

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

Предмет: Подобност теме и кандидата Наталије Катић за израду докторске дисертације

Одлуком 5020/18-1 бр. од 04.03.2022. године, именовани смо за чланове Комисије за оцену подобности теме и кандидата Наталије Катић за израду докторске дисертације и научне заснованости теме „Декодирање неуралних механизма помоћу *in silico* модела и експеримената на животињама са циљем обнављања соматосензорног осећаја применом неуропротеза“ (енгл. „Decoding neural mechanisms using *in silico* and animal models for restoring somatosensory feedback with neuroprostheses“) која ће бити писана на енглеском језику.

На основу материјала приложеног уз Захтев кандидата, Комисија подноси следећи

ИЗВЕШТАЈ

1. Подаци о кандидату

1.1. Биографски подаци

Наталија Катић рођена је 03.03.1995. године у Београду. Завршила је основну школу Филип Вишњић у Београду као ђак генерације, те потом Прву београдску гимназију као вуковац. Електротехнички факултет у Београду уписала је 2013. године. Дипломирала је на одсеку Сигнали и системи са просечном оценом 9,51. Дипломски рад одбранила је у јуну 2017. године са оценом 10. Дипломски рад на тему „Класификација кортикалних активности са циљем препознавања покрета“ проглашен је од стране Математичког института САНУ за најбољи рад у категорији дипломских и мастер радова 2018. године. Мастер академске студије уписала је 2017. године на одсеку Сигнали и системи. Одбранила је мастер рад на тему „Биомеханичка анализа података добијених применом неуралне протезе“ јула 2018. године са оценом 10 и тиме завршила мастер студије са просечном оценом 10. Докторске студије уписала је 2018. године на изборном подручју Управљање системима и обрада сигнала.

Од 2018. године је запослена у Институту Михајло Пупин као истраживач приправник и уједно је и екстерни члан Лабораторије за неуроинжењеринг на ЕТХ у Цириху. Ради на европском „ERC“ пројекту „Feel Again“ чији је руководиоца проф. др Станиша Распоповић. Тренутно отпочиње рад и на пројекту под називом „AI-based nerve stimulation in patients with diabetic polyneuropathy (SmartStim)“ финансираном од стране Фонда за Иновациону делатност Републике Србије као и на пројекту „Neuroprosthetic Device for Relief of the Pathological Issues caused by Diabetic Polyneuropathy“ финансираном из позива ИДЕЈЕ Фонда за науку.

Ради побољшања перформанси бионичке протезе доњих екстремитета кандидаткиња развија *in silico* моделе нерава и одговарајућих нервних влакана. Решења за изазове и проблеме са којима се сусрећу приликом покушаја враћања сензорних осећаја пацијентима, кандидаткиња проналази бавећи се базичном неуронауком - анализирањем података из кичмене мождине, сензитивних ганглиона кичмених нерава и можданог кортекса са циљем разумевања механизма процесирања информација.

Током претходне 3 године остварила је сарадњу са Универзитетом у Питсбургу, Универзитетом у Санкт Петербургу и Универзитетом у Шефилду, кроз низ истраживачких пројеката. Добитница је стипендије Швајцарског националног центра за истраживања у домену роботике („NCCR Robotics“), у категорији доктораната и постдоктораната.

Објавила је рад у часопису „Nature Medicine“, један рад је послат на ревизију у часопис и објављен је тренутно на платформи „BioRxiv“, објавила је поглавље под називом „Modern approaches of signal processing for bidirectional neural interfaces“ у књизи „Somatosensory Feedback for Neuroprosthetics“ издавачке куће „Academic Press Books - Elsevier“. Такође, поглавље „Modeling of the peripheral nerve to investigate advanced neural stimulation (sensory neural prosthesis)“ објављено је у књизи „Handbook of engineering“ издавачке куће „Springer Nature Singapore“. Две године учествовала је на међународној конференцији „Society for Neuroscience“, где је излагала свој досадашњи рад.

1.2. Стечено научноистраживачко искуство

Област истраживања кандидата укључује неуронауку, неурално инжењерство, обраду сигнала, моделирање и идентификацију система. Током истраживачког рада посебан фокус стављен је на анализу сигнала из кичмене мождине, сензитивних ганглиона кичмених нерава и можданог кортекса са циљем разумевања механизма процесирања информација, као и на развијању *in silico* модела одговора нервних влакана у стопалу задужених за пренос сезорне информације са периферије.

