

Универзитет у Београду
Електротехнички факултет

Јелена С. Кљајић

**In-silico модел периферног нерва у циљу
планирања интранеуралне стимулације**

Докторска дисертација

Београд, 2024

**University of Belgrade
School of Electrical Engineering**

Jelena S. Kljajić

**In-silico modeling methods used for peripheral
intraneural stimulation planning**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2024

Подаци о менторима и члановима комисије

Ментори:

др Жељко Ђуровић, редовни професор,
Универзитет у Београду, Електротехнички факултет

др Милица Јанковић, ванредни професор,
Универзитет у Београду, Електротехнички факултет

Комисија:

др Горан Квашчев, ванредни професор,
Универзитет у Београду, Електротехнички факултет

др Станиша Распоповић, доцент,
Универзитет у Цириху, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich (ETH Цирих)

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

Датум одбране: _____

Захвалница

Пре свега бих желела да искажем искрену захвалност ментору, проф. др Жељку Ђуровићу, на свим инспиративним предавањима, стеченом знању и мотивацији од првог предмета који сам код њега похађала на основним студијама. Нарочито му се захваљујем на дивној сарадњи, стрпљењу и константној подршци током докторских студија.

Изразиту захвалност дугујем проф. др Станиши Распоповићу на непроцењивим стручним саветима, труду и прилици да, не само учим о фантастичним пројектима који обједињују науку, технику и хуманост, већ и да учествујем у њима.

Срдачно захваљујем проф. др Милици Јанковић на несебичним саветима, помоћи и подршци када год је то било потребно.

Хвала свим непосредним сарадницима у Институту Михајло Пупин, на разумевању и подршци током израде ове дисертације.

Хтела бих да се захвалим и свим колегама и сарадницима из Neuroengineering Lab у оквиру ЕТХ Цирих, уз које сам много научила и који су, иако смо на истраживањима радили физички удаљени, чинили да се осећам као интегрални део тима.

Желим да искажем дубоку захвалност својим родитељима на несебичној љубави, разумевању и подршци током сваког корака и у свакој мојој одлуци, не само током студија, већ у свим аспектима живота.

Хвала Пеци, који ми је био ослонац и инспирација и што ми је, као и увек, и током израде доктората био непресушан извор мотивације, подршке и љубави.

Подаци о докторској дисертацији

Наслов дисертације:

In-silico модел периферног нерва у циљу планирања интранеуралне стимулације

Сажетак:

Ова дисертација бави се развојем нових и унапређењем постојећих техника намењених за преклиничко планирање електричне интранеуралне стимулације периферних нерава. Оваква електростимулација намењена је враћању реалистичних сензација из недостајућег екстремитета, а у циљу побољшања квалитета живота појединаца који су доживели ампутацију.

У оквиру тезе развијен је Електро-неурални модел, који на реалистичан начин реплицира интерфејс електрода-нерв и предвиђа активност аксона као одговор на директну електричну неуростимулацију. Осим карактеристикама ткива, електроде, аксона и комплетног протокола стимулације, овај модел велику пажњу посвећује и унапређењима на пољу реконструкције нервне геометрије и поштовања комплексности формација унутар реалног нерва. Предложен модел имплементиран је и верификован кроз *ПројриоСтилм*, стратегију планирања биомиметичке стимулације у циљу враћања природног осећаја проприоцепције.

Један од резултата истраживања је и алгоритам који је у стању да на основу неуређеног скупа тачака у 2Д простору успешно препозна и реконструира нервне контуре. Иновативност овог приступа огледа се у комбиновању непараметарске кластеризације, проширене адаптивним Калмановим фитром и класификационе методе најближих суседа. Предложен приступ показао је супериорност у одређеним аспектима у односу на постојеће технике. Одређена унапређења и допуне могли би прилагодити овај алгоритам за употребу и у бројним другим областима где је оваква реконструкција потребна.

Трећи сегмент ове тезе бави се истраживањем феномена сензорне адаптације и развојем методе која би била у стању да исту моделира. На тај начин би се могле предвидети и, у перспективи, спречити непланиране и нежељене флукуације у одзиву на задату директну електричну неуростимулацију.

Кључне речи: рачунарско моделирање, неуростимулација, нервна геометрија, неуропротетика, периферни нерви, реконструкција кривих, неорганизоване тачке, сензорна адаптација, проприоцепција

Научна област: Електротехника и рачунарство

Ужа научна област: Биомедицинско инжењерство

УДК број: 621.3

About the doctoral dissertation

Dissertation title:

In-silico modeling methods used for peripheral intraneural stimulation planning

Abstract:

This dissertation deals with the development of new and improvement of existing techniques designed for preclinical planning of electrical intraneural stimulation of peripheral nerves. Such electrical stimulation is aimed at restoring realistic sensations from a missing limb, with the goal of improving the quality of life for individuals who have undergone amputation.

Within the thesis, the Electro-neural model has been developed, realistically replicating the electrode-nerve interface and predicting axonal activity in response to direct electrical neurostimulation. In addition to tissue, electrode and axon characteristics, and the complete stimulation protocol, this model pays significant attention to advancements in nerve geometry reconstruction and the complexity of formations within a real nerve. The proposed model has been implemented and verified through *ProprioStim*, a strategy for planning biomimetic stimulation to restore a natural sense of proprioception.

One of the research results is an algorithm capable of successfully recognizing and reconstructing nerve contours based on an unordered set of points in 2D space. The innovation of this approach lies in the combination of non-parametric clustering, adaptive Kalman filter, and nearest neighbor classification methods. The proposed approach has shown superiority in certain aspects compared to existing techniques. Certain refinements and adjustments could tailor this algorithm for application in various other domains where such reconstruction is required.

The third segment of this thesis explores the phenomenon of sensory adaptation, aiming to develop a method capable of modeling it. In this way, it could predict and, in perspective, prevent unplanned and unwanted fluctuations in response to the given direct electrical neurostimulation.

Key words: computational modeling, neurostimulation, nerve geometry, neuroprosthetics, peripheral nerves, curve reconstruction, unorganized points, sensory adaptation, proprioception

Scientific field: Electrical and Computer Engineering

Scientific subfield: Biomedical engineering

UDK number: 621.3

Садржај

0.1	Списак слика	viii
0.2	Списак табела	xiii
1	Увод	1
1.1	Мотивација	1
1.2	Концепти сензорне повратне спреге	2
1.3	Циљ истраживања и полазне хипотезе	4
1.4	Научни доприноси	5
1.5	Структура докторске дисертације	6
2	Морфологија и природни механизми функционисања периферног нервног система.	7
2.1	Механизам рада неурона	8
2.2	Анатомија периферних нерава	10
3	Електро-неурални модел (ЕНМ) и ПроприоСтим	13
3.1	Увод	13
3.2	Метода	14
3.2.1	Израда геометрије модела нерва	14
3.2.2	Метод коначних елемената	16
3.2.3	Гранични услови	16
3.2.4	Креирање мреже модела	17
3.2.5	Моделовање електрода и њихово смештање у модел нерва	17
3.2.6	Распоред и моделовање нервних влакана	19

3.2.7	Хибридни модел: МКЕ и Неурон	21
3.2.8	Валидација Електро-неуралног модела	21
3.2.9	Поређење 3Д и екструзионог модела	22
3.3	Резултати	25
3.3.1	Валидација Електро-неуралног модела	25
3.3.2	Поређење 3Д и екструзионог модела	25
3.4	Досадашња примена ЕНМ-а: ПроприоСтим	28
3.4.1	ПроприоСтим: Методологија	28
3.4.2	ПроприоСтим: Резултати	33
3.5	Дискусија	34
4	Реконструкција нервних контура на основу неуређених тачака	38
4.1	Увод	38
4.2	Претходне студије	38
4.3	Алгоритам за реконструкцију контура	41
4.3.1	Иницијализација алгоритма и кластера	41
4.3.2	Ажурирање трајекторије	44
4.3.3	Додавање прескочених тачака	47
4.3.4	Финализација индивидуалних кластера и формирање контура	48
4.4	Резултати и дискусија	51
4.5	Закључак	56
5	Сензорна адаптација	58
5.1	Увод	58
5.2	Модел	59
5.3	Материјали и методе	62
5.3.1	Експериментални подаци	62

5.3.2	Време адаптације зависно од амплитуде и фреквенције неуромоду-	
	лације	62
5.3.3	Подешавање параметара	63
5.3.4	Додавање биолошког шума	63
5.4	Резултати	63
5.5	Дискусија	64
6	Закључак	67
7	Прилог 1	70
	Референце	88

0.1 Списак слика

1. **Слика 1.1:** Парадигма рада интерфејса: субјекат добија соматотопичне, тј. природне и интуитивне информације из околине уз помоћ интранеуралне електростимулације нерва у реалном времену, на основу читавања из сензора постављених у/на протезу. 4
2. **Слика 2.1:** Централни и периферни нервни систем. 7
3. **Слика 2.2:** Структура невне ћелије. 8
4. **Слика 2.3:** Акциони потенцијал. Стимулус довољног интензитета мења потенцијал ћелијске мембране до критичног нивоа, након чега долази до процеса деполаризације, тј. настанка акционог потенцијала. Након постизања врха акционог потенцијала, због отварања K^+ канала долази до пада потенцијала, тј. до фазе реполаризације. Пре него што се поново успостави период мировања, може наступити период хиперполаризације, када унутрашња страна ћелијске мембране постаје негативнија него при стању мировања. Вредности дате на графику су оквирне и могу варирати међу неуронима. 9
5. **Слика 2.4:** Механизам преношења електричног сигнала дуж аксона. Мијелински омотач се понаша као изолатор око аксона, па сигнал путује „скоковито”, од једног до другог Ранвијеовог чвора. 10
6. **Слика 2.5:** Анатомија нерва. 11
7. **Слика 3.1:** Лево: Шематски приказ нивоа ишијадичног нерва на ком су узоркована ткива. Десно: Приказ три хистолошка снимка једног од субјеката са трансфеморалном ампутацијом и попречни пресеци модела заснованог на њима. 14
8. **Слика 3.2:** Пример контура епинеуријума и фасцикуларних перинеуријума попречног пресека нерва једног од субјеката. 15
9. **Слика 3.3:** CAD модели нерава два субјекта с ампутацијом, израђени у *Solidworks* програму. Показно, приказани су: само фасцикули једног субјекта (лево) и фасцикули и епинеуријум другог субјекта (десно). 15
10. **Слика 3.4:** Пример попречног пресека модела нерва (уоквиреног црвеном бојом) и цилиндра који симулира средину која тај нерв окружује. Тачкаста електрода унутар нерва представљена је црвеном бојом. Лево: екстрафасцикуларна поставка тачкасте електроде. Десно: интрафасцикуларна поставка електроде; фасцикул у коме се електрода налази означен је плавом бојом. 17
11. **Слика 3.5:** Мрежа модела за једног од два субјекта (горе) и увеличан сегмент модела у промењеној перспективи (доле). Јасно су видљиве разлике у резолуцији појединачних фасцикула, што је било условљено комплексношћу геометрије. ... 18
12. **Слика 3.6:** Упрошћен модел *TIME* електроде која је у контакту са нервом и његовим интерним структурама. 18
13. **Слика 3.7:** Графички, показни приказ неколико испробаних позиција *TIME* електрода. Неке од електрода (црвене, светло зелене и жуте боје) представљају случајеве у којима би дошло до благог закривљења електроде, услед њеног проласка кроз нервна ткива. 19

14. **Слика 3.8:** Упростићен пример расподеле мањег броја нервних влакана смештених у фасцикуле. 20
15. **Слика 3.9:** (А) Табела са статистичким подацима, заснованим на претходној студији. По четири *TIME* електроде позициониране су у ишијадични нерв сваког од два субјекта. Свака од електрода садржи по 14 активних места. (Б) Приказани су изглед електроде, као и прагови перцепције и локације на којима су субјекти осетили изазване сензације месец дана након имплантације. 22
16. **Слика 3.10:** Модел израђен класичном методом екструзије и њему одговарајући модел за истог субјекта добијен методом описаном у овој тези. Оба модела приказана су на два начина и из две перспективе: фасцикули и епинеуријум нерва добијени екструзијом (А) и новом 3Д методом (Б), и фасцикули са поставком електроде у доњем десном углу, за 2Д (В) и 3Д модел (Г). 23
17. **Слика 3.11:** Упоредни приказ фасцикула за 3Д модел и екструдирани 2Д модел нерава за оба субјекта. 3Д модел је базиран на сегментацији нерва на три нивоа, док је 2Д модел конструисан једноставном екструзијом из средњег попречног пресека. Дати су и прикази два репрезентативна случаја, који показују разлику у комплексности између две врсте модела. 24
18. **Слика 3.12:** Метод коришћен за поређење постојећег и новог приступа моделирања. Фокус је на једном фасцикулу (осенчен црвеном бојом) моделираног помоћу екструзије (А) и 3Д методом (Б). Тачкасте електроде постављане су на 7 попречних нивоа, где се на сваком нивоу налази идентична конфигурација електрода: једна у центру и четири еквидистантне око ње. Три електроде акцентоване у плавој, жутој и црвеној боји служе као референце. 24
19. **Слика 3.13:** (А) QQ (квантил-квантил) дијаграм коришћен за поређење расподела моделираних и експерименталних прагова перцепције. (Б) Хистограм и бокс-дијаграм експерименталних и моделираних прагова перцепције. Означен је опсег доведеног напона при интрафасцикуларној поставци активног места електроде. 25
20. **Слика 3.14:** (А) Бокс-дијаграм односа интрафасцикуларних активних места електроде у моделу и експерименту (процењених коришћењем истог опсега напона). (Б) Пример експерименталних резултата за једну электроду постављену на оптималну позицију при моделирању. 26
21. **Слика 3.15:** Информације о израчунавању модела, са просечним вредностима за три појединачне позиције електрода за сваког испитаника. Рачунарска времена потребна за израчунавање регрутације нервним влакана усредњена су за 1000 влакана. 26
22. **Слика 3.16:** (А) Визуелна репрезентација одступања релативних регрутација током стимулација шест појединачних активних места у једном од модела. (Б) На левој страни: 3Д модел нерва и екстудирана верзија модела нерва једног од субјеката, са 3 изабрана фасцикула за постављање електрода и поређења осенченим жутом бојом. На десној страни: бокс-дијаграм средњег апсолутног одступања (САД) релативних регрутација на седам попречних нивоа (који одговарају нивоима позиција електрода), уз вредности усредњеним за оба испитаника. 27
23. **Слика 3.17:** Графичка репрезентација структуре концептуалног оквира *Пројри-оСтим*. Као улаз у ПНМ, за калибрисање, користе се експериментално добијени

подаци (углови зглобова, електромиографски и микронеурографски подаци), како би се, као излаз, прорачунала природна неурална активност Ia влакана. Неурална активност добијена помоћу ЕНМ се пореди са активношћу добијеном ПНМ-ом, а циљ је да излази из ПНМ и ЕНМ буду што сличнији (врши се минимизација). Тиме се обезбеђује оптималан начин стимулације ЕНМ-ом (избор активних места електроде/а, напона и фреквенције неуростимулације). 29

24. **Слика 3.18:** Симулација ПНМ током корачања у оквиру експерименталних испитивања. **(А)** Резултати ПНМ симулација током две различите брзине хода, добијени за медијалне и латералне *gastrocnemius* мишиће десне ноге. Прва два реда (излаз модела мишићно-скелетног система) приказују процене НМС модела о дужинама мишићних влакана и брзинама продужења влакана током циклуса хода. Трећи ред (експериментални подаци) приказује нормализовану ЕМГ активацију мишића добијену из експериментално снимљених података. Последња два реда (излаз симулираних мишићних вретена) приказују предвиђени излаз природних Ia аферентних влакана, стопу регрутовања и средњу стопу окидања за два симулирана мишића из ПНМ. Активност влакана генерисана помоћу ПНМ доводи се до имплементираних влакана у Електро-неуралном моделу. **(Б)** Снопови су бирани тако да по два фасцикула (по један за сваки *gastrocnemius* мишић) задовољавају одговарајуће димензије и број Ia влакана према подацима доступним из литературе. **(В)** За сваку комбинацију фасцикула, влакна се деле у три групе, на основу пречника влакана. Примарна влакна деле се на Ia, Ib и α -моторне неуроне (процентуална заступљеност сваког типа заснована је на доступној литератури). **(Г)** Тестиране су различите расподеле популација влакана, при чему расподела унутар 3Д фасцикуларног волумена може бити груписана или насумична. 30

25. **Слика 3.19:** Симулације *in-silico* стимулације кодираних путем ПНМ-а. **(А)** Виртуелни субјект је моделиран на основу претходно прикупљених података о Субјекту 2. При сваком постављању електрода у модел нерва, стимулација најселективнијих активних места за сваки идентификован потенцијални фасцикул *gastrocnemius* мишића кодира се помоћу две различите стратегије: стандардног линеарног кодирања и иновативног кодирања вођеног ПНМ-ом. Калибрација се врши коришћењем линеарног интерполирања између пријављених осећаја и припадајуће амплитуде стимулације, а добијена калибрациона крива приказана је на десном панелу, заједно са стандардном девијацијом за поновљена мерења. **(Б)** Забележени угао колена се користи за постепено прилагођавање напона стимулације у линеарном опсегу између минималног и максималног нивоа напона; фреквенција импулса стимулације се одржава константном. Параметри кодирања напона који се мења са временом, као и резултат овог процеса, приказани су у средишњем блоку. На десној страни су приказане и упоређене регрутације Ia влакана добијене стимулацијом и средња стопа окидања у односу на процењену природну активност према ПНМ-у. **(В)** ПНМ користи процењену регрутацију природних Ia влакана како би линеарно прилагодио напон стимулације између минималног и максималног нивоа. Фреквенција импулса стимулације добија се дељењем процењеног средњег броја окидања и регрутације влакана. Резултирајући променљиви параметри кодирања напона и фреквенције приказани су у централном блоку. Са десне стране, приказане су и упоређене регрутације Ia влакана добијене стимулацијом и средњи број окидања са процењеном природном активношћу ПНМ. Приказани графикони и вредности RMSE односе се на појединачну комбинацију фасцикула и распоред популације влакана. 32

26. **Слика 3.20:** Преглед будућих клиничких испитивања неуропротеза с фокусом на обнављање проприоцептивног чула. **(А)** Виртуелни субјекат носи коленску протезу опремљену сензорима (EMG и IMU сензори) за реално прикупљање тренутних физиолошких и кинематских података. **(Б)** Подаци добијени из IMU и EMG сензора уграђених у протезу омогућавају стварање реалног НМС модела, који предвиђа кинематику мишићно-тетивних јединица за мишиће од интереса, попут медијалног и латералног *gastrocnemius* мишића. Прикупљене информације затим се користе као улаз за процену регрутације и активности брзине окидања природних Ia влакана. Ова активност функционише као модулациони фактор за стратегију кодирања калибрисану према субјекту, а која резултира параметрима електричне стимулације у стварном времену. **(В)** Субјекат је подвргнут имплантацији више електрода у тибиналну грану ишијадишног нерва; неуронски стимулатор са имплантом импулсног генератора примењује одговарајућу стимулацију на релевантном активном месту. **(Г)** Електрична стимулација са биомиметичким кодирањем генерише усклађену активацију Ia влакана кохерентну са природном активношћу влакана. Централни нервни систем тумачи активност Ia влакана, покренуту електричним путем, као проприоцептивни одзив. Особа тиме осећа да се зглоб исправља, тј. савија. . . . **36**
27. **Слика 4.1:** **(А)** Сет неорганизованих тачака неуниформне расподеле, које треба пресложити и од њих формирати криву. **(Б)** Очекиван изглед реконструисане криве. **(В)** Резултат повезивања тачака какав би се добио према њиховом иницијалном, неуређеном распореду. **(Г)** Увећан приказ дела реконструкције са слике **(В)**, где су 4 насумично изабране тачке истакнуте као референца између ове две слике. . . . **39**
28. **Слика 4.2:** Пример криве која садржи општар угао. **(А)** Исправна реконструкција. **(Б)** Ситуација која се среће код великог броја метода за реконструкцију: због близине тачака 4 и 6, тачка 5 у углу је прескочена. . . . **41**
29. **Слика 4.3:** Графички приказ технике valley-seeking кластеризације, коришћене у алгоритму. Тачка X (обележена црном бојом) и област $G(X)$ око ње (осенчена регија); све тачке које се налазе у овој области (обележене пинк бојом) су кандидати за наредну тачку Y у кластеру. . . . **43**
30. **Слика 4.4:** Изненадна и нежељена промена правца грађења кластера, узрокована класичним valley-seeking приступом. . . . **44**
31. **Слика 4.5:** Приказ сличности између реконструкције контура нерва и праћења циља (нпр. возила) у различитим временским корацима. Црне и сиве тачке представљају претходну и будућу путању, респективно. Обрађени подаци означавају позиције возила узорковане у једнаким временским интервалима. Већа густина тачака указује на већу брзину возила. . . . **45**
32. **Слика 4.6:** Метода најближих суседа коришћена у представљеном поступку. Претрага се врши у сектору круга (осенчена површина на слици), где је r_1 полупречник, а 2α централни угао сектора. Центар сектора налази се у тачки X , док његова половина пролази кроз тачку Y . У овом примеру, резултирани редослед тачака у графу био би: $\{X, Y_1, Y_2, Y\}$ **48**
33. **Слика 4.7:** Дијаграм тока алгоритма. Свака боја представља одређени сегмент алгоритма: жута је намењена иницијализацији алгоритма и финализацији појединачних кластера; плава представља valley-seeking кластеризацију и адаптивни

- Калманов филтар; зелена је за проверу пропуштених тачака, која се врши класификацијом методом најближих суседа; црвена представља део алгоритма за формирање финалних контура. Дијаграм допуњава псеудокод из поглавља **Прилог 1**, где се $Ax.Ly$ на дијаграму односи на y -ту линију алгоритма x у поглављу **Прилог 1**. **49**
34. **Слика 4.8:** Пример два кластера/линије (A), које алгоритам препознаје као једну целину и спаја их у један кластер, тј. контуру (B). **50**
35. **Слика 4.9:** (A) Почетне тачке за једну од контура. (B) Неадекватан избор области $G(X)$ у делу алгоритма који се ослања на метод тражења долина. Када је изабрани радијус области премали, алгоритам се сусреће са потешкоћама да генерише довољан број кластера задовољавајуће величине, што резултује великим бројем кластера сачињених од само једне или две тачке. „Недостајући” сегмент контуре на десној страни слике је директан резултат описане ситуације. **50**
36. **Слика 4.10:** Мали, редувантни кластер (црвене боје), постављен непосредно уз већи кластер (плаве боје), бива уклоњен провером која претходи формирања финалних контура. **51**
37. **Слика 4.11:** Пример попречног пресека комплексног, гранајућег фасцикула. (A) Појединачни кластери генерисани од стране алгоритма. (B) Финалне контуре настале спајањем ових кластера. Алгоритам успешно реконструира оштре углове и разликује блиско позициониране контуре. **51**
38. **Слика 4.12:** Реконструкција нервног фасцикула по попречним нивоима, где свака боја представља реконструисану контуру. Гранање је видљиво у горњем делу слике. **52**
39. **Слика 4.13:** Приказан је сегмент нервних фасцикула за једног од субјеката. На крајњој левој и крајњој десној страни слике могу се приметити два комплексна фасцикула са гранањем. **53**
40. **Слика 4.14:** Поређење алгоритма $Vicur$ и наше методе. (A) Почетни скуп тачака; (B) реконструкција извршена коришћењем нашег приступа; (B') реконструкција изведена применом $Vicur$ технике. Због близине две контуре намењене за реконструкцију и распореда тачака у сегменту где су оне близу једна другој, $Vicur$ алгоритам грешком прелази с једне контуре на другу и спаја их. **53**
41. **Слика 4.15:** Две илустративне упоредне анализе између HNN-Crust алгоритма и нашег приступа. (A, A') Почетне тачке; (B, B') реконструкције постигнуте применом наше методе; (B, B') реконструкције извршене коришћењем HNN-Crust алгоритма. Реконструкције изведене помоћу HNN-Crust-а у (B) и посебно у (B') показују прекиде дуж контура и генерално немогућност разликовања две суседне контуре. **54**
42. **Слика 4.16:** Поједине тачке (назначене стрелицама), које је алгоритам сматрао сувишним, изостављене су током процеса реконструкције. **55**
43. **Слика 5.1:** Приказ модела краткорочне синаптичке пластичности. Лево: Шема модела са одговарајућим једначинама (δ – Диракова делта функција; t_{sp} – време пресинаптичког спајања). Десно: пресинаптички акциони потенцијал (доле) и његов резултујући ефекат на синапсу: x се смањује (карактеристика STD), а u се повећава (карактеристика STP) (горе). **60**

44. **Слика 5.2:** Тренд динамике ресурса синапсе током низа побуда. Континуирани акциони потенцијали на пресинаптичком нивоу (доњи график) доводе до исцрпљивања доступних ресурса (x_0 – почетни ниво; D – пад у динамици ресурса; Δx – разлика између почетне количине и количине ресурса доступне после одређеног времена ΔT) (средњи график). На горњем графику се налазе резултујући пост-синаптички акциони потенцијали. Разлике у њиховим интензитетима су директан резултат количине ресурса доступних у синаптичком расклопу у тренутку њиховог генерисања. 61
45. **Слика 5.3:** Утицај различитих вредности (**A**) амплитуде и (**B**) фреквенције на трошење синаптичких ресурса у синапси нервног влакна са карактеристикама краткотрајне синаптичке депресије (*STD*). Вредности су изабране у складу са доступним експерименталним подацима коришћеним при изради модела. 62
46. **Слика 5.4:** За сваки од параметара (τ_d , α , c , U), избор оптималне вредности (x -оса) бира се на основу комбинације четири вредности означених жутом бојом, а која даја најмању просечну средњу квадратну грешку (RMSE) између експерименталних и моделованих података (y -оса). 64
47. **Слика 5.5:** Средње вредности и стандардне девијације експериментално добијених и моделованих времена адаптације (изражено у секундама). 65
48. **Слика 5.6:** Тестирани опсежи четири параметра и коначне вредности сваког од њих, изабране тако да у комбинацији оптимално моделирају времена адаптације за обе врсте неуромодулације и за све доступне експерименталне податке. 65
49. **Слика 5.7:** Графички приказ експерименталних и симулираних података са додатим шумом, при амплитудској (лево) и фреквенцијској (десно) модулацији (за три различите амплитуде/фреквенције). 66
50. **Слика 5.8:** Поређење статистичкиг резултата (корелације r , p -вредности, коефицијента детерминације r^2 и RMSE) при амплитудској и фреквенцијској модулацији, са и без шума. 66

0.2 Списак табела

1. **Табела 4.1:** Статистичко поређење метода. 54
2. **Табела 4.2:** Статистичке информације у вези са два стварна модела нервних структура коришћена у овом истраживању. 55
3. **Слика 4.3:** Статистичка евалуација распона минималних и максималних вредности угла θ потребна за успешну реконструкцију. 56

1 УВОД

1.1 Мотивација

Сведоци смо да, кроз историју и у савременом добу, наука и техника проширују хоризонте људског знања, уносећи бројне позитивне промене у наш свакодневни живот. Многе од тих иновација нам могу пружити нове могућности, лечења, ефикасније комуникације и истраживања света око нас. Ипак, често се чини да су потребе за новим открићима наизглед неисцрпне и да увек постоји још нових примена које би на одређени начин унапредиле људске животе. Један од таквих примера јесте и губитак екстремитета.

