

**УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ**  
**Београд**  
**Студентски трг бр 1**



**ВЕЋУ ЗА МУЛТИДИСЦИПЛИНАРНЕ СТУДИЈЕ**  
**УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ**

На основу одлуке Већа за мултидисциплинарне студије Универзитета у Београду, број 06-4558/X-2548/2-16, одржаној 5.9.2016. године именовани смо у Комисију за оцену научне заснованости теме докторске дисертације под називом **„Модификација фракталне анализе морфологије дигиталних слика неурона појединих једара мозга човека и хистопатолошких узорака тумора дојке“** кандидата **Немање Рајковића**, дипломираног физичара. После прегледа и анализе документације коју је кандидат доставио подносимо следећи

**ИЗВЕШТАЈ**

**БИОГРАФСКИ И БИБЛИОГРАФСКИ ПОДАЦИ КАНДИДАТА**

Немања Рајковић рођен је 23.6.1986. године у Београду, где је завршио основну школу „Мајка Југовића“ и средњу електротехничку школу „Никола Тесла“ (смер електротехничар радио и видео технике). По завршетку средње школе уписује Физички Факултет у Београду, смер примењена физика и информатика, који завршава 2012. године са просечном оценом 8,60.

По завршетку студија 2012. године уписује докторске студије Биофизике на Универзитету у Београду и уједно започиње научну сарадњу са Институтом за Биофизику Медицинског Факултета у Београду. У међувремену ради као професор физике у основним и средњим школама. У фебруару 2014. године запошљава се на Медицинском Факултету у Београду, као сарадник у звању асистента. Упоредо са радом на докторским студијама Биофизике, на Медицинском факултату учествује у настави биофизике на српском и енглеском језику у предметима *Медицинска физиологија*, *Медицинска биохемија* и *Радиологија*, као и у два изборна предмета прве и треће године студија медицине (*Хумана биомеханика* и *Мерење у медицини 1*).

Након завршетка студија почиње сарадњу са Инстиутом за биофизику Медицинског факултета, где се бави истраживањима у области фракталне анализе и компјутерске анализе медицинских слика. Од примања у радни однос на Медицинском факултету постаје активни члан Лабораторије за анализу слике. Од 2015. године, активно учествује у раду Друштва биофизичара Србије и у раду међународног скупа интердисциплинарних приступа у фракталној анализи, у организацији Факултета за Аутоматско Управљање и Компјутере у Букурешту.

#### Радови у међународним часописима

- Rajkovic N., Krstonosic B., Milosevic NT., Box-Counting Method of 2D Neuronal Image: Method Modification and Quantitative Analysis Demonstrated on Images from the Monkey and Human Brain, *Comput Math Methods Med*, 2017, 2017:8967902. doi: 10.1155/2017/8967902
- Rajković N., Vujasinović T., Kanjer K., Milošević NT., Nikolić-Vukosavljević D., Radulovic M. Prognostic biomarker value of binary and grayscale breast tumor histopathology images, *Biomark Med*, 2016, 10(10):1049-1059. doi: 10.2217/bmm-2016-0165
- Rajković N., Kolarević D., Kanjer K., Milošević NT., Nikolić-Vukosavljević D., Radulovic M. Comparison of Monofractal, Multifractal and gray level Co-occurrence matrix algorithms in analysis of Breast tumor microscopic images for prognosis of distant metastasis risk, *Biomed Microdevices*, 2016, 18(5):83. doi: 10.1007/s10544-016-0103-x
- Rajković K., Marić DL., Milošević NT., Jeremić S., Arsić-Arsenijević V., Rajković N. Mathematical modeling of the neuron morphology using two dimensional images. *J Theor Biol*, 2016; 390:80-5. doi: 10.1016/j.jtbi.2015.11.019
- Stojadinović B., Tenne T., Zikich D., Rajković N., Milošević NT., Lazović B., Žikić D. Effect of viscosity on the wave propagation: Experimental determination of compression and expansion pulse wave velocity in fluid-fill elastic tube, *J Biomech*, 2015; 48(15):3969-74. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.09.016