Досадашњим истраживачким радом кандидата је руководио професор др Жељко Ђуровић, уз непрекидну уску сарадњу са лабораторијом за неуроинжењеринг на ЕТХ у Цириху, на чијем је челу проф. др Станиша Распоповић.

Кандидат је положио све испите на докторским студијама са просечном оценом 10.00/10.00. О стеченим знањима кандидата говори списак положених испита на докторским студијама Електротехничког факултета у Београду:

1. Неуралне протезе (оцена 10, ЕСПБ 9);
2. Моторна контрола и рехабилитација (оцена 10, ЕСПБ 9);
3. Методе и инструментација за електрофизиологију (оцена 10, ЕСПБ 9);
4. Оптимални и адаптивни стохастички системи (оцена 10, ЕСПБ 9);
5. Класификација и естимација сигнала (оцена 10, ЕСПБ 9);
6. Технике обраде и препознавања говорног сигнала (оцена 10, ЕСПБ 9);
7. Увод у научни рад (оцена 10, ЕСПБ 6);
8. Савремене технологије у здравству (оцена 10, ЕСПБ 9);
9. Примењена робусна оптимизација (оцена 10, ЕСПБ 9);
10. Неуралне мреже (оцена 10, ЕСПБ 9);

Списак до сада објављених публикација налази се у наставку.

M10 Монографије, монографске студије, тематски зборници, лексикографске и картографске публикације међународног значаја

- M13 Поглавље у истакнутој монографији међународног значаја
 1. Katic N., Valle G., Raspopovic S. Modeling of the Peripheral Nerve to Investigate Advanced Neural Stimulation (Sensory Neural Prosthesis). In: Thakor N.V. (eds) Handbook of Neuroengineering. Springer, Singapore (2022), pp. 1-30, Online ISBN 978-981-15-2848-4, https://doi.org/10.1007/978-981-15-2848-4_100-1.
 2. Cimolato A., Katic N., Raspopovic S. "Modern approaches of signal processing for bidirectional neural interfaces." Somatosensory Feedback for Neuroprosthetics. Academic Press (2021), pp. 631-659, ISBN 9780128228289, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822828-9.00016-2>.

M20 Радови објављени у научним часописима међународног значаја

- M21a Рад у међународном часопису изузетних вредности
 1. Francesco Petrini, Marko Bumbasirevic, Giacomo Valle, Vladimir Ilic, Pavle Mijovic, Paul Čvančara, Federica Barberi, Natalija Katic, Dario Bortolotti, David Andreu, Knut Lecher, Aleksandar Lesic, Sanja Mazic, Bogdan Mijovic, David Guiraud, Thomas Stieglitz, Asgeir Alexandersson, Silvestro Micera and Stanisa Raspopovic, „Sensory feedback restoration in leg amputees improves walking speed, metabolic cost and phantom pain”. Nature Medicine 25, 1356–1363 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0567-3> (2-year impact factor: 36.13)

M30 Зборници међународних научних скупова

- M33 Саопштење са међународног скупа штампано у целини
 1. Knežević N., Novičić M., Katić N., Janković M., Jovanović K., Real-time control of human-like robot joint based on online measurement of joint position and muscle activity, Proceedings of the 5th International Conference on Electrical, Electronic and Computing Engineering (IcETRAN 2018), pp. 1044 - 1047, Društvo za ETRAN, Palić, Jun, 2018, ISBN 978-86-7466-752-1.

Дана 23.03.2022. године Наталија Катић 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 Наталија Катић 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 кандидата Наталије Катић. Анализом досадашњег рада, Комисија закључује да је кандидат учинио знатне напоре да овлада предложеном мултидисциплинарном темом и постави базе неопходне за остварење доприноса предметној проблематици. Уједно, резултати до којих је кандидаткиња дошла током досадашњег рада јасно показују њену спремност да препозна лимитације и оствари помак у неуронауци и неуралном инжењерству. 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 сматра се врло трагичним догађајем који значајно утиче на здравље и квалитет живота особе. Сваке године, само у Европској унији обави се око 87 хиљада ампутација доњих [1], [2] и око 6 хиљада ампутација горњих екстремитета [3]. Најчешће коришћене комерцијалне протезе не преносе пацијенту информацију о покрету или интеракцији са подлогом по којој се особе крећу, или предметом који додирују. Соматосензорни осећај са периферије је од кључне важности за моторну контролу протезе и координацију пацијента. Пацијенти са ампутираним доњим екстремитетом, услед недостатка природног осећаја из стопала, склони су падовима, губе поверење у протезу, брзина хода се смањује, често се јавља несиметричан ход, а ментални и физички замор се последично повећава, што често доводи до још већих проблема, нпр. кардиоваскуларних [4]. Такође, 50-80 % ампутираца осећа изузетно јак фактомски бол [5], који се јавља услед изостављене информације коју соматосензорни кортекс очекује са периферије. Услед недостатка сензорног осећаја протеза се доживљава као страно тело, што је један од главних разлога за одбијање коришћења протезе [6].

