

ВЕЋУ ЗА СТУДИЈЕ ПРИ УНИВЕРЗИТЕТУ У БЕОГРАДУ

Извештај о завршеној докторској дисертацији кандидата Немање Рајковића, дипломираног физичара

Одлуком Већа за студије при Универзитету у Београду, на седници одржаној 23. априла 2018. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену и одбрану 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.

На основу прегледа достављене дисертације, Комисија подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

Докторска дисертација кандидата Немање Рајковића, под називом „Модификација фракталне анализе морфологије дигиталних слика неурона појединих једара мозга човека и хистопатолошких узорака тумора дојке“, написана је на 123 страна, које укључују 14 табела и 31 слику. Дисертација је подељена на 9 поглавља.

1. Увод

Уводно поглавље почиње описом зачетка формулације фракталне геометрије, од математичких појмова и практичних потешкоћа који су претходили нужности те формулације до Манделбротове промоције фракталне геометрије (као нове геометрије природе) 1975. године. Увод се затим фокусира на основне појмове фракталне геометрије, почевши од појма самосличности, који је класификован на геометријску и статистичку самосличност. Затим се у уводу приказује појам скалираности и појам фракталне димензије, као централни појам фракталне геометрије.

У наставку *Увода* се једнозначно дефинише појам фрактала, да би се одатле наставило са дефинисањем фракталне геометрије. Демонстрирају се основне дефиниције и закони фракталне геометрије на примеру Кохове пахуље и долази до претпоставке да се Еуклидова и фрактална геометрија ослањају на идентичне исказе, осим једног аксиома придатог фракталној геометрији, који даје везу између дужине сегмената објекта и њиховог броја. Одатле се приказује и формулација фракталне димензије као и релације скалирања. У наставку поглавља се дефинише и фрактална анализа као математичка и експериментална дисциплина која се користи методологијама Манделбротове и Еуклидове геометрије у циљу испитивања структуре реалних објеката. Данас се сматра да фрактална анализа представља посебну технику процене сложености идеалних и природних објеката помоћу специјалног параметра, фракталне димензије. Фрактална анализа је одвојена од теорије фрактала и фракталне геометрије, јер се техникама фракталне анализе не показује (или доказује) да објекат (или процес) има особине фрактала. Презентују се два најзаступљенија приступа у фракталној анализи: методе мерења дужине и методе мерења масе, којима припадају метода бројања квадрата и

кумулятивна масена метода, респективно. Описују се монофрактални параметри проистекли из ових метода као и њихове предности и недостаци. Одавде се указује на потребу за модификовањем и унапређењем постојеће методологије у циљу прецизнијег одређивања фракталних параметара, што је један од главних фокуса ове докторске дисертације.

Последњи део *Увода* је фокусиран на методологију бројања квадрата која представља најчешће коришћену методу мерења дужине. Приказ методе је подељен на монофракталне и мултифракталне алгоритме. Дат је опис одређивања монофракталних параметара као и начин тумачења њихових различитих вредности у зависности од особина објекта које квантификују. Кандидат закључује поглавље *Увод* приказом мултифракталне анализе, као и начином формирања мултифракталних спектра на сликама које садрже објекте са вишеструким законима скалирања.

