної оцінки атрофічних змін великих півкуль головного мозку людини дозволяє проводити кількісне об'єктивне оцінювання наявності та ступеня вираженості вікових атрофічних змін великих півкуль головного мозку та підвищує інформативність патологоанатомічного дослідження головного мозку.

6. Зауваження, пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження: завідувач патологоанатомічного відділення Г.О. Сакал
27.02.2024р.
(дата) (підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету, доцент

_____ **Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ**

«15» 04 2024 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб кількісної оцінки атрофічних змін великих півкуль головного мозку людини.

2. Установа-розробник: Харківський національний медичний університет (61102, м. Харків, проспект Науки, 4).

Розроблювач: докторант кафедри гістології, цитології та ембріології Мар'єнко Наталія Іванівна.

3. Джерела інформації:

1). Maryenko N, Stepanenko O. Quantitative characterization of age-related atrophic changes in cerebral hemispheres: A novel «contour smoothing» fractal analysis method. Translational Research in Anatomy. 2023;33:1-12. DOI:10.1016/j.tria.2023.100263

2). Maryenko N, Stepanenko O. Fractal dimension of silhouette magnetic resonance brain images as a measure of age associated changes in cerebral hemispheres. Duzche Medical Journal. 2023;№25(1):27-37.

3). Maryenko N, Stepanenko O. Atrophic age-related changes in cerebral hemispheres: Euclidean geometry based morphometry of MRI brain scans. Acta Morphologica et Anthropologica. 2023;№30(3-4):40-52.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Буковинський державний медичний університет, кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії.

5. Термін впровадження: 2024 рік.

6. Форми впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії, а також у наукову роботу кафедри.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 16 від «15» квітня 2024 р.).