Реч ампутација, по етимолошком пореклу настала из латинске речи *amputare* - што значи „одсећи”, „одрезати”, означава хируршки поступак уклањања дела или целе руке, тј. ноге. Ради се о захвату који особи неретко може спасити живот и за који постоје сазнања која указују да је рађен још пре 31 000 година [1]. Иако се ампутација данас најчешће врши у болничким условима, када је то неопходно и на начин који најмање утиче на функционалност и независност појединца [2], ипак је у питању неповратан поступак који му из корена мења живот. Истраживање и технике представљени у овој дисертацији биће првенствено усмерени на допринос квалитету живота особа које су остале без екстремитета.

Научне дисциплине попут медицине и технике неуморно трагају за начинима на које би унапредиле живот особама након ампутације и олакшале им проблеме са којима се свакодневно сусрећу. Заиста, савремене протезе су у стању да на врло реалистичан начин опонашају и функционално замене недостајући део екстремитета [3, 4, 5, 6]. Оне користе уграђене сензоре (попут инерцијалних сензора, сензора силе и оптерећења итд) који, удружени с актуаторима, омогућавају реакцију протезе на околин у реалном времену. Такође, пронађени су и начини који особама с ампутацијом омогућавају контролу протезе, попут коришћења сигнала произведеним резидуалним мишићима [3, 7] или, у случају ампутације на вишим нивоима екстремитета, таргетираном мишићном реинервацијом (*targeted sensory reinnervation*) [8, 9, 10]. Ипак, и поред све савременијих протеза, један од перзистентних проблема који настају услед ампутације и које наука још увек није успела да превазиђе, а који у основи представља мотивацију за ову дисертацију, јесте недостатак сензорних осећаја из бионичких екстремитета. Иако све већи број протеза данас успева да на одређене начине надомести бар део сензорних информација, попут коришћењем тактилног повратног сигнала (*tactile feedback*), добијене сензације нису у потпуности реалистичне и соматотопичне као код природних екстремитета.

Потешкоће које недостатак повратних сензорних сигнала носи са собом су више-струке: особа нема јасну представу о положају и покретима протезе која му замењује

изгубљени екстремитет, сили покрета коју њом производи, као ни текстури, температури и другим својствима средине и објеката с којима интерагује. Корисник тиме нема могућност успешне активне контроле протезе, због чега великим процентом мора да се ослања на визуелне и аудитивне повратне информације у обављању свакодневних задатака [11]. Покретљивост „екстремитета” је смањена, ментални и физички напор су већи [12], а посебан проблем представља чињеница да особе с ампутацијом често не доживљавају протезу као део свог тела [13, 14], што у великом броју случајева доводи до престанка коришћења овог помагала [15, 16, 17]. И док ампутација горњег екстремитета може имати велики утицај на функционалност индивидуе, првенствено због прецизних моторичких задатака које рука обавља [18], губитак доњег екстремитета носи са собом низ компликација, нарочито на дужим стазама. Ови проблеми су посебно изражени код појединаца са трансфеморалном ампутацијом (када се одстрањивање врши на нивоу ноге изнад колена): коришћењем стандардне протезе, особа нема повратну сензорну информацију, што директно повећава ризик од пада приликом корачања [19]; индиректно узрокује несиметрично држање током стајања и ходања [20, 21, 22, 23, 24], када се особа више ослања на своју здраву ногу, и тиме, неретко, до мишићно-скелетних поремећаја попут остеопорозе или остеоартритиса колена или кука, као и бола у леђима [25, 26]. Уједно, потрошња енергије је, у односу на особу с обе здраве ноге, код унилатералних, односно билатералних пацијената са трансфеморалном ампутацијом, повећана за 60% до 70%, тј. и преко 200%, респективно [27], што може резултовати и кардиоваскуларним проблемима [28]. Без обзира да ли се ради о недостатку горњег или доњег екстремитета, проблем који током живота искуси између 50% и 80% особа с ампутацијом [29], а за који до данас није пронађено успешно решење, јесте и неуропатски, тј. фантомски бол [29, 30].

Истраживање из 2017. показало је да широм света постоји преко 57,7 милиона особа са ампутираним бар једним екстремитетом услед неког трауматичног узрока, попут пада (36,2%), саобраћајне несреће (26,9%) или повреде услед неке механичке силе (10,4%) [31]. У ову статистику нису ушли други чести узрочници губитка горњег екстремитета, попут тумора, инфекција, опекотина или урођених деформитета [32, 18], као и компликације услед дијабетичне неуропатије, најчешћег узрочника ампутације доњег екстремитета [33, 34, 35]. Битно је напоменути и да статистика показује да је број ампутација извршених на доњим екстремитетима знатно већи од оних извршених на горњим екстремитетима [36, 18, 37]. Ова чињеница, као и бројне описане потешкоће с којима се сусрећу особе с одстрањеним доњим екстремитетом, нарочито када је ниво ампутације изнад колена, биле су међу главним разлозима да за развијање Електро-неуралног модела и *Проирри-оСџим* парадигме, који ће детаљно бити описан у поглављу 3, буду изабрани подаци који припадају нервима два пацијента с трансфеморалном ампутацијом.

1.2 Концепти сензорне повратне спреге

Информације се кроз нервни систем преносе путем електричних сигнала, односно, појава електричног поља у нерву може деполаризовати екстерну мембрану неурона и тиме узроковати њихову активацију, што ће детаљније бити објашњено у поглављу 2.1. Захваљујући овој чињеници, научници се у циљу враћања осећаја из изгубљеног екстремитета појединца могу ослонити на електричну стимулацију нерва дуж којих су смештена нервна влакна задужена за пренос тих недостајућих информација.

Најопштија подела метода стимулације периферних нерава у циљу враћања сензор-

них информација јесте према месту постављања уређаја за стимулацију (нпр. електроде), односно према њиховој инвазивности. У неинвазивне методе спада површинска стимулација (најчешће електротактилна или вибротактилна), док инвазиван приступ подразумева постављање електроде у унутрашњост ткива, а и тиме директнији контакт са нервом који се стимулише.

Основна предност површинске стимулације [38, 39, 40, 41], јесте неинвазивност по субјекта. Ипак, изузетно ограничена селективност при стимулацији нерва од интереса готово у потпуности онемогућава примену оваквих метода када се за циљ има постизање реалистичних, соматотопичних осећаја из недостајућег екстремитета.

Када се ради о инвазивним приступима неуростимулације, основа за комуникацију са нервним системом јесу управо електрични импулси. Постоји низ различитих конфигурација и типова електрода које се користе за ову примену. Неке од њих, екстранеуралне, подразумевају само контакт са спољним делом нерва, попут *cuff* или *FINE* (*Flat Interface Nerve Electrode*) електрода, док друге, интранеуралне, захтевају продирање у његову унутрашњост, попут *TIME* (*Transversal Intrafascicular Multichannel Electrode*) [42], *LIFE* (*Longitudinal Intrafascicular Electrode*) [43], или *USEA* (*Utah Slanted Electrode Array*) [44].

Док је данас већ показано да бројне методе стимулације нерва могу постићи реинервацију резидуалног нерва и, тиме, обезбедити одређене сензорне информације особама с одстрањеним екстремитетом, ипак се најчешће ради о тзв. „ремапираним” сензацијама. То би, на пример, значило да субјекат научи да одређена сензација узрокована вибрацијом или електротактилном стимулацијом означава осећај у одређеном делу шаке или даје информацију о углу савијеног колена. Међутим, то само значи да ће субјекат научити шта која сензација значи, док враћање правог недостајућег осећаја и даље није обезбеђено.

Ипак, када је циљ постизање соматотопичне побуде, уз изазивање сензација које ће субјекат интуитивно схватити, потребно је поставити электроду унутар периферног нерва, тј. применити директну интранеуралну електростимулацију [43, 45, 46]. Омогућавањем задовољавајуће прецизности при стимулацији само изабраног дела нервних влакана, као и адекватном парадигмом стимулације, могуће је обезбедити прецизност по типу и локализацији осећаја [47] и тиме, практично, сензорима протезе на најприроднији могући начин заменити природне рецепторе из изгубљеног дела руке или ноге. Подаци прикупљени помоћу сензора који су уграђени у протезу се обрађују и на основу њих се задају параметри електростимулације нерва, како би особи на реалистичан начин могла да се дочара сензација коју би осетио из природне руке/ноге. Управо оваква врста стимулације била је у фокусу током рада на тези.

У овој тези, враћање сензорних побуда подразумева неуропротетски интерфејс који функционише на следећи начин: информације прикупљене са сензора протезе се обрађују, на основу чега се дефинишу вредности параметара и образац интранеуралне стимулације. Потом електрода, која је у контакту са периферним нервом од интереса, у реалном времену генерише струјне импулсе, изазивајући тако акционе потенцијале унутар циљаних нервних влакана и стварајући одговарајућу сензацију (слика 1.1). Више о биолошком начину преношења информација кроз периферни нервни систем биће објашњено у поглављу 2.1.



СЛИКА 1.1. Парадигма рада интерфејса: субјекат добија соматотопичне, тј. природне и интуитивне информације из околине уз помоћ интранеуралне електростимулације нерва у реалном времену, на основу читавања из сензора постављених у/на протезу.

1.3 Циљ истраживања и полазне хипотезе

Као што је претходно објашњено, директна интранеурална стимулација носи велики потенцијал по питању враћања природних сензација из недостајућег дела екстремитета, обезбеђујући циљану и селективну побуду периферних нервних влакана. Њена имплементација стандардно подразумева преклиничке, али и бројне клиничке експерименте над животињама или људима, чиме се обезбеђује оптимално планирање поставке електрода/е у нерв и стратегије електростимулације. Међутим, то уједно чини спровођење оваквих експеримената веома захтевним, првенствено због њихове комплексности, инвазивности, високих трошкова, као и ризика које са собом носе.

Адекватна алтернатива у планирању начина стимулације и поставке електроде може се наћи у изради рачунарских модела који су у стању да на оптималан начин, *a priori* предвиде и сагледају потребне детаље, пре инвазивних клиничких захвата. Постојеће студије показале су да су овакви модели заиста у стању да обезбеде потребно предзнање и планирање [48, 49, 50]. Циљ ове докторске дисертације јесте развој иновативних метода, алгоритама и решења у циљу унапређења тренутно постојећих приступа симулације стимулације сензорних нервних влакана периферних нерава.

Три полазне хипотезе истраживања у оквиру ове докторске дисертације су:

1. 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.
2. 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.

3. Рачунарско моделирање сензорне адаптације нерва, која се може јавити услед дуготрајне стимулације, могло би допринети да се предвиде и избегну нежељена слабљења сензација постигнутих електростимулацијом.

1.4 Научни доприноси

Научни доприноси ове докторске дисертације су:

1. 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.
2. Развој нове тродимензионалне методе реконструкције периферног нерва, која узима у обзир познате комплексности ових нерава (омогућене претходно наведеном анализом литературе) и тиме значајно унапређује процес планирања електронеуростимулације.
3. Израда реалистичног *in-silico* модела ТИМЕ електроде, као и детаљно планирање постављања оваквих електрода у нерв.
4. Развој концептуалног оквира који се фокусира на планирање биомиметичких стратегија стимулације за рестаурацију природне проприоцептивне сензације код особа са општећеним периферним нервима. 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.
5. Примена и комбиновање техника непараметарске кластеризације, адаптивног Калмановог филтра и праћења покретних циљева у реконструкцији структура нерва, која додатно отвара простор за потенцијалну примену ове и сличних метода и у пољима реконструкције медицинске слике и шире у области биомедицине, као и другим сферама науке.
6. Моделирање сензорне адаптације, појаве која је до данас још увек недовољно истражена.

Главни резултати истраживања описаног у докторској дисертацији објављени су у следећим публикацијама:

M21 - Врхунски међународни часопис

- *Cimolato, A.*, Ciotti, F.*, Kljajić, J.*, Valle, G. and Raspopovic, S., 2023. Symbiotic electroneural and musculoskeletal framework to encode proprioception via neurostimulation: ProprioStim. Iscience, 26(3), p.106248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106248>*

* Ови аутори су допринели једнако.

M22 - Истакнути међународни часопис

- *Kljajić, J., Kvašček, G.; Đurović, Ž. Reconstructing Nerve Structures from Unorganized Points. Appl. Sci. 2023, 13, 11421. doi: <https://doi.org/10.3390/app132011421>*

- **J. Kljajić, G. Valle and S. Raspopovic**, "Modeling sensory adaptation to peripheral nerve stimulation," *2021 10th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER), Italy, 2021*, pp. 788-791.
doi: 10.1109/NER49283.2021.9441349.

1.5 Структура докторске дисертације

Ова теза подељена је на шест поглавља.

Прво поглавље описује мотивацију за израду ове дисертације, као и тренутно стање технике у сфери науке која се бави сродном проблематиком. Изложени су циљ истраживања, полазне хипотезе и научни допринос истраживања, као и структура дисертације.

Друго поглавље представља осврт на појмове и карактеристике нервног система који су уско повезани са техничким принципима и методама изложеним у овој тези. Поред анатомије периферних нерава и начина провођења сигнала кроз нервни систем, посебна пажња посвећена је и комплексној унутрашњој топографији периферних нерава.

Треће поглавље уводи појам Електро-неуралног модела (ЕНМ). Имплементиран је реалистичан 3Д модел за интранеуралну стимулацију, интегришући компартменталне моделе аксона у модел периферног нерва методом коначних елемената. Модел нерва су реконструисани у три димензије на основу хистолошких пресека узетих од двојице пацијената с ампутацијом, што је омогућило да се поштује природни лонгитудинални развој нервних фасцикула. ЕНМ је имплементиран и тестиран у оквиру структуре *ProyrioStim*, која се бави енкодирањем проприоцепције кроз електронеуралну стимулацију. Циљ је било вештачко реплицирање сложене активности проприоцептора како би се побољшала прецизност и природност проприоцептивних сензација код особа код којих је извршена ампутација екстремитета.

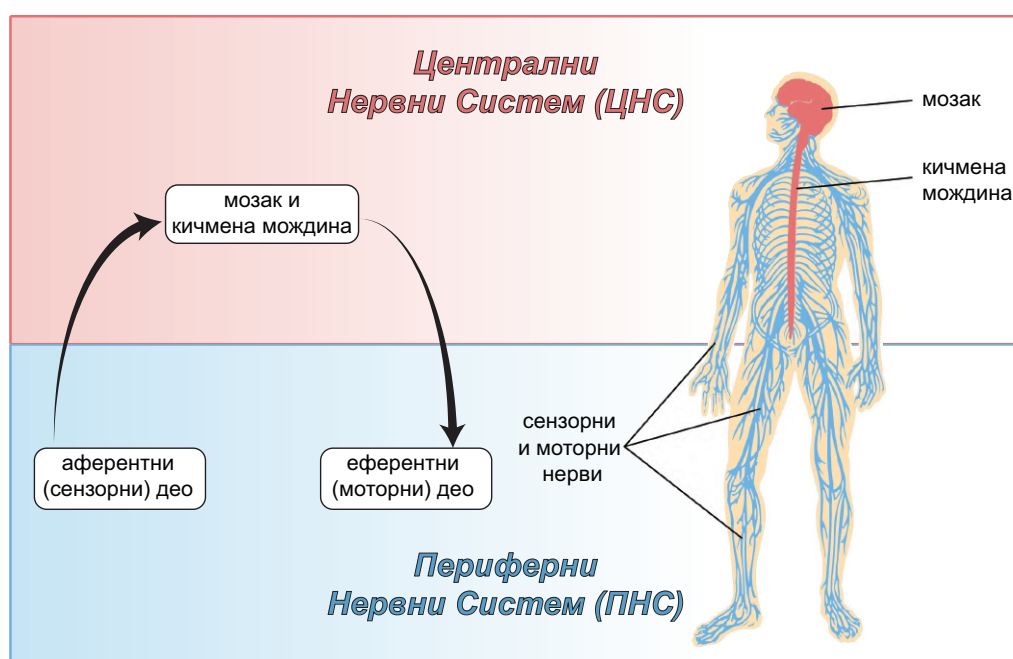
Четврто поглавље посвећено је методи намењеној за реконструкцију нервних контура на основу неуређеног скупа тачака, која на потпуно иновативан начин комбинује непараметарску кластеризацију, адаптивни Калманов филтар и класификациону методу најближих суседа. У питању је техника првенствено развијена и намењена за примену у оквиру ЕНМ-а, али која има велики потенцијал за примену и у бројним другим областима науке и технике.

У петом поглављу описан је нови модел који за циљ има симулирање сензорне адаптације. У питању је природни феномен који још увек није у довољној мери изучен, а који непредвиђено и негативно може утицати на резултат електростимулације периферног нерва или на рад простетичких уређаја. Истраживање које је рађено у оквиру ове тезе, као и модел који се из њега изродио, замишљени су као корак ка успешном предвиђању адаптације која се јавља услед дуже константне електростимулације нервног система.

Шесто поглавље сумира постигнуте резултате, пружа осврт на постављене хипотезе и даје предлог за потенцијалне правце даљег рада.

2 МОРФОЛОГИЈА И ПРИРОДНИ МЕХАНИЗМИ ФУНКЦИОНИСАЊА ПЕРИФЕРНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА

За успешно моделовање, тј. интеракцију с нервним системом, неопходно је што подробније знање о његовим карактеристикама и начину функционисања. Нервни систем има изузетан значај у функционисању организма, како за интерне процесе у телу, тако и за његову интеракцију с околином. Између осталог, он је задужен за кардиоваскуларну, гастроинтерстиналну, ендокрину и имуну функцију организма, али и за размишљање, кретање, говор. Нервни систем сачињава врло комплексна мрежа ћелија и нерава, који се према форми и функцији могу поделити у два подсистема: централни нервни систем (ЦНС) и периферни нервни систем (ПНС) (слика 2.1). Аферентни (сензорни) сегмент нервног система односи се на део нервног система који сензорне информације шаље са периферије (периферних органа) ка ЦНС, тј. мозгу и кичменој мождини, док еферентни (моторни) означава супротан смер преноса нервних сигнала, од ЦНС до мишића, жлезда и других ефектора.



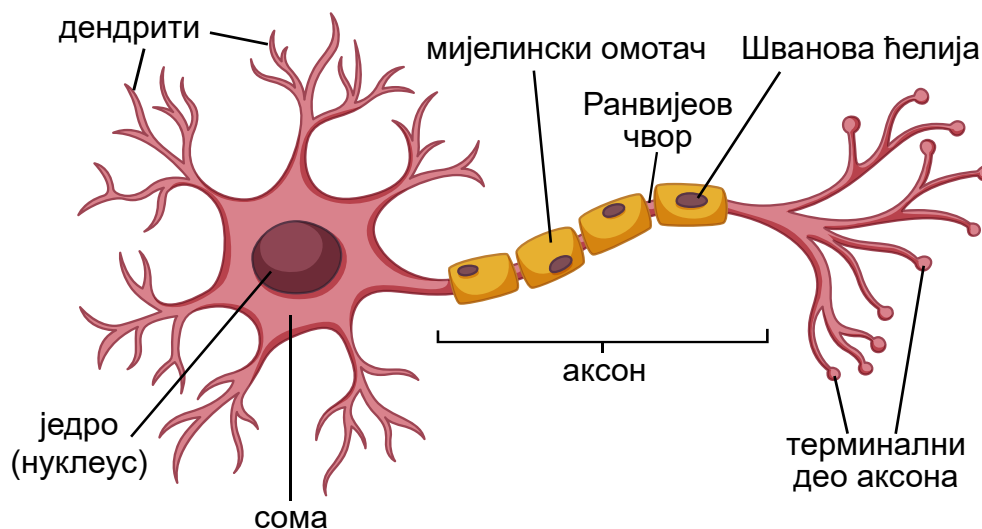
СЛИКА 2.1. Централни и периферни нервни систем.

С обзиром да се ова дисертација првенствено бави проблемом враћања сензорног осећаја услед оштећења или прекида периферних нерава, у наставку текста у фокусу ће бити специфичности и топографија ПНС-а.

Основна градивна и функционална јединица нервног система, којом се преносе драгоцене информације, јесте нервна ћелија, тј. неурон. Поред неурона, нервни систем сачињава још једна врста ћелија – глијалне ћелије. Оне око неурона формирају мијелински омотач, тиме их изолујући, штитећи, исхрањујући и пружајући им структуралну потпору. Управо у карактеристичној комбинацији ове две врсте ћелија лежи кључ за могућност провођења информација унутар нервног система, што ће у наставку бити детаљније објашњено.

2.1 Механизам рада неурона

Неурони су изграђени од тела (собе) и две врсте наставка (неурита): дендрита и аксона (нервног влакна) (слика 2.2). Дендрити су краћи наставци, који примају информацију која је стигла до неурона и преносе га даље ка соми, која је обрађује. Сигнал даље путује кроз аксон, који се на свом крају грана на већи број завршетака. Ти завршци прослеђују надражај на следеће неуроне, са којима су у контакту преко синапси.



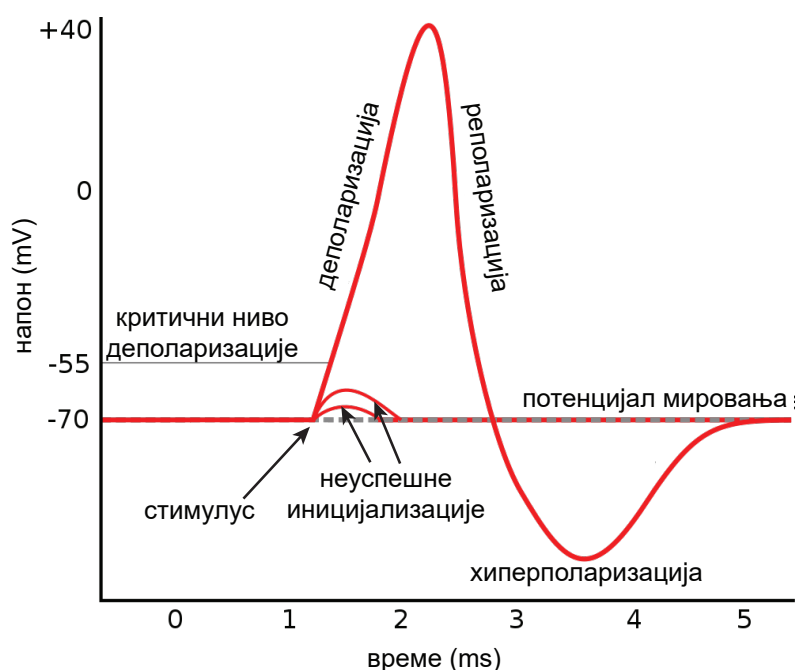
СЛИКА 2.2. Структура невне ћелије. Слика преузета и модификована уз дозволу. 51

Синапса је функционална веза између неурона, која се код периферних нерава остварује помоћу специјалних хемијских супстанци, неуротрансмитера, кроз размак између пресинаптичког неурона (одакле стиже сигнал) и постсинаптичког неурона (који својим дендритима преузима тај сигнал). Поред хемијских, комуникација унутар нервног система одиграва се и путем електричних сигнала. Кроз аксоне се сигнали простиру у виду електричних импулса, тј. акционих потенцијала 52. Управо су ови електрични сигнали кључ који, путем електрода, омогућава комуникацију паметних протеза с нервним системом. Зато ће у наставку бити речено нешто више о начину размене информација кроз нервни систем електричним путем.

Када не проводи сигнал, неурон у електричном смислу карактерише тзв. потенцијал

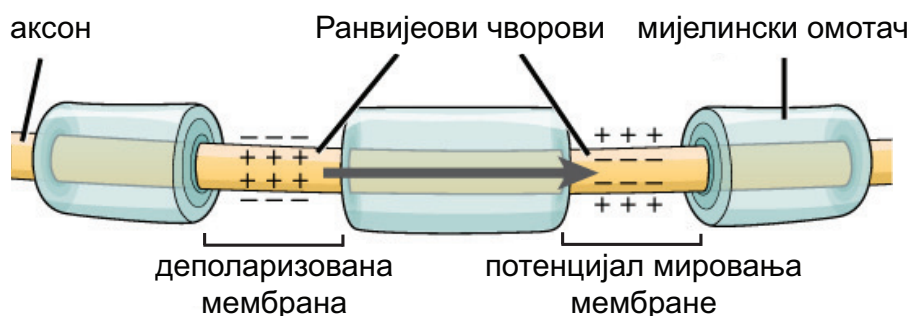
мировања (мембрански потенцијал), где разлика потенцијала између унутрашњости и спољашњости неурона, респективно, уобичајено износи између -60 mV и -75 mV . Ова разлика потенцијала настаје због разлике у концентрацији јона с две стране ћелијске мембране, односно тзв. електрохемијског градијента. Наиме, концентрација свих позитивних јона већа је са спољашње стране, што условљава појаву електричног градијента, док хемијски градијент настаје из чињенице да је са спољашње стране мембране већа концентрација јона Na^+ , а са унутрашње стране концентрација јона K^+ .

Када до дендрита стигне екстерни сигнал, неурон мора да “одлучи” да ли ће га проследити даље, следећем неурону (или ефектору). О тој одлуци одлучује јачина пристижућег сигнала. Наиме, уколико је пристижући импулс довољно снажан, раст напона ће достићи критичан ниво деполаризације и доћи ће до наглог пропуштања јона Na^+ у унутрашњост ћелије. Доћи ће до смањења разлике потенцијала у односу на потенцијал мировања, тј. до деполаризације (слика 2.3), која ће се наставити све док напон не достигне горњи праг (обично између 30 и 40 mV). Тада се уплив јона Na^+ прекида, а отварају се канали који пропуштају јоне K^+ из ћелије у спољашњост. Ово доводи до пада вредности напона, тј. реполаризације. Овај тренд се наставља све до поновног достизања почетне вредности мембранског потенцијала, при чему накратко може доћи и до хиперполаризације. Коначно, следи поновно успостављање потенцијала мировања, након чега је неурон поново спреман за тзв. „окидање”, односно активацију, и провођење новог акционог потенцијала [53].



СЛИКА 2.3. Акциони потенцијал. Стимулус довољног интензитета мења потенцијал ћелијске мембране до критичног нивоа, након чега долази до процеса деполаризације, тј. настанка акционог потенцијала. Након постизања врха акционог потенцијала, због отварања K^+ канала долази до пада потенцијала, тј. до фазе реполаризације. Пре него што се поново успостави период мировања, може наступити период хиперполаризације, када унутрашња страна ћелијске мембране постаје негативнија него при стању мировања. Вредности дате на графику су оквирне и могу варирати међу неуронима. Слика преузета и модификована уз дозволу. [54]

Важно је напоменути да ће сигнал који је стигао до неурона на овај начин бити прослеђен следећем неурону или ефектору само ако ова краткотрајна промена потенцијала, названа “акциони потенцијал”, успе да пређе читаву дужину аксона и досегне његов терминални део. Да би то било остварено, као што је претходно поменуто, битну улогу игра мијелински омотач, који окружује аксон, тиме уједно штитећи и драгоцене информације које њим путују и обезбеђујући им брз проток. Ипак, аксони ПНС-а нису у потпуности и у континуитету прекривени овим мијелизованим слојем, јер иако би непрекидни омотач пружио изолацију, неминовно би дошло до дисипације сигнала до терминалног дела, нарочито ако је аксон дугачак. Зато се изолациони слој формира у виду посебног типа глијалних ћелија, под називом Шванове ћелије, између којих се налазе празнине – Ранвијеова сужења (називају се још и чворови или нодуси) (слика 2.4). На Ранвијеовим сужењима нема изолације, већ су ту лоцирани волтажно-зависни јонски канали који учествују у претходно описаном пропуштању јона Na^+ и K^+ , омогућавајући тако настанак акционих потенцијала и одржавајући и појачавајући сигнал. Због чињенице да позитивно наелектрисање које путује дуж аксона производи акциони потенцијал на нодусима, каже се да сигнал кроз неурон путује скоковито или салтаторно (лат. *saltus* – скок).