Соматосензорни осећај је спона тела са околином. Рецептори на кожи - кутани механорецептори и рецептори на мишићима – проприоцептори, представљају завршетке нервних влакана и унутрашње и спољашње сензације претварају у електричне сигнале. Нервна влакна преносе ове сигнале, спајају се у нерве који се простиру до кичмене мождине, информација се обрађује, прослеђује до таламуса, потом до соматосензорног кортекса где се коначно дефинише представа осећаја са периферије [7]. У зависности од типа сензације [8], четири типа кутаних рецептора задужена су за пренос осећаја додира [8], док проприоцептори преносе информацију о проприоцепцији која обухвата осећај о положају и померају тела и удова, као и о сили која тренутно делује на наше екстремитете.

Због наведеног, развој неуропростетичких система који би омогућили пацијентима да осећају одговарајуће сензације са периферије, а које су изостале из различитих медицинских разлога, је од изузетне важности и велики изазов данашњице.

Неуропротезе се заснивају на стимулацији очуваних периферних нерава, зависно од нивоа ампутације. Раније студије показале су да је могуће обновити сензорни осећај. Модулацијом фреквенције и амплитуде стимулације, коришћењем интранеуралних електрода, успешно је обновљена сензација на основу које је пацијент могао просторно да дефинише на ком делу протезе је примењен стимулус [9]–[11], што је направило огромни помак, али природност осећаја није била велика. Основна претпоставка је да треба дефинисати много комплексније начине стимулације нерва ради обнављања природног осећаја [12].

Као други изазов наметнула се немогућност робусног обнављања осећаја проприоцепције и недостатак објашњења и доказа о постојећим механизмима процесирања осећаја додира и проприоцепције са периферије у кичменој мождини и вишим структурама соматосензорног система.

Предмет ове докторске дисертације представља развој неопходних компоненти за дефинисање нових, комплексних начина стимулације, као и анализу начина процесирања вештачки изазваних информација са периферије и разумевање могућих неуралних механизма у кичменој мождини и другим сегментима соматосензорног система.

Један од циљева овог истраживања представља развој *in silico* модела који опонаша рад природних сензора на стопалу – механорецептора. Механички стимулус стопала пресликава се у специфичан одговор нервних влакана. Пренос механичког стимулуса по кожи стопала биће описан математичким законима и биће симулиран начин активације специфичних

типова нервних влакана, узимајући у обзир посебне одлике коже стопала и реалистичну дистрибуцију нервних влакана. На основу модела биће омогућено дефинисање нових, биомиметичких начина стимулације. Коришћењем модела је могуће симулирати и начин активације механорецептора у динамичким условима као што је приликом хода, чиме се превазилазе тренутне лимитације снимања активације нервних влакана које су могуће само у мировању.

Такође, циљ овог истраживања огледа се и у бољем разумевању соматосензорног система. Кроз експерименте на животињама биће објашњене досадашње лимитације неуропротетичких система и њихови разлози, као и анализирани могући механизми процесирања различитих типова сензације у кичменој мождини и другим структурама соматосензорног система.

Конкретан значај добијених резултата може се укратко сумирати кроз следеће:

- Конструисање реалистичног модела механорецептора на стопалу омогућило би дефинисање комплексних, биомиметичких типова стимулације чијом применом можемо очекивати обнављање осећаја са периферије који је сличан природном осећају
- Анализом резултата експеримената на животињама дефинисаће се разлози лимитација тренутних неуропротеза и описати могући механизми процесирања осећаја додира и проприоцепције. Резултати студије поставиће научну базу за дефинисање нових типова интерфејса и начина стимулације.
- Резултати докторске дисертације омогућиће превазилажење постојећих недостатака, напредак у развоју неуропротетичких система, као и дефинисање нових изазова за даље унапређење помагала.

