

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Подобност теме и кандидаткиње Јелене Кљајић за израду докторске дисертације

Одлуком 5033/15-1 бр. од 04.03.2022. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидаткиње Јелене Кљајић за израду докторске дисертације и научне заснованости теме “In silico модел периферног нерва у циљу планирања интранеуралне стимулације” (чланови комисије за докторски испит и писање Извештаја о подобности теме и кандидата сагласили су се да се наслов дисертације предложен приликом пријаве теме дисертације промени)

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Јелена Кљајић рођена је у Београду, Србија, 1991. године. Завршила је Трећу београдску гимназију у Београду 2010. године, а Електротехнички факултет у Београду 2014. године. Дипломирала је на одсеку за Сигнале и системе. Мастер студије завршила је такође на Електротехничком факултету у Београду 2015. године, одсек за Сигнале и системе. Докторске студије уписала је 2015. године на изборном подручју Управљање системима и обрада сигнала.

Кандидаткиња се бави радом у области биомедицине од треће године основних студија Електротехничког факултета у Београду, где је, као део тима ВМІТ лабораторије, била укључена на неколико радова и конференција у земљи и иностранству. 2013. године, у оквиру REL лабораторије Универзитета у Торонту, учествује на пројекту под вођством проф. Милоша Поповића. Од 2015. године запослена је у предузећу „Институт Михајло Пупин – Рачунарски системи д.о.о.“, када и уписује докторске студије, модул Управљање системима и обрада сигнала, а на којима јој је руководилац проф. Жељко Ђуровић. И даље у оквиру Института Михајло Пупин, 2019. године прелази у тим под вођством проф. Станише Распоповића, где се бави радом на пројектима из области неуралног инжењерства, између осталог израдом реалистичних рачунарских 3Д модела периферних нерава у циљу враћања сензорног осећаја у случају оштећења периферних нерава, као и изучавањем феномена сензорне адаптације периферних нерава и њеног моделовања.

Током докторских студија објавила је неколико радова на међународним конференцијама.

1.2. Сечено научноистраживачко искуство

Основне области којима се кандидаткиња бавила су: биомедицинско и неурално инжењерство, обрада и анализа сигнала, технике праћења покретних циљева и статистичког препознавања облика, обрада података, управљање системима. Током истраживачког рада, посебан фокус био је на изради реалистичних, тродимензионалних рачунарских модела периферних нерава стимулираних помоћу једне или више интранеуралних електрода; истраживање физиолошког феномена и карактеристика сензорне адаптације периферних нерава, као и формирање модела који би симулирао ову појаву; развој иновативног приступа реконструкције дводимензионалних контура (попречни пресеци нервних фасцикула и спољног омотача нерва), који комбинује тзв. valley-seeking приступ непараметарске кластеризације, Калманов филтар и метод најближих суседа.

О стеченим знањима кандидаткиње говори списак положених испита на докторским студијама Електротехничког факултета у Београду:

1. Праћење покретних циљева (оцена 10, ЕСПБ 9);
2. Оптимални и адаптивни стохастички системи (оцена 10, ЕСПБ 9);
3. Технике обраде и препознавања говорног сигнала (оцена 10, ЕСПБ 9);
4. Увод у научни рад (оцена 10, ЕСПБ 6);
5. Вештачка интелигенција и експертски системи (оцена 10, ЕСПБ 9);
6. Одабране примене дигиталне обраде слике (оцена 10, ЕСПБ 9);
7. Неуралне мреже (оцена 10, ЕСПБ 9);
8. Класификација и естимација сигнала (оцена 10, ЕСПБ 9);
9. Софтверски системи за рад у реалном времену (оцена 9, ЕСПБ 9);
10. Организација система дискова (оцена 10, ЕСПБ 9).

Списак до сада објављених публикација налази се у наставку.