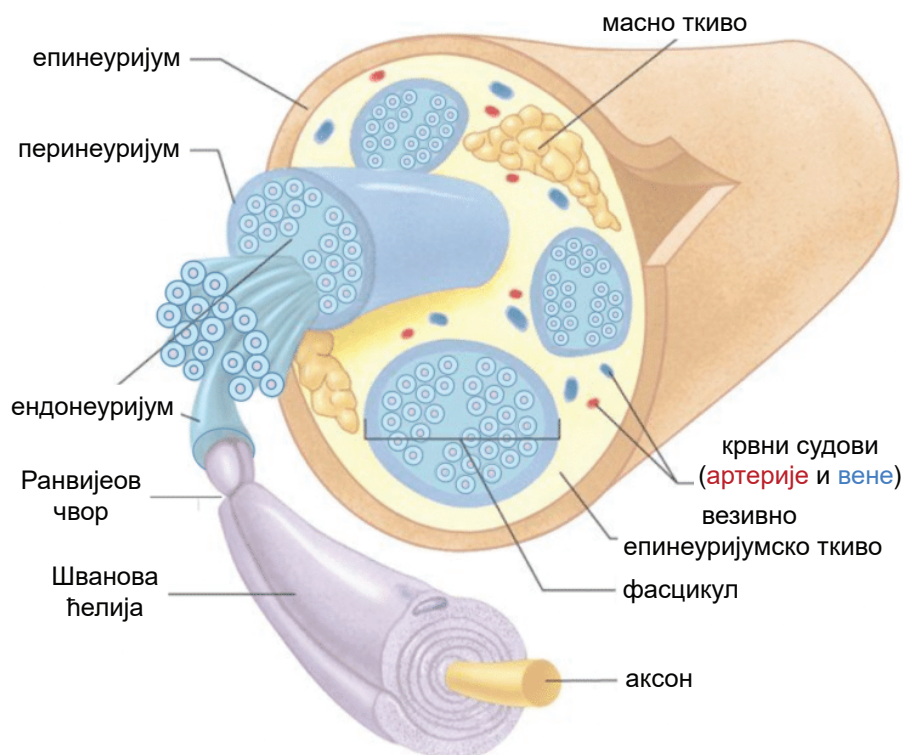
СЛИКА 2.4. Механизам преношења електричног сигнала дуж аксона. Мијелински омотач се понаша као изолатор око аксона, па сигнал путује „скоковито”, од једног до другог Ранвијеовог чвора. Слика преузета и модификована уз дозволу. [55]

Иако термин “нервно влакно” означава аксон и мијелински омотач око њега [56], у пракси се појмови нервног влакна и аксона често поистовећују. У наставку дисертације ће, ради једноставности, ова два појма бити коришћени као синоними.

2.2 Анатомија периферних нерава

Периферне нерве сачињавају нервна влакна неурона и везивно ткиво које их окружује [57, 58]. Нервна влакна се у нерву групишу у снопове, који се називају нервним фасцикулума или фасцикулусима [59, 60, 61]. Сваки фасцикул оивичен је везивним ткивом, перинеуријумом, који штити унутрашње структуре: аксоне и њихове Шванове ћелије, смештене у ендонеуријум, другу врсту везивног ткива, који уједно и попуњава преостали простор унутар перинеуријума. Коначно сви фасцикули нерва налазе се у епинеуријуму, који се може додатно поделити на спољашњи слој, који обухвата читав нерв и даје му облик, и везивно епинеуријумско ткиво, које попуњава простор између индивидуалних фасцикула [58] (слика 2.5).

Према врсти аксона које садрже, нервни фасцикули се могу поделити на 4 врсте [63,



СЛИКА 2.5. Анатомија нерва. Слика преузета и модификована уз дозволу. [62]

[64, 65]: сензорне (аферентне), који садрже сензорна нервна влакна: моторне (еферентне), који садрже моторна нервна влакна; и „мешовите”, који доминантно садрже једну или другу врсту нервних влакана.

Први који је описао унутрашњу структуру периферног нерва био је Прохаска (Prochaska) 1779. године [59]. Дисекцијом људског периферног нерва и анализирајући фасцикуларне структуре, дошао је до закључка да фасцикули не задржавају засебне, једноставне путање, већ да међусобно формирају структуре у форми сплетова. Поновно озбиљније интересовање за анализу интерне структуре нерава јавља се тек првом половином 20. века [66, 67, 68, 69]. Ленгли (Langley) и Хашимото (Hashimoto) 1917. објављују студију [70] у којој такође износи запажања да се људски ишијадични нерв састоји од снопова, тј. фасцикула, који у појединим деловима нерва међусобно комуницирају, тј. преплићу се. Ова и студија коју Макинли (McKinley) спроводи 1921. [71] износи гледиште да су у проксималним регијама нерва фасцикули испреплетани, док дисталније почињу да добијају раздвојене структуре, попут каблова.

Другом половином 20. века, једна од водећих фигура које су се бавиле интерном архитектуром периферних нерава јесте Сандерланд (Sunderland), који је, заједно са сарадницима, изводио детаљна анатомска и хистолошка истраживања нерава [72, 73, 74]. Иако је у својим радовима изнео запажања да нервна влакна често током извесне (краће) дужине нерва не мењају фасцикул (или групу фасцикула) у којој се налазе, тиме одржавајући одређен ниво правилности, дуго је у научним круговима потенциран његов опис унутрашње топографије периферних нерава као структуре екстремне комплексности и без јасне организације или функционалног груписања, нарочито у проксималним секцијама нерва. Ипак, како Брашарт (Brushart) у свом раду из 1991. [75] запажа, могуће је да је Сандерланду и његовим сарадницима суптилније функционално груписање које се дешава у проксималним деловима остало незапажено због начина дисекције нерава који је примењиван. Наиме, касније студије које су за праћење кретања аксона кроз нерв

користиле савременије технике, ипак су показале да се, упркос константном преплитању како фасцикуларних, тако и аксоналних снопова одређен број нервних влакана налази „у истим квадрантима и током већих дистанци” дуж нерва, пре гранања [58, 76], као и да постоји значајнији ниво њиховог удруживања и у проксималном делу нерва [77, 78]. Иако гранање и преплитање аксона кроз фасцикуле постоји, неке раније студије ипак истичу значај унутрашњих конекција унутар снопова, тј. фасцикула [58, 79].

Шејди (Schady) је 1983. године са сарадницима објавио два рада који су у значајној мери допринели новим сазнањима на овом пољу [77, 77]. Коришћењем интранеуралне микростимулације са микронеурографијом људског медијалног нерва, он је показао да функционално груписање аксона постоји у терминалним гранама периферног нерва, али и да се оно у дискретнијој форми јавља већ у ЦНС, тачније у брахијалном и лумбосакралном плексусу. Функционално груписање аксона периферних нерава доказано је потом и кроз бројне друге студије [80, 81, 82, 83].

Данас је прихваћено гледиште да се разлог за константно укрштање и преплитање нервних влакана, нарочито изражено у проксималном делу нерва, може пронаћи у природном сигурносном механизму [63]. Наиме, у случају парцијалне, тј. делимичне повреде у „горњем” сегменту екстремитета, разуђеност нервних влакана која су задужена за исту област на кожи (у случају сензорних влакана) или исти мишић (у случају моторних влакана) знатно умањује вероватноћу да дође до потпуног онеспособљавања нервног пута задуженог за једну функцију, рецимо управљање стопалом, осећај за топлоту из палца руке и слично.

У циљу што бољег разумевања и вернијег симулирања манипулације нервног система, поред сазнања о унутрашњој топографској анатомији нерава стечених током рада на овој дисертацији, било је потребно утврдити и што више прецизних података о расподели нервних влакана у периферном нерву. У том контексту, рад који су Геслбауер (Gesslbauer) и сарадници објавили 2017. године [84] пружа драгоцене информације о броју сензорних и моторних влакана у људском нерву. Анализом нерава руке на основу узорака са 9 појединаца, они су установили да је у свим проучаваним нервима однос сензорних и моторних нервних влакана износио приближно 9:1, респективно (прецизније, проценат сензорних влакана је износио између 75% и 95%, зависно од нерва и нивоа руке на ком је нерв анализиран).

Када се ради о фасцикулима, Шејди [63] наводи да приближно 50% фасцикула у проксималном делу руке садржи искључиво моторне или искључиво сензорне аксоне. У истом раду износи и запажање да је чак 20-40% доминантно сензорно, док се на нивоу ручног зглоба, тај проценат повећава на 50%. С друге стране, моторни фасцикули имају много мању заступљеност (приближно 10%). Ова статистика се подудара са другим, претходно наведеним, студијама, где се истиче доминантност сензорних влакана, нарочито у дисталним секцијама екстремитета. Наведена сазнања коришћена су током рада на дисертацији, приликом израде *in-silico* модела нерва.

Такође, радови који су се фокусирали на мапирање фасцикула реалних периферних људских нерава [85, 86] су током рада послужили за просторно планирање постављања електрода у нерв, о чему ће више речи бити у поглављу [3].

3 ЕЛЕКТРО-НЕУРАЛНИ МОДЕЛ (ЕНМ) И ПРОПРИОСТИМ

Базирано на адаптацији текста публикације:

Cimolato, A.*, Ciotti, F.*, **Kljajić, J.***, Valle, G. and Raspopovic, S., 2023. *Symbiotic electroneural and musculoskeletal framework to encode proprioception via neurostimulation: ProprioStim. Iscience, 26(3), p.106248.*
doi: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106248>

* Ови аутори су допринели једнако.

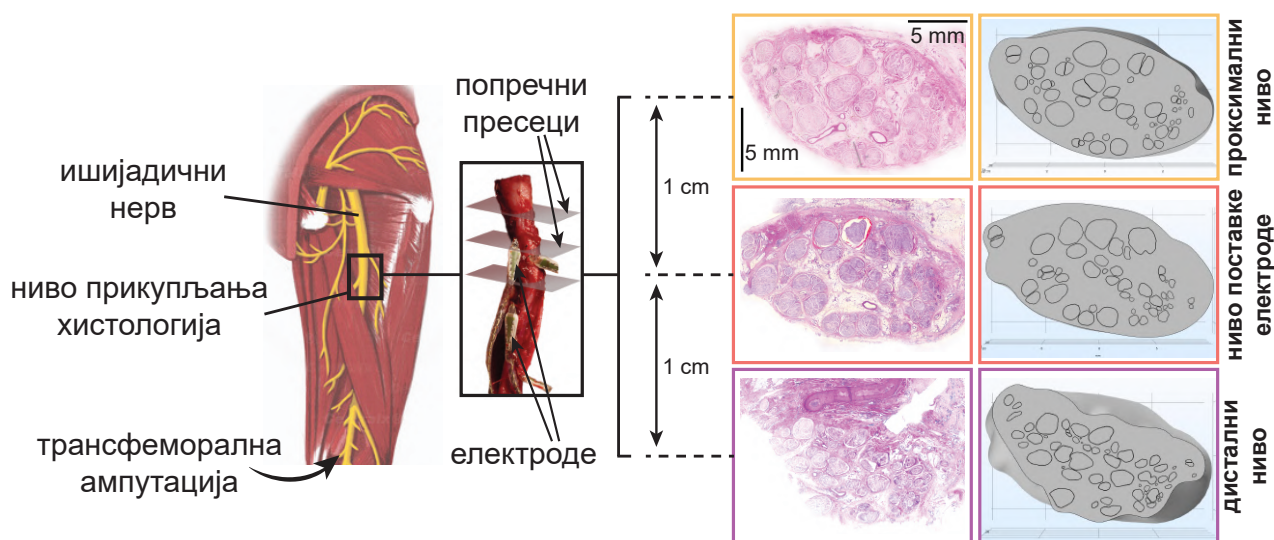
3.1 Увод

Иако се савремени модели намењени за планирање стимулације периферног нерва [48, 49] труде да у што већој мери испрате све карактеристике реалног нерва приликом *in-silico* реконструкције, они се ипак не баве у потпуности природном комплексношћу геометријских структура нерва каква се налази у природи. Наиме, досадашњи приступ при моделирању нерва подразумевао је екструзију (лат. *extrudere* - гурати напред, извлачити) контура фасцикула дуж лонгитудиналне осе на основу једног дводимензионалног попречног пресека нерва. Овима је занемарена лонгитудинална компонента геометрије нерва, коју могу карактерисати изражене промене, преплитање и гранање унутрашњих структура, о чему је више речи било у поглављу [2.2]. Унапређење усмерено на верност изгледа и карактеристика *in-silico* модела реалним нервима постигнуто је првенствено тродимензионалном реконструкцијом структуре нерва, засноване на реалним, експерименталним подацима. Како би се установило да ли се и колико, у смислу прецизности планирања стимулације, исплати бавити се лонгитудиналном компонентом геометрије нерва, испраћен је и валидиран читав ток процеса симулације, који ће бити описан у наставку текста. Такође, у овом поглављу биће представљен и *ПропріоСтім*, стратегија планирања неуростимулације у циљу побуђивања реалистичног осећаја проприоцепције, који се у великој мери ослања на нови начин реконструкције геометрије нерва.

3.2 Метода

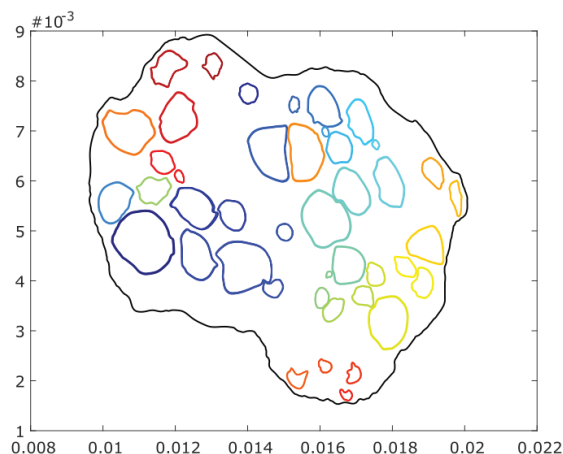
3.2.1 Израда геометрије модела нерва

При изради 3Д модела нерва за симулирање интранеуралне стимулације, пошло се од доступних експерименталних података – хистолошких слика попречних пресека тибијалне гране ишијадичних нерава два пацијента с трансфеморалом ампултацијом, прикупљеним током претходно спроведене студије [47]. Овим испитаницима је у резидуални део тибијалног нерва постављено по четири трансферзалне интрафасцикуларне вишеканалне електроде (*Transverse Intrafascicular Multichannel Electrode – TIME*), с циљем успостављања изгубљених осећаја из недостајућег дела ноге (фантомске ноге). За потребе израде реалистичног модела нерва, коришћене су по три хистолошке слике (слика 3.1) попречног пресека резидуалног дела ишијадичног нерва сваког од испитаника. Хистолошке слике направљене су након хируршке интервенције, тј. након одстрањивања имплантата. Међусобна растојања између ова три попречна слоја износила су по 1 cm.



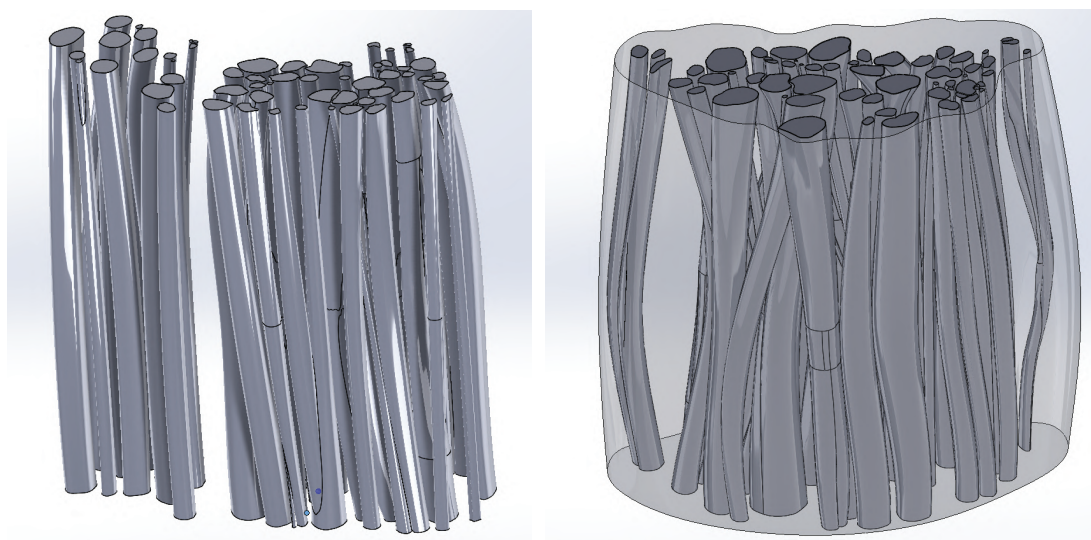
СЛИКА 3.1. Лево: Шематски приказ нивоа ишијадичног нерва на ком су узоркована ткива. Десно: Приказ три хистолошка снимка једног од субјеката са трансфеморалном ампултацијом и попречни пресеци модела заснованог на њима. Слика преузета из рада [87] и модификована уз дозволу.

Сегментација хистолошких слика извршена је идентификацијом видљивих 2Д контура нервних структура у попречним пресецима нерва. Фокус је био на контурама три врсте везивног ткива (ендонеуријум, перинеуријум и епинеуријум). Током њиховог обележавања, праћена су сазнања до којих су дошли аутори рада [88] – да перинеуријум људских нерава заузима $3\% \pm 1\%$ спољног дела попречног пресека нервне фасцикула, односно да ендонеуријум чини преосталих унутрашњих $97\% \pm 1\%$. Обележавање контура вршено је уз помоћ програма *ImageJ*, односно његовог помоћног програма *NeuronJ*. На слици 3.2 приказан је изглед спољашње границе епинеуријума и перинеуријума појединачних фасцикула једног попречног пресека.



СЛИКА 3.2. Пример контура епинеуријума и фасцикуларних перинеуријума попречног пресека нерва једног од субјеката.

Добијене контуре послужиле су као основ за израду два тродимензионална компјутерска (*Computer-Aided Design - CAD*) модела, дизајнираних помоћу програма Солидворкс (*Solidworks*) (слика 3.3). За верну 3Д нервну реконструкцију, изузетно је битно било исправно установити распоред унутрашњих нервних структура, односно позицију сваке фасцикуле, као и то како се свака од њих простире кроз нерв. Другим речима, у првом кораку је, за сваки од два нерва, било потребно уочити распоред фасцикуларних контура, њихове просторне оријентације и засебне области, тј. површине које оне заузимају. Уједно, као референце су коришћени и видљиви крвни судови, облик фасцикула и епинеуријума, као и групе (снопови) фасцикула. Промене у броју појединачних контура у суседним слојевима указују на гранање фасцикула између тих попречних пресека нерва. По идентификовању путања сваког фасцикула, 3Д структура сваког од два нерва генерисана је “повезивањем” 2Д реконструкција попречних пресека. У овим реконструкцијама, сваки фасцикул, гранајући или негранајући, сачињен је од два дела: ендонеуријума (унутра), и перинеуријума (споља). Око њих, реконструисан је и епинеуријум, слој који окружује фасцикуле.



СЛИКА 3.3. CAD модели нерава два субјекта с ампутацијом, израђени у *Solidworks* програму. Показно, приказани су: само фасцикули једног субјекта (лево) и фасцикули и епинеуријум другог субјекта (десно).

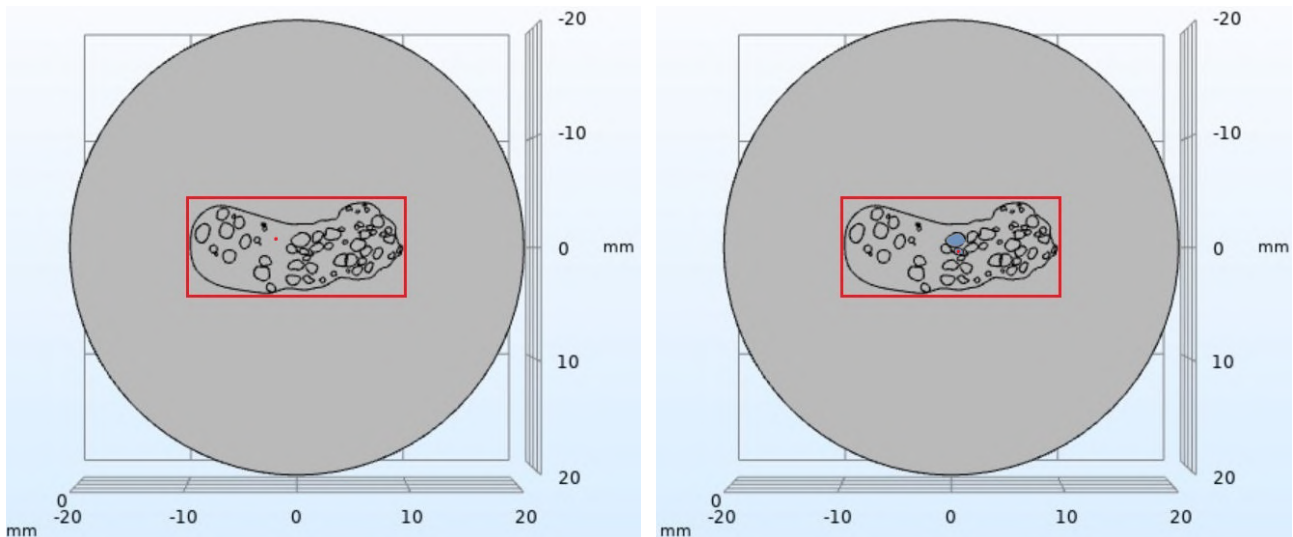
3.2.2 Метод коначних елемената

Након израде 3Д геометрија модела нерва, следећи корак било је коришћење методе коначних елемената (МКЕ; енгл. *Finite Element Method - FEM*). У питању је нумеричка метода која у конкретном случају омогућава израчунавање електричног потенцијала који се јавља као резултат стимулације [89, 90, 91, 92, 93]. Реконструисана геометрија нерва била је увезена у програм Комзол (*Comsol Multiphysics*), како би била удружена са одговарајућим електродама. Нервно ткиво карактерише неизотропна проводљивост, од чега, ефективно, зависи и појава и даљи пренос импулса, тј. информације, која путује кроз нервна влакна. Одговарајуће карактеристике материјала приписане су сваком моделираном ткиву нерва: специфична електрична проводљивост (σ) епинеуријума постављена је на вредност 0,0826 S/m [93, 92], перинеуријума на вредност 0,00088 S/m [48], док је ендонеуријум, као анизотропна средина, карактерисан трансферзалном и лонгитудиналном специфичном проводљивошћу вредности 0,0826 S/m и 0,571 S/m, респективно [92, 94]. По угледу на приступ коришћен у претходним студијама [48, 49], око модела нерва постављен је изотропни слани раствор цилиндричног облика који представља околно ткиво, а чија је специфична електрична проводљивост 2 S/m. За све материјале, релативна пермитивност је 1, осим за слану средину, чија вредност је 2 [94, 92].

3.2.3 Гранични услови

Да би неурални интерфејс за електричну стимулацију био адекватно моделован, било је потребно имплементирати уземљење. У идеалном случају, оно би се налазило у бесконачности. Ипак, за потребе рачунарског моделовања, бесконачан простор потребно је апроксимирати коначним. То значи да се потенцијал на спољашњој површини цилиндра који окружује нерв поставља на 0 V [91, 95, 48]. Приликом избора полупречника цилиндра, било је потребно пронаћи оптималну удаљеност уземљења од центра модела. Ово је подразумевало компромис, где је, с једне стране, пожељно било минимизовати грешку прорачунатих потенцијала постављањем што веће вредности пречника цилиндра, али с друге стране и водити рачуна о компјутерским ресурсима и ограничити димензије модела.

У циљу одређивања оптималне димензије цилиндра, у Comsol-у је у средину модела нерва постављен извор наелектрисања у виду тачкасте електроде (слика 3.4). Испробане су поставке електроде смештене у фасцикул (интрафасцикуларно) и у епинеуријум (екстрафасцикуларно), како би се покриле обе могућности. Затим су пробае вршене изменама полупречника цилиндра до 60 mm с кораком од по 10 mm. Након тога су поређени резултати, тј. потенцијали добијени за сваки од ових случајева. Поређење је вршено помоћу следећих индекса, претходно коришћених у радовима [93, 48]: коефицијента корелације (*correlation coefficient - CC*), фактора увећања (*magnification factor - MAG*) и корена средње квадратне грешке (*root mean square error - RMSE*). Уједно, поређено је и време потребно за израчунавање за сваки од варијанти модела. Установљено је да је оптималан полупречник цилиндра који окружује структуру нерва 20 mm.



СЛИКА 3.4. Пример попречног пресека модела нерва (уоквиреног црвеном бојом) и цилиндра који симулира средину која тај нерв окружује. Тачкаста електрода унутар нерва представљена је црвеном бојом. Лево: екстрафасцикуларна поставка тачкасте електроде. Десно: интрафасцикуларна поставка електроде; фасцикул у коме се електрода налази означен је плавом бојом.

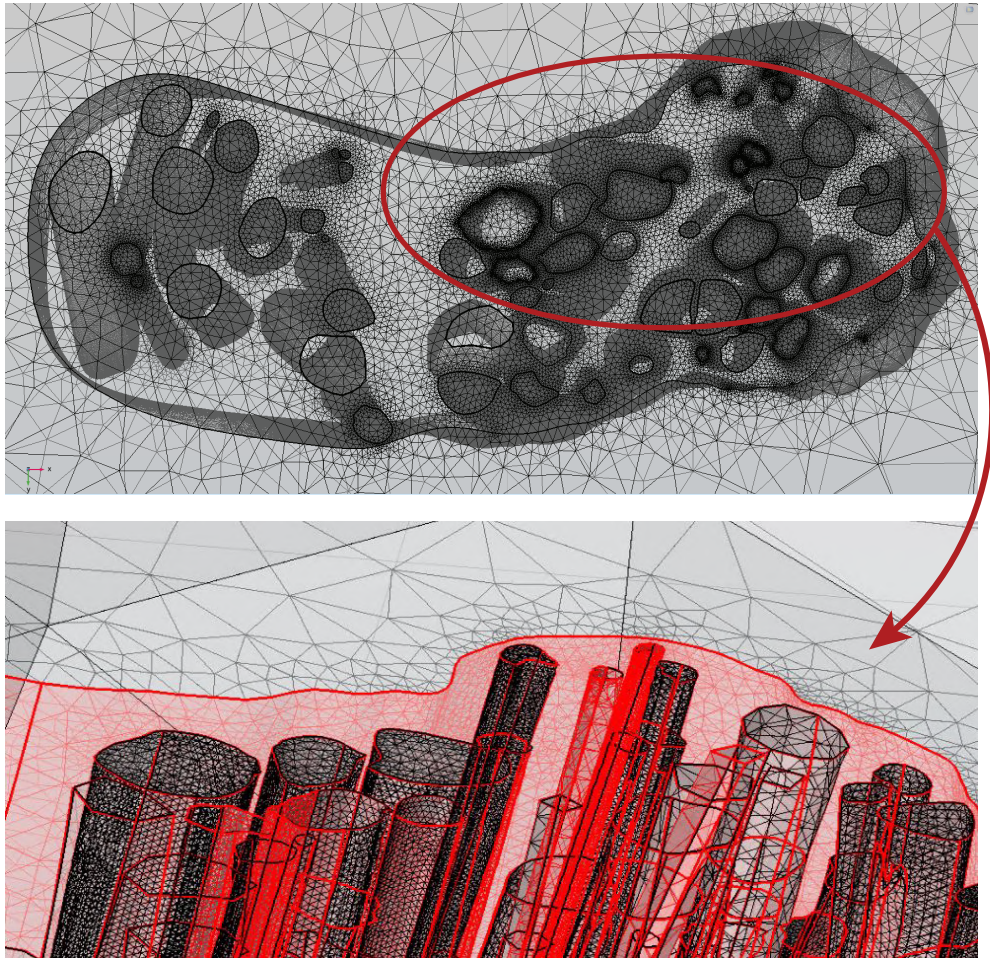
3.2.4 Креирање мреже модела

Због комплексности модела, врло је битно било оптимизовати начин изгледа мреже (*mesh*) коначних елемената. За комплетну геометрију коришћена је Слободна Тетраедарска мрежа (*Free Tetrahedral mesh*), док је квалитет појединачних елемената мреже хеуристички прилагођен и оптимизован (слика 3.5).