2. Преглед литературе

У Поглављу *Преглед литературе* кандидат даје сажетак досадашњих сазнања из области фракталне анализе дводимензионалних слика објеката као и њене примене у медицинским наукама. Поглавље почиње основним појмовима фрактала и фракталне геометрије. Наиме, полазна тачка теорије је дефиниција фрактала дата у Манделбрововом монументалном делу „Фрактална геометрија природе“ и подела фрактала на геометријске и статистичке. Објекти које срећемо у природи спадају у статистичке фрактале јер нису егзактно самослични на свим размерама посматрања. У литератури се услед овога наилази на објашњење да приписивање фракталних особина објекту на свим размерама посматрања није оправдано. Наиме, у различитим публикацијама се помиње да је опсег размера, у којој природни објекти испољавају фракталне особине, врло мали и да на то треба обратити пажњу. Поглавље се наставља са различитим покушајима дефинисања појма фрактала. Ипак, Манделбровна дефиниција фрактала, по којој је фрактал објекат код кога је Хаусдорф-Бесикович димензија строго већа од тополошке димензије, се одржала до данашњег дана. Овој дефиницији је додато још неколико особина које фрактал мора да поседује. Те особине су геометријска или статистичка самосличност и фрактална димензија која је јединствена на свим размерама на којима објекат показује фракталне особине. Након овога се више пажње посвећује еволуцији појма самосличности. Описује се неколико покушаја повезивања појма самосличности са појмом скалираности. Закључује се знаком да је један део ове тезе посвећен управо дефинисању најоптималнијег закона скалирања који има за циљ стандардизацију приступа на великом броју слика објеката различите морфологије. У наставку се прелази на појам фракталне димензије, који је потекао од Хаусдорфа и Бесиковича, а касније је преузет од стране Манделброта. Кроз литературу се наилази на велики број тумачења фракталне димензије. Ова тумачења се махом свде на сложеност објекта или на начин његовог попуњавања простора у ком се налази. Додаје се и да је фрактална димензија објективна мера морфолошке диференцијације између објеката. Једно од ограничења је и немогућност строгог математичког дефинисања фракталне димензије скупа тачака услед дигитализације слике. Услед овога се у данашње време одржао велики број различитих формулација овог појма, па је као један од циљева ове тезе наведена и провера најадекватније примене неколико различитих формулација фракталне димензије на различитим узорцима. Први део поглавља *Прегледа литературе* се закључује различитим

начинима дефинисања и описа фракталне геометрије. Манделброт ову нову геометрију промовише као геометрију сложених природних објеката и она проналази своју примену у различитим сферама науке. Неколико публикација фракталну геометрију помињу и као генерализацију Еуклидове геометрије. Поред тога што је пронашла примену у многим сферама науке, фрактална геометрија је због бројних недостатака и даље означена као алтернативни приступ. Из овог разлога, добар део тезе се односи на стандардизацију процеса одређивања фракталних параметара објеката на дводимензионалним сликама.

Следећи део *Прегледа литературе* се односи на опис и еволуцију неколико метода фракталне анализе које спадају у методе мерења дужине и масе. Од метода мерења дужине помињу се Ричардсонов метод, метод бројања квадрата и метод дилатације пиксела. Предност Ричардсонове методе односу на остале је у ротационој инваријаности. Метод бројања квадрата се описује од математичког зачетка од стране Хаусдорфа и Бесиковича, преко практичније формулације Колмогорова која представља посебан случај израчунавања Минковски-Булиганд димензије, за многе данас познате и као *box-count* димензије. Главна предност метода бројања квадрата је у њеној практичној изводљивости и у томе што отвара могућност израчунавања алтернативних параметара попут лакунарности. Од метода мерења масе помиње се кумулативни масени метод чији недостаци су разлог за формулацију модификације методе описане у овој тези. Поглавље се наставља описом развоја мултифракталних спектра где је акценат на спектру генерализованих димензија и на алтернативном Лежандровом мултифракталном спектру. Током година се повећао број публикација које баве применом мултифракталне анализе патолошке архитектуре тумора и њиховог развоја. Други део ове тезе се управо односи на проверу прогностичке способности монофракталних и мултифракталних параметара.

Поглавље *Преглед литературе* се закључује применом монофракталне анализе у неуронаукама. Фрактална анализа се показала као адекватно средство описивања и диференцијације морфолошке структуре неурона, заменивши дотаташње методе које су се махом заснивале на мерењима димензија неурона и њихових делова. Неурони представљају фракталне објекте на неколико опсега скалирања, па унутар тих опсега испољавају фракталне особине које се могу квантификовати фракталном димензијом. Фрактална димензија неурона у себи садржи информације о неправилности ивице дендрита и њиховој разгранатости. И поред мноштва приступа квантификацији комплексности неурона, и даље не постоји свеобухватни стандардизовани метод анализе. Наводи да је једна од главних тема тезе управо покушај стандардизације неколико метода фракталне анализе почевши од припреме слике, преко модификације метода, до крајњег добијања резултата. Циљ оваквог приступа је унапређење прецизности метода и добијање међусобно упоредивих резултата.