Референце:

- [1] D. J. Atkins, D. C. Y. Heard, and W. H. Donovan, "Epidemiologic Overview of Individuals with Upper-Limb Loss and Their Reported Research Priorities:," *JPO J. Prosthet. Orthot.*, vol. 8, no. 1, pp. 2–11, 1996, doi: 10.1097/00008526-199600810-00003.
- [2] Moxey, P., Gogalniceanu, P., Hinchliffe, R. J., Loftus, I. M., Jones, K. J., Thompson, M. M., & Holt, P. J., "Lower extremity amputations - a review of global variability in incidence: Lower extremity amputations-a global review," *Diabet. Med.*, vol. 28, no. 10, pp. 1144–1153, Oct. 2011, doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03279.x.
- [3] I. Atroshi and H. E. Rosberg, "Epidemiology of amputations and severe injuries of the hand," *Hand Clin.*, vol. 17, no. 3, pp. 343–350, vii, Aug. 2001., doi: [10.1016/S0749-0712\(21\)00515-1](https://doi.org/10.1016/S0749-0712(21)00515-1)
- [4] L. Nolan, A. Wit, K. Dudziński, A. Lees, M. Lake, and M. Wychowañski, "Adjustments in gait symmetry with walking speed in trans-femoral and trans-tibial amputees," *Gait Posture*, vol. 17, no. 2, pp. 142–151, Apr. 2003, doi: 10.1016/S0966-6362(02)00066-8.
- [5] H. Flor, L. Nikolajsen, and T. Staehelin Jensen, "Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity?," *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 7, no. 11, pp. 873–881, Nov. 2006, doi: 10.1038/nrn1991.
- [6] U. Wijk and I. Carlsson, "Forearm amputees' views of prosthesis use and sensory feedback," *J. Hand Ther.*, vol. 28, no. 3, pp. 269–278, Jul. 2015, doi: 10.1016/j.jht.2015.01.013.
- [7] V. E. Abraira and D. D. Ginty, "The sensory neurons of touch," *Neuron*, vol. 79, no. 4, pp. 618–639, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.neuron.2013.07.051.

- [8] R. S. Johansson and A. B. Vallbo, "Tactile sensibility in the human hand: relative and absolute densities of four types of mechanoreceptive units in glabrous skin.," *J. Physiol.*, vol. 286, no. 1, pp. 283–300, Jan. 1979, doi: 10.1113/jphysiol.1979.sp012619.
- [9] D. W. Tan, M. A. Schiefer, M. W. Keith, J. R. Anderson, J. Tyler, and D. J. Tyler, "A neural interface provides long-term stable natural touch perception," *Sci. Transl. Med.*, vol. 6, no. 257, pp. 257ra138–257ra138, Oct. 2014, doi: 10.1126/scitranslmed.3008669.
- [10] Petrini, F. M., Bumbasirevic, M., Valle, G., Ilic, V., Mijović, P., Čvančara, P., Barberi, F., Katic, N., Bortolotti, D., Andreu, D., Lecher, K., Lesic, A., Mazic, S., Mijovic, B., Guiraud, D., Stieglitz, T., Alexandresson, A., Micera, S. & Raspopovic, S, "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.
- [11] S. Raspopovic, G. Valle, and F. M. Petrini, "Sensory feedback for limb prostheses in amputees," *Nat. Mater.*, vol. 20, no. 7, pp. 925–939, Jul. 2021, doi: 10.1038/s41563-021-00966-9.
- [12] Vecchio, F., Miraglia, F., Alù, F., Valle, G., Mazzoni, A., Oddo, C., Micera, S. & Rossini, P. M., "Brain network modulation in transradial amputee with finger perception restored through biomimetic intraneural stimulation," *Neurol. Sci.*, Aug. 2021, doi: 10.1007/s10072-021-05525-3.

3. Полазне хипотезе

Истраживање у оквиру докторске дисертације базира се на следећим ставкама:

- Обнављање природног осећаја са периферије представља значајан потенцијал у погледу примене неуралних протеза и боље перформансе истих дефинисање комплексних, биомиметичких начина стимулације је основ за обнављање сензорног осећаја блиског природном.
- На основу микронеурографских снимања одговора нервних влакана на механички стимулус стопала и познавања карактеристика коже и специфичних механорецептора, могуће је развити реалистичан математички модел који ће симулирати простирање механичког стимулуса и начин активације нервних влакана.
- Разлози појединих лимитација неуропротеза леже у недовољном разумевању начина процесирања вештачки реконструисаних сензација.
- Сличност између природних сензација и сензорне информације изазване биомиметичком стимулацијом нерва може се пронаћи у процесирању сигнала у кичменој мождини и другим сегментима соматосензорног система.