Циљ је био помирити потребу за постизањем што бољег квалитета мреже и минимизовање броја елемената у њој. Компромис је било потребно пронаћи ручним изменама параметара и поређењем добијених резултата. Поређење је вршено на сличан начин као при одређивању граничних услова – за случајеве где је тачкаста електрода постављена интрафасцикуларно и за случајеве где је постављена екстрафасцикуларно. Величина елемената мреже постављана је ручно за сваки део модела, почев од мањих ка већим: електрода, перинеуријум, ендонеуријум за сваки нервни фасцикул одвојено, епинеуријум, и на крају за слани раствор (цилиндар који окружује нерв). За сваки од два модела нерва (за два субјекта), на описани начин задата је мрежа и за сваку од њих је формирано и поређено пет варијанти модела (за екстрафасцикуларно и интрафасцикуларно постављену электроду). Поређења међу варијантама модела вршена су према неколико критеријума: „тежини” модела, тј. укупном броју елемената мреже, као и фактору корелације, фактору увећања и корену средње квадратне грешке [93, 48].

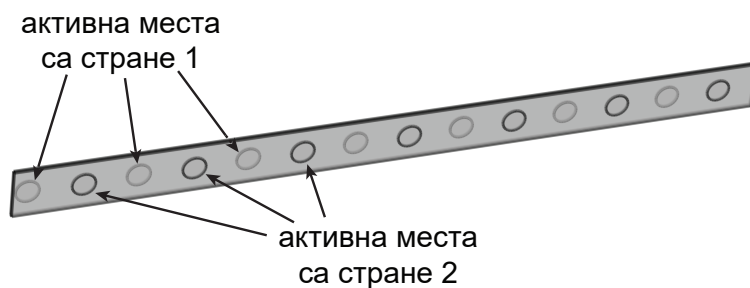
3.2.5 Моделовање електрода и њихово смештање у модел нерва

С циљем да симулација буде што вернија експерименту описаном у раду [47], у модел нерва су постављене четири трансверзалне интрафасцикуларне вишеканалне електроде (*transverse intrafascicular multichannel electrode - TIME*) [42]. Израда ових *in-silico* модела електрода детаљно је вођена спецификацијама произвођача. Укупно 14 платинијумских (*Pt*) активних места (АМ) на електроди распоређено је тако да је по 7 смештено са сваке



СЛИКА 3.5. Мрежа модела за једног од два субјекта (горе) и увеличан сегмент модела у промењеној перспективи (доле). Јасно су видљиве разлике у резолуцији појединачних фасцикула, што је било условљено комплексношћу геометрије.

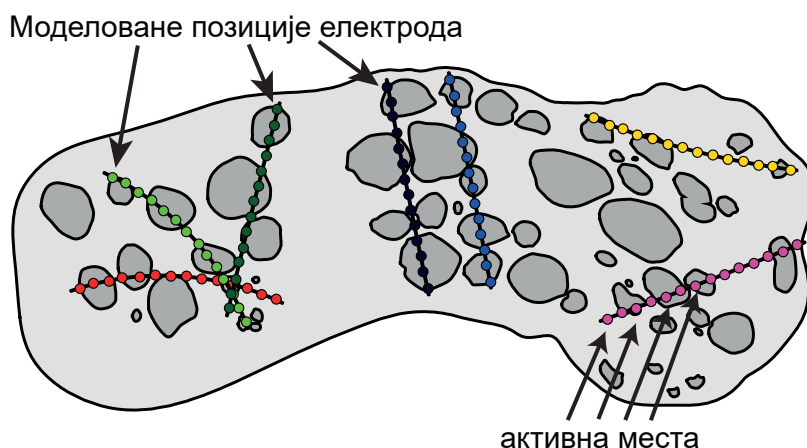
стране. Активна места на једној страни „померена” су за по пола растојања у односу на активна места на другој страни електроде (слика [3.6](#)).



СЛИКА 3.6. Упрощен модел *TIME* електроде која је у контакту са нервом и његовим интерним структурама.

Како би се пре формирања финалног модела са 4 електроде сагледало понашање електрода на свакој од тих позиција и њихов утицај на околна ткива, направљено је по 8 пробних модела у којима би се налазила само по једна електрода на претходно изабраним дефинисаним позицијама (слика [3.7](#)). Наиме, приликом постављања електрода у

модел нерва, у обзир су узете смернице дате од стране хирурга, а које су наведене у раду [47]. Прво би хирург направио мали рез у епинеуријуму нерва, што би му омогућило да види део фасцикула и тиме испланира начин постављања сваке од електрода. Потом би иглом водио электроду до места на ком би свих 14 активних места електроде били у контакту са фасцикулима и оба краја електроде била видљива и доступна. По постављању, електрода би била фиксирана и причвршћена за епинеуријум. Једна од главних смерница при поставци електрода била је да оне прођу кроз што више фасцикула, тачније, да „покрију” што већи број нервних влакана. На овај начин се омогућава већи избор аксона за регрутовање, тј. побуђивање, чиме се повећава и селективност. Лонгитудинално, све електроде су при моделовању постављене у средини, или врло близу средине модела нерва, што је одговарало нивоу поставке електроде при експерименту.



СЛИКА 3.7. Графички, показни приказ неколико испробаних позиција *TIME* електрода. Неке од електрода (црвене, светло зелене и жуте боје) представљају случајеве у којима би дошло до благог закривљења електроде, услед њеног проласка кроз нервна ткива. Слика преузета из рада [87] и модификована уз дозволу.

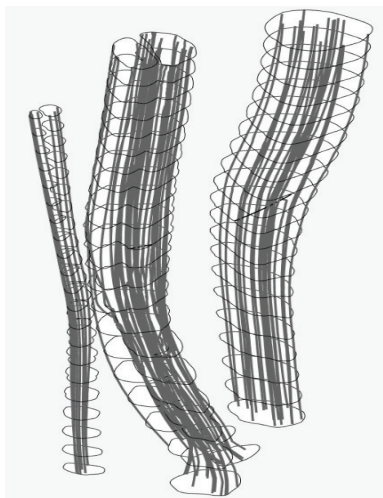
Практично, модел електроде био је израђен у Solidworks -у, а потом би био увежен у Comsol и уједињен с моделом нерва. Површине сваког од 14 активних места сваке електроде дефинисане су као извор граничних струја (*boundary current sources*). Имајући у виду да би се права *TIME* електрода у одређеним случајевима савила услед отпора на који би наишла током проласка кроз разна ткива (нервне фасцикуле итд.), током израде модела се водило рачуна и о томе. На слици 3.7 може се видети да неке од електрода (нпр. електроде означене у црвеној, светло зеленој и жутој боји) карактерише блага закривљеност.

3.2.6 Распоред и моделовање нервних влакана

Следећи корак тока симулације био је моделирање и смештање нервних влакана у фасцикуле, тј. њихове ендонеуријуме. При изради модела нервних влакана периферних нерава коришћен је тзв. МРГ (*MRG*) модел, чији назив је акроним добијен од почетних слова имена научника који су га развили – Мекинтајер, Ричардсон и Грил (McIntyre, Richardson, Grill) [96, 95]. У питању је често коришћен [93, 50, 48, 49] модел, развијен у

програму Неурон (*Neuron*) [97, 98] који реконструира геометрију и симулира електрична својства мијелизованог моторног нервног влакна сисара, анализирајући тиме његову екситабилност. Како би описао јонске струје кроз канале мембране нервних влакана, овај модел користи нелинеарну модификовану верзију Хоџкин-Хакслијеву (Hodgkin-Huxley) једначину [99]. Уједно, Мекинџајер, Ричардсон и Грил су, развијањем овог модела, били међу првима који су геометријски приказ интер-нодалних одељака аксона засновали на експериментално добијеним морфологијама. Модел узима у обзир бројне факторе, попут геометрије нервног влакна, карактеристике ћелија које га чине, провођење електричних импулса кроз аксоне, као и електрично поље које се ствара око електрода које се користе за стимулацију. Сваки аксон је моделован као цилиндар од највише 21 Ранвијеових чворова (nodes of Ranvier) и 20 интернодуса, тј. интер-нодалних сегмената између њих [95].

За смештање нервних влакана у фасцикуле, тј. њихове ендонеуријуме прво је било потребно пренети комплетно формиран облик модела нерва из Комзола у Матлаб. Да би се то омогућило уз оптимизацију рачунарских ресурса, поново је било потребно дискретизовати 3Д структуру модела. То је у овом кораку учињено на следећи начин: у Матлаб би били увежени попречни пресеци модела, са међусобним растојањима од по 100 μm . О начину на који је ово урађено више речи биће у поглављу 4. Тиме су обриси епинеуријума, као и ендонеуријума и перинеуријума нервних фасцикула били видљиви на сваком попречном пресеку, што је омогућило дефинисање позиције и начина распоређивања нервних влакана.



СЛИКА 3.8. Упростијен пример расподеле мањег броја нервних влакана смештених у фасцикуле.

При одређивању позиција моделованих нервних влакана, за свако од њих је прво одређивано место у фасцикулу коме припада, на нивоу попречног пресека нерва где је површина ендонеуријума тог фасцикула најмања. У случају да фасцикул није једноставан, већ се грана, за иницијалну процену су за сваки попречни пресек сабирале површине ендонеуријума свих њему припадајућих грана. Знајући унапред њихове дијаметре и очекивану густину расподеле на основу литературе [100, 101], нервна влакна би прво била смештана у овако одређен слој. Потом би, уз помоћ Делунијеве триангулације (Delaunay triangulation), њихова релативна удаљеност била пренета на сваки следећи слој, тј. попречни пресек. Уједно, вођено је рачуна и о локалној оптимизацији униформности расподеле у свакој од области, тј. фасцикула. Посебно је било важно обратити пажњу на проблем гранања и укрштања фасцикула до којих долази с лон-

гитудиналном пропагацијом нерва. Због ограничених рачунарских ресурса, укупан број аксона коришћен при симулацији редукован је 5 пута, као што је рађено у ранијим радовима [93, 48]. Пример овако смештених аксона у неколико (гранажућих и негранажућих) фасцикула приказан је на слици [3.8].

Као резултат претходно описаних корака формирања и постављања нервних влакана, сви централни чворови лонгитудинално били би постављени на истом ортогоналном нивоу, на средини модела нерва. Ипак, таква правилност у природи није случај, те је стога било потребно стохастички померити неке од аксона за $-L/2$ до $+L/2$ по лонгитудиналном правцу, где је L (претходно уведена) дужина интернодуса.

3.2.7 Хибридни модел: МКЕ и Неурон

Вредности електричних потенцијала израчунате у Комзолу и експортиране у Матлаб интерполиране су на претходно предвиђене позиције центара одељака (централни чвор и 20 околних чворова, као и припадајући интернодуси) аксона [48, 49]. Оне су прво скалиране тако да одговарају улазном наелектрисању од 1 nC произведеном у оквиру квадратног пулса ширине 50 μ s, што одговара експерименту. Добијене вредности служиле су као екстрацелуларни потенцијали за прорачунавање у софтверу Неурон (Neuron) [102], који на основу добијених података израчунава одговор сваког аксона појединачно на стимулацију из околног електричног поља. Како би се уштедели рачунарски ресурси, у обзир су узимани само фасцикули чије је бар једно нервно влакно довољно близу активном месту електроде да би могло бити активирано, док они даљи, на које та стимулација не би утицала, нису разматрани. Ради се о радијусу од 2000 μ m од активног места електроде, што је вредност заснована на претходним радовима [48].

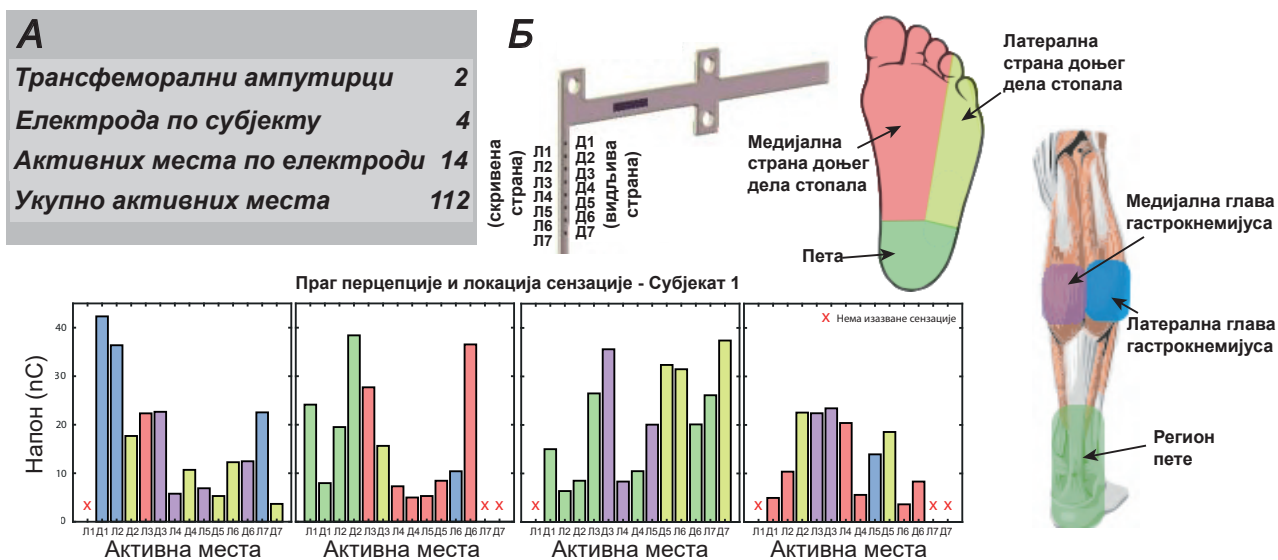
На основу вредности добијених из Неурона на описан начин, бисекцијом је налажено најмање потребно доведено наелектрисање које би побудило, тј. регрутовало аксон. Појам „регрутовања” нервног влакна подразумева његову потпуну активацију, тј. да су му и централни и крајњи чвор на проксималном крају деполаризовани, тј. достижу нулти потенцијал, и да је сигнал у потпуности прошао кроз тај аксон.

Овде описани приступ подразумева два кључна дела. Први део у обзир узима све доступне информације релевантне за просторно ширење и 3Д дистрибуцију електричних потенцијала у нерву, а који су резултат струје убризгане путем електроде. Други део покрива искључиво одговор појединачних аксона на доведену побуду, тачније, на промену потенцијала са спољашње стране мембране. Први део обухвата формирање CAD модела и прорачуне у Матлабу и Комзолу, док се други првенствено ослања на Неурон софтвер. Сходно својој природи, ова два дела се, респективно, могу назвати „електро” и „неуралним” делом. Заједно, они чине хибридни електро-неурални модел. Концепт хибридног моделирања прво се појављује у две студије Коберна (Coburn) и сарадника [89, 90], да би временом налазио примену и у бројним другим радовима [103, 104, 92, 93, 48].

3.2.8 Валидација Електро-неуралног модела

Имајући у виду чињеницу да је за изазивање било какве сензације потребна регрутација одређеног броја нервних влакана, валидација се у основи заснивала на процени колико се влакана регрутује количином доведеног напона примењеном у раније спроведеној студији [47]. У циљу валидације осмишљеног модела, резултати добијени

симулацијом поређени су са доступним експерименталним резултатима [47]. Постојећи експериментални подаци подразумевали су прагове перцепције, тј. појаве сензација приликом стимулације, као и локације где су се оне јављале за свако активно место све 4 електроде (слика 3.9). Праг регрутације био је дефинисан као количина доведеног напона потребна за регрутацију 10% нервних влакана у фасцикулу. Гранична вредност од 10% изабрана је на основу претходних истраживања о инвазивној електричној стимулацији моторних фасцикула код животиња и људи [105, 106, 107].

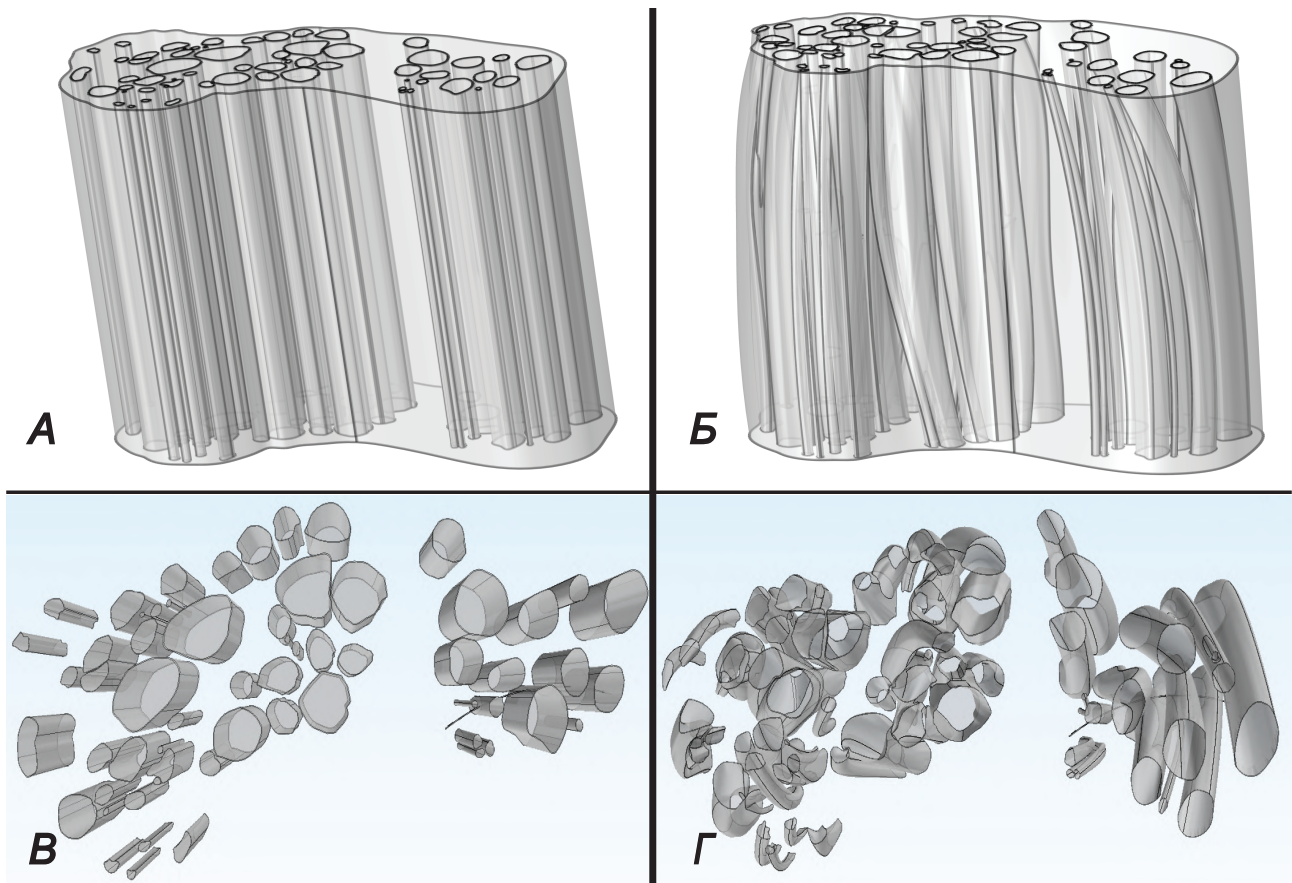


СЛИКА 3.9. (А) Табела са статистичким подацима, заснованим на студији [47]. По четири *TIME* електроде позициониране су у ишијадични нерв сваког од два субјекта. Свака од електрода садржи по 14 активних места. (Б) Приказани су изглед електроде, као и прагови перцепције и локације на којима су субјекти осетили изазване сензације месец дана након имплантације. Слика преузета из рада [87] и модификована уз дозволу.

Отежавајућа околност при валидацији, тј. поређењу експерименталних и моделираних података, била је чињеница да су тачне позиције 4 електроде током експеримента биле непознаница приликом формирања модела. Из тог разлога, како би се исходи ових симулација упоредили с реалним подацима, формирано је неколико реалистичних случајева поставки индивидуалних електрода, на начин описан у секцији 3.2.5 овог поглавља (слика 3.7).

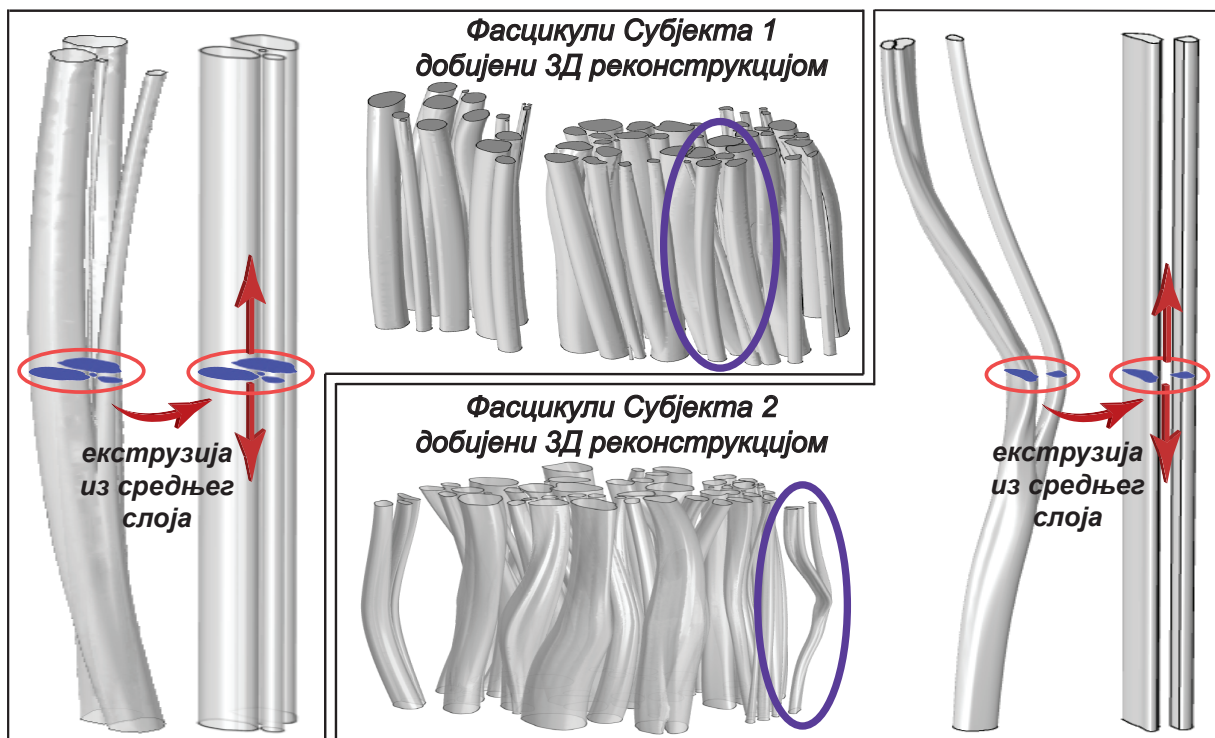
3.2.9 Поређење 3Д и екструзионог модела

Док модели у досадашњим студијама за израду геометрије модела нерва користе једноставнију екструзију из 2Д равни [49, 48, 93, 108], модел представљен у овој дисертацији уводи реалистичну комплексност и по лонгитудиналној компоненти, заснивајући геометрију на експериментално добијеним хистологијама. У циљу поређења постојеће и нове методе израде геометрије нерва, за оба субјекта с ампутацијом који су учествовали у претходној студији [47] израђени су 3Д модел нерва и одговарајући модел добијен класичном екструзијом (слика 3.10). Док 3Д модел нерва на реалистичан начин опонаша комплексност и по лонгитудиналној компоненти, заснивајући геометрију на три хистологије добијене кроз експеримент, екструдирани модел конструисан је линеарном екструзијом само средишњег хистолошког пресека (слика 3.11).

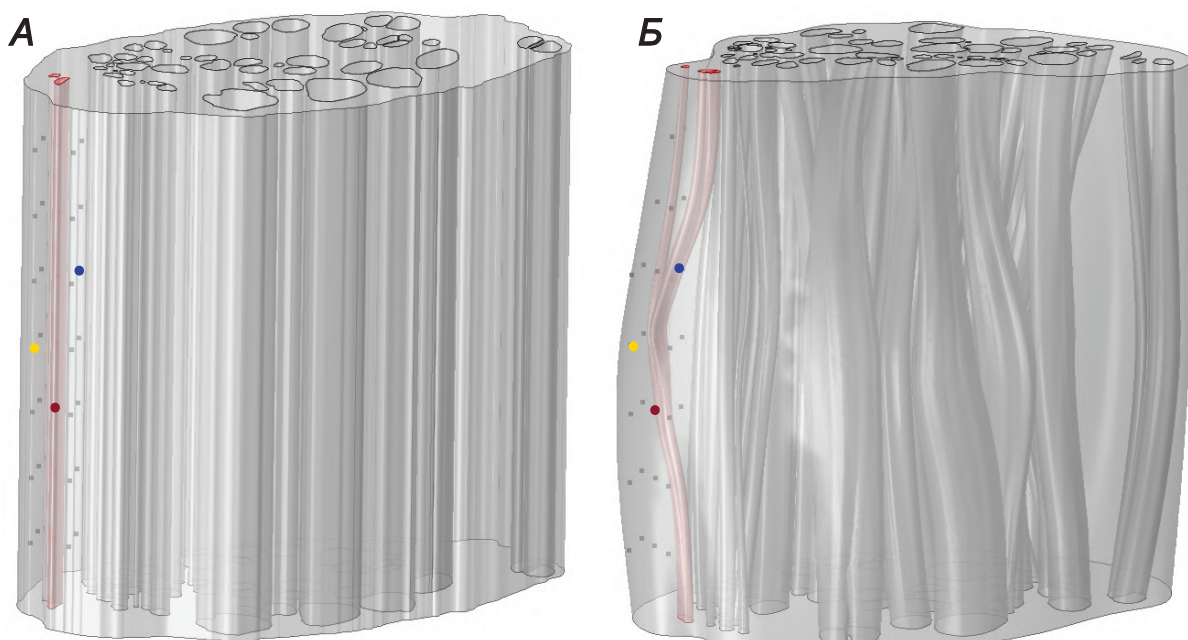


СЛИКА 3.10. Модел израђен класичном методом екструзије и њему одговарајући модел за истог субјекта добијен методом описаном у овој тези. Оба модела приказана су на два начина и из две перспективе: фасцикули и епинеуријум нерва добијени екструзијом (А) и новом 3Д методом (Б), и фасцикули са поставком електроде у доњем десном углу, за 2Д (В) и 3Д модел (Г).