3. Хипотезе истраживања

У поглављу *Хипотезе истраживања* су јасно дефинисане хипотезе које се односе на модификацију постојећих метода фракталне анализе описаних у уводном делу дисертације. Поред ових дефинисане су и хипотезе које се односе на проверу учинка монофракталне анализе на узорку дводимензионалних слика неурона, као и проверу монофракталне и мултифракталне анализе на узорку слика хистопатолошких препарата тумора дојке. Постављене хипотезе су:

1. Постојеће технике фракталне анализе процене дужине дендрита и масе неурона могу се унапредити да одређују прецизнију фракталну димензију.
2. Постојећи метод бројања квадрата може се унапредити одговарајућом припремом слике и обрадом различитих врста исте слике.
3. Монофрактална анализа морфологије слика неурона исте функције и различите топологије, одређених једара мозга човека, разликује њихову морфологију.
4. Морфологија слика хистолошких препарата тумора дојке прецизније се квантификује параметрима мултифракталне анализе.

4. Циљеви истраживања

На основу хипотеза постављених у претходном поглављу, у поглављу *Циљеви истраживања* су дефинисани следећи циљеви истраживања:

Хипотеза 1

Циљеви:

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

Хипотеза 2

Циљеви:

- Правилан избор дужине странице квадрата испитује се на вештачки генерисаним сликама стелатних и асиметричних неурона зупчастог једра или стријатума;
- Утицај ротације слике на вредност фракталне димензије испитује се на сликама асиметричних неурона зупчастог једра;
- Начини тумачења фракталне димензије неурона приказују се на сликама асиметричних неурона зупчастог једра;
- Израчунавање лакуарности на основу методе бројања квадрата приказују се на сликама асиметричних неурона зупчастог једра;

Хипотеза 3

Циљеви:

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

Хипотеза 4

Циљеви:

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

5. Материјали и методе

У овом поглављу кандидат наводи сав материјал који је коришћен при изради дисертације. Наводећи узорке неурона стријатума, зупчастог једра човека и хистопатолошких узорака тумора дојке, кандидат наводи порекло узорака, хистолошку процедуру обраде узорака, начин издвајања слике као и начин припреме слика за даљу анализу.

Једна од главних тема ове дисертације је методологија фракталне анализе па се након првог дела поглавља фокус помера на методе коришћене у тези као и њихову модификацију. Прва описана метода је метода бројања кругова, која директно проистиче из Ричардсонове методе мерења дужине. Метода је демонстрирана на скелетонизованим сликама компјутерски генерисаних неурона. Вредности фракталне димензије бројања кругова су представљени упоредо са вредностима фракталне димензије бројања квадрата. За сваки генерисани неурон вредност фракталне димензије бројања кругова је била виша од одговарајуће фракталне димензије бројања квадрата.

Као следећу методу кандидат наводи модификацију кумулативног масеног метода. Прво је представљен битан недостатак кумулативног масеног метода који модификацију чини нужном. Неостатак се своди на алгоритме одређивања овог типа фракталне димензије који најчешће не дају исти резултат при узастопним мерењима на истом објекту. Разлог овоме је насумично бирање неколико тачака на објекту из којих полази прорачун. Кандидат пружа два решења овог проблема и бира решење једноставније за имплементацију. Изабрано решење се своди одређивање јединствене полазне тачке и јасно дефинисаног начина одабира места на објекту. То за последицу има јединствену вредност фракталне димензије масе при свим мерењима. Метода је демонстрирана на репрезентативним примерима неурона зупчастог једра и стријатума човека, а вредности су приказане упоредо са вредностима добијеним кумулативним масеним методом.