Завідувач кафедри
анатомії, клінічної анатомії
та оперативної хірургії
Буковинського державного медичного університету,
доктор медичних наук,
професор **Олександр СЛОБОДЯН**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
доц. _____ Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
«12» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Способи фрактального аналізу медичних зображень»
2. **Установа-розробник, автор:** Харківський національний медичний університет (61102, м. Харків, проспект Науки, 4), докторант кафедри гістології, цитології та ембріології Мар'єнко Наталія Іванівна.
3. **Джерело інформації** – матеріали дисертаційної роботи Мар'єнко Н.І. «Закономірності фрактальної організації структур головного мозку людини», що представлені в наступних роботах:
   1. Патент України на корисну модель № 142537, UA, МПК A61B 5/055. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202000105; Заявл. 08.01.2020; Опубл. 10.06.2020. Бюл. № 11. Спосіб фрактального аналізу цифрових зображень анатомічних структур людини.
   2. Патент України на корисну модель № 148201, UA, МПК G06T 7/00, A61B 8/08/ Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202101770; Заявл. 05.04.2021; Опубл. 14.07.2021. Бюл. № 28. Спосіб фрактального аналізу лінійних анатомічних структур.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:**
   Буковинський державний медичний університет, кафедра гістології, цитології та ембріології.
5. **Термін впровадження**: 2024 рік.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Запропоновані способи фрактального аналізу дозволяють покращити точність та інформативність морфометричного дослідження структур з геометрично неправильною конфігурацією.
8. **Зауваження, пропозиції:** немає.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри**, протокол №11 від «18» березня 2024 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри гістології,
цитології та ембріології
Буковинського державного
медичного університету,
д.мед.н., професор Олександр ЦИГИКАЛО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчально-педагогічної роботи та міжнародної співпраці
Волинського національного університету
імені Лесі Українки
проф. Єлісєєва Л.В.
«10» квітня 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження**: «Спосіб фрактального аналізу лінійних контурів анатомічних структур»
2. **Установа-розробник, автор**: Харківський національний медичний університет (61102, м. Харків, проспект Науки, 4), докторант кафедри гістології, цитології та ембріології Мар'єнко Наталія Іванівна.
3. **Джерело інформації** – матеріали дисертаційної роботи Мар'єнко Н.І. «Закономірності фрактальної організації структур головного мозку людини», що представлені в наступних роботах:
   1. Патент України на корисну модель № 148201, UA, МПК G06T 7/00, A61B 8/08/ Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- 3. № u 202101770; Заявл. 05.04.2021; Опубл. 14.07.2021. Бюл. № 28. Спосіб фрактального аналізу лінійних анатомічних структур.
   2. Maryenko N. Fractal analysis as a method of morphometric study of linear anatomical objects: modified Caliper method / N. Maryenko, O. Stepanenko // Reports of Morphology. – 2021. – № 27 (4). – С.28-34.
   3. Maryenko N. Fractal analysis of anatomical structures linear contours: modified Caliper method vs Box counting method / N. Maryenko, O. Stepanenko // Reports of Morphology. – 2022. – № 28 (1). – С. 17-26.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Волинський національний університет імені Лесі Українки, кафедра анатомії людини.
5. **Термін впровадження**: 2024 рік.
6. **Форма впровадження**: у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Запропонований спосіб фрактального аналізу дозволяє проводити кількісне оцінювання складності конфігурації лінійних контурів анатомічних структур і підвищити інформативність та точність морфометричного дослідження структур із геометрично складною та неправильною формою.
8. **Зауваження, пропозиції**: немає.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 8 від «29» березня 2024 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анатомії людини
Волинського національного
університету імені Лесі Українки
к.біол.н., доцент Шевчук Т.Я.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи та міжнародної співпраці
Волинського національного університету
імені Лесі Українки
проф. Єлісєєва Л.В.
«10» квітня 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження**: «Способи фрактального аналізу медичних зображень»
2. **Установа-розробник, автор**: Харківський національний медичний університет (61102, м. Харків, проспект Науки, 4), докторант кафедри гістології, цитології та ембріології Мар'єнко Наталія Іванівна.
3. **Джерело інформації** – матеріали дисертаційної роботи Мар'єнко Н.І. «Закономірності фрактальної організації структур головного мозку людини», що представлені в наступних роботах:
   1. Патент України на корисну модель № 142537, UA, МПК A61B 5/055. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202000105; Заявл. 08.01.2020; Опубл. 10.06.2020. Бюл. № 11. Спосіб фрактального аналізу цифрових зображень анатомічних структур людини.
   2. Патент України на корисну модель № 148201, UA, МПК G06T 7/00, A61B 8/08/ Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202101770; Заявл. 05.04.2021; Опубл. 14.07.2021. Бюл. № 28. Спосіб фрактального аналізу лінійних анатомічних структур.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Волинський національний університет імені Лесі Українки, кафедра гістології та медичної біології.
5. **Термін впровадження**: 2024 рік.
6. **Форма впровадження**: у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Запропоновані способи фрактального аналізу дозволяють покращити точність та інформативність морфометричного дослідження структур з геометрично неправильною конфігурацією.
8. **Зауваження, пропозиції**: немає.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 8 від «21» березня 2024 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри гістології та медичної біології
Волинського національного
університету імені Лесі Українки
к.біол.н., доцент Степанюк Я.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. першого проректора
Івано-Франківського
національного медичного
університету
_____ проф. Мойсеєнко М.І.
«16» 04 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження**: «Спосіб фрактального аналізу лінійних контурів анатомічних структур»
2. **Установа-розробник, автор**: Харківський національний медичний університет (61102, м. Харків, проспект Науки, 4), докторант кафедри гістології, цитології та ембріології Мар'єнко Наталія Іванівна.
3. **Джерело інформації** – матеріали дисертаційної роботи Мар'єнко Н.І. «Закономірності фрактальної організації структур головного мозку людини», що представлені в наступних роботах:
   1. Патент України на корисну модель № 148201, UA, МПК G06T 7/00, A61B 8/08/ Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- 3. № u 202101770; Заявл. 05.04.2021; Опубл. 14.07.2021. Бюл. № 28. Спосіб фрактального аналізу лінійних анатомічних структур.
   2. Maryenko N. Fractal analysis as a method of morphometric study of linear anatomical objects: modified Caliper method / N. Maryenko, O. Stepanenko // Reports of Morphology. – 2021. – № 27 (4). – С.28-34.
   3. Maryenko N. Fractal analysis of anatomical structures linear contours: modified Caliper method vs Box counting method / N. Maryenko, O. Stepanenko // Reports of Morphology. – 2022. – № 28 (1). – С. 17-26.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра анатомії людини.
5. **Термін впровадження**: січень-квітень 2024 р.
6. **Форма впровадження**: у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Запропонований спосіб фрактального аналізу дозволяє проводити кількісне оцінювання складності конфігурації лінійних контурів анатомічних структур і підвищити інформативність та точність морфометричного дослідження структур із геометрично складною та неправильною формою.
8. **Зауваження, пропозиції**: немає.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 11 від «10» 04 2024 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анатомії людини
Івано-Франківського національного
медичного університету
д.мед.н., професор Попадинець О.Г.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