#### Радови у зборницима међународног скупа објављени у целини

- Milošević NT., Di Ieva A., Jelinek H., Rajkovic N. "Box-Counting Method in Quantitative Analysis of Images of the Brain," 2017 21st International Conference on Control Systems and Computer Science (CSCS), pp. 343-349, Bucharest, 2017. doi: 10.1109/CSCS.2017.53
- Rajkovic N., Radulovic M., Stojadinovic B., Vukosavljevic DN., Kranjer K., Milošević NT. "Analysis of Histopathology Images by the Use of Monofractal and Multifractal Algorithms," 2017 21st International Conference on Control Systems and Computer Science (CSCS), pp. 350-355, Bucharest, 2017. doi: 10.1109/CSCS.2017.54
- Rajković N., Radulović M., Stojadinović B., Milošević NT. Histological images of malignant breast tumor: mono and multifractal analysis, Proceedings of 20<sup>th</sup> International Conference on Control Systems and Computer Science, Vol. 2: IAFA: Fractal Analysis of Medical Images, I. Dumitrache, A. Magda Florea, F. Pop, A. Dumitrascu (eds.), 531-538, The Institute of Electrical and Electronics Engineers, Los Alamitos, CA, USA, 2015. doi: 10.1109/CSCS.2015.52
- Milošević NT., Rajković N., Jelinek HF., Ristanović D. Richardson's method of segment counting versus box-counting, Proceedings of 19th International Conference on Control Systems and Computer Science, Vol. 2: Interdisciplinary approaches in fractal analysis IAFA 2013, I. Dumitrache, A. Magda Florea, F. Pop (eds.), 299-305, The Institute of Electrical and Electronics Engineers, Los Alamitos, CA, USA, 2013. doi: 10.1109/CSCS.2013.52
- Milošević NT., Krstonošić B., Elston GN., Rajković N. Box-count analysis of two dimensional images: methodology, analysis and classification, Proceedings of 19th International Conference on Control Systems and Computer Science, Vol. 2: Interdisciplinary approaches in fractal analysis IAFA 2013, I. Dumitrache, A. Magda Florea, F. Pop (eds.), 306-312, The Institute of Electrical and Electronics Engineers, Los Alamitos, CA, USA, 2013. doi: 10.1109/CSCS.2013.16

#### Поглавља у међународним монографијама

- Filipi L., Cammalleri M., Dal Monte M., Stejskalova K., Milošević NT., Rajković N., Jelinek HF., Shing Kin Yau G., Wai Yip Lee J., Chung Yin Chu B., Tak Yau Tam V., Nicoara SD., Drugan TC. Retinopathy of Prematurity (ROP): Classification, Risk Factors and Treatment. Eye and Vision Research Developments, Nova Science Publishers, Inc. New York, 2015, ISBN: 978-1-63482-667-9.

### *Поглавља у уџбеницима*

- Nebojša NT., Nestorović Z., Platiša M., Žikić D., Rajković N. Biofizika u Medicinskoj Fiziologiji I Medicinskoj Biohemiji. Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID, 2015, ISBN: 978-86-7117-439-8.
- Milošević NT., Platiša M., Žikić D., Rajković N. Biophysics In Radiology and Nuclear Medicine, Medicinski Fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID, 2015, ISBN: 978-86-7117-478-7.

## **ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ТЕМЕ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

### **А) УВОД**

Фрактална геометрија је развијена као нова геометрија природе. Почетком прошлог века постало је јасно да Еуклидова геометрија, иако врло моћна апстракција стварности, заправо не може адекватно описати комплексне облике који се најчешће налазе у природи. Формулисана је 1975. од стране Беноа Манделброта са циљем да квалитативно опише комплексност облика и процеса који су задавали потешкоће дотадашњим методама [1].

Од свог зачетка до данас, фрактална анализа је нашла своју примену у разноврсним гранама научних истраживања, од физике, преко медицине, па све до економије и других. Показала се као корисно средство квантификовања комплексних природних и друштвених појава.

Комплексност и нерегуларност објеката који се срећу у медицинским истраживањима (генерално, у живим системима), показују потребу за проналажењем нових адекватних начина описивања и за усавршавањем постојећих метода. Корист оваквих нових метода се истиче у бољој класификацији и разумевању функције различитих физиолошких појава и ткива, као и у дијагностиковању и прогнозама ризика неких обољења. Само од 2012. до данас објављено више од 20000 радова који у себи садрже речи фрактална анализа што је чини веома актуелном методом истраживања.