У наставку поглавља су описане предложене модификације метода бројања квадрата. Прва модификација се односи на фактор скалирања и кандидат предлаже да се уместо најчешће коришћене аритметичке и насумичне прогресије користи геометријска прогресија величина квадрата са почетном вредношћу од једног пиксела. Као разлог ове модификације наводи се еквидистантност на логаритамској скали величина квадрата која за последицу има највећу вредност корелације између величина квадрата и броја пиксела, а самим тим и најтачнију вредност фракталне димензије у односу на остале две прогресије. Друга модификација се односи на величину и резолуцију слике. Кандидат демонстрира повећање вредности фракталне димензије са повећањем резолуције слике и предлаже да све слике у узорку буду на истом увећању и истој резолуцији да би се остварила стандардизација и могућност упоређивања вредности израчунатих параметара.

Следећа модификација се односи на ротацију слике и условљена је недостатком компјутерске репрезентације слике објекта. Кандидат демонстрира промену вредности фракталне димензије при ротацији слике. Примећује се да је ова промена периодична и зависна од угла ротације, са максимумима или минимумима на четири угла. Кандидат предлаже да се као вредност фракталне димензије узме средња вредност измерена на ова четири угла. Модификацију метода бројања квадрата, кандидат закључује начинима припреме слике при одређивању фракталних димензија бинарне слике, слике окоснице и скелетонизоване слике неурона у специјализованом софтверу.

У последњем делу *Материјала и метода* пажња се посвећује параметру лакуарности и начину конструисања мултифракталних спектра на бинарним сликама и сликама сиве скале. На крају поглавља представљени су начини статистичке обраде резултата коришћени у дисертацији.

6. Резултати

Ово поглавље садржи две целине. У првој целини су изложени резултати монофракталне анализе микроскопских слика неурона из једара малог и великог мозга. У другој целини су изложени резултати монофракталне и мултифракталне анализе слика хистопаталošких препарата тумора дојке.

На узорцима неурона стријатума и зупчастог једра примењене су модификована метода бројања квадрата, уобичајена метода бројања квадрата, модификована метода мерења масе и метода бројања кругова. Примећује се да су за све групе неурона средње вредности бинарне фракталне димензије више у случају модификоване методе у поређењу са уобичајеном. Супротно је примећено у случају фракталних димензија окоснице и скелетонизоване слике где су ниже средње вредности примећене у случају модификоване методе. У првој целини излагање резултата почиње једром стријатума код кога су неурони подељени на две групе – неуроне нуклеуса каудатуса и неуроне путамена. Након представљања средњих вредности свих параметара, тестиран је учинак сваког параметра у раздвајању слика нуклеуса каудатуса и путамена помоћу тестова параметријске и непараметријске статистике. Примећује се да ни један тест за параметре метода бројања квадрата у овом случају није показао статистички значајну разлику између средњих вредности група неурона, ни у модификованој ни у уобичајеној методи. Сличан резултат је примећен и за параметре лакуарности, модификоване фракталне димензије масе и фракталне димензије бројања кругова где ни један од тестова није показао статистички значајну разлику између средњих вредности. Прва целина се затим наставља резултатима неурона зупчастог једра који су подељени на унутрашње и спољашње неуроне граничног дела. Након представљања средњих вредности свих параметара, представљен је учинак сваког параметра у раздвајању слика унутрашњих и спољашњих неурона. У случају модификоване и уобичајене методе бројања квадрата, као и модификоване методе мерења масе, нису примећене статистички значајне разлике између средњих вредности. Средње вредности лакуарности и фракталне димензије бројања кругова су статистички значајно различите на нивоу значајности од $p = 0,05$.

У другој целини *Резултата*, представљени су резултати монофракталне и мултифракталне анализе слика хистопаталošких узорака тумора дојке. Представљено је три параметра монофракталне анализе и десет параметара мултифракталне анализе.