М33 Саопштење са међународног скупа штампано у целини

1. Kljajic Jelena, Valle Giacomo and Raspopovic Stanisa, Modeling sensory adaptation to peripheral nerve stimulation, 2021 10th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER), 2021, pp. 788-791, doi: 10.1109/NER49283.2021.9441349.
2. Kljajić Jelena, Bogdanović Nada, Nankovski Marko, Tončev Marjan, Đorđević Borislav, Performance Analysis of 64-bit ext4, xfs and btrfs filesystems on the Solid-State disk technology; INFOTEN-JAHORINA Vol. 15, March 2016.
3. Okošanović Milena, Kljajić Jelena, Kostić Miloš, Platform for Integration of Internet Games for the Training of Upper Extremities After Stroke; 12th Symposium on Neural Network Applications in Electrical Engineering (NEUREL), 2014, pp. 167-172, doi: 10.1109/NEUREL.2014.7011495.

М34 Саопштење са међународног скупа штампано у изводу

4. Štrbac Matija, Kljajić Jelena, Okošanović Milena, Popović Mirjana, Computer Vision System for Assessment of Hand Manipulation; 10th Mediterranean Congress of Physical and Rehabilitation Medicine, Budva, 2013.

На основу члана 101. Статута Универзитета у Београду, члана 74. Статута Универзитета у Београду-Електротехничког факултета и захтева студента, одобрено је продужење рока за завршетак студија до истека троструког броја школских година потребних за реализацију уписаног студијског програма.

Дана 23.03.2022. године Јелена Кљајић полагала је испит о подобности теме и кандидата (докторски испит) пред комисијом у саставу: др Лазар Сарановац, редовни професор, Електротехнички факултет у Београду; др Владимир Илић, ванредни професор, Факултет спорта и физичког васпитања у Београду; др Станиша Распоповић, виши научни сарадник, Институт "Михајло Пупин" у Београду. Оцена комисије је да је кандидат Јелена Кљајић на том испиту добила оцену: задовољно.

1.3. Оцена подобности кандидата за рад на предложеној теми

Током писања овог Извештаја, Комисија је узела у обзир све претходно наведене чињенице и резултате досадашњег научноистраживачког рада кандидаткиње Јелене Кљајић. Анализом досадашњег рада, Комисија закључује да је кандидаткиња учинила знатне напоре да се упозна са свим потребним аспектима и областима потребним за рад на оваквој мултидисциплинарној теми. Њено познавање базичних области потврђује да ће кандидаткиња бити у стању да у целини изнесе кораке потребне за остварење доприноса предметној проблематици. Уједно, резултати до којих је кандидаткиња дошла током досадашњег рада јасно показују њену спремност да препозна и оствари доприносе у научним дисциплинама попут неуралног и биомедицинског инжењерства, као и методама реконструкције медицинске слике. Став Комисије је позитиван и након детаљног образложења саме теме предлаже да она буде усвојена, а кандидаткињи дата могућност да настави са израдом докторске дисертације.

2. Предмет и циљ истраживања

Ампутација екстремитета представља велики проблем, имајући у виду бројне здравствене компликације које узрокује, уједно умањујући квалитет живота појединаца који су је доживели. Процењује се да изузетно велики број људи живи са ампутираним бар једним екстремитетом. Наиме, истраживања из 2017. године показују да је у том тренутку на глобалном нивоу постојало 57,7 милиона људи с ампутацијом као последицом неке трауматичне повреде [1]. Друге честе узрочнике могу представљати рак, инфекције, опекотине, урођени деформитети. Када се ради о губитку доњег екстремитета, веома су честе компликације услед дијабетеса, од кога из године у годину оболи све већи број људи. Међународна федерација за дијабетес процењује да је чак свака једанаеста одрасла особа у 2017. боловала од дијабетеса, а да ће до 2045. године тај однос порасти на 1:10. Компликације услед дијабетичне неуропатије које се испољавају на доњим екстремитетима су врло честе (око 50%), и ако се не третирају на време, може доћи до ампутације. О озбиљности проблема сведоче и студије које показују да је 2016. године постојало скоро 7 милиона људи с ампутацијом доњег дела екстремитета баш из овог разлога [2].