4. Научне методе истраживања

У оквиру истраживања које ће бити представљено у предметној докторској дисертацији из овог образложења биће коришћено неколико различитих метода:

- Конструкција модела механорецептора стопала која обухвата дефинисање механичког дела која симулира пренос стимулуса кроз кожу на различитим деловима стопала и неуро дела који обухвата начин активације нервних влакана.
- Фитовање параметара модела на основу микронеурографских података снимљених на људима и процена тачности модела у некој од динамичких ситуација, нпр. активација механорецептора приком циклуса хода.
- Детаљна анализа лимитација неуралних протеза, и литературе која описује основу начина процесирања сензорних информација. На основу тога дефинисаће се протокол експеримента, као и тип животиња на којима ће експеримент бити извршен.
- Анализа сигнала из кичмене мождине и других сегмената соматосензорног система применом стандардних техника познатих у области неуронауке, као и дефинисање

нових метода анализе које до сада нису примењене на овом типу података и њихова верификација, уколико се покаже потреба и назнака за примену истих.

- Упоредна анализа интерпретираних резултата експерименталне студије са механизмима описаним у литератури.

5. Очекивани научни допринос

Описана докторска дисертација представља пример начина напредовања у домену неуронаука и развоју неуропротеза. Експерименталним приступом се долази до суштинског разумевања механизма и начина процесирања информације у соматосензорном систему. На тај начин јасније се дефинишу лимитације неуралних протеза и потенцијални разлози за то, а олакшава се и дефинисање могућих решења. Уз помоћ конструкције *in silico* модела се може смањити број погрешних покушаја, омогућити прецизно и брзо дефинисање комплексних начина стимулације који могу бити основ за обнављање природне сензације са периферије, као и разумети активацију нервних влакана у ситуацијама у којима експерименте није могуће извести. Конкретни научни доприноси који се могу очекивати од истраживања која прате израду предметне докторске дисертације могу се сумирати кроз следеће:

- Конструисање реалистичног модела механорецептора на стопалу који би адекватно опонашао природну активацију нервних влакана зависно од механичког стимулуса примењеног на површини стопала.
- Дефинисање комплексних, биомиметичких типова стимулације на основу модела чијом применом би било могуће обнављање осећаја са периферије који је близак природном осећају.
- Допринос разумевању функционисања периферног нервног система. Конкретно, предвиђањем начина активације нервних влакана током динамичких момената (нпр. током циклуса хода) се доприноси превазилажењу једне од основних лимитација микронеурографског експерименталног приступа који је ограничен на статичке моменте.
- Дефинисање разлога лимитација при обнављању осећаја проприоцепције на основу анализе резултата експеримената на животињама.
- Дефинисање механизма процесирања осећаја додира и проприоцепције на основу анализе сигнала из кичмене мождине животиња и других структура соматосензорног система и извођење студије која испитује да ли је процесирање информације у кичменој мождини и другим структурама сензорног система изазване стимулацијом нерва неким од биомиметичких типова стимулације сличније процесирању информације изазване природним додиром.
- Дефинисање смерница за развој нових типова интерфејса, начина стимулације, типова електрода и праваца развоја неуронауке.

6. План истраживања и структура рада

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

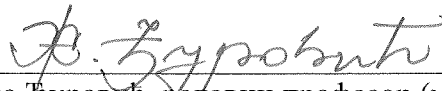
- Анализа релевантне литературе
- Развој модела механорецептора
- Дефинисање протокола експеримента
- Извођење експеримента на животињама
- Обрада и интерпретација снимљених сигнала из кичмене мождине и других структура соматосензорног система у циљу декодирања неуралних механизма процесирања
- Публикација свих добијених 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 кандидата за реализацију предвиђених истраживања. Имајући у виду резултате досадашњег истраживачког рада кандидата Наталије Катић, 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 „Декодирање неуралних механизма помоћу *in silico* модела и експеримената на животињама са циљем обнављања соматосензорног осећаја применом неуропротеза“ (енгл. „Decoding neural mechanisms using *in silico* and animal models for restoring somatosensory feedback with neuroprostheses“) која ће бити писана на енглеском језику, 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 „Декодирање неуралних механизма помоћу *in silico* модела и експеримената на животињама са циљем обнављања соматосензорног осећаја применом неуропротеза“ (енгл. „Decoding neural mechanisms using *in silico* and animal models for restoring somatosensory feedback with neuroprostheses“) и да кандидаткињи Наталији Катић омогући да приступи њеној изради.

У Београду,
дана 04.04.2022.

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“