Анализа је урађена на бинарним сликама и сликама сиве скале. Како је истраживање ретроспективно са већ познатим исходом, квантитативна мера прогностичке ефикасности фракталне анализе је представљена површином испод ROC криве. Сви параметри мултифракталне анализе на обе врсте слика нису показали статистички значајне вредности. Параметри монофракталне анализе бинарних слика такође нису показали статистички значајан резултат. Монофрактална анализа слика сиве скале се показала као успешнија са параметрима фракталне димензије и лакунарности који су показали статистички значајан прогностички резултат. Параметар фракталне димензије је дао тачну прогнозу у 73% случајева док је тачност за лакунарност била 67%.

7. Дискусија

Поглавље је организовано у складу са поглављем *Резултати* и делом поглавља *Материјали и методе*. У првој целини кандидат дискутује о новим методама фракталне димензије дужине и масе. Указује се на недостатке софтверске примене фракталне анализе и промовише се метод бројања кругова као непосреднији приступ анализи у односу на најчешће коришћен метод бројања квадрата. Овај метод је потекао од Ричардсоновог метода бројања сегмената, метода који је, између осталог, и утицао на зачетак фракталне геометрије. Фрактална димензија бројања кругова је параметар који у себи носи информацију о кривудавости дендрита и њиховој дужини. Поред овога кандидат истиче и недостатак метода бројања кругова који се огледа у губљењу информације о разгранатости дендритске крошње неурона. Као последицу, кандидат предлаже да се фрактална димензија бројања кругова може посматрати као допуна скупу осталих параметара добијених другим методама, што би допринело једнозначном квантификовању морфологије неурона. Предлаже се израда софтвера заснованог на овом типу анализе и дају се смернице за његово конструисање. Метод бројања кругова се боље показао на неуронима зупчастог једра у поређењу са неуронима стријатума. Овакав резултат говори да су дендритске крошње спољашњих и унутрашњих граничних неурона зупчастог једра морфолошки различите, што може указивати на разлику у њиховим функцијама. У случају неурона стријатума, кандидат истиче да резултат може бити последица морфолошке сличности дендритских крошњи неурона нуклеуса каудатуса и путамена или да је анализу потребно обавити на већем узорку. Прва целина се наставља дискусијом о модификованој методи мерења масе. Постојећа кумулативна масена метода у имплементацији испољава битан недостатак јер се насумично бира неколико полазних тачака за прорачун, што за последицу има другачију вредност параметра на узастопним мерењима на истом објекту. Кандидат предлаже два решења. Прво решење је да се у регији од значаја свака тачка третира као полазна тачка за прорачун, што би овакав приступ учинило компјутационо доста комплекснијим. Друго решење је да се на јединствен конструкциони начин одреди једна полазна тачка за прорачун. Кандидат у тези промовише коришћење другог решења као једноставнијег и много бржег за извођење. Имплементацијом овог решења параметар фракталне димензије масе има исту вредност при свим мерењима, што је и био циљ модификације. Овакав параметар у себи носи информацију о радијалној промени просторне попуњености објекта полазећи из центра објекта, па се може додати у скуп осталих параметара у циљу прецизнијег одређивања морфолошких особина неурона. На узорку коришћеном у тези, овај параметар није дао статистички значајне разлике између

анализираних група неурона. Из овога се може извући закључак да су анализиране групе неурона морфолошки сличне по радијалној промени просторне попуњености, или је анализу потребно обавити на већем узорку да би ефекат дошао до изражаја.