За статистичко поређење су, за сваки од два нерва, прво изабрана по три нервна фасцикула која имају изражена савијања и/или гранања, јер су управо то случајеви за које се очекује највећа дивергенција од мање комплексног, екструдованог модела. Потом су електроде у форми тачке (point current source) у Комзолу распоређене на 7 различитих трансверзалних нивоа, по 5 тачака на сваком нивоу. Тачке су постављене као на слици [3.12](#), четири еквидистантне тачке, које формирају квадрат, и једна у средини, која се налази у пресеку дијагонала тог замишљеног квадрата. Исте формације тачака реплициране су и у екструдованим моделима, на локацијама одговарајућих фасцикула. На тај начин је било могуће поређење релативног регрутовања анализираних фасцикула кроз два типа моделирања, за сваку од активационих тачака постављених на изабраним позицијама. Извршена су поређења релативних регрутација одабраних фасцикула за ове две врсте модела. Разлике између кривих које описују регрутацију за сваки од шест изабраних фасцикула, при сваком извору струје, мерене су помоћу средње апсолутне девијације.



СЛИКА 3.11. Упоредни приказ фасцикула за 3Д модел и екструдирани 2Д модел нерава за оба субјекта. 3Д модел је базиран на сегментацији нерва на три нивоа, док је 2Д модел конструисан једноставном екструзијом из средњег попречног пресека. Дати су и прикази два репрезентативна случаја, који показују разлику у комплексности између две врсте модела. Слика преузета из рада [87] и модификована уз дозволу.

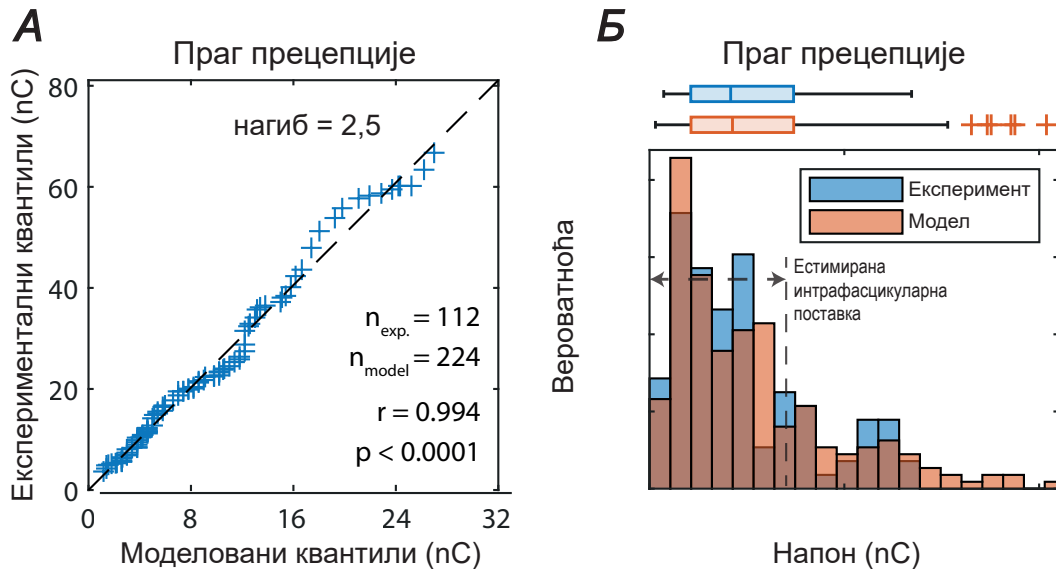


СЛИКА 3.12. Метод коришћен за поређење постојећег и новог приступа моделирања. Фокус је на једном фасцикулу (осенчен црвеном бојом) моделираног помоћу екструзије (А) и 3Д методом (Б). Тачкасте електроде постављане су на 7 попречних нивоа, где се на сваком нивоу налази идентична конфигурација електрода: једна у центру и четири еквидистантне око ње. Три електроде акцентоване у плавој, жутој и црвеној боји служе као референце.

3.3 Резултати

3.3.1 Валидација Електро-неуралног модела

Вредности прагова перцепције и прагови регрутације процењени су током симулација помоћу ЕНМ-а за свако активно место. Приликом поређења наелектрисања која су у експерименталним условима била довољна да доведу до појаве сензација са наелектрисањима која је било потребно довести како би се при симулацији активирало 10% од вланака фасцикула [105, 106, 107], а на које је претходно примењен одговарајућ корективни фактор, добијена је висока корелација ($r = 0.994$) (слика 3.13А). Такође, модел је показао да прагови повезани с активним местима унутар фасцикуле и ван ње имају различите расподеле (слика 3.13Б), што је у складу с очекивањем, будући да је познато да интрафасцикуларна активна места за регрутовање фасцикула захтевају мање убачене енергије [48].

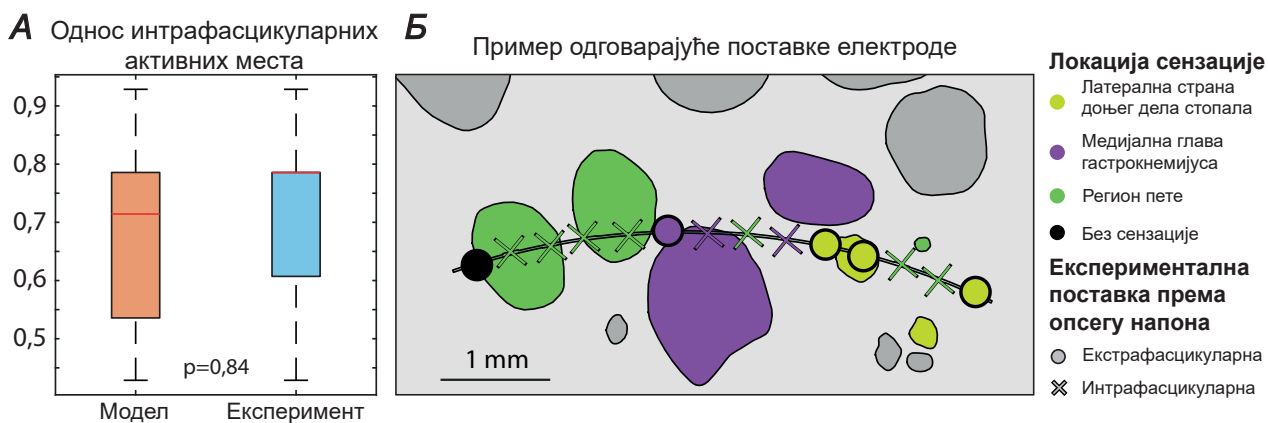


СЛИКА 3.13. (А) QQ (квантил-квантил) дијаграм коришћен за поређење расподела моделираних и експерименталних прагова перцепције. (Б) Хистограм и бокс-дијаграм експерименталних и моделираних прагова перцепције. Означен је опсег доведеног напона при интрафасцикуларној поставци активног места електроде. Слика преузета из рада [87] и модификована уз дозволу.

У циљу одређивања да ли се активна места на електродама налазе унутар или изван фасцикула, коришћена је граница дискриминације између расподеле напона довољних да изазову сензацију са интрафасцикуларних и екстрафасцикуларних активних места (слика 3.13 Б). Ова класификација била је корисна за избор позиције и поставке електрода у моделован нерв, чиме је процес био вођен и усклађен са реалним случајем (слика 3.14).

3.3.2 Поређење 3Д и екструзионог модела

Нови приступ моделовања резултовао је већим бројем елемената мреже, те стога и временом потребним за формирање мреже (*meshing time*) и прорачун у Комзолу (*FEM*



СЛИКА 3.14. (А) Бокс-дијаграм односа интрафасцикуларних активних места електроде у моделу и експерименту (процењених коришћењем истог опсега напона). (Б) Пример експерименталних резултата за једну електроду постављену на оптималну позицију при моделирању. Слика преузета из рада [87] и модификована уз дозволу.

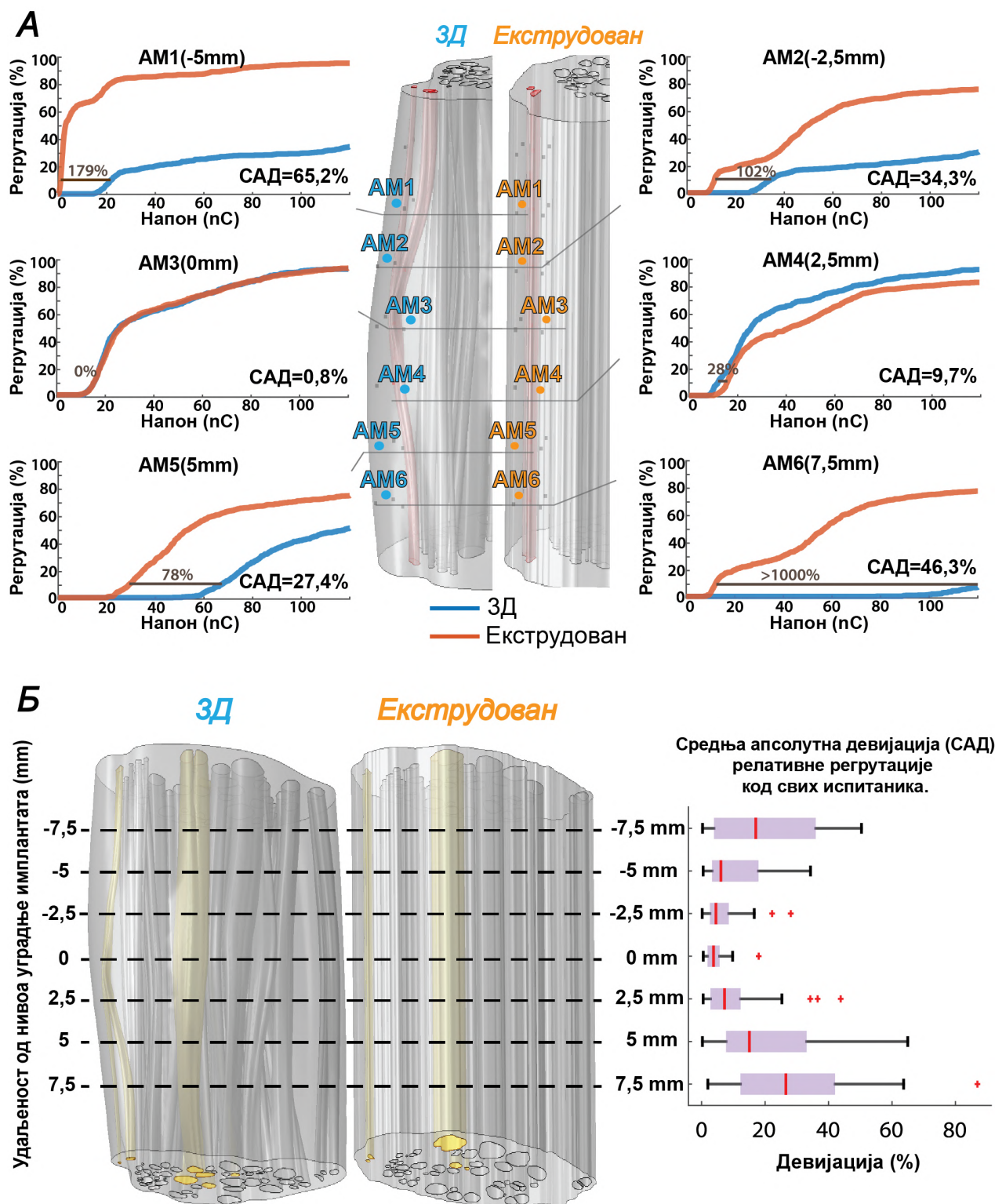
solver time) у односу на екструдован модел (Табела 3.15). Са табеле се такође може видети да између два модела није постојала драстична разлика у времену потребном за прорачун регрутације аксона у Неурону.

Субјекат	1		2	
	Екструдован	ЗД	Екструдован	ЗД
Број елемената мреже	29 385 682 ± 5 943	33 251 049 ± 2 259	13 371 068 ± 17 494	20 313 262 ± 2 409
Време за израду мреже (мин)	129 ± 23	300 ± 20	162 ± 37	378 ± 25
Време израчунавања по активном месту за МКЕ (мин)	58 ± 2	184 ± 2	29 ± 7	127 ± 10
Време израчунавања у Неурон програму (сек)	1.25 ± 1.39	0.44 ± 0.13	2.07 ± 1.81	2.8 ± 2.5

СЛИКА 3.15. Информације о израчунавању модела, са просечним вредностима за три појединачне позиције електрода за сваког испитаника. Рачунарска времена потребна за израчунавање регрутације нервним влакана усредњена су за 1000 влакана. Слика преузета из рада [87] и модификована уз дозволу.

Слика 3.16 приказује утицај избора модела на регрутовање нервних влакана. На слици 3.16А приказани су резултати упоредног регрутовања за 6 (од 35) појединачних тачкастих извора наелектрисања на различитим лонгитудиналним удаљеностима од средњег пресека, као и одговарајући графици регрутација за свако активно место. На средњем нивоу, где су модели најсличнији, нису приметне значајне разлике између графика регрутације два модела (средња апсолутна девијација - САД $4,4 \pm 3,7\%$), док се са удаљавањем дуж лонгитудиналне осе појављује све већа разлика у кривама регрутације. Сумирани резултати за сваки од 7 слојева, за оба испитаника, који се могу видети на слици 3.16Б, такође указују на описану разлику због морфолошких разлика између ЗД и екструдованих модела. Разлике у регрутацији постају све значајније са удаљавањем од средњег слоја, достижући САД од $24,8\% \pm 18,8\%$ на удаљености од 7,5mm, при чему максимум у једном случају износи 86,9%. Значајне разлике у релативној регрутацији између ЗД и модела направљеног екструзијом, које су приметне и на само неколико

милиметара од нивоа екструзије, јасно указују на оправданост комплексности која се јавља при израчунавању новог типа модела.



СЛИКА 3.16. (А) Визуелна репрезентација одступања релативних регрутација током стимулација шест појединачних активних места у једном од модела. (Б) На левој страни: 3Д модел нерва и екструдирана верзија модела нерва једног од субјеката, са 3 изабрана фасцикула за постављање електрода и поређења осенченим жутом бојом. На десној страни: бокс-дијаграм средњег апсолутног одступања (САД) релативних регрутација на седам попречних нивоа (који одговарају нивоима позиција електрода), уз вредности усредњеним за оба испитаника. Слика преузета из рада [87] и модификована уз дозволу.

3.4 Досадашња примена ЕНМ-а: ПроприоСтим

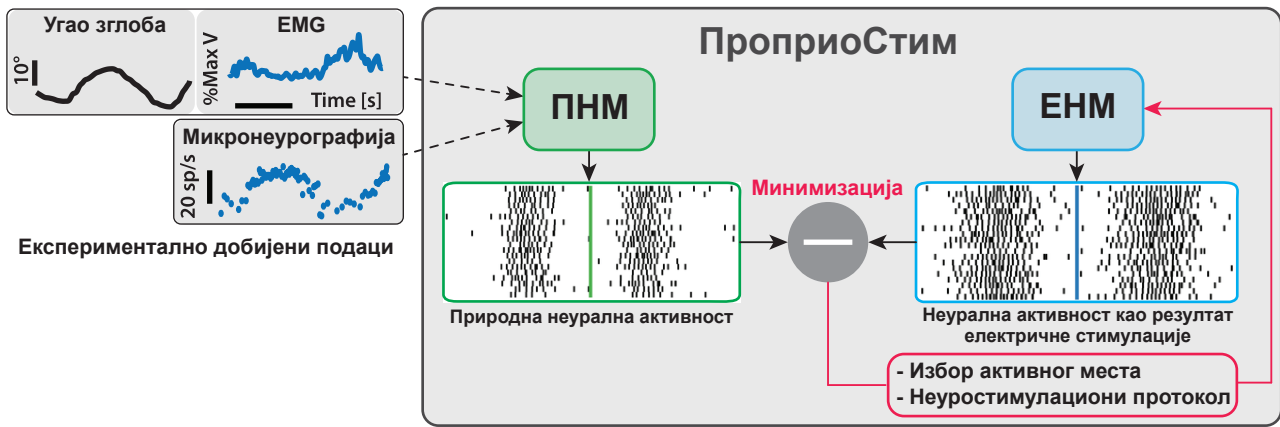
ЕНМ описан у претходном делу овог поглавља је прву примену нашао у оквиру студије чији су резултати објављени у раду [87]. У њему је представљена стратегија моделовања и кодирања осећаја проприоцепције путем електростимулације резидуалних периферних нерава, названа *ПроприоСтим*. Проприоцепција је изузетно сложен осећај у соматосензорном систему, који пружа информације о кинематичком и динамичком стању нашег тела. Она игра кључну улогу како у несвесној тако и у вољној контроли положаја и брзине тела [109, 110], док се начин на који се врши њено природно неурално кодирање и обрада и даље истражују путем животињских и рачунарских модела [111, 112]. Будући да је ово чуло од суштинског значаја за правилну интеграцију сензорних и моторних функција тела, развијање ефикасне стратегије кодирања у циљу постизања природне обнове проприоцепције код ампутираца путем електричне стимулације нерава је од изузетног значаја [47, 46].

Радови попут [113, 114, 115] указују на значај враћања проприоцептивних сензација, међутим ове студије не резултују дословно овим сензацијама у њиховој природној форми. С друге стране, поједини предлози за инвазивне, као и неинвазивне методе, попут [116, 117, 118] показали су се знатно успешнијим у обнављању верних проприоцептивних сензација. Ипак, због приступа на ком се заснивају, ове технике није могуће користити уколико је било који од два мишића, агонист или антагонист, на било који начин скраћен приликом ампутације. Корак даље у превазилажењу овог проблема направили су Мараско (Marasco) и сарадници [119, 120], који су за случајеве проксималних ампутација и у одсуству нетакнуте дисталне анатомије постигли обнову кинестетичког осећаја при отварању и затварању шаке путем циљане реинервације мишића. Овај приступ испробан је и валидиран само на ампутираном горњем екстремитету, не и на доњем.

Током истраживања и рада на овом делу дисертације, тачније рада на концептуалном оквиру *ПроприоСтим*, развијена је стратегија за верно симулирање природног понашања проприоцептивних аферената (тј. Ia аферентних влакана мишићних вретена), одговор њихових аферентних проприоцептивних влакана, и последичне ефекте вештачке неуралне стимулације. Метод је првенствено развијен коришћењем података доњег екстремитета, али се врло једноставно може применити и прилагодити и за горње екстремитете. Две основне компоненте концептуалног оквира *ПроприоСтим* су: Проприо-неурални модел (ПНМ), који омогућава предвиђање природне активности проприоцептивних влакана током различитих покрета, и ЕНМ, описан у претходним секцијама овог поглавља (слика 3.17). Заједно, они чине *ПроприоСтим*.

3.4.1 ПроприоСтим: Методологија

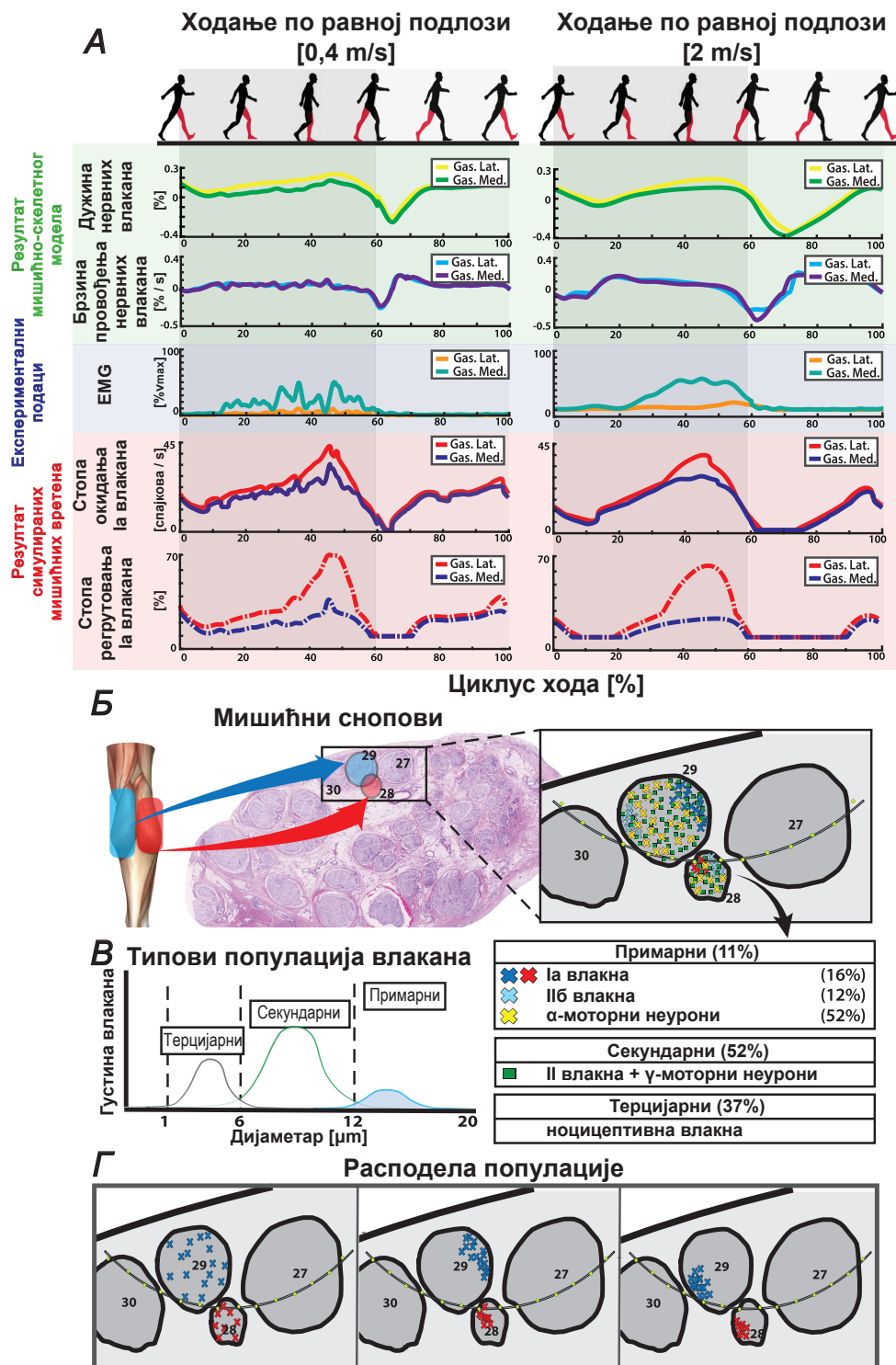
ПНМ је искоришћен за дизајнирање одговарајућих образаца електричне стимулације који омогућавају генерисање усклађене неуралне активације за кодирање проприоцепције. Овај сегмент чини Неуромишићно-скелетни (НМС) модел повезан са симулираним Ia проприоцептивним влакнима мишићних вретена. Тиме се омогућава процена њихове природне активности на основу стварних кинематичких и физиолошких мерења. Извршено је поређење и валидација симулиране активности влакана са неуронском активношћу забележеном путем микронеурографије код људи [121, 122, 123]. Основни задатак ПНМ-а био је репродуковати природни начин кодирања путем инвазивне неуростимулације. У ту сврху, коришћена је *in-silico* реплика интерфејса између електроде



СЛИКА 3.17. Графичка репрезентација структуре концептуалног оквира *Пропріо-Стім*. Као улаз у ПНМ, за калибрисање, користе се експериментално добијени подаци (углови зглобова, електромиографски и микронеурографски подаци), како би се, као излаз, прорачунала природна неурална активност Ia влакана. Неурална активност добијена помоћу ЕНМ се пореди са активношћу добијеном ПНМ-ом, а циљ је да излази из ПНМ и ЕНМ буду што сличнији (врши се минимизација). Тиме се обезбеђује оптималан начин стимулације ЕНМ-ом (избор активних места електроде/а, напона и фреквенције неуростимулације).

и нерва, како би била развијена оптимална стратегија стимулације која би служила за биомиметичко кодирање кинематике мишића. Како би се у овом процесу што верније репродуковао комплексан лонгитудинални развој закривљених неуралних структура, и тиме успешно предвиделе активности влакана као одговор на електричну стимулацију нерва, коришћен је ЕНМ. Током рада на *ProprioStim*-у, за ПНМ је био задужен колаборатор на раду [87], док је фокус аутора ове дисертације био првенствено на ЕНМ делу, као и на софтверском току процеса.

Како би се остварила оптимална стратегија кодирања, природна активност Ia влакана процењена путем ПНМ-а морала је бити пренета на ЕНМ. Док ПНМ описује активацију само нервних влакана од интереса (Ia аферентна влакна), ЕНМ у основи симулира активност целокупног скупа мијелинизованих влакана за цео нерв. Због тога је прво било потребно разликовати жељена влакна типа Ia у ЕНМ-у у односу на остала влакна, а затим и идентификовати сноп који садржи аферентна влакна која долазе из циљних мишића (*gastrocnemius*). Испитане су различите комбинације могућих снопова и расподеле влакана у складу са доступним сазнањима из литературе [63, 124, 85, 86, 83], како би се у ЕНМ-у при избору амплитуде импулса и фреквенције стимулације на активним местима електроде одредила комбинација која најбоље приближава регрутацију влакана у односу на ПНМ предвиђања. Због тога је у ЕНМ-у прво извршена разлика међу влакнима на основу њихових пречника: примарна влакна ($D > 12 \mu m$), секундарна влакна ($6 \mu m < D < 12 \mu m$) и терцијарна влакна ($D < 6 \mu m$). Ia аферентна влакна мишићних вретена припадају примарној групи заједно са Ib влакнима и α -моторним неуронима (слика 3.18). Потом су примарна влакна подељена према односу од 16%, 12% и 72% за Ia, Ib и моторне неуроне, респективно. Овај однос је одређен комбиновањем резултата различитих студија у којима је процењен број мишићних вретена, Golgi-јевих тетивних органа и моторних јединица у мишићима животиња [125, 126]. Знајући да је однос између ових органа и њихових неуронских влакана 1:1, било је могуће дефинисати однос влакана за примарна влакна.



СЛИКА 3.18. Симулација ПНМ током корачања у оквиру експерименталних испитивања. (А) Резултати ПНМ симулација током две различите брзине хода, добијени за медијалне и латералне *gastrocnemius* мишиће десне ноге. Прва два реда (излаз модела мишићно-скелетног система) приказују процене НМС модела о дужинама мишићних влакана и брзинама продужења влакана током циклуса хода. Трећи ред (експериментални подаци) приказује нормализовану ЕМГ активацију мишића добијену из експериментално снимљених података. Последња два реда (излаз симулираних мишићних вретена) приказују предвиђени излаз природних Ia аферентних влакана, стопу регрутације и средњу стопу окидања за два симулирана мишића из ПНМ. Активност влакана генерисана помоћу ПНМ доводи се до имплементираних влакана у Електро-неуралном моделу.