_____
В.о. проректора з наукової роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
професор Тетяна ДМИТРИШИН
«03» _____ 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження**: «**Алгоритм кількісного дослідження деревоподібних структур нервової системи**»
2. **Установа-розробник, автор**: Харківський національний медичний університет (61102, м. Харків, проспект Науки, 4), докторант кафедри гістології, цитології та ембріології Мар'єнко Наталія Іванівна.
3. **Джерело інформації** – матеріали дисертаційної роботи Мар'єнко Н.І. «Закономірності фрактальної організації структур головного мозку людини», що представлені в наступних роботах:
   1. Maryenko N. Characterization of white matter branching in human cerebella: quantitative morphological assessment and fractal analysis of skeletonized MR images / N. Maryenko, O. Stepanenko // Biomedical Research and Therapy. – 2021. – 8(5). – C. 4345-4357.
   2. Maryenko N. Fractal dimension of skeletonized MR images as a measure of cerebral hemispheres spatial complexity / N. Maryenko, O. Stepanenko // Reports of Morphology. – 2022. – № 28 (2). – C. 40-47.
   3. Maryenko N. Shape of cerebral hemispheres: structural and spatial complexity. Quantitative analysis of skeletonized MR images / N. Maryenko, O. Stepanenko // Reports of Morphology. – 2022. – № 28 (3). – C. 62-73.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра гістології, цитології та ембріології.
5. **Термін впровадження**: 2024 рік.
6. **Форма впровадження**: у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Запропонований алгоритм, що включає фрактальний та кількісний аналіз скелетонованих зображень, дозволяє підвищити інформативність морфометричного дослідження деревоподібно розгалужених структур нервової системи на різних рівнях організації.
8. **Зауваження, пропозиції**: немає.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол №8 від 29 березня 2024 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології
Івано-Франківського національного
медичного університету
д.мед.н., професор Сергій ГЕРАЩЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
проф. Сергієнко В.О.

«17» квітня 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження: «Алгоритми морфометричного дослідження анатомічних структур на основі методів фрактальної геометрії»**
2. **Установа-розробник, автор**: Харківський національний медичний університет (61102, м. Харків, проспект Науки, 4), докторант кафедри гістології, цитології та ембріології Мар'єнко Наталія Іванівна.
3. **Джерело інформації** – матеріали дисертаційної роботи Мар'єнко Н.І. «Закономірності фрактальної організації структур головного мозку людини», що представлені в наступних роботах:
   1. Патент України на корисну модель № 142537, UA, МПК A61B 5/055. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202000105; Заявл. 08.01.2020; Опубл. 10.06.2020. Бюл. № 11. Спосіб фрактального аналізу цифрових зображень анатомічних структур людини.
   2. Патент України на корисну модель № 148201, UA, МПК G06T 7/00, A61B 8/08/ Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- З. № u 202101770; Заявл. 05.04.2021; Опубл. 14.07.2021. Бюл. № 28. Спосіб фрактального аналізу лінійних анатомічних структур.
   3. Мар'єнко Н.І. Фрактальний аналіз як морфометричний метод в морфології: спосіб дилатації пікселів при дослідженні цифрових зображень анатомічних структур / Н.І. Мар'єнко, О.Ю. Степаненко // Медицина сьогодні і завтра. – 2019. – № 1 (82). – С. 8–14.
   4. Maryenko N. Fractal analysis as a method of morphometric study of linear anatomical objects: modified Caliper method / N. Maryenko, O. Stepanenko // Reports of Morphology. – 2021. – № 27 (4). – С.28-34.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії.
5. **Термін впровадження**: 2024 рік.
6. **Форма впровадження**: у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Запропоновані алгоритми, що включають оригінальні методи фрактального аналізу цифрових зображень анатомічних структур, дозволяють підвищити точність та інформативність морфометричного дослідження анатомічних структур, що мають складну або неправильну конфігурацію, яку важно оцінити за допомогою класичних методів морфометрії.
8. **Зауваження, пропозиції**: немає.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол №10-6 від «17» квітня 2024 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри нормальної анатомії
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д.мед.н., професор Матешук-Вацеба Л.Р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
проф. Вікторія СЕРГІЄНКО
«11» 04 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження**: **«Способи фрактального аналізу медичних зображень»**
2. **Установа-розробник, автор**: Харківський національний медичний університет (61102, м. Харків, проспект Науки, 4), докторант кафедри гістології, цитології та ембріології Мар'єнко Наталія Іванівна.
3. **Джерело інформації** – матеріали дисертаційної роботи Мар'єнко Н.І. «Закономірності фрактальної організації структур головного мозку людини», що представлені в наступних роботах:
   1. Патент України на корисну модель № 142537, UA, МПК A61B 5/055. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- 3. № u 202000105; Заявл. 08.01.2020; Опубл. 10.06.2020. Бюл. № 11. Спосіб фрактального аналізу цифрових зображень анатомічних структур людини.
   2. Патент України на корисну модель № 148201, UA, МПК G06T 7/00, A61B 8/08/ Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- 3. № u 202101770; Заявл. 05.04.2021; Опубл. 14.07.2021. Бюл. № 28. Спосіб фрактального аналізу лінійних анатомічних структур.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра гістології, цитології та ембріології.
5. **Термін впровадження**: 2024 рік.
6. **Форма впровадження**: у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Запропоновані способи фрактального аналізу дозволяють покращити точність та інформативність морфометричного дослідження структур з геометрично неправильною конфігурацією.
8. **Зауваження, пропозиції**: немає.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 7 від «11 » квітня 2024 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
к.мед.н., доцент Ілона ЧЕЛПАНОВА