У наставку кандидат дискутује о модификованом методу бројања квадрата. Адресирају се недостаци у практичној примени ове врсте анализе. У *Материјалима и методама* је предложено неколико решења која за циљ имају унапређење веродостојности и прецизности резултата приликом упоређивања морфологије различитих објеката. Кандидат указује на немогућност одређивања тачне законитости скалирања при анализи неурона, јер поменута законитост варира од објекта до објекта. Предложено решење проблема је у геометријској прогресији величина квадрата почевши од величине од једног пиксела до величине која прекрива цео објекат. Кандидат истиче да се на овај начин пружа могућност стандардизације услед еквидистантности на логаритамској скали величина квадрата и демонстрира то највишим коефицијентом корелације између величина квадрата и броја пиксела у односу на друге начине скалирања. У наставку, кандидат истиче да је при анализи потребно обратити посебну пажњу резолуцији слика, јер вредност параметара зависи од ње. Кандидат предлаже да пре извођења анализе све слике буду припремљене у истој резолуцији, што преставља решење које обезбеђује могућност међусобног упоређивања вредности параметара као и стандардизацију анализе. Следећа модификација се односи на ротациону инваријантност вредности фракталне димензије. Ова вредност у пракси зависи од ротације објекта па кандидат истиче да је највероватнији узрок чињеница да компјутерски системи „посматрају“ ентитет пиксела као дискретну једнозначно одређену величину у било ком правцу посматрања, што је у геометријском смислу грешка. Решење неадекватне репрезентације слике кандидат даје у виду средње вредности фракталне димензије одређене на четири угла ротације објекта за све асиметричне неуроне.

Виша вредност бинарне фракталне димензије при модификованој методи је објашњена чињеницом да је додата још једна тачка на логаритамском графика величине квадрата и њиховог броја. Последица овога је да посматрањем објекта на ширем опсегу скалирања на вредност фракталне димензије утичу и ситније неправилности које на другачији начин нису улазиле у обзир. Кандидат нижу вредност фракталне димензије окоснице при модификованој методи објашњава тиме да је урађен додатни степен истањивања линије окоснице у циљу елиминисања артефаката који у противном остају део слике. Нижа вредност фракталне димензије скелетонизоване слике је очекивана. Кандидат код овог параметра предлаже да се пре скелетонизовања одстрили тело неурона јер у противном софтвер истањује тело аутоматски и уноси системску грешку у прорачун. Увођењем овог решења би параметар зависио само од разгранатости и густине дендритске крошње неурона. Статистичка анализа средњих вредности није показала статистички значајне разлике између упоређиваних група неурона ни за модификовану ни за уобичајену методу бројања квадрата. Разлог ового могу бити мале морфолошке разлике у анализираним групама неурона, или би анализу требало спровести на већем узорку.

У другој целини *Дискусије* кандидат дискутује о резултатима анализе морфологије неурона исте функције и прогностичким могућностима анализе на сликама хистопатолошких узорака тумора дојке. Функција неурона је уско повезана са њиховом морфологијом па анализом морфологије долазимо до одређених сазнања о функцији. У случају неурона стријатума, монофрактална анализа није показала статистички значајне разлике између неурона нуклеуса каудатуса и путамена. Кандидат као могуће објашњење

наводи да функционална сличност ова два једра за последицу има и морфолошку сличност њихових неурона. У случају неурона зупчастог једра, методе бројања квадрата и мерења масе не показују статистички значајне разлике између спољашњих и унутрашњих граничних неурона, што указује на одређене морфолошке сличности. Са друге стране, параметар лакунарности и параметар фракталне димензије бројања кругова указују на статистички значајне разлике у радијалној симетрији и хомогености група неурона.