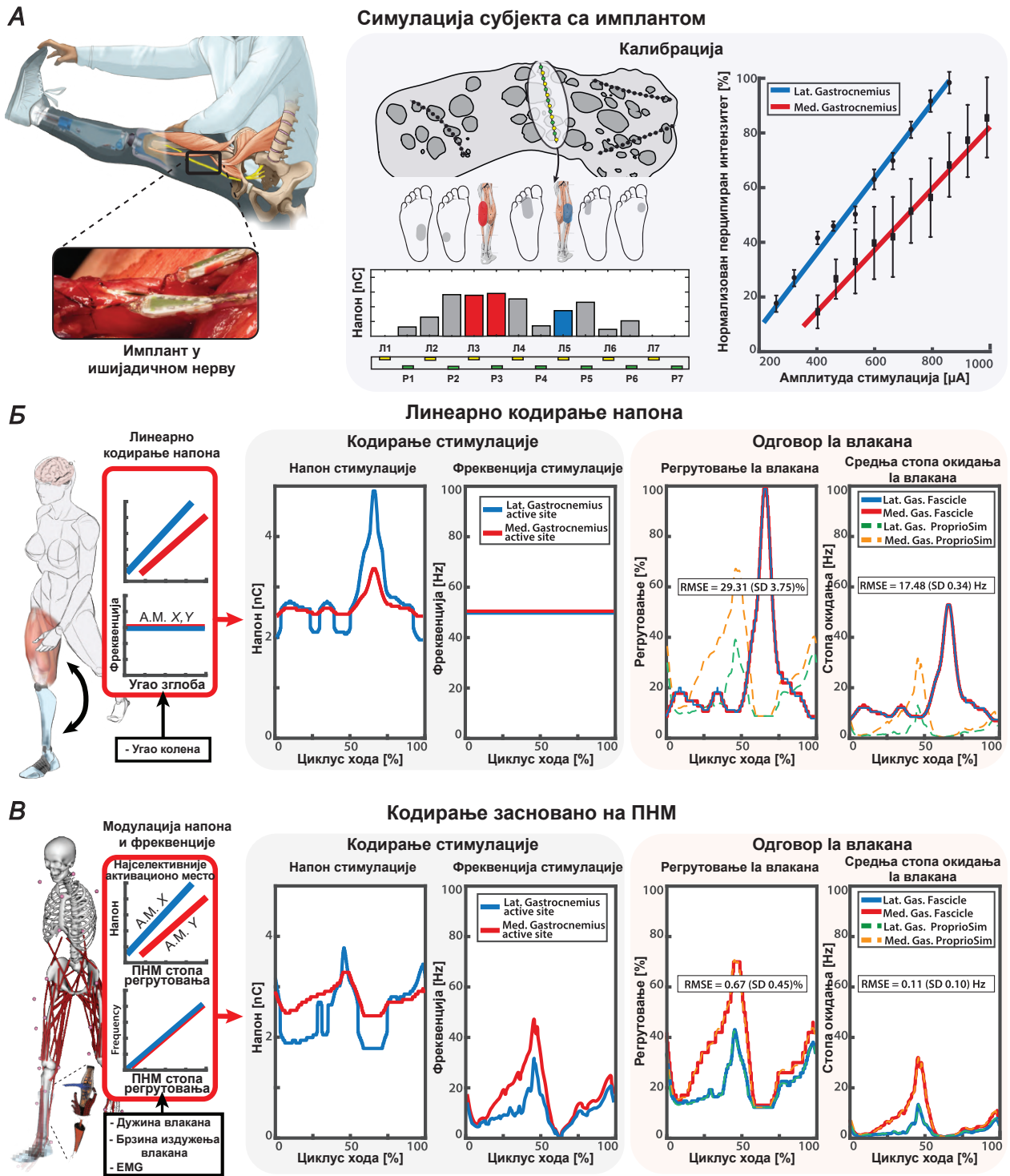
СЛИКА 3.18. (Б) Снопови су бирани тако да по два фасцикула (по један за сваки *gastrocnemius* мишић) задовољавају одговарајуће димензије и број Ia влакана према подацима доступним из литературе. (В) За сваку комбинацију фасцикула, влакна се деле у три групе, на основу пречника влакана. Примарна влакна деле се на Ia, Ib и α -моторне неуроне (процентуална заступљеност сваког типа заснована је на доступној литератури). (Г) Тестиране су различите расподеле популација влакана, при чему расподела унутар 3Д фасцикуларног волумена може бити груписана или насумична. Слика преузета из рада [87] и модификована уз дозволу.

У моделу је избор циљних снопова, који инервишу *gastrocnemius* мишиће, заснован на претходним анатомским и физиолошким студијама [86, 127, 128, 129]. Тиме је било могуће разликовати комбинације два снопа који инервишу два *gastrocnemius* мишића, на основу њихове величине и начина повезивања снопова. У циљу опште применљивости резултата, тестиране су све могуће комбинације снопова, а за сваку од њих симулирано је по 10 различитих случајних расподела локација влакана (слика 3.18). Временски променљиве вредности напона и фреквенције стимулације израчунате су тако да разлика регрутације влакана изазване електричном стимулацијом у ЕНМ-у у односу на природну регрутацију Ia влакана коју предвиђа ПНМ буде минимизована. Напон стимулације одређен је интерполацијом криве регрутације Ia влакана у ЕНМ-у на нивоу регрутације коју предвиђа ПНМ. Фреквенција стимулације постављена је тако да истовремено прати стопу окидања коју предвиђа ПНМ.

Ради процене успешности предложене методологије за кодирање проприоцепције, она је упоређена са класичном стратегијом кодирања коришћеној у литератури и у претходној студији: линеарним кодирањем напона [47]. За обе стратегије кодирања, регрутација Ia влакана била је рачуната у моделу током извођења снимљеног циклуса ходања. Да би резултати били упоредиви, оба алгорита су подешена тако да имају исти минимални и максимални интензитет струје. Резолуција напона стимулуса износила је 0.4 nC (8 μ A).

При стратегији линеарног кодирања, фреквенција стимулуса одржавана је константном на 50 Hz, док је напон стимулуса (са ширином импулса од 50 μ s) линеарно мапиран између минималног и максималног напона, на основу забележеног угла зглоба током циклуса ходања. За кодирање засновано на ПНМ-у, линеарно је мапирана естимирана регрутација између максималног и минималног напона. Фреквенција стимулуса добијана је дељењем процењене средње фреквенције стопе окидања из ПНМ-а са нивоом регрутације влакана. Примери обе стратегије кодирања проприоцепције приказане су на слици 3.19.

Резултујуће регрутације и средња вредност стопе окидања Ia аферентних влакана латералног и медијалног *gastrocnemius* мишића добијених помоћу ове две различите стратегије поређене су израчунавањем средње квадратне грешке (RMSE). Уједно, у циљу бољег разумевања да ли примењени концепт стимулације може омогућити обнављање проприоцепције без изазивања других врста сензорних сензација, за исте начине стимулација су проучене и регрутације влакана која нису од примарног интереса за истраживање (попут Ib влакана, α -моторних неурона, влакана за додир и ноцицептивних влакана).



СЛИКА 3.19. Симулације *in-silico* стимулације кодиране путем ПНМ-а. (А) Виртуелни субјект је моделиран на основу претходно прикупљених података о Субјекту 2. При сваком постављању електрода у модел нерва, стимулација најселективнијих активних места за сваки идентификован потенцијални фасцикул *gastrocnemius* мишића кодира се помоћу две различите стратегије: стандардног линеарног кодирања и иновативног кодирања вођеног ПНМ-ом. Калибрација се врши коришћењем линеарног интерполирања између пријављених осећаја и припадајуће амплитуде стимулације, а добијена калибрациона крива приказана је на десном панелу, заједно са стандардном девијацијом за поновљена мерења.

СЛИКА 3.19. (Б) Забележени угао колена се користи за постепено прилагођавање напона стимулације у линеарном опсегу између минималног и максималног нивоа напона; фреквенција импулса стимулације се одржава константном. Параметри кодирања напона који се мења са временом, као и резултат овог процеса, приказани су у средишњем блоку. На десној страни су приказане и упоређене регрутације Ia влакана добијене стимулацијом и средња стопа окидања у односу на процењену природну активност према ПНМ-у. (В) ПНМ користи процењену регрутацију природних Ia влакана како би линеарно прилагодио напон стимулације између минималног и максималног нивоа. Фреквенција импулса стимулације добија се дељењем процењеног средњег броја окидања и регрутације влакана. Резултирајући променљиви параметри кодирања напона и фреквенције приказани су у централном блоку. Са десне стране, приказане су и упоређене регрутације Ia влакана добијене стимулацијом и средњи број окидања са процењеном природном активношћу ПНМ. Приказани графикони и вредности RMSE односе се на појединачну комбинацију фасцикула и распоред популације влакана. Слика преузета из рада [87] и модификована уз дозволу.

3.4.2 ПроприоСтим: Резултати

За процену ефикасности предложене методологије, вршено је њено поређење са најчешће коришћеном стратегијом кодирања у неуропростетичком пољу: линеарном неуромодулацијом напона [130, 47]. Заправо, може се рећи да је овакав приступ најзаступљенији када је потребно извршити обнављање додира и проприоцепције путем неуропростетике, коришћењем стимулације периферних нерава [131, 47, 46, 132, 133]. Када се ради о проприоцепцији, код неуропростетских руку је стимулус линеарно модулисан према степену затварања/отварања прстију [131, 118, 115], док је код неуропростетских ногу стимулус кодиран у односу на угао колеског зглоба [47, 46]. У наставку ће бити приказани резултати добијени симулацијом субјеката с имплантима, заснованом на експерименталним подацима (слика 3.19).

Одступања (RMSE) између процењених регрутација Ia влакана путем ПНМ и оних симулираних у ЕНМ-у износе $29.31 \pm 3.75\%$ и $0.67 \pm 0.45\%$, респективно за линеарну модулацију напона и за стимулацију вођену ПНМ-ом. Линеарна неуромодулација напона показала је веће одступање за средњу стопу окидања у односу на предвиђену активност Ia влакана, $RMSE = 17.48 \pm 0.34$ Hz. Исти алгоритам кодирања забележио је максималну грешку од 88% у регрутацији током фазе замаха ногом током корачања, са истовременом грешком од 50 Hz у фреквенцији. Резултати добијени линеарном кодирајућом стратегијом напона, модулираном према кинематичким подацима (угао колена), показали су највеће одступање у односу на природну неуронску активност процењену ПНМ-ом (слика 3.19Б), што би имало малу вероватноћу за успешну и природну проприоцептивну повратну информацију. Овај концепт биомимикрије већ је доказао своју валидност у многим применама за обнављање чула додира [134, 135, 136], иако никада раније није био валидиран за проприоцепцију. Ипак, добијени резултати показују да линеарна модулација напона показује супротно понашање у односу на природну активност Ia влакана. Као што је приказано на слици 3.18А, највећа активност Ia аферентних влакана јавља се током фазе екстензије (стајања), док је најмања у фази флексије (замаха), што је потпуно супротно од електрично изазваног стимулуса. Иако би се ово могло делимично надокнадити различитом стратегијом модулације, *ПроприоСтим* кодирање је у стању да узме у обзир изузетно нелинеаран одговор активности мишићних вретена на кине-

матику мишића у односу на углове зглобова. Својство интеграције комплексности НМС људског система у алгоритам кодирања омогућава описаном приступу стимулацију путем симултане активације већег броја активних места, којом се таргетирају различити мишићи (слика 3.19B). С друге стране, стандардне технике попут линеарног модулирања напона [46] не разматрају комплементарну неуронску активност у различитим гранама засебно (на пример, за две главе *gastrocnemius* мишића). Коначно, показано је да *ПројриоСџим* кодирање има селективност према Ia влакнима у односу на секундарна влакна (попут типа II мишићних вретена или аферентних рецептора за додир), што омогућава кохерентну електрично изазвану сензацију. Ово је посебно важно, јер је недавно показано да споредна регрутација, као што је регрутација кожных аферентних влакана, може пореметити проприоцептивне информације [137].

У циљу оцењивања изводљивости и перформанси *ПројриоСџим* -а, у оквиру студије објављене у [87] су поређени ПНМ-вођени и линеарни начин кодирања напона током појединачних савијања и исправљања колена код 7 здравих испитаника, коришћењем површинске TENS стимулације. Резултати су показали да је *ПројриоСџим* био способан да генерише интуитивнији и поузданији проприоцептивни осећај савијања колена.

3.5 Дискусија

У овој тези је представљен ЕНМ, који, слично као и претходници на којима је заснован, има велики потенцијал када се ради о преклиничком планирању стимулације - оптималне позиције активних места електроде и напона и фреквенције електростимулације. У односу на раније приступе, овај модел доноси унапређење у виду још вернијег начина реплицирања изгледа и карактеристика правог периферног нерва. Тиме се повећава вероватноћа успешности прелиминарних истраживања о изводљивости и перформансама, што овај модел потенцијално чини још кориснијим алатом за олакшавање преклиничких процена. Међу главним предностима оваквог приступа било би смањење потребе за бројним дуготрајним и сложеним испитивањима на животињама и/или људима, као и смањење високих трошкова материјала и опреме.

Предложен Електро-неуронски модел нашао је примену у *ПројриоСџим* фејмворку, у оквиру ког је показан значај унапређења у смислу детаљне тродимензионалне реконструкције секције периферног нерва приликом симулације враћања изгубљених сензорних, првенствено проприоцептивних информација. *ПројриоСџим* подразумева оптимизацију параметара стимулације (напона, фреквенције, као и избора активних места електроде) како би електрично изазвана активност Ia влакана што успешније надоместила изгубљену физиолошку активност. Ова стратегија кодирања постиже се тако што се минимизује разлика између резултата неуростимулације, предвиђених од стране ЕНМ-а, и природног кодирања проприоцепције, естимираног путем ПНМ-а.

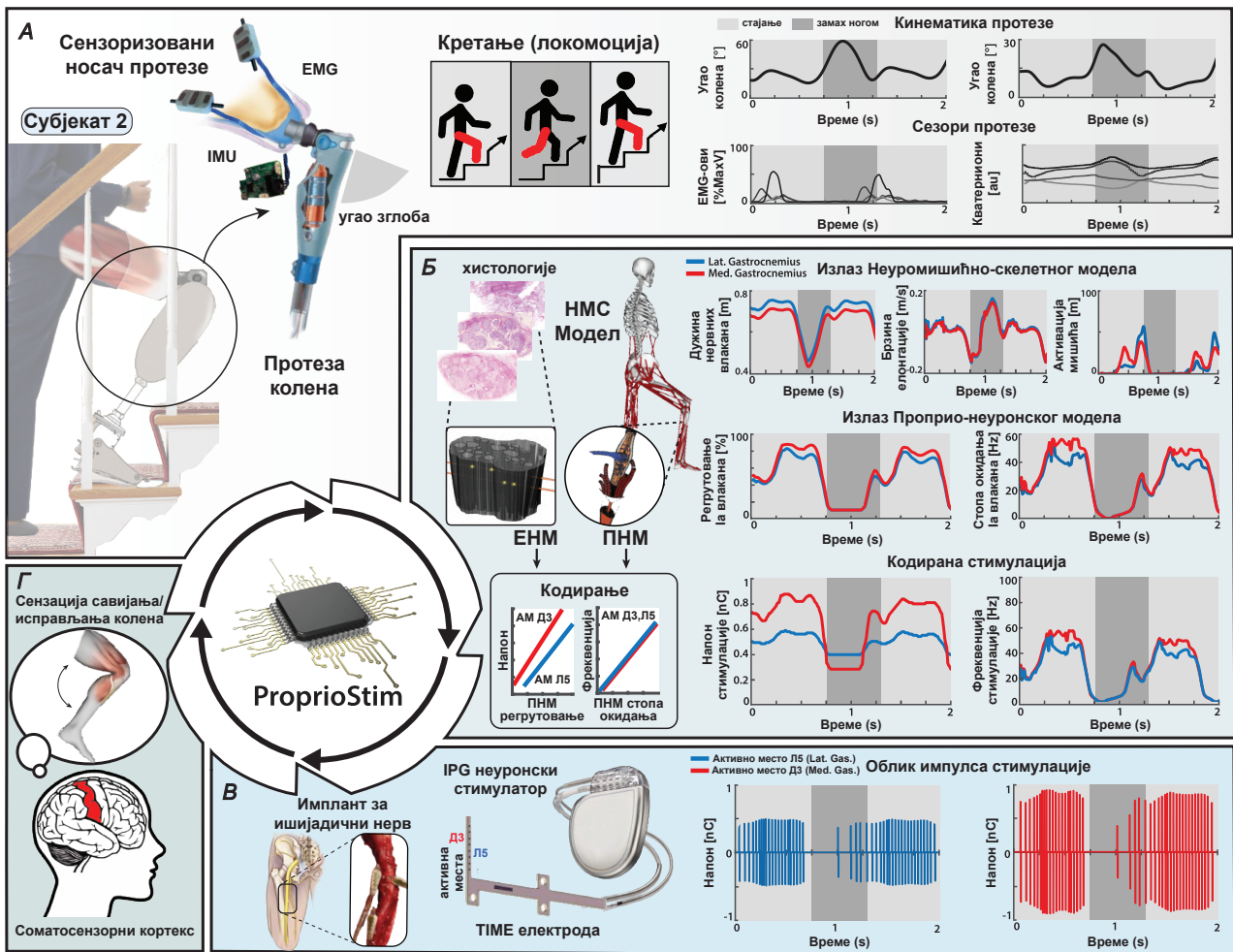
Кроз студију је доказана изводљивост развоја биомиметичке стратегије која побољшава традиционалне парадигме кодирања. За разлику од њих, *ПројриоСџим* узима у обзир: прво, нелинеарну интеракцију и појачану активност између кинематике зглоба и мишића; друго, нелинеарну зависност између продужења мишића и фреквенције окидања и регрутације влакана Ia мишићних вретена. Ове нелинеарне трансформације укључују динамичке информације (као што је брзина), што је кључно за проприоцепцију [138]. Затим, истовремено управљање свим параметрима стимулације (напон, фреквенција и активна места) користи се како би се што верније реплицирала процена природне

неуралне активности (слика 3.19В).

Комбинација повратних информација заснованих и на фреквенцији и на интензитету кључна је за потпунију обнову природног проприоцептивног повратног сигнала, што је резултат и описане студије: истовремена модулација напона и фреквенције омогућава највећу тачност у реплицирању природне активације аферентних влакана мишићних вретенастих рецептора у погледу регрутације и стопе окидања. Ова кључна карактеристика била је истакнута у претходним истраживањима, где су научна сазнања указивала да се сензације кодирају како у броју активираних влакана, тако и у њиховим образцима окидања [139]. Ово је посебно тачно у случају проприоцепције, где су истраживања о Ia аферентним влакнима показала да се информације о истезању такође кодирају у њиховој фреквенцији окидања [125, 140].

Додатно, *ПроприоСтилм* подржава истовремену и временски променљиву биомиметричку мултиканалну стимулацију аферентних влакана која потичу из различитих мишића. Ово је кључна карактеристика за обнову проприоцептивне повратне информације путем електронеуралне стимулације, с обзиром да проприоцепција настаје из интеракције различитих рецептора за повратну информацију мишића укључених у покретање зглоба. Овај резултат је у сагласности с претходним истраживањима која су имала за циљ изазивање проприоцептивне сензације путем интракортикалне микростимулације, уз претпоставку да просторно и временски прецизна неуростимулација може побољшати природност изазваних сензација [141].

Описана открића додатно су подржана упоређивањем два модела стимулације са ТЕНС-ом код здравих испитаника, у оквиру експеримената рађених са здравим субјектима [87]. Сва сазнања до којих се дошло током рада на овој студији подржавају идеју о будућим испитивањима током природног ходања у групи ампутираних особа с инвазивним имплантатима [47, 46, 132, 133] (слика 3.20В). У замишљеној стратегији, протеза за колена би садржала инерцијални мерни уређај (IMU) и електромиографске (EMG) сензоре (слика 3.20А). Подаци добијени овим сензорима били би коришћени за вођење *ПроприоСтилм* енкодирајућег алгорита (слика 3.20Б). Полазећи од података IMU сензора, енкодера зглобова протеза и EMG снимака, могуће је проценити кинематику доњих екстремитета и на основу тога израчунати мишићне елонгације и активацију [142]. ЕНМ прилагођен појединцу би захтевао информације о геометрији импланта, облику и величини нерава (нпр. добијених ултразвуком), заједно с нашом средњом расподелом фасцикула и аксона дуж нерва. Коначно, у зависности од покрета ноге и контракције мишића, ПНМ би у реалном времену предвиђао природну активност Ia мишићних вретена у недостајућем екстремитету и оптимално примењивао параметре стимулације кодирања проприоцепције [143]. Стимулациона стратегија, развијена из ЕНМ с калибрацијом специфичном за појединца (слика 3.19А), кодира била природну активност Ia аферентних влакана у одговарајућу стимулацију (слика 3.20В). Симултана стимулација више активних места ради коактивације Ia аферентних влакана различитих мишића требало би да створи усаглашенију вештачку сензацију која одговара савијању и исправљању недостајућих зглобова (слика 3.20Г).



СЛИКА 3.20. Преглед будућих клиничких испитивања неуропротеза с фокусом на обнављање проприоцептивног чула. **(А)** Виртуелни субјекат носи коленску протезу опремљену сензорима (ЕМГ и ИМУ сензори) за реално прикупљање тренутних физиолошких и кинематских података. **(Б)** Подаци добијени из ИМУ и ЕМГ сензора уграђених у протезу омогућавају стварање реалног НМС модела, који предвиђа кинематику мишићно-тетивних јединица за мишиће од интереса, попут медијалног и латералног *gastrocnemius* мишића. Прикупљене информације затим се користе као улаз за процену регрутације и активности брзине окидања природних Ia влакана. Ова активност функционише као модулативни фактор за стратегију кодирања калибрисану према субјекту, а која резултира параметрима електричне стимулације у стварном времену. **(В)** Субјекат је подвргнут имплантацији више електрода у тибијалну грану ишијадичног нерва; неуронски стимулатор са имплантом импулсног генератора примењује одговарајућу стимулацију на релевантном активном месту. **(Г)** Електрична стимулација са биомиметичким кодирањем генерише усклађену активацију Ia влакана кохерентну са природном активношћу влакана. Централни нервни систем тумачи активност Ia влакана, покренуту електричним путем, као проприоцептивни одзив. Особа тиме осећа да се зглоб исправља, тј. савија. Слика преузета из рада [87] и модификована уз дозволу.

У наредним експериментима би се, најбоље са селективним имплантатима који омогућавају висок степен контроле циљања појединачних фасцикула, могли анализирати различити доприноси које амплитудска и фреквенцијска модулација пружају резолуцији дискриминације кроз специфично осмишљену парадигму. Ово би потенцијално омогућило сазнања која би олакшала стварање поједностављене верзије модела.

Ипак, упркос постигнутом приступу, важно је препознати одређена ограничења. Путем ЕНМ-а је реплициран реалистичан интерфејс са периферним нервним системом, међутим, као и сваки модел, и он представља ограничену репрезентацију стварности. Иако су 3Д-реконструисане нервне структуре у ЕНМ-у темељене на стварној људској анатомији и пажљиво је одражавају, оне ипак не узимају у обзир присутност не-неуралних ткива (нпр. фиброзног ткива, телесних течности, хетерогених околних ткива). Прецизност реконструкције нерава такође је била ограничена малим бројем попречних пресека, што би се могло унапредити смањењем удаљености између слојева. Такође, ПНМ је до сада валидиран само на ограниченом скупу података за мишиће горњих екстремитета. Сличну експерименталну аквизицију података било би потребно спровести за веће скупове мишића у доњим екстремитетима, у циљу утврђивања тачности модела претварача мишићних вретена. Такође, битно је увидети да је проприоцепција веома комплексно чуло, које произилази из интеракције бројних и различитих рецептора, не само претварача мишићних вретена. Будући напори морали би бити уложени у циљу интеграције додатних сензорних извора проприоцепције, попут рецептора за мишићних вретена типа II, Golgi-јевих тетивних органа и сензора растезања коже. Уједно, због начина на који је замишљен, као и резултата експеримента приказаних у раду [87], може се сматрати да би тестирање *ПроприоСтилм*-а било поуздано само уз инвазивну стимулацију. Наиме, потпуна валидација *ПроприоСтилм*-а захтевала би директну процену природности изазваних сензација применом инвазивних периферних нервних интерфејса код пацијената са ампутираним доњим екстремитетом.

4 РЕКОНСТРУКЦИЈА НЕРВНИХ КОНТУРА НА ОСНОВУ НЕУРЕЂЕНИХ ТАЧАКА

Базирано на адаптацији текста публикације:

Kljajić, J., Kvašček, G.; Đurović, Ž. Reconstructing Nerve Structures from Unorganized Points. Appl. Sci. 2023, 13, 11421.

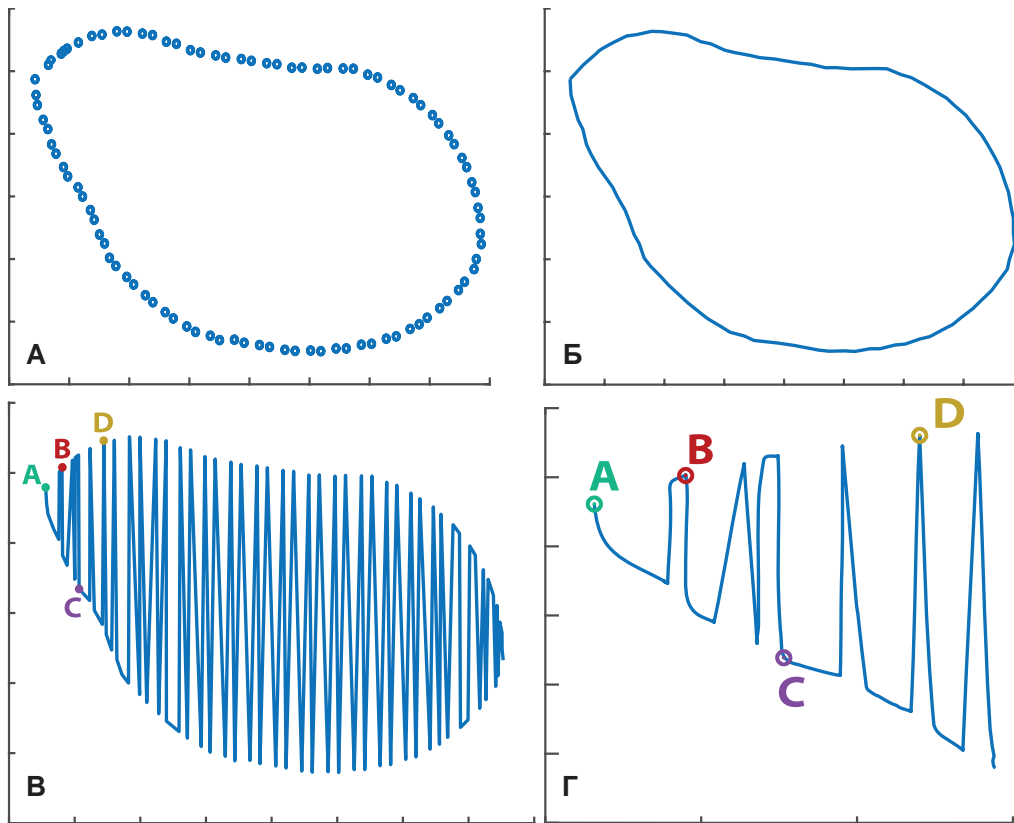
doi: <https://doi.org/10.3390/app132011421>

4.1 Увод

Један од есенцијалних корака при детаљном и реалистичном моделирању нервних структура описаном у [3] била је и метода *in-silico* реконструкција облика контура попречних пресека. У току геометријске реконструкције нерва појавио се проблем при “преношењу” података из програма Comsol у програм Matlab. Наиме, тачке које описују контуре нервних структура по попречним пресецима нису биле сортиране, већ су у Матлаб стизале рандомизованог редоследа (слика 4.1). Дакле, задатак је био сложити их по реду и тиме правилно извршити реконструкцију индивидуалних контура. Иако наизглед тривијалан, овај проблем захтевао је посебну пажњу због комплексности геометрије на појединим нивоима дуж лонгитудиналне осе нерва. У једноставним случајевима, контуре фасцикула подразумевају једну затворену линију, без изражено оштрих углова. Ипак, попречни пресеци нерва у којима је видљиво укрштање и/или гранање фасцикула носили су са собом контуре с оштрим угловима или одвојене криве на веома малом међусобном растојању, које је било потребно препознати и разликовати. Још један изазов представљала је неуниформна расподела улазног скупа тачака. Због тога је развијен нов начин реконструкције једне или више нервних контура на основу неуређеног скупа тачака униформне или неуниформне расподеле. У наставку, биће дат пресек већ постојећих техника које се баве сличном проблематиком.