«Затверджено»
проректор з науково – педагогічної роботи
Одеського національного
медичного університету,
к.мед.н., доцент Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ
«15» 04 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження**: **«Спосіб морфометричного дослідження структур головного мозку людини»**
2. **Установа-розробник, автор**: Харківський національний медичний університет (61102, м. Харків, проспект Науки, 4), докторант кафедри гістології, цитології та ембріології Мар'єнко Наталія Іванівна.
3. **Джерело інформації** – матеріали дисертаційної роботи Мар'єнко Н.І. «Закономірності фрактальної організації структур головного мозку людини», що представлені в наступних роботах:
   1. Maryenko N. Characterization of white matter branching in human cerebella: quantitative morphological assessment and fractal analysis of skeletonized MR images / N. Maryenko, O. Stepanenko // Biomedical Research and Therapy. – 2021. – 8(5). – C. 4345-4357.
   2. Maryenko N. Spatial and structural complexity of cerebral hemispheres in male and female brain: fractal and quantitative analyses of MRI brain scans / N. Maryenko, O. Stepanenko // Revista Argentina de Anatomía Clínica. – 2023. – №15(3). – C. 107-116.
   3. Maryenko N. Quantitative characterization of age-related atrophic changes in cerebral hemispheres: A novel "contour smoothing" fractal analysis method / N. Maryenko, O. Stepanenko // Translational Research in Anatomy. – 2023. – №33. – 100263 (C. 1-12)
   4. Maryenko N. Fractal dimension of silhouette magnetic resonance brain images as a measure of age associated changes in cerebral hemispheres / N. Maryenko, O. Stepanenko // Duzche Medical Journal. – 2023. - №25(1). – C. 27-37.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Одеський національний медичний університет, кафедра анатомії людини.
5. **Термін впровадження**: 2024 рік.
6. **Форма впровадження**: у навчальний процес та наукову роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Запропонований спосіб, що включає фрактальний та кількісний аналізи томографічних зрізів головного мозку людини, дозволяє підвищити точність та інформативність морфометричного дослідження структур головного мозку людини.
8. **Зауваження, пропозиції**: немає.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри,
протокол № 6 від «07» лютого 2024року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анатомії людини
Одеського національного
медичного університету,
д. мед. н., професор Олена АППЕЛЬХАНС

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. В.В. М'ясоєдов
«19» квітня 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Закономірності фрактальної організації структур головного мозку людини.
2. Ким і коли запропонований: Харківський національний медичний університет (61102, м. Харків, проспект Науки, 4); докторант кафедри гістології, цитології та ембріології Мар'єнко Н.І., 2024 р.
3. Джерела інформації: наукові роботи у вітчизняних та закордонних фахових виданнях:
   3.1. Maryenko N. Characterization of white matter branching in human cerebella: quantitative morphological assessment and fractal analysis of skeletonized MR images / N. Maryenko, O. Stepanenko // Biomedical Research and Therapy. – 2021. – 8(5). – C. 4345-4357.
   3.2. Maryenko N. Quantitative characterization of age-related atrophic changes in cerebral hemispheres: A novel "contour smoothing" fractal analysis method / N. Maryenko, O. Stepanenko // Translational Research in Anatomy. – 2023. – №33. – 100263 (C. 1-12)
   3.3. Maryenko N. Fractal dimension of silhouette magnetic resonance brain images as a measure of age associated changes in cerebral hemispheres / N. Maryenko, O. Stepanenko // Duzche Medical Journal. – 2023. - №25(1). – C. 27-37.
4. Де і коли впроваджено: кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківського національного медичного університету, завідувач кафедри д. мед. наук, проф. Вовк О.Ю., лютий-квітень 2024 року.
5. Результати застосування методу за період лютий-квітень 2024 року. Впровадження у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, а також у наукову роботу кафедри.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання здобувачів освіти про закономірності фрактальної організації структур головного мозку людини.
7. Зауваження, пропозиції – немає.

   Обговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол 18 від «16» квітня 2024 р.)

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри анатомії людини,
клінічної анатомії та оперативної хірургії
Харківського національного
медичного університету,
д. мед. н., проф. Вовк О.Ю.

19 квітня 2024 р. _____
(дата) (підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. В.В. М'ясоєдов
«19» квітня 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Спосіб фрактального аналізу цифрових зображень анатомічних структур.
2. Ким і коли запропонований: Харківський національний медичний університет (61102, м. Харків, проспект Науки, 4); докторант кафедри гістології, цитології та ембріології Мар'єнко Н.І., 2024 р.
3. Джерела інформації: патент та наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях:
   3.1. Патент України на корисну модель № 142537, UA, МПК A61B 5/055. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- 3. № u 202000105; Заявл. 08.01.2020; Опубл. 10.06.2020. Бюл. № 11. Спосіб фрактального аналізу цифрових зображень анатомічних структур людини.
   3.2. Мар'єнко Н.І. Фрактальний аналіз як морфометричний метод в морфології: спосіб дилатації пікселів при дослідженні цифрових зображень анатомічних структур / Н.І. Мар'єнко, О.Ю. Степаненко // Медицина сьогодні і завтра. – 2019. – № 1 (82). – С. 8–14.
   3.3. Мар'єнко Н.І. Два способи фрактального аналізу як морфометричного методу в анатомії: спосіб підрахунку квадратів vs спосіб дилатації пікселів / Н.І. Мар'єнко, О.Ю. Степаненко // Медицина сьогодні і завтра. – 2019. – № 2 (83). – С. 4–9.
4. Де і коли впроваджено: кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківського національного медичного університету, завідувач кафедри д. мед. наук, проф. Вовк О.Ю., лютий-квітень 2024 року.
5. Результати застосування методу за період лютий-квітень 2024 року. Впровадження у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, а також у наукову роботу кафедри.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання здобувачів освіти про спосіб фрактального аналізу цифрових зображень анатомічних структур.
7. Зауваження, пропозиції – немає.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол 18 від «16» квітня 2024 р.)

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри анатомії людини,
клінічної анатомії та оперативної хірургії
Харківського національного
медичного університету,
д. мед. н., проф. Вовк О.Ю.

19 квітня 2024 р. _____
(дата) (підпис)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Проректор з наукової роботи
Харківського національного
медичного університету
проф. В.В. М'ясоєдов
«21» 03 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції** (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін..): «**Способи фрактального аналізу медичних зображень**»
2. **Ким і коли запропонований:**
   Запропоновано докторантом кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету (61102, м. Харків, проспект Науки, 4) Мар'єнко Н.І.
3. **Джерело інформації** – матеріали дисертаційної роботи Мар'єнко Н.І. «Закономірності фрактальної організації структур головного мозку людини», що представлені в наступних роботах:
   1. Патент України на корисну модель № 142537, UA, МПК A61B 5/055. / Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- 3. № u 202000105; Заявл. 08.01.2020; Опубл. 10.06.2020. Бюл. № 11. Спосіб фрактального аналізу цифрових зображень анатомічних структур людини.
   2. Патент України на корисну модель № 148201, UA, МПК G06T 7/00, A61B 8/08/ Харківський національний медичний університет, Степаненко О.Ю., Мар'єнко Н.І.- 3. № u 202101770; Заявл. 05.04.2021; Опубл. 14.07.2021. Бюл. № 28. Спосіб фрактального аналізу лінійних анатомічних структур.
4. **Де і коли впроваджено:**
   Впроваджено у навчальний процес та наукову роботу кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету у 2023 році.
5. **Результати застосування методу** за період з 2023 по 2024 рр.
   Запропоновані способи фрактального аналізу використовуються у науковій роботі кафедри для морфометричного дослідження структур нервової системи та судинної мережі внутрішніх органів.
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3)**:
   Запропоновані способи фрактального аналізу дозволяють покращити точність та інформативність морфометричного дослідження структур з геометрично неправильною конфігурацією.
7. **Зауваження, пропозиції**: немає.
8. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри, протокол № 6 від 18.03.24.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри
професор О. Ю. Степаненко