У наставку кандидат дискутује о прогностичкој вредности монофракталне и мултифракталне анализе у примени на сликама хистопатолошких узорака тумора дојке. Анализирање целокупне слике је оправдано чињеницом да би издвајање појединачних ћелија тумора уносило додатну грешку услед субјективности. Такође, на овај начин се обезбеђује да информације из околног ткива утичу на вредност параметара. Анализом бинарних слика, две врсте анализе нису произвеле статистички значајне резултате. Кандидат истиче да је разлог овакве ситуације губитак битних информација бинаризацијом слике. Морфолошка информација задржана на бинарним сликама се махом своди на облик и контуре, док се информације задржане у суптилним променама текстуре занемарују. Управо због овога као изненађујућ резултат долази и чињеница да мултифрактална анализа слика сиве скале није пружила статистичку значајност у раздвајању две прогностичке групе. Објашњење оваквог учинка мултифракталне анализе се може огледати у екстракцији појединачних параметара из мултифракталних спектра, зарад извођења статистичке анализе, што са друге стране доводи до губитка информација које се налазе у спектрима. Кандидат предлаже да се у будућим студијама користи знатно већи број тачака, а ако је могуће, и цели мултифрактални спектри. Насупрот овоме, монофрактална анализа слика сиве скале је показала статистичку значајност у прогностичком смислу, успешно развојивши две прогностичке групе. Монофрактална анализа слика сиве скале представља методу у којој се одстрањује најмања количина доступних информација, па ово може представљати разлог најбољег учинка ове методе. Истиче се да је предност овакве врсте анализе рана прогноза ризика од појаве метастаза код инфламаторног тумора дојке. Ово је врло важно при процени терапијског режима, јер главни прогностички индикатор одговора на хемиотерапију долази прилично касно, након завршетка хемотерапије. Још једна предност се огледа у анализи целокупне текстуре слике хистолошких препарата, без ограничења на било које предефинисане морфолошке карактеристике, што је случај у традиционалној патолошкој анализи. Долази се до наговештаја да, поред ћелија тумора, и околне нормалне ћелије пружају важне текстуралне информације од прогностичког значаја.

8. Закључак

У оквиру дисертације, кандидат је предложио модификацију метода бројања кругова, метода бројања квадрата и метода мерења масе. Кандидат изводи следеће закључке:

- Модификовање метода бројања кругова даје прецизнију информацију о кривуданости дендрита без информација о разгранатости дендритске крошње.
- Модификацијом метода мерења масе се доводи једнозначног одређивања фракталне димензије масе неурона за разлику од постојеће кумулативне методе мерења масе.

- Приликом упоређивања фракталних димензија различитих објеката овом методом потребно је да све слике буду у истој резолуцији.
- Ротацијом дигиталне слике и одређивањем средње вредности бинарних фракталних димензија на четири кључна угла добија се тачнија вредност фракталне димензије објекта.
- Одстрањивањем тела неурона при скелетонизацији слике избегава се утицај тела на вредност фракталне димензије чиме се добија тачнија вредност фракталне димензије кривудасти и сложености дендрита.

Применом модификованих фракталних анализа на узорак неурона стријатума и неурона зупчастог једра кандидат изводи следеће закључке:

- Модификована метода бројања квадрата, као и уобичајена метода, није показала статистички значајне разлике између унутрашњих и спољашњих неурона зупчастог једра као ни између неурона нуклеуса каудатуса и путамена човека.
- Квантитативна анализа неурона зупчастог једра показује статистички значајне разлике између унутрашњих и спољашњих неурона помоћу два параметра: лакуарности и фракталне димензије бројања кругова. То упућује на закључак да се тополошке групе граничних неурона зупчастог једра разликују по својој хомогености и, примарно, по кривудасти дендрита.
- Квантитативном анализом неурона стријатума нису утврђене статистички значајне разлике између неурона нуклеуса каудатуса и неурона путамена.

Монофрактална и мултифрактална анализа слика хистопатолошких узорака тумора дојке доводе до следећих закључака:

- Бинаризацијом слика хистопатолошких препарата тумора дојке се губи значајан део прогностичких информација. На оваквом типу слика ни један од параметара монофракталне и мултифракталне анализе није показао статистички значајан прогностички резултат.
- Прогностичку анализу слика хистопатолошких узорака би требало радити на сликама сиве скале а не на бинарним сликама, јер се на тај начин обезбеђује најмањи губитак информација.
- Мултифрактална анализа слика хистолошких препарата тумора дојке није пружила статистички значајне прогностичке резултате ни на бинарним сликама ни на сликама сиве скале.
- Монофрактална анализа целокупних слика сиве скале хистопатолошких препарата тумора дојке се показала као добар прогностички показатељ помоћу параметара фракталне димензије и лакуарности. Анализа целокупних слика одстрањује субјективне грешке које могу настати издвајањем појединачних објеката са слике и знатно олакшава поступак одређивања параметара.