4.2 Претходне студије

Постоји низ задатака које ми људи решавамо без напора и скоро интуитивно, а које машине сматрају компликованим и често захтевају сложене алгоритме за њихово решавање. Један пример за то је управо повезивање неуређених тачака у смислену форму,



СЛИКА 4.1. (А) Сет неорганизованих тачака неуниформне расподеле, које треба пре-
 сложити и од њих формирати криву. (Б) Очекиван изглед реконструисане криве. (В)
 Резултат повезивања тачака какав би се добио према њиховом иницијалном, неуређеном
 распореду. (Г) Увећан приказ дела реконструкције са слике (В), где су 4 насумично
 изабране тачке истакнуте као референца између ове две слике. Слика преузета из рада
 [144] и модификована уз дозволу.

тј. облик. Ова врста 2Д реконструкције игра кључну улогу у разним апликацијама као
 што су обрада дигиталних слика, рачунарски вид, обрнути инжењеринг, контрола ква-
 литета материјала, реконструкција 3Д медицинских слика, препознавање рукописа, и
 многе друге. У нашем случају, потреба за развојем ове технике реконструкције линија
 се појавила током *in-silico* моделирања периферних нервних система код људи.

Учестала потреба за (ре)конструкцијом кривих базираних на неуређеном скупу та-
 чака, као и значај поузданог решења овог проблема, мотивисала је многе научнике да
 се позабаве овим захтевним проблемом. Међутим, успешно решавање овог задатка није
 једноставно, будући да његова сложеност у великој мери зависи од карактеристика гру-
 пе датих тачака као и облика криве која треба да буде реконструисана. Неуниформна
 расподела тачака, близина контура и присуство оштрих углова само су неки од честих
 изазова са којима се алгоритми овог типа могу суочити, а са којима се тек неки могу
 успешно изборити. Постојеће технике варирају по својој ефикасности, као и по начину
 на који су дефинисани задаци које они треба да реше.

Последњих неколико деценија, појављују се нове методе и приступи решавању про-
 блема конструкције линија на основу рандомизованих тачака [145]. Ове методе могу се
 разврстати према њиховој способности да обрађују линије и скупове тачака различитих
 карактеристика. У наставку ће бити поменуте неке од најистакнутијих техника, које се,
 генерално, могу сагледати одговарањем на следећа питања:

1. Да ли тачке имају униформну расподелу или не?
2. Да ли су линије које се реконструишу глатке или имају оштре углове?
3. Да ли је метод намењен само за затворене контуре, или може процесирати и отворене?

Додатно, неки од алгоритама могу реконструисати само једну контуру, док други могу препознати више линија/контура одједном. Највећи број техника фокусира се само на линије које се не секу саме са собом.

Прве технике биле су ограничене на униформну расподелу тачака и могле су да реконструишу само затворене контуре без великих закривљености, тј. оштрих углова. У ове алгоритме спадају α -shapes [146, 147], β -skeletons [148], minimum spanning tree [149] и r -regular shapes [150].

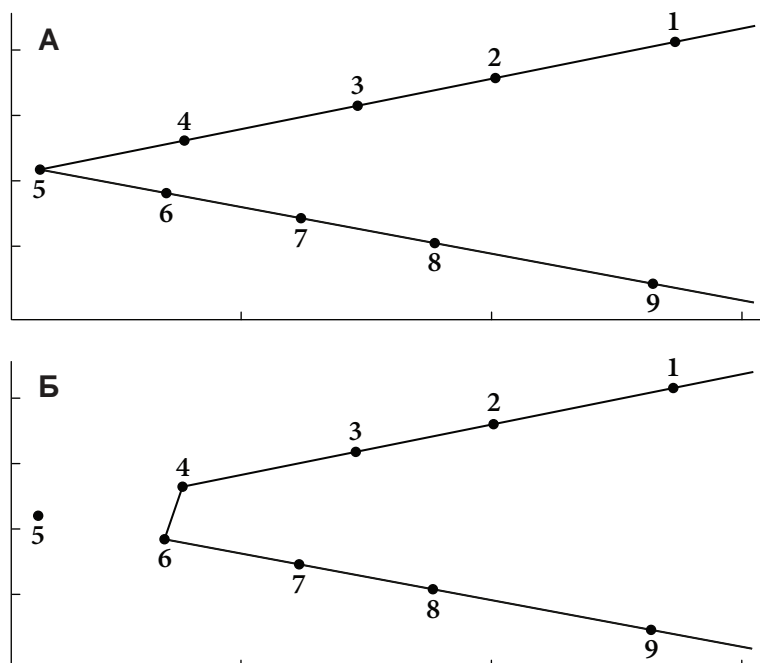
Унапређење у виду могућности рада са тачкама неуниформних расподела донеле су методе Crust [151, 152], Nearest Neighbor (NN-Crust) [153], Conservative Crust [154], Gathan [155], GathanG [156], Discur [157], и Vicur [158], као и алгоритми који се ослањају на решавање Проблема Путјујућег Трговца (ППТ) [159, 160].

Прва у низу ових метода, Crust, представљена је раду [151] и заснива се на формирању графа на планарном скупу тачака. Предвиђена је за реконструкцију глатких, затворених контура, уз услов да је густина тачака у делу контуре с већом закривљеношћу довољно велика. Голд (Gold) [152] уводи унапређење методе симплификацијом оригиналног Crust алгоритма. Слично раде и Деј (Dey) и Кумар (Kumar) [153] са својим алгоритмом NN-Crust, уводећи у поступак методу најближих суседа. Техника Conservative Crust доноси могућност реконструкције како затворених, тако и отворених линија [154].

Ипак, свим овим методама велики проблем представљају оштри углови. До грешака долази због ситуација где су две несуседне тачке ближе једна другој него осталим тачкама, тачније, тачки која се налази у „ћошку” (Слика 4.2). Гизен (Giesen) је први који је, у раду [159], понудио решење овог проблема. Његова метода заснива се на решавању ППТ, омогућавајући тиме реконструкцију отворене или затворене контуре која не мора бити глатка. Након тога, и Алтхаус (Althaus) и Мехлхорн (Mehlhorn) представљају метод заснован на ППТ [160]. Због начина рада ППТ алгоритма, ни један од ова два приступа не може реконструисати више од једне контуре одједном, док је метода Алтхауса и Мехлхорна предвиђена само за реконструкцију затворених контура.

Методом Gathan [155], Деј и Венгер (Wenger) успевају да доста успешно реконструишу и контуре са оштрим угловима. Исти аутори потом представљају проширење ове методе под називом GathanG [156], гарантујући реконструкцију затворених контура уз поштовање одређених услова. Функе (Funke) и Рамос (Ramos) [161] успевају у реконструкцији једне или више отворених и/или затворених контура с оштрим угловима. Међутим, специфични услови узорковања и недостатак доступног open-source кода условили су његову ограничену употребу.

Алгоритми Discur [157] и Vicur [158] доносе нови приступ, водећи се критеријумима на којима се базира човеков визуелни систем: близина (две најближе тачке су обично међусобно повезане) и глаткост (повезане тачке најчешће формирају глатку контуру). Обе технике омогућавају реконструкцију једне или више отворених и/или затворених



СЛИКА 4.2. Пример криве која садржи оштар угао. (А) Исправна реконструкција. (Б) Ситуација која се среће код великог броја метода за реконструкцију: због близине тачака 4 и 6, тачка 5 у углу је прескочена. Слика преузета из рада [144] и модификована уз дозволу.

линија са или без оштрих углова. Discus захтева изразиту густину тачака у пределу „ћошкова”, док Vicus алгоритам доноси унапређење на том пољу.

Метод HNN-Crust, објављен у раду [162], бави се унапређењима у оквиру процеса узорковања. Орхалингер (Ohrhallinger) и сарадници показују да њихов алгоритам захтева ређе узорковање, односно много мањи број тачака од метода на које се надовезује (Crust породица алгоритама за реконструкцију заснованих на близини). Главни недостатак ове методе је немогућност реконструкције контура са оштрим закривљенима или две веома блиске линије.

4.3 Алгоритам за реконструкцију контура

Основни концепт методе заснива се на обради података по индивидуалним нивоима, тј. попречним пресецима, фасцикул по фасцикул. На нивоу сваког попречног пресека, врши се рекурентна обрада несортираних тачака учитаних из улазне матрице, с циљем да се разврстају у појединачне кластере, тј. линије. По формирању свих линија нађених у нивоу нерва који се тренутно обрађује, алгоритам процењује које од њих је потребно спојити и којим редоследом. Тиме се добија финална контура, тј. финалне контуре.

4.3.1 Иницијализација алгоритма и кластера

За иницијализацију првог кластера у једном нивоу нервног фасцикула користи се прва тачка улазне матрице. По формирању једног кластера, а у случају да постоји

још неразврстаних тачака, сваки следећи кластер тог нивоа се иницијализује првом слободном, тј. нераспоређеном, тачком из улазног скупа података.

Окосницу дела алгоритма који тачке организује у припадајуће кластере јесте valley-seeking кластеризација (метод тражења долина). Кластеризација представља често коришћену технику ненадгледаног машинског учења. Она за задатак има груписање података по сличности у групе, тј. кластере. У циљу дефинисања критеријума за поменути „сличност” могуће је применити више метода. У основи, све се оне могу поделити на параметарске и непараметарске. Код параметарских техника кластеризације густина вероватноће се *a priori* претпостави, односно, дефинише се број кластера, након чега се врши рекласификација одбирака. Непараметарске методе врше кластеризацију података користећи критеријумску функцију, тражећи притом груписање које максимизује (или минимизује) тај критеријум [163, 164, 165].

Као и већина других непараметарских метода кластеризације, и valley-seeking техника бави се анализом здружене функције густине вероватноће. Имајући у виду да већа вредност ове функције означава већи број одбирака, метода има за циљ проналажење регије с највећом густином вероватноће, у циљу детекције индивидуалних кластера. Основна идеја јесте дефинисање међукласних граница у „долинама” (локалним минимумима) функције густине вероватноће. За разлику од параметарских, код непараметарских техника кластеризације није неопходно предзнање о броју кластера, што их чини погодним за примену у случајевима где немамо никакве претходне информације о подацима.

Графовски приступ valley-seeking кластеризације подразумева следећи поступак: око тачке X одређује се област $G(X)$, која се дефинише као:

$$G(X) = \{Y : d(Y, X) \leq r\}, \quad (4.1)$$

где је r полупречник области $G(X)$. Мера одстојања $d(Y, X)$ дефинише се једначином:

$$d^2(Y, X) = (Y - X)^T A^{-1}(Y - X), \quad (4.2)$$

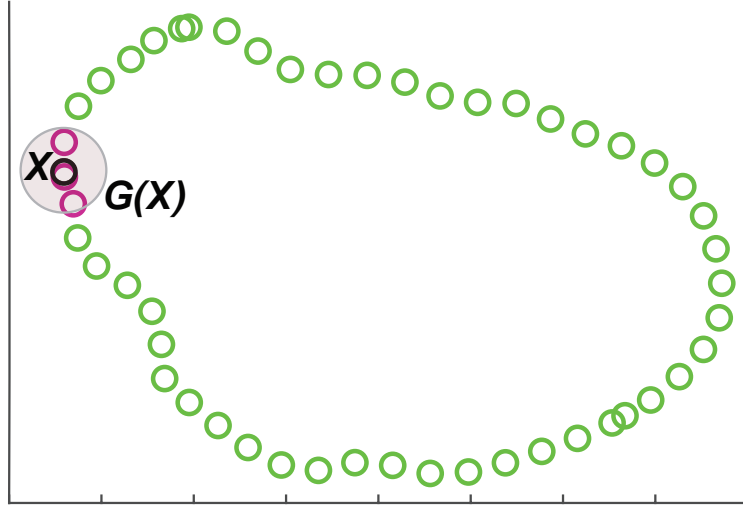
где је A погодна метрика за мерење дистанце, која *a priori* даје информацију о варијанси расипања одбирака. У недостатку статистика о расподели, A се може усвојити у форми јединичне матрице, што одговара области $G(X)$ у облику кружнице (као што је приказано на Слици 4.3), што је применљиво и за проблем који овде решавамо.

Све тачке из иницијалног низа које се налазе у области $G(X)$ узимају се у разматрање као кандидати за следбеника тачке X . Одређује се локално математичко очекивање $M(X)$ свих тачака које се налазе у области $G(X)$ (тима знамо где можемо да очекујемо већу густину тачака, односно „врх”):

$$M(X) = E\{Y - X \mid G(X)\} = \int_{G(X)} (Y - X) \frac{f(Y)}{u_0} dY, \quad (4.3)$$

где је $f(Y)$ априорна функција густине вероватноће у тачки Y , а u_0 вероватноћа да Y припада области $G(X)$. Под претпоставком да је област $G(X)$ довољно мала, вероватноћа u_0 се може изразити на следећи начин:

$$u_0 = \int_{G(X)} f(Y) dY \cong f(X)v, \quad (4.4)$$



СЛИКА 4.3. Графички приказ технике valley-seeking кластеризације, коришћене у алгоритму. Тачка X (обележена црном бојом) и област $G(X)$ око ње (осенчена регија); све тачке које се налазе у овој области (обележене пинк бојом) су кандидати за наредну тачку Y у кластеру. Слика преузета из рада [144] уз дозволу.

где би v била запремина области $G(X)$. Имплементацијом израза (4.4) у (4.3) и развијањем $f(Y)$ из (4.3) у Тејлоров ред у околини тачке X , добија се следећи израз:

$$M(X) \cong \int_{G(X)} (Y - X) \frac{f(X) + (Y - X)^T \nabla f(X)}{f(X)v} dY \quad (4.5)$$

$$= \frac{r^2}{n+2} A \frac{\nabla f(X)}{f(X)},$$

где је $n = \dim\{X\}$ и $\nabla f(X)$ градијент функције густине вероватноће у области $G(X)$. Из (4.5) се може извести да је нормализована вредност градијента:

$$\frac{\nabla f(X)}{f(X)} \cong \frac{n+2}{r^2} A^{-1} M(X), \quad (4.6)$$

где се процењена вредност $M(X)$ може рачунати на узорку свих тачака из $G(X)$, као њихова средња вредност.

За одређивање следеће тачке кластера, тј. следбеника тачке X , дефинише се мера S_{xy} :

$$S_{xy} = \left\| \frac{\nabla f(X)}{f(X)} \right\| \cos \theta_{xy}, \quad (4.7)$$

где се S_{xy} дефинише за сваку тачку Y из области $G(X)$, при чему је количник $\left\| \frac{\nabla f(X)}{f(X)} \right\|$ дефинисан формулом (4.6), док је θ_{xy} угао између вектора $\|\nabla f(X)\|$ и $(Y - X)$. Тачка која максимизује меру S_{xy} бира се за следбеника тачке X . У практичном смислу, за све тачке које окружују тачку X , први део израза у једначини (4.7), $\left\| \frac{\nabla f(X)}{f(X)} \right\|$, остаје константан за сваки нови избор тачке. Ова опсервација истиче да су мера S_{xy} и основа за дефинисање следбеника тачке X искључиво утемељени на вредности $\cos \theta_{xy}$.

Правилан избор области $G(X)$ је од великог значаја за успешност иницијализације наведене методе. Међутим, код различитих група тачака ће потенцијално варирати и њихова густина расподеле и растојање међу одбирцима. Кључни параметер који утиче

на величину ове области је r из једначине (4.1). Овај параметар треба да зависи од густине података. Аутори рада [144] на основу свог искуства предлажу да се он рачуна на следећи начин:

$$r = k \times \frac{\max(X_{max} - X_{min}, Y_{max} - Y_{min})}{N/2}, \quad (4.8)$$

где су (X_{max}, X_{min}) и (Y_{max}, Y_{min}) парови највећих и најмањих вредности свих тачака из улазног скупа података по x и y оси, респективно, и где је N број одбирака из тог улазног скупа података. Параметар k се рачуна као:

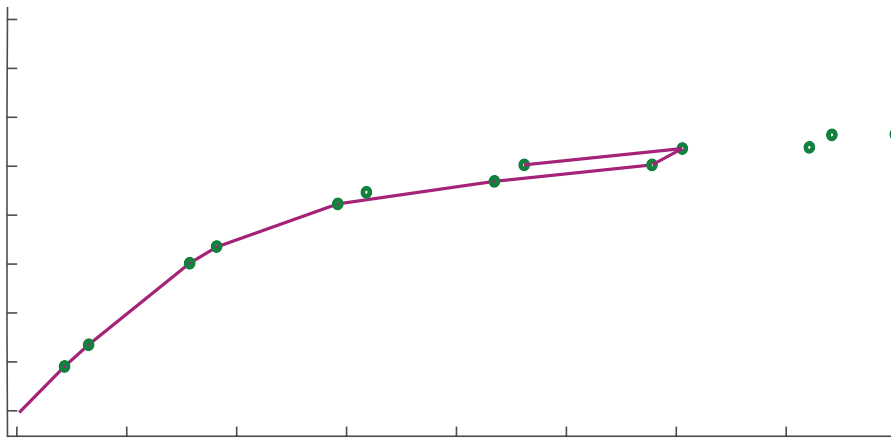
$$k = \begin{cases} 4, & \text{ако } \frac{N}{averDist} < 200 \\ 5, & \text{ако } 200 \leq \frac{N}{averDist} < 240 \\ 6, & \text{у осталим случајевима} \end{cases} \quad (4.9)$$

где је $averDist$ дефинисано као:

$$averDist = \frac{\text{sum}(minDist)}{N}, \quad (4.10)$$

и где је $minDist$ низ чији елементи садрже растојања од сваке тачке до њој најближе тачке из сета података.

Ипак, иако је у основи врло применљива, valley-seeking метода непараметарске кластеризације није увек у стању да успешно прати динамику трајекторије. Проблем на који би се могло наићи током рада алгоритма јесте нагла промена „правца” у формирању редоследа тачака, како је приказано на Слици 4.4. Стога се метода valley-seeking кластеризације у својој класичној форми користи само при иницијализацији кластера, тј. при дефинисању његова прва два одбирка. Тиме се дефинише правац грађења кластера, односно смер у коме ће се тражити следећа тачка кластера.



СЛИКА 4.4. Изненадна и нежељена промена правца грађења кластера, узрокована класичним valley-seeking приступом. Слика преузета из рада [144] уз дозволу.

4.3.2 Ажурирање трајекторије

Циљ овог дела алгоритма јесте формирање оријентисаног графа, који ће, почевши од две тачке одређене при иницијализацији кластера, дати оријентисани след тачака чијим

се спајањем добија линија. Начин да се ово оствари без ризика од дивергирања описаног у претходној секцији аутори су нашли у комбиновању valley-seeking кластеризације са адаптивним Калмановим филтром [166, 167, 168, 169, 170, 171].

Ако се реконструкција контуре тачку по тачку поистовети са поступком праћења покретног циља/објекта, налик приказу на Слици 4.5, вектор стања \mathbf{x}_{k+1} се у тренутку $k + 1$ може изразити као:

$$\mathbf{x}_{k+1} = [x_{k+1} \quad \dot{x}_{k+1} \quad y_{k+1} \quad \dot{y}_{k+1}]^T, \quad (4.11)$$

где су x_{k+1} и y_{k+1} координате позиције, док су \dot{x}_{k+1} и \dot{y}_{k+1} брзине по тим двама координатама у тренутку $k + 1$. Калманов филтар има за задатак естимацију будућих стања, односно позиција тачака, на основу доступних мерења. Његов алгоритам је рекурзиван, што значи да користи претходне естимације за предикцију будућих вредности стања, тј. позиција тачака, без потребе за меморијским складиштењем свих претходних мерења. Основни принцип његовог рада огледа се у поступку мерења, корекције и предикције.



СЛИКА 4.5. Приказ сличности између реконструкције контура нерва и праћења циља (нпр. возила) у различитим временским корацима. Црне и сиве тачке представљају претходну и будућу путању, респективно. Обрађени подаци означавају позиције возила узорковане у једнаким временским интервалима. Већа густина тачака указује на већу брзину возила. Слика преузета из рада [144] и модификована уз дозволу.

Ако усвојимо модел константне брзине, тј. сматрамо да је брзина непроменљива између два узастопна семпловања података, можемо усвојити следећи модел:

$$\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{F}\mathbf{x}_k + \mathbf{w}_{k+1}, \quad (4.12)$$

$$\mathbf{z}_{k+1} = \mathbf{H}\mathbf{x}_{k+1} + \mathbf{v}_{k+1}, \quad (4.13)$$

где је \mathbf{F} матрица прелаза, \mathbf{z}_{k+1} мерење у тренутку $k + 1$, \mathbf{H} матрица опсервације, док су \mathbf{w}_{k+1} и \mathbf{v}_{k+1} шум процеса и шум мерења, респективно. Матрица прелаза усвојена је као:

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} 1 & \Delta t & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \Delta t \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}, \quad (4.14)$$

где је због једноставности усвојено да период семпловања $\Delta t = 1$ износи 1 s, док се матрица опсервације може изразити као:

$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix}. \quad (4.15)$$

Имајући у виду природу прикупљених података у нашем случају, може се узети да је шум мерења \mathbf{v}_{k+1} занемарљив. Шум процеса \mathbf{w}_{k+1} је, с друге стране, врло битан податак, јер његове флукуације указују на промене у трајекторији.

Предикција се може изразити кроз следеће једначине:

$$\hat{\mathbf{x}}_{k+1/k} = \mathbf{F}\hat{\mathbf{x}}_{k/k}, \quad (4.16)$$

$$\mathbf{P}_{k+1/k} = \mathbf{F}\mathbf{P}_{k/k}\mathbf{F}^T + \mathbf{Q}_{k+1}, \quad (4.17)$$

док се корекција изражава кроз следећи сет једначина:

$$\hat{\mathbf{x}}_{k+1/k+1} = \hat{\mathbf{x}}_{k+1/k} + \mathbf{K}_{k+1}(\mathbf{z}_{k+1} - \mathbf{H}\hat{\mathbf{x}}_{k+1/k}), \quad (4.18)$$

$$\mathbf{P}_{k+1/k+1} = (\mathbf{I} - \mathbf{K}_{k+1}\mathbf{H})\mathbf{P}_{k+1/k}, \quad (4.19)$$

$$\mathbf{K}_{k+1} = \mathbf{P}_{k+1/k}\mathbf{H}^T(\mathbf{H}\mathbf{P}_{k+1/k}\mathbf{H}^T + \mathbf{R})^{-1}, \quad (4.20)$$

где $\hat{\mathbf{x}}_{k+1/k}$ означава предикцију/естимацију стања за следећи тренутак $k + 1$, $\mathbf{P}_{k+1/k}$ и $\mathbf{P}_{k+1/k+1}$ означавају коваријационе матрице естимације стања $\hat{\mathbf{x}}_{k+1/k}$ и $\hat{\mathbf{x}}_{k+1/k+1}$, респективно, \mathbf{Q}_{k+1} означава коваријациону матрицу шума процеса, \mathbf{R} означава коваријациону матрицу шума мерења, док \mathbf{K}_{k+1} означава Калманово појачање. Сматрајући да су појединачне компоненте шума процеса и мерења некорелисане, можемо усвојити следеће:

$$\mathbf{R} = \begin{bmatrix} \sigma_x^2 & 0 \\ 0 & \sigma_y^2 \end{bmatrix}, \quad (4.21)$$

$$\mathbf{Q}_{k+1} = \begin{bmatrix} \frac{q^3}{3} & \frac{q^2}{2} & 0 & 0 \\ \frac{q^2}{2} & q & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{q^3}{3} & \frac{q^2}{2} \\ 0 & 0 & \frac{q^2}{2} & q \end{bmatrix}, \quad (4.22)$$

где су σ_x^2 и σ_y^2 варијансе шума мерења по два координатама, док се параметар q мора унапред усвојити. Њиме се моделира одступање кретања од претпостављеног модела константне брзине. Како је овај параметар генерално непознат, овде је усвојена његова вредност $q = 1$, са основном идејом да ће адаптација описана у наставку рада на посредан начин да моделира променљиву вредност овог параметра.

У циљу детекције одступања праћене трајекторије од линеарног кретања, неопходно је извршити адаптацију Калмановог филтра. Један од начина за то је коришћење тзв. фактора слабљења S_{k+1} [168, 169, 170, 171] и односи се на измену једначине за израчунавање коваријационе матрице вектора естимације стања (4.17):

$$\mathbf{P}_{k+1/k} = S_{k+1}\mathbf{F}\mathbf{P}_{k/k}\mathbf{F}^T + \mathbf{Q}_{k+1}. \quad (4.23)$$

Фактор слабљења S_{k+1} представља меру нестационарности модела у тренутку $k + 1$. Он се заснива на одступању теоријске коваријационе матрице (\mathbf{M}_{k+1}) од коваријационе

матрице процењене на узорку (\mathbf{N}_{k+1}), при чему су узорци у форми грешке $\mathbf{HF}\{\mathbf{x}_{k+1} - \hat{\mathbf{x}}_{k+1/k}\}$:

$$S_{k+1} = \max\{1, \text{tr}(\mathbf{N}_{k+1})/\text{tr}(\mathbf{M}_{k+1})\}, \quad (4.24)$$

и при чему важи следеће:

$$\mathbf{M}_{k+1} = \mathbf{HFP}_{k/k}\mathbf{F}^T\mathbf{H}^T, \quad (4.25)$$

$$\mathbf{N}_{k+1} = \mathbf{P}_{V_{k+1}} - \mathbf{HQ}_{k+1}\mathbf{H}^T - \mathbf{R}, \quad (4.26)$$

где је $\mathbf{P}_{V_{k+1}}$ коваријациона матрица резидуала предикције. Резидуал предикције и његова коваријациона матрица рачунају се као:

$$\mathbf{V}_{k+1} = \mathbf{z}_{k+1} - \mathbf{H}\mathbf{x}_{k+1/k}, \quad (4.27)$$

$$\mathbf{P}_{V_{k+1}} = E(V_{k+1}V_{k+1}^T) \cong \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \mathbf{V}_{k+1} \mathbf{V}_{k+1}^T. \quad (4.28)$$

У идеалном случају, када је трајекторија линеарна, а вредности дистанце међу одбирцима једнаке, вредности \mathbf{M}_k и \mathbf{N}_k су једнаке и Калманов филтар ради у номиналном режиму ($S_k = 1$). Адаптивност Калмановог филтра се одражава кроз ситуацију када нова мерења почну значајније да одударају од предикције. Таква ситуација се директно одражава на вредност израза \mathbf{N}_k , чиме расту вредност фактора слабљења ($S_k > 1$) и варијанса вектора предикције стања. Као резултат, алгоритам се при естимацији у таквом режиму рада мање ослања на дотадашња, а више на нова мерења.