Ампутација доњег екстремитета није само много чешћа од губитка горњег екстремитета, већ носи са собом и много више тешкоћа и ризика. Нарочито су угрожени трансфеморални ампутирци, због високог нивоа ампутације (изнад колена). Иако је до сада направљен значајан напредак на пољу протетике, и даље постоји много простора за унапређења концепта рада ових уређаја. Вероватно међу најбитнијим карактеристикама протеза које тек треба развијати било би омогућавање особама које их носе могућност да кроз њих поново осећају спољашњи свет, без обзира на губитак руке, тј. ноге. Вишеструки су разлози зашто је оваква сензорна информација битна: боља контрола протезе, што, нарочито значајно код трансфеморалних ампутираца, подразумева бољу статистику, смањење ризика од падова, мишићно-скелетних поремећаја, кардиоваскуларних проблема и појаве замора. Заједничка, и нажалост веома учестала појава за све врсте ампутација и неке повреде или оштећења периферних нерава јесте појава тзв. фантомског бола, који настаје услед недостатка

сензорних информација у нервном путу од екстремитета ка централном нервном систему. Све ово доводи до умањеног квалитета живота, а веома често и до одбацивања протезе. Због претходно описаних проблема узрокованих ампутацијом у нивоу изнад колена, овај научноистраживачки рад бавиће се управо моделирањем ишијадишног нерва, а његова 3Д рачунарска реконструкција базираће се на постојећој хистологији дела ишијадишног нерва трансфеморалног ампутирца.

Обезбеђивање бар дела изгубљених сензорних информација кориснику протезе би засигурно решило већину наведених проблема. Начин да се ово реализује јесте директна нервна стимулација. Да би се она осмислила и реализовала, стандардно се прибегава преклиничким и клиничким експериментима над животињама или људима, у циљу одређивања одговарајуће позиције електроде и начина неуростимулације. Међутим, комплексност, инвазивност, ризици које носе, као и високи трошкови оваквих клиничких експеримената знатно отежавају и успоравају развој науке у овом правцу. Због тога би се алтернативан приступ могао пронаћи у изради рачунарских модела, који би на оптималан начин *a priori* предвидели све потребне детаље позиционирања електроде и стратегије стимулације у циљу постизања жељеног ефекта. Постојеће студије показују да су овакви модели заиста у стању да обезбеде потребно предзнање и планирање [3-5]. Основна премиса ове докторске дисертације биће развој иновативних метода, алгоритама и решења у циљу унапређења тренутно постојећих приступа симулације стимулације сензорних нервних влакана периферних нерава.

Иницијално, постојеће хистолошке слике попречног пресека ишијадишног нерва испитаника претходно спроведене студије [6] биће искоришћене за израду тродимензионалног модела нерва. Овакав приступ је сам по себи иновативан, јер је у сличним моделима који су претходили коришћена једноставнија, дводимензионална реконструкција. Бројне студије и испитивања сведоче да, простирући се дуж екстремитета, нерв константно мења унутрашњу структуру, преплићући нервне фасцикуле и укрштајући трајекторије нервних влакана унутар тих фасцикула [7-9]. Из наведених сазнања о детаљном изгледу људских и животињских периферних нерава, може се сматрати да би предложена тродимензионална реконструкција засигурно обезбедила модел ближи реалној анатомији. Израда модела нерва подразумеваће и развој и примену алгоритама кластеризације, односно праћења покретних циљева у циљу реконструкције правилне геометрије. Уз модел нерва, биће израђен и рачунарски модел електроде типа *TIME* (*Transverse Intrafascicular Multichannel Electrode*), који ће бити израђен на основу електрода коришћених у претходно спроведеној студији, а који би се могао користити за симулацију интранеуралне стимулације. Сагледавањем целокупног алгорита и његовим рачунарским тестирањем биће уобличен основ фрејмворка за симулацију електронеуралне стимулације у циљу враћања недостајућег сензорног осећаја. Додатни корак биће израда модела који би предвидео проблем сензорне адаптације стимулисаног нерва, а која се јавља услед дуготрајног излагања нерва константној стимулацији и који може представљати препреку приликом покушаја обезбеђивања поузданих повратних информација из неуропротезе.