### **Б) ПРЕДМЕТ ИСТРАЖИВАЊА**

Данас се сматра да фрактална анализа представља посебну технику процене сложености идеалних и природних објеката помоћу специјалног параметра, фракталне димензије [2,3], а одвојену од теорије фрактала и фракталне геометрије [4,5] јер се техникама фракталне анализе не показује (или доказује) да објект (или процес) има особине фрактала.

У медицини, фрактална анализа углавном се користи у квантитативној анализи морфологије слике објекта у равни [3-7], а некад се догађа да се констатује (или закључује) како објект (у равни) поседује својства фрактала [2,3]. Просто речено на увећање вредности фракталне димензије објекта утиче његова сложеност, кривудаост границе, сложеност и неправилност линија од којих објект направљен, итд [5,8]. Ипак и даље, у постојећој литератури о фракталима, примећује се постојање неколико недоумица које се могу сумирати у следеће групе (и на које ће ова дисертација покушати да пружи задовољавајући одговор):

- не постоји јасна подела између дефиниција (и карактеристика) фракталне геометрије и фракталне анализе у равни,
- актуелне технике фракталне анализе којима се процењује дужина објекта у равни је потребно кориговати или унапредити,
- технику фракталне анализе којом се процењује „маса“ објекта у равни је потребно унапредити,

- методологију најпознатије технике фракталне анализе (метода бројања квадрата или *box-counting method*) је потребно модификовати кроз детаљан приказ припреме слике, начин правилног извођења метода и објашњењем везе између добијених параметара (фракталне димензије и лакунарности) и начина презентације слике.
- не постоји јасна подела између „монофракталне“ и „мултифракталне“ анализе, тј. када се слике могу квантификовати једном техником, када другом и када обема.

Модификације параметара фракталне анализе примењене су на дводимензионалним микроскопским сликама неурона стријатума и зупчастог једра одраслог човека. Детаљи хистолошке процедуре, снимања препарата и аквизиције дигиталне слике неурона неостријатума и зупчастог једра налазе се у [9,10]. Од укупно 320 слика неурона зупчастог једра [9], за потребе дисертације узете су слике 23 гранична неурона, подељене у две тополошке групе: спољашњи и унутрашњи. Такође, од 656 слика неурона неостријатума [10], за потребе дисертације узето је 24 слика групе III аспинозних неурона, из два различита једра: путамен (15 слика) и каудатус (9 слика). Копије одлука етичког комитета Универзитета у Новом Саду за рад на прикупљању узорака зупчастог једра и неостријатума човека су приложене у процесу пријаве.

Примена монофракталне и мултифракталне ретроспективне анализе рађена је на дигиталним сликама хистопатолошких налаза карцинома дојке, направљених у рутинској анализи након хируршког острањивања тумора, из архиве Института за онкологију и радиологију Србије (узорци датирају од 1993. до 2010. године). Селектовани су тумори пацијената који нису примали системску терапију. Изабран је инфламаторни карцином дојке да би се покушала испитати генерализованост примене код пацијената који су имали исти терапијски режим. Ретроспективном анализом изабране су 393 слике од 51 пацијента са инфламаторним карциномом дојке. Детаљи хистолошке процедуре налазе се у [11]. Копија сагласности Етичког комитета Института за онкологију и радиологију Србије за рад на препаратима тумора дојке приложена је у процесу пријаве.

## В) ХИПОТЕЗЕ И ЦИЉЕВИ

Фрактална анализа дигиталних слика узорака у овој докторској тези заснована је на провери следећих хипотеза, које су испитиване реализацијом следећих циљева.