9. Литература

Кандидат Немања Рајковић је, у својој докторској дисертацији, цитирао укупно 146 референци, што показује да је кандидат детаљно приступио истраживању и избором релевантне литературе успешно испунио задате циљеве. Резултате докторске дисертације

је објавио у три оригинална научна рада. На сваком је био први аутор, а листа ових радова је наведена испод. Радови под ставкама 1 и 2 су објављени у истакнутим међународним часописима (M22), а рад под ставком 3 је објављен у међународном часопису (M23).

1. **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 (M22, IF = 2,179)
2. **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 (M22, IF = 2,227)
3. **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 (M23, IF = 0,937)

Резултате докторске дисертације презентовао је на међународном скупу у три узастопне организације, листа је наведена испод. У случајевима под редним бројевима 3, 4 и 5 радови су презентовани усмено од стране кандидата.

1. 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
2. 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
3. **Rajković N.**, Radulović M., Stojadinović B., Milošević NT. „Histological images of malignant breast tumor: mono and multifractal analysis“, Proceedings of 20th 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
4. 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

5. **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

Резултатима досадашњих истраживања, које је објавио у наведеним радовима, Немања Рајковић је верификовао научне поставке своје докторске дисертације.

МИШЉЕЊЕ И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

Анализа докторске дисертације кандидата **Немање Рајковића** указује да су сви постављени циљеви истраживања успешно испуњени. Кандидат је показао добро познавање научне области коју тема обухвата, самосталност у планирању и постављању проблема/задатака, спровођењу анализе, критичко разматрање резултата у контексту познатих литературних података, као и способност доношења адекватних закључака. Мултидисциплинарност истраживања огледа се у биофизичком приступу решавању задатака дисертације, тачније у повезивању математичких и физичких техника анализе слике са задацима медицинских истраживања и медицинске дијагностике.

Докторска дисертација **Немање Рајковића** представља оригинални научни рад који даје значајни допринос у анализи слике, јер унапређује три постојеће технике монофракталне анализе и комбинује монофракталну и мултифракталну анализу у испитивањима слика. Резултати дисертације су публиковани у врхунским међународним часописима и приказани на стручним међународним скуповима. Напомињемо и да резултати дисертације представљају одличну полазну тачку у даљим истраживањима у анализи слике, јер са једне стране дисертација формулише прецизну методологију метода бројања квадрата у анализи слике неурона, а са друге стране у дисертацији се анализира могућност фракталне анализе у квантитативној анализи слике хистопатолошких узорака.

Имајући у виду претходно, Комисија **предлаже** Већу за студије при Универзитету у Београду да **прихвати** овај реферат и **одобри јавну одбрану** докторске дисертације кандидата **Немање Рајковића**, под називом *„Модификација фракталне анализе морфологије дигиталних слика неурона појединих једара мозга човека и хистопатолошких узорака тумора дојке“*.

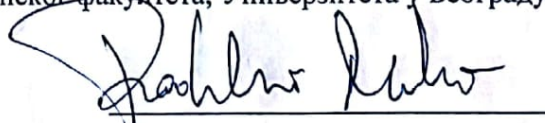
У Београду, 18.05.2018. године

КОМИСИЈА:



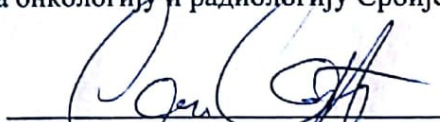
др Небојша Милошевић, ментор,

ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Београду



др Марко Радуловић, ментор,

научни саветник Института за онкологију и радиологију Србије



др Милош Мојовић, члан

ванредни професор Факултета за физичку хемију, Универзитета у Београду

З. Николић

др Зоран Николић, члан
ванредни професор Физичког факултета, Универзитета у Београду

М. Марић

др Душица Марић, члан
ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Новом Саду