Имајући у виду све проблеме које ампутација са собом носи, као и релеватност и присутност овог проблема, проналажење и усавршавање метода враћања изгубљене сензорне информације је од великог значаја за здравље и квалитет живота ампутираца. Конкретан значај предложеног истраживања може се сумирати кроз неколико јасно дефинисаних ставки:

- Прецизно дефинисање типа рачунарске симулације електростимулације периферног нерва смањује потребу за инвазивним процедурама приликом будућих испитивања, приближавајући будуће практичне студије и експерименте оптималном начину стимулације већ при првом постављању електроде/а у нерв.

- Израда 3Д *in silico* модела нерва, у комбинацији са реалистичном реконструкцијом и поставком електроде која се у њега поставља, представља корак ближе вернијој репрезентацији интерфејса, а самим тим и реалнијем увиду у ефекте примењене стимулације.
- Комплексност појединих корака при изради рачунарског модела нерва ствара потребу за развијањем иновативних приступа зарад верне реконструкције 2Д контура које описују попречне пресеке нерва.
- Имајући у виду могућност појаве сензорне адаптације стимулисаног нерва и проблеме које она може узроковати, истраживање ће се фокусирати и на природне механизме који стоје иза овог феномена, као и на израду модела који би га предвидео, а све у циљу избегавања потенцијалне неконзистентности и, у крајњој линији, непоузданости информације коју субјект добија из неуропротезе.

Релевантни библиографски извори и остварени резултати на која се надовезују предвиђена истраживања у предложеној дисертацији:

1. C. L. McDonald, S. Westcott-McCoy, M. R. Weaver, J. Haagsma, and D. Kartin, "Global prevalence of traumatic non-fatal limb amputation," *Prosthetics & Orthotics International*, vol. 45, no. 2, pp. 105–114, Apr. 2021, doi: 10.1177/0309364620972258
2. Y. Zhang, P. A. Lazzarini, S. M. McPhail, J. J. van Netten, D. G. Armstrong, and R. E. Pacella, "Global Disability Burdens of Diabetes-Related Lower-Extremity Complications in 1990 and 2016," *Dia Care*, vol. 43, no. 5, pp. 964–974, May 2020, doi: 10.2337/dc19-1614.
3. S. Raspopovic, F. M. Petrini, M. Zelechowski, and G. Valle, "Framework for the Development of Neuroprostheses: From Basic Understanding by Sciatic and Median Nerves Models to Bionic Legs and Hands," *Proc. IEEE*, vol. 105, no. 1, pp. 34–49, Jan. 2017, doi: 10.1109/JPROC.2016.2600560.
4. M. Zelechowski, G. Valle, and S. Raspopovic, "A computational model to design neural interfaces for lower-limb sensory neuroprostheses," *J NeuroEngineering Rehabil*, vol. 17, no. 1, p. 24, Dec. 2020, doi: 10.1186/s12984-020-00657-7.
5. M. Capogrosso *et al.*, "A Computational Model for Epidural Electrical Stimulation of Spinal Sensorimotor Circuits," *Journal of Neuroscience*, vol. 33, no. 49, pp. 19326–19340, Dec. 2013, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1688-13.2013.
6. F. M. Petrini *et al.*, "Sensory feedback restoration in leg amputees improves walking speed, metabolic cost and phantom pain," *Nat Med*, vol. 25, no. 9, pp. 1356–1363, Sep. 2019, doi: 10.1038/s41591-019-0567-3.
7. Schady W, Ochoa J L, Torebjork H E, Chen L S. Peripheral projections of fascicles in the human median nerve. 1983; *Brain*. 1983 Sep;106 (Pt 3):745-60.
8. Watchmaker G, Gumucio, Crandall, Vannier, Weeks. Fascicular topography of the median nerve: A computer based study to identify branching patterns. 1991; 16(1):53-9.
9. Zhang Y, Qi, Liu, Xiong, Shengjie, Zhou, Liang. Three-dimensional reconstruction of functional fascicular groups inside the common peroneal nerve. May 2009; 24(1):100-112

3. Полазне хипотезе

Симулациона окружења заснована на *in silico* моделима периферних нерава и реалистичним условима стимулације су до сад показала велики потенцијал. Истраживање ове докторске

дисертације бавиће се проширењем и унапређењем метода планирања електричне интранеуралне стимулације периферног нервног система.