### Хипотеза 1

*Постојеће технике фракталне анализе процене дужине дендрита и масе неурона могу се унапредити да одређују прецизнију фракталну димензију.*

#### Циљеви

- Метод бројања кругова и мофикована техника фракталне анализе масе објасниће се на сликама неурона без тела (соме) и на сликама целог неурона, респективно;
- Разлика између фракталних димензија методом бројања квадрата и методом бројања кругова испитиваће се на вештачки генерисаним сликама неурона;
- Разлика у фракталним димензијама стандардне и модификоване методе мерења масе испитиваће се на сликама неурона зупчастог једра и сликама неурона неостријатума;

### Хипотеза 2

*Постојећи метод бројања квадрата може се унапредити одговарајућом припремом слике и обрадом различитих врста исте слике.*

#### Циљеви

- Правилан избор дужине странице квадрата испитаће се на вештачки генерисаним сликама стелатних и асиметричних неурона зупчастог једра или стријатума;

- Утицај ротације слике на вредност фракталне димензије испитиваће се на сликама асиметричних неурона зупчастог једра;
- Начини тумачења фракталне димензије неурона приказаће се на сликама асиметричних неурона зупчастог једра;
- Израчунавање лакуарности на основу методе бројања квадрата приказаће се на сликама асиметричних неурона зупчастог једра;

### Хипотеза 3

*Монофрактална анализа морфологије слика неурона исте функције и различите топологије, одређених једара мозга човека, разликује њихову морфологију.*

#### Циљеви

- Морфолошка разлика спољашњих и унутрашњих граничних неурона зупчастог једра испитаће се израчунавањем шест параметара монофракталне анализе и статистичком оценом њихових средњих вредности;
- Морфолошка разлика асиметричних неурона два једра неостријатума испитаће израчунавањем шест параметра монофракталне анализе и статистичком оценом њихових средњих вредности;

### Хипотеза 4

*Морфологија слика хистолошких препарата тумора дојке прецизније се квантификује параметрима мултифракталне анализе.*

#### Циљеви

- Сlike хистопатолошких препарата тумора дојке квантификоваће се израчунавањем три параметра монофракталне и дванаест параметра мултифракталне анализе;
- Прогностички значај сваког параметра фракталне анализе (или њихов допринос квантификовању појава метастаза) испитаће се одговарајућом статистичком техником;

## Г) ПЛАН ИСТРАЖИВАЊА

Први део истраживања обухватиће објашњење метода бројања кругова и представљање модификованог метода фракталне анализе масе слике дводимензионалне пројекције неурона. Након тога ће се на различитим примерима конструисаних и постојећих слика неурона посматрати разлика између резултата добијених датим методама у поређењу са опште заступљеном методом бројања квадрата. Ово прелиминарно поређење ће бити урађено с циљем да се поменуте методе ближе појасне и да се оправда њихова даља употреба.

Други део истраживања ће бити фокусиран на модификацију постојеће методе бројања квадрата, образложење унетих модификација као и приказ на различитим примерима слика неурона. Претходно установљене методе и као и њихове модификације ће у трећем делу истраживања бити примењене на слике неурона неостријатума и зупчастог једра са циљем провере могућности тополошког раздвајања датих подгрупа. Последњи део истраживања обухватиће примену метода моно и мултифракталне анализе на слике хистопатолошких препарата тумора дојке са циљем да се утврди који параметар има највећи значај у квантификацији прогностичке вредности.

## Д) МЕТОДИ ИСТРАЖИВАЊА

Истраживање се заснива на компјутерској припреми и обради дигиталних слика, њиховом процесуирању (или специјализованим софтвером или мануелно) као и даљем извођењу закључака

из добијених резултата. За примену метода мерења дужине и масе, слике су прво обрађиване у слободном, специјализованом, програму за обраду слике "Image J", а онда мануелно анализирани алатима и додацима инкорпорисаним у програм. Метод бројања кругова, модификован метод мерења масе слике (неурона) извешће се алатима програма "Image J". Метод бројања квадрата (стандардни и модификовани), израчунавање лакуарности и израчунавање параметара мултифракталне анализе, извешће се помоћу специјализованог додатка програма "Image J", "FracLac".

Пре коришћења алата и додатка програма "Image J", свака слика је припремљена у зависности од параметра који се израчунава. Вредности свих параметара су даље приказани и статистички анализирани употребом пробних верзија софтверских пакета „Microsoft Office“ (Microsoft Corp., USA) и „SPSS“ (IBM, USA).

## Ђ) ИНТЕРДИСЦИПЛИНАРНОСТ ИСТРАЖИВАЊА

Приказано истраживање је комбиновало рачунарску и математичку анализу слика биолошког материјала са медицинском дијагностиком и улогом морфологије у функцији неуронских ћелија. Фрактална анализа је сама по себи интердисциплинарна јер се примењује у великом броју различитих поља науке. У тези је приказано увођење, као и провера учинковитости, нових и модификованих метода фракталне анализе на одређеним медицинским сликама.