Истраживање у оквиру предметне дисертације базираће се на следећим ставкама:

- Израда 3Д модела нерва доприноси верности приказа његових комплексних интерних структура и самим тим, у односу на данас постојеће 2Д моделе, потенцијално унапређује прецизност осмишљене стимулације.
- Методе препознавања облика, попут непараметарске кластеризације, као и методе праћења покретних циљева могу наћи примену у корацима које је неопходно испунити за успешну реконструкцију геометрије нерва.
- Рачунарско моделирање сензорне адаптације нерва, која се може јавити услед дуготрајне стимулације, могло би допринети да се предвиде и избегну нежељена слабљена сензација постигнутих електростимулацијом.

4. Научне методе истраживања

Научне методе које ће бити фокус научноистраживачког рада подразумеваће следеће:

- Моделирање ишијадишног нерва у рачунарској 3Д форми, коришћењем *CAD* (*Computer-Aided Design*) софтвера, а на основу хистолошких слика нерва доступних из претходно рађене студије.
- Примена и адаптација алгорита који комбинује непараметарску кластеризацију (метода *valley-seeking*), метод најближих суседа и Калманов филтер за реконструкцију спољашњих и унутрашњих контура нерва.
- Израда реалистичног *in silico* модела интранеуралних електрода коришћених у ранијим клиничким експериментима.
- Планирање постављања реконструисаних електрода у рачунарски модел нерва, водећи се смерницама хирурга који је спроводио захват.
- Израда и рачунарско тестирање стратегије примене интранеуралне електростимулације ишијадишног нерва.
- Израда модела сензорне адаптације, уз праћење тренутно доступних сазнања о механизмима који доводе до овог природног феномена.

5. Очекивани научни допринос

Основни научни допринос предметне докторске дисертације огледа се у унапређењу поступка симулације електростимулације периферног нерва која за циљ има враћање изгубљене сензорне информације. Идеја је развој нових и унапређење постојећих преклиничких корака стратегије стимулације сензорних нервних влакана. Овакав приступ смањује потребу за бројним клиничким експериментима, који су, стандардно, компликовани, инвазивни и тиме ризични, изискују високу стручност хирурга, високе трошкове, а неретко и експерименте на животињама. Овакав интерфејс би у будућности такође могао бити инкорпориран у следећу генерацију неуралних протеза, које би у реалном времену прилагођавале стимулацију на основу покрета/позиције протезе и спољашњих стимулуса.

Конкретни научни доприноси који се могу очекивати од истраживања која ће пратити израду предметне докторске дисертације могу се сумирати у следећим тачкама:

- Детаљан преглед постојеће литературе која се бави унутрашњом топографијом периферних нерава. Ради се о области која још увек није довољно изучена, а чија су сазнања кључна за израду реалистичног *in silico* модела ишијадичног нерва.
- Развој нове тродимензионалне методе реконструкције периферног нерва, која би узела у обзир све познате комплексности ових нерава (омогућене претходно наведеном анализом литературе) и тиме готово извесно унапредила процес планирања електронеуростимулације.
- Примена техника праћења покретних циљева и непараметарске кластеризације у реконструкцији структура нерва, која додатно отвара простор за потенцијалну примену ове и сличних метода и у пољима реконструкције медицинске слике и слике уопште.
- Израда реалистичног *in silico* модела *TIME* електроде, као и детаљно планирање постављања оваквих електрода у нерв. Заснивањем овог поступка на раније спроведеном клиничком експерименту враћања сензорног осећаја трансфеморалним ампутирцима био би начињен додатни корак ка реалистичној симулацији електростимулације нерва.
- Моделирање сензорне адаптације, данас још увек недовољно изучене појаве, било би значајан корак ка планирању стабилније и поузданије стимулације периферног нерва.
- Имплементација овакве стратегије и симулационог окружења које би било саставни део рада неуропротеза значајан је потенцијал за боље разумевање и даљи развој интерфејса човек-машина, чиме се ствара простор за бољи квалитет живота ампутираца.

6. План истраживања и структура рада

У оквиру истраживања на тему предметне дисертације, планирани су следећи кључни кораци:

- Анализа детаљне структуре периферних нерава базирана на литератури и осмишљање стратегије примене сазнања на што реалистичнију израду *in silico* модела ишијадичног нерва.
- Налажење и реализација адекватних начина геометријске реконструкције нерва.
- Израда *in silico* модела интранеуралне електроде, која би била предвиђена за електростимулацију нерва.
- Развој стратегије стимулације: обједињавањем модела нерва и електрода/е; додељивањем физичких карактеристика сваком од присутних материјала у обједињеном моделу; додатним сагледавањем и применом физичких аспеката који би се одражавали на резултат симулиране стимулације; тестирањем модела у виду прорачуна електричних потенцијала насталих у моделу, као и анализе побуђених нервних влакана приликом реалистичне електростимулације.
- Истраживање и анализа релевантне литературе и тренутних сазнања из домена сензорне адаптације, односно физиолошких механизма који до ње доводе.
- Израда модела сензорне адаптације који би, на основу информација о амплитуди и фреквенцији стимулације нерва, предвидео могућност слабљења и нестанка побуђене сензације и тиме омогућио њихово спречавање.
- Публикација прикупљених резултата у релевантним међународним часописима и израда саме дисертације.

7. Закључак и предлог

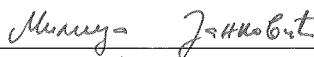
Током писања овог Извештаја Комисија је узела у обзир све релевантне чињенице које формирају слику о подобности теме и кандидаткиње за реализацију предвиђених истраживања. Имајући у виду резултате досадашњег истраживачког рада кандидаткиње Јелене Кљајић, Комисија је стекла неоспорни утисак да кандидаткиња јесте способна за научноистраживачки рад као и за реализацију предвиђених истраживања. Са друге стране, анализирајући предложену тему под називом „In silico модел периферног нерва у циљу планирања интранеуралне стимулације“ (Комисија се сагласила да се промени наслов дисертације предложен приликом пријаве теме дисертације), стављајући је у контекст савремених, актуелних научних истраживања, сагледавајући наведене непосредне циљеве, очекиване резултате и доприносе, Комисија је у потпуности сагласна да оваква тема задовољава све услове подобности за докторску дисертацију. При томе, Комисија констатује да ова тема припада ужој научној области Управљање системима и обрада сигнала, да Електротехнички факултет Универзитета у Београду јесте матичан за ову научну област, и при томе за менторе рада предлаже проф. др Жељка Ђуровића и проф. др Милицу Јанковић, запослене на Електротехничком факултету Универзитета у Београду. Уз Извештај су приложени спискови радова проф. Жељка Ђуровића и проф. Милице Јанковић, који их квалификују за менторе. У закључку овог Извештаја, а имајући у виду све напред наведено, Комисија има част да Наставно-научном већу Електротехничког факултета Универзитета у Београду предложи да прихвати тему докторске дисертације „In silico модел периферног нерва у циљу планирања интранеуралне стимулације“ и да кандидаткињи Јелени Кљајић омогући да приступи њеној изradi.

У Београду
дана 04.04.2022. године

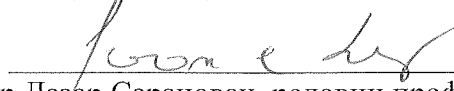
ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ



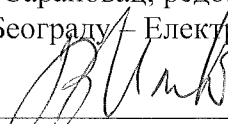
др Жељко Ђуровић, редовни професор (ментор)
Универзитет у Београду – Електротехнички факултет



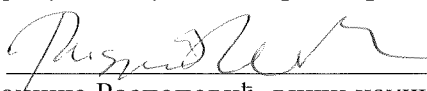
др Милица Јанковић, ванредни професор (ментор)
Универзитет у Београду – Електротехнички факултет



др Лазар Сарановац, редовни професор
Универзитет у Београду – Електротехнички факултет



др Владимир Илић, ванредни професор
Универзитет у Београду – Факултет спорта и физичког васпитања



др Станиша Распоповић, виши научни сарадник
Универзитет у Београду – Институт “Михајло Пупин”