Даље, коришћењем различитих метода фракталне анализе на два врста узорка, сликама неурона и хистопатолошким сликама ткива, се остварује практична примена математичке анализе на биолошком материјалу. Одавде се даље из математички описаних морфолошких особина слика материјала могу развијати закључци о разликама у функцији неурона као и о прогностичком квалитету овакве примене компјутерске анализе на хистопатолошким узорцима.

## Е) ОЧЕКИВАНИ РЕЗУЛТАТИ И НАУЧНИ ДОПРИНОС

Резултати истраживања могу се сумирати у следећем:

- модификовани методи процене дужине и масе показује или прецизније или квалитетније вредности фракталне димензије у односу на постојеће две методе фракталне анализе;
- модификација методе бројања квадрата поставиће нов начин анализе слике неурона: кроз квалитетнији начин припреме слике, њеног приказа и подешавања компјутерског програма за примену ове технике;
- параметри монофракталне анализе побољшаће постојеће квантификовање морфологије слике неурона;
- поставиће се протокол фракталне анализе у квантификацији слика хистопатолошких препарата;
- параметри мултифракталне анализе прецизније ће квантификовати слике хистопатолошких препарата него параметри монофракталне анализе;

Научни допринос тезе може се сумирати у следећем:

- успоставиће се квалитетан и прецизан начин процене дужине дендрита слике неурона;
- успоставиће се квалитетан и прецизан начин процене масе слике неурона;
- модификовање постојеће методе бројања квадрата пружиће квалитетније резултате у фракталној анализи морфологије слика неурона;
- статистичка анализа параметара монофракталне анализе неурона зупчастог једра и неостријатума човека испитаће постојање разлике у морфологији неурона исте функције;

- упоређивање параметара два начина фракталне анализе слика хистопатолошких налаза тумора дојке процениће ефикасност појединачних фракталних параметара ткива у процени ризика од настајања метастаза;

## Ж) РЕФЕРЕНЦЕ

- [1] B. B. Mandelbrot, *The Fractal Geometry of Nature*, vol. 51, no. 3. 1983.
- [2] T. G. Smith, G. D. Lange, and W. B. Marks, "Fractal methods and results in cellular morphology - Dimensions, lacunarity and multifractals," *Journal of Neuroscience Methods*, vol. 69, no. 2. pp. 123–136, 1996.
- [3] E. Fernández and H. F. Jelinek, "Use of fractal theory in neuroscience: methods, advantages, and potential problems.," *Methods*, vol. 24, no. 4, pp. 309–21, 2001.
- [4] B. Krstonošić, N. T. Milošević, R. Gudović, D. L. Marić, and D. Ristanović, "Neuronal images of the putamen in the adult human neostriatum: A revised classification supported by a qualitative and quantitative analysis," *Anat. Sci. Int.*, vol. 87, no. 3, pp. 115–125, 2012.
- [5] N. T. Milošević, "Fractal Analysis of Two Dimensional Images: Parameters of the Space-Filling and Shape," in *2015 20th International Conference on Control Systems and Computer Science*, 2015, pp. 539–544.
- [6] N. T. Milošević, D. Ristanović, H. F. Jelinek, and K. Rajković, "Quantitative analysis of dendritic morphology of the alpha and delta retinal ganglion cells in the rat: A cell classification study," *J. Theor. Biol.*, vol. 259, no. 1, pp. 142–150, 2009.
- [7] A. Di Ieva, F. Grizzi, H. F. Jelinek, A. J. Pellionisz, and G. A. Losa, "Fractals in the Neurosciences, Part I: General Principles and Basic Neurosciences," *Neurosci.*, vol. 20, no. 4, pp. 403–417, 2014.
- [8] N. T. Milošević, B. Krstonošić, G. N. Elston, and N. Rajković, "Box-count analysis of two dimensional images: methodology, analysis and classification," in *Proceedings of 19th International Conference on Control Systems and Computer Science, Vol. 2: Interdisciplinary approaches in fractal analysis IFAFA 2013*, 2013, pp. 306–312.
- [9] D. L. Marić, "Kvantitativna i kvalitativna analiza neurona zupčastog jedra kod čoveka," Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 2010.
- [10] B. Krstonošić, "Morfološka analiza neurona dvodimenzionalne projekcije neostrijatuma kod čoveka," Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, 2013.
- [11] N. Rajković, T. Vujašinović, K. Kanjer, N. T. Milošević, D. Nikolić-Vukosavljević, and M. Radulovic, "Prognostic biomarker value of binary and grayscale breast tumor histopathology images," *Biomark. Med.*, vol. 10, no. 10, 2016.

## ЗАКЉУЧАК КОМИСИЈЕ

На основу увида у приложену документацију којом се образлажу детаљи извођења докторске дисертације (предмет истраживања, хипотезе, циљеви и план истраживања), комисија даје **позитивну оцену** о научној заснованости теме **„Модификација фракталне анализе морфологије дигиталних слика неурона појединих једара мозга човека и хистопатолошких узорака тумора дојке“**.

Предмет истраживања кандидата се може поделити у четири категорије: а) усклађивање дефиниција фракталне геометрије и фракталне анализе у равни, б) модификација техника фракталне анализе које процењују дужину и масу пројекције објекта, в) модификација методе бројања квадрата и г) успостављање протокола примене монофракталне и мултифракталне анализе слике. Кандидат овој проблематици приступа на изразито интердисциплинаран начин, који комбинује теорију фрактала, геометрију и нумеричку анализу, уз употребу одговарајућих компјутерских програма.

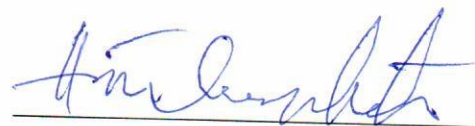
У предлогу теме су јасно изложене радне хипотезе и циљеви којима ће се испитати/проверити свака хипотеза. Предложена методологија као и план истраживања примерени су дефинисаним циљевима, а очекивани научни допринос је јасно изложен.

Из прегледа библиографије кандидата, комисија констатује да се ради о **врхунском младом истраживачу** иако није члан ниједног научног пројекта Републике Србије. Наиме, кандидат резултате својих истраживања публикује у **истакнутим и водећим међународним часописима, поглављима у међународним публикацијама и домаћим уџбеницима из биофизике**. На крају, кандидат резултате својих истраживања приказује као радове у специјализованим интернационалним скуповима фракталне анализе. Комисија посебно истиче да су резултати кандидата, **који се односе на тему докторске тезе**, већ публиковани у међународним часописима и зборницима међународних скупова, током савлађивања докторских студија и рада на дисертацији.

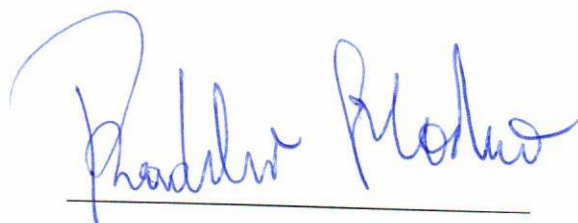
Стога Комисија предлаже Већу за мултидисциплинарне студије Универзитета у Београду да кандидату **Немањи Рајковићу**, дипломираном физичару, одобри израду докторске дисертације под називом **„Модификација фракталне анализе морфологије дигиталних слика неурона појединих једара мозга човека и хистопатолошких узорака тумора дојке“**.

## КОМИСИЈА

**др Небојша Милошевић**, ментор, ванредни професор  
Медицински факултет, Универзитет у Београду




**др Марко Радуловић**, коментор, научни саветник  
Институт за онкологију и радиологију Србије



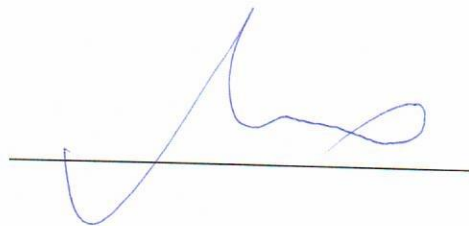
**др Милош Мојовић**, члан, ванредни професор  
Факултет за физичку хемију, Универзитет у Београду



**др Зоран Николић**, члан, ванредни професор  
Физички факултет, Универзитет у Београду



**др Душица Марић**, члан, ванредни професор  
Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду



У Београду, 15.01. 2018. године