Након сваке процене вектора стања $\hat{\mathbf{x}}_{k+1/k}$, поново се око сваке одређене тачке/чвора графа формира област $G(X)$ сходно релацијама (4.1), (4.2) и (4.8) и за сваку нерасподељену тачку из $G(X)$ одређује се мера сагласности тачака са трајекторијом, која се у духу мере из релације (4.7), рачуна као:

$$S_{xy} = \cos \alpha_{xy}, \quad (4.29)$$

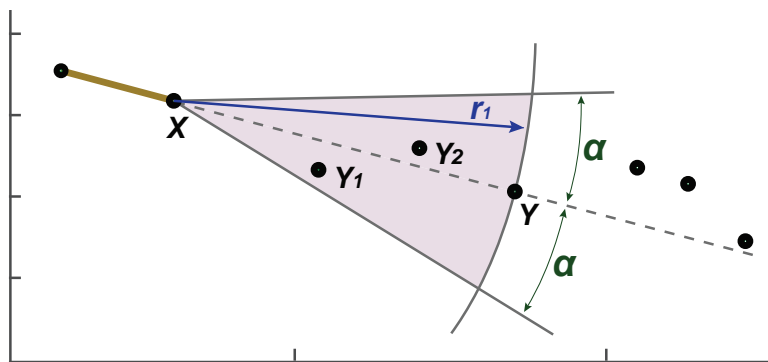
где је α_{xy} угао између вектора $(Y - X)$ и вектора брзине $\dot{x}_{k+1}\mathbf{i}_x + \dot{y}_{k+1}\mathbf{i}_y$, где су \mathbf{i}_x и \mathbf{i}_y јединични (орт) вектори дуж оса x и y , респективно. За следбеника тачке X се одређује тачка која максимизује меру S_{xy} .

4.3.3 Додавање прескочених тачака

Претходно описани поступак који смешта тачке у кластер, односно формира чворове оријентисаног графа, подразумева ослањање првенствено на угао између вектора $(Y - X)$ и $\|\nabla f(X)\|$ у процесу иницијализације, односно вектора брзине у процесу ажурирања трајекторије. Међутим, тиме се оставља могућност да буду прескочене неке тачке које би требало да се нађу у оријентисаном графу на путањи између чвора X и његовог следбеника Y . Овај проблем се отклања имплементацијом методе најближих суседа након сваког корака у претходно описаном поступку. У циљу детекције прескочених тачака и одређивања њиховог редоследа, дефинишемо кружни исечак са центром у тачки X :

$$\Xi(X) = \{Z : \|X - Z\| \leq r_1, \angle(Y - X, Z - X) < \alpha\}, \quad (4.30)$$

где је $r_1 = \|X - Y\|$ полупречник, а угао α половина ширине кружног исечка (Слика 4.6). Угао α мора бити довољно мали како се не би обухватиле тачке које треба да припадну другим кластерима, и довољно велик да у текући кластер/граф уврсти све тачке које треба да му припадну, а прескочене су. Све пронађене тачке треба да буду смештене између тачака X и Y у поретку повећања одстојања појединачних тачака од тачке X .



СЛИКА 4.6. Метода најближих суседа коришћена у представљеном поступку. Претрага се врши у сектору круга (осенчена површина на слици), где је r_1 полупречник, а 2α централни угао сектора. Центар сектора налази се у тачки X , док његова половина пролази кроз тачку Y . У овом примеру, резултирани редослед тачака у графу био би: $\{X, Y_1, Y_2, Y\}$. Слика преузета из рада [144] уз дозволу.

4.3.4 Финализација индивидуалних кластера и формирање контура

Као критеријум за завршетак текућег кластера користи се параметар S_{xy} из формуле (4.29), односно (4.7). Позитивна вредност S_{xy} сугерише да је пронађен следбеник Y текуће тачке X у графу. Негативна вредност S_{xy} значи да пронађена тачка нема свог следбеника, односно да је алгоритам дошао до корена графа. S_{xy} које износи нула представља гранични случај. Посматрајући функцију густине расподеле, ова ситуација одговара заравњењу врха „брда”, где се може наћи више од једног потенцијалног центра.

Свака итерација, тј. анализа и додавање тачке/тачака текућем кластеру, завршава се провером да ли се у области $G(Y)$ последње тачке (Y) додате кластеру налази још нераспоређених тачака. Уколико алгоритам пронађе такве одбирке који би могли припадати текућем кластеру, понавља се претходно описани поступак, сада око тачке Y (слика 4.7, Прилог 1). Уколико провера не враћа никакве потенцијалне кандидате у области $G(Y)$, текући кластер се затвара. Формирање појединачних кластера врши се све док постоји још нераспоређених тачака.

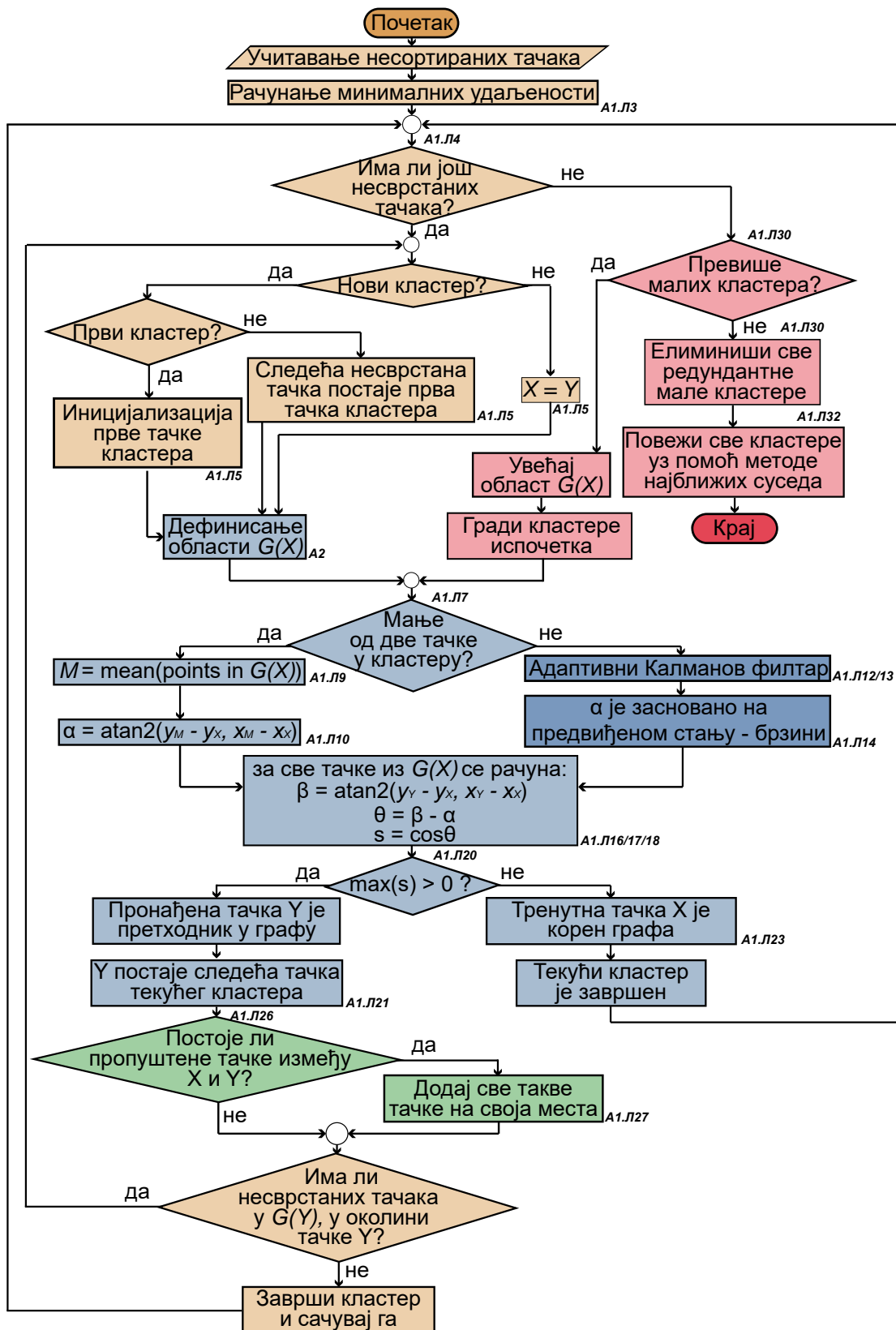
Када су формиран сви кластери, алгоритам проверава које од њих је потребно спојити и којим редоследом, како би се добиле финалне нервне контуре. У том циљу се око сваког терминалног чвора постојећих кластера X и његовог претходника X_p , формира његово окружење у облика кружног исечка (налик примеру на слици 4.8):

$$\Xi(X) = \{Z : \|X - Z\| \leq r_1, \angle(X - X_p, Z - X) < \theta\}, \quad (4.31)$$

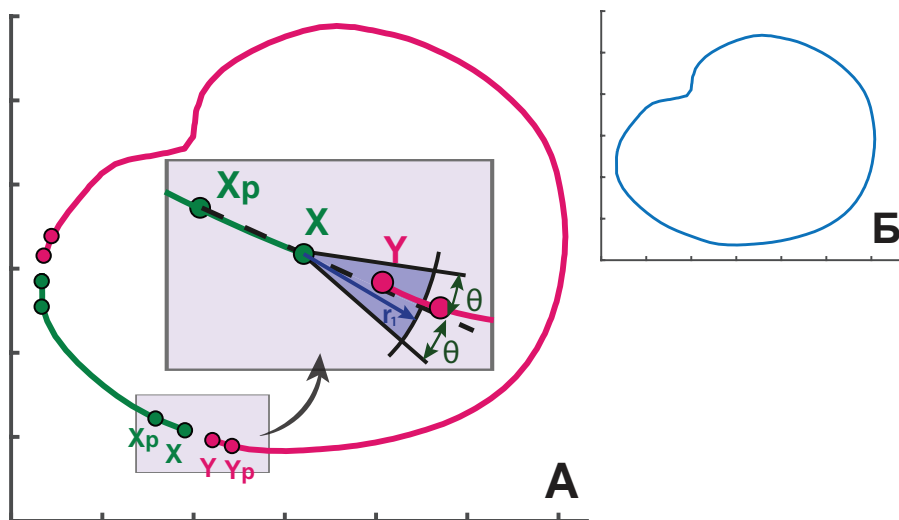
где су r и θ искуствено добијене вредности полупречника кружног исечка и половина ширине тог исечка, респективно. Када терминална тачка Y неког другог кластера припада $\Xi(X)$, тај кластер се сматра наставком текућег.

Додатно: Пре формирања финалних контура/е, врше се две провере, које ће бити описане у наставку.

Почетна провера на индиректан начин омогућава процену димензија изабране области $G(X)$. Наиме, уколико се, по формирању кластера, региструје велики број изузетно

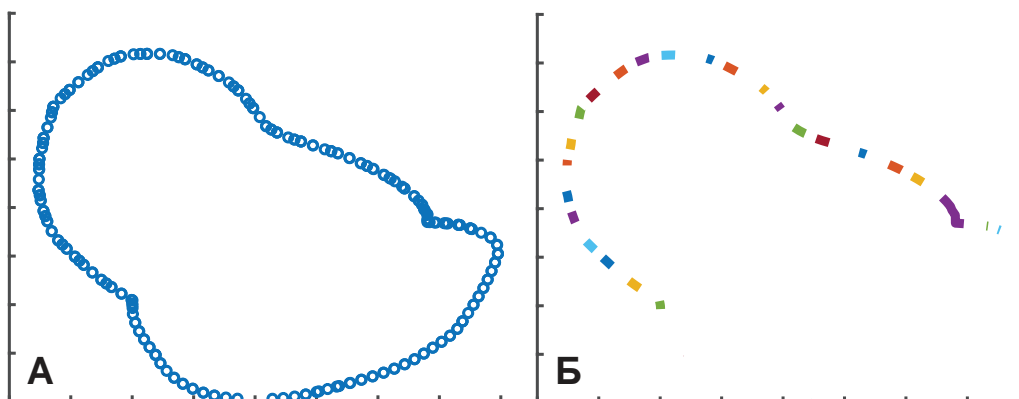


СЛИКА 4.7. Дијаграм тока алгоритма. Свака боја представља одређени сегмент алгоритма: жута је намењена иницијализацији алгоритма и финализацији појединачних кластера; плава представља valley-seeking кластеризацију и адаптивни Калманов филтар; зелена је за проверу пропуштених тачака, која се врши класификацијом методом најближих суседа; црвена представља део алгоритма за формирање финалних контура. Дијаграм допуњава псеудокод из поглавља Прилог 1, где се $Ax.Ly$ на дијаграму односи на y -ту линију алгоритма x у поглављу Прилог 1. Слика преузета из рада [144] и модификована уз дозволу.



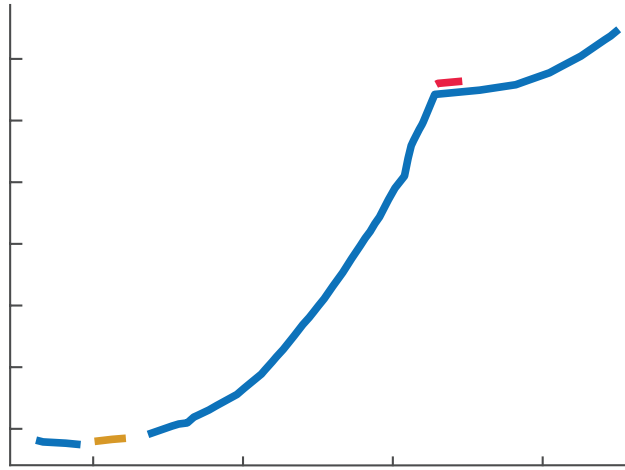
СЛИКА 4.8. Пример два кластера/линије (A), које алгоритам препознаје као једну целину и спаја их у један кластер, тј. контуру (B). Слика преузета из рада [144] и модификована уз дозволу.

малих кластера (сачињених од три тачке или мање - што је емпиријски одређен критеријум), као што је приказано на слици 4.9, алгоритам закључује да је за анализу узета премала област $G(X)$. Као резултат, цела процедура се понавља са инкрементираним полупречником области $G(X)$.



СЛИКА 4.9. (A) Почетне тачке за једну од контура. (B) Неадекватан избор области $G(X)$ у делу алгоритма који се ослања на метод тражења долине. Када је изабрани радијус области премали, алгоритам се сусреће са потешкоћама да генерише довољан број кластера задовољавајуће величине, што резултује великим бројем кластера сачињених од само једне или две тачке. „Недостајући” сегмент контуре на десној страни слике је директан резултат описане ситуације. Слика преузета из рада [144] и модификована уз дозволу.

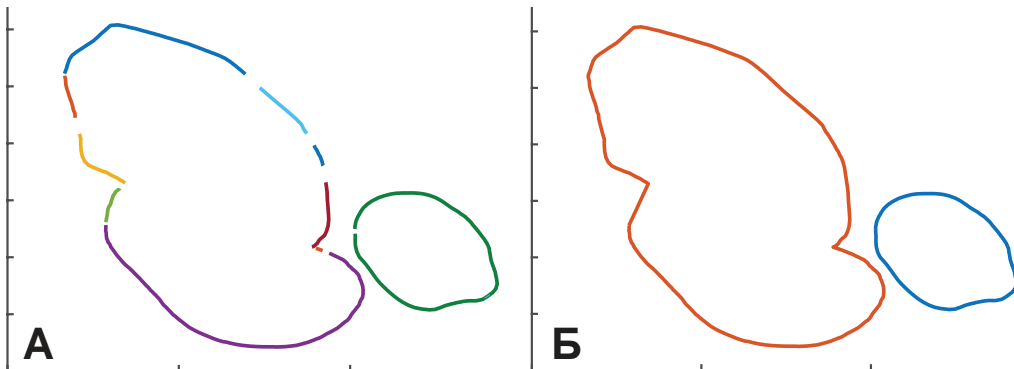
Другом провером разматрају се кластери који садрже мање од n тачака, при чему је вредност n емпиријски постављена на 1 или 2 тачке. Наиме, ови мањи кластери често се налазе близу већих кластера и обично не играју значајну улогу у коначној реконструкцији, али могу представљати изазове током финалне фазе формирања контуре (слика 4.10).



СЛИКА 4.10. Мали, редувантни кластер (првене боје), постављен непосредно уз већи кластер (плаве боје), бива уклоњен провером која претходи кораку формирања финалних контура. Слика преузета из рада [144] уз дозволу.

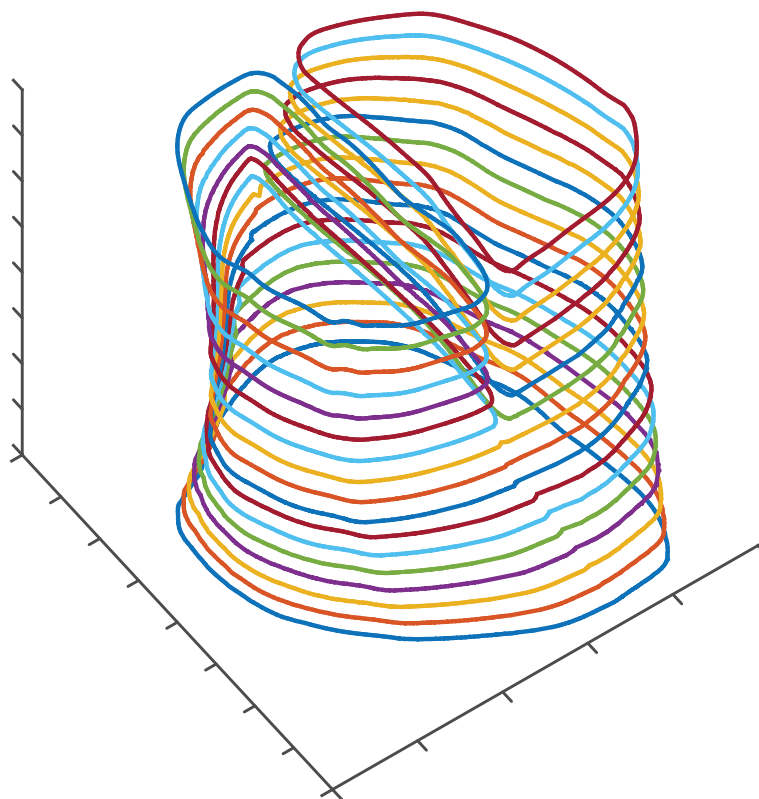
4.4 Резултати и дискусија

Комбинација претходно описаних метода и процедура омогућава реконструкцију једне (слика 4.8) или више контура (слика 4.11) .



СЛИКА 4.11. Пример попречног пресека комплексног, гранајућег фасцикула. (А) Појединачни кластери генерисани од стране алгоритма. (Б) Финалне контуре настале спајањем ових кластера. Алгоритам успешно реконструира оштре углове и разликује блиско позициониране контуре. Слика преузета из рада [144] и модификована уз дозволу.

Слика 4.12 приказује потпуну реконструкцију једног комплексног (кога карактерише макар једно гранање дуж своје дужине) фасцикула. Облик, димензије и места гранања фасцикула варирају међу различитим нервима и појединцима. На примеру са слике 4.12 може се видети гранање једног фасцикула (у доњем делу слике) на два нова фасцикула (у горњем делу слике). Управо овакве нервне структуре често представљају најизазовније ситуације за алгоритам, због комплексности попречних пресека нерава на местима разграновања. Ова сложеност може се манифестовати кроз делимично повезане контуре са израженим углом или блиско постављене контуре, што представља изазов при анализи.



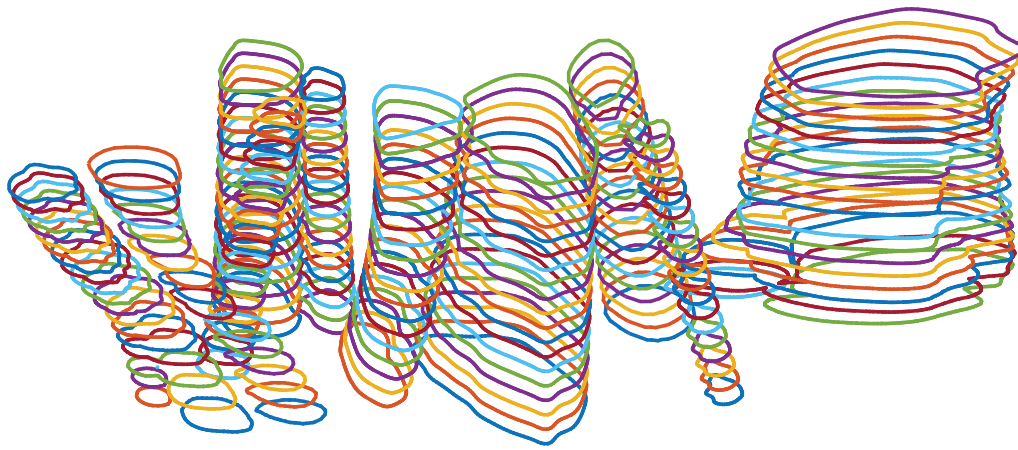
СЛИКА 4.12. Реконструкција нервног фасцикула по попречним нивоима, где свака боја представља реконструисану контуру. Гранање је видљиво у горњем делу слике. Слика преузета из рада [144] и модификована уз дозволу.

Слика 4.13 илуструје сегмент (како би приказ био прегледнији) реконструисаних фасцикула за једног од два субјекта.

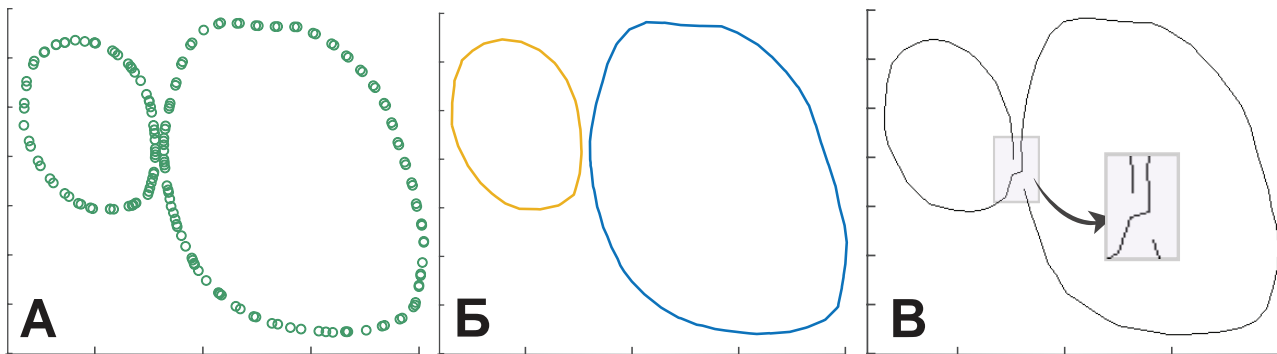
Када се ради о поређењу представљеног алгоритма са другим најновијим методама за реконструкцију контура на основу 2Д скупа тачака, посебно ћемо се фокусирати на анализу два алгоритма: HNN-Crust [162] и Vicur [158]. Овај избор произилази из темељне анализе прегледног рада [145], у којем су се, у оквиру експерименталних истраживања, ова два алгоритма издвојила у односу на друге методе. Још један разлог је чињеница да, како је то претходно истакнуто у поглављу 4.2, ова два алгоритма представљају најновије технике у својим одговарајућим категоријама алгоритма. HNN-Crust представља најновију верзију у породици алгоритама Crust, доносећи нова унапређења овој већ широко распрострањеној и коришћеној категорији алгоритама. С друге стране, Vicur је еволуирана верзија успешног Discur алгоритма. С обзиром на то да су је развили аутори који су раније радили на Discur алгоритму, овде је анализирана напредна верзија, Vicur.

Иако се HNN-Crust и Vicur успешно носе са широким спектром сценарија реконструкције, током рада на одређеним случајевима нервних контура коришћеним у овом истраживању, суочили су се са одређеним изазовима. Конкретно, у ситуацијама које захтевају диференцијацију две блиско смештене контуре, нови алгоритам развијен током рада на овој дисертацији показао је већи степен успеха у поређењу са Vicur (слика 4.14) и HNN-Crust (слика 4.15).

У Табели 4.1 приказана је детаљна анализа извршена у циљу поређења нове методе са HNN-Crust и Vicur алгоритмом. Будући да су међу методама примећене минималне разлике у перформансама, осим у случајевима када се јавља разгранаване фасцикула,



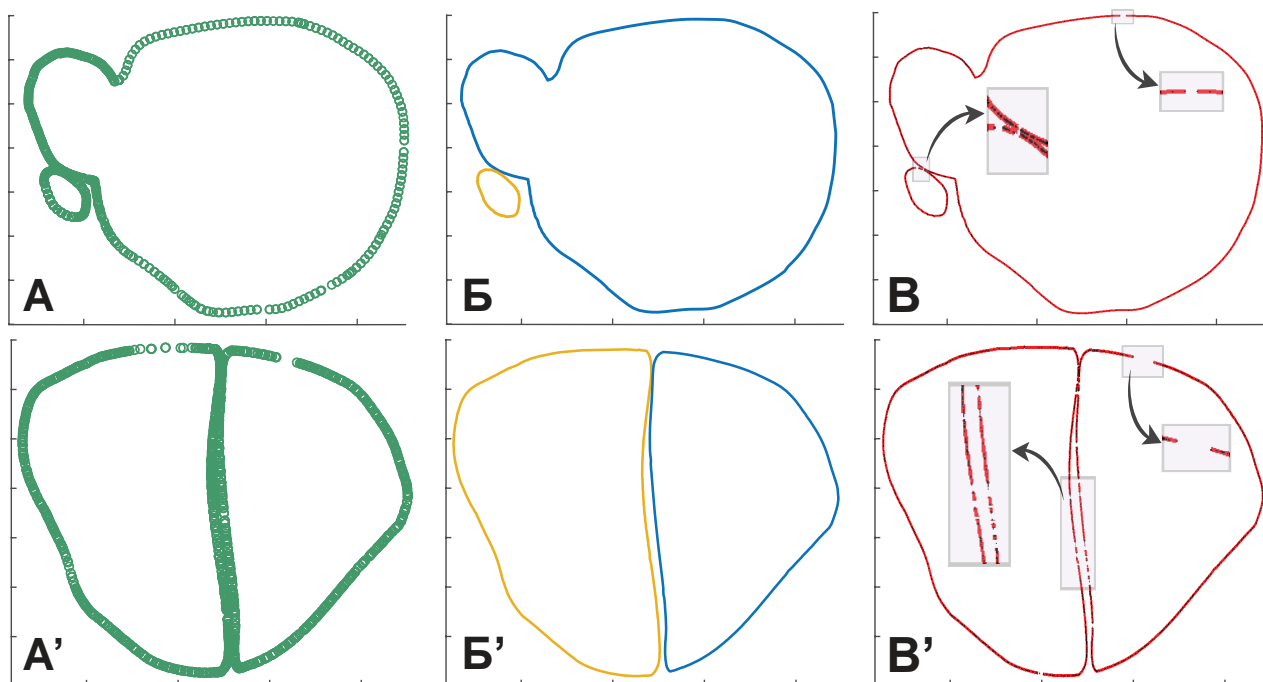
СЛИКА 4.13. Приказан је сегмент нервних фасцикула за једног од субјеката. На крајњој левој и крајњој десној страни слике могу се приметити два комплексна фасцикула са гранањем. Слика преузета из рада [144] и модификована уз дозволу.



СЛИКА 4.14. Поређење алгоритма Vicur и наше методе. (A) Почетни скуп тачака; (B) реконструкција извршена коришћењем нашег приступа; (C) реконструкција изведена применом Vicur технике. Због близине две контуре намењене за реконструкцију и распореда тачака у сегменту где су оне близу једна другој, Vicur алгоритам грешком прелази с једне контуре на другу и спаја их. Слика преузета из рада [144] и модификована уз дозволу.

анализирани су искључиво фасцикули које карактерише гранање. Резултати су добијени узимањем просечних вредности из свих попречних пресека таквих фасцикула. Иако је тиме већина анализираних контура, тј. попречних пресека, једноставно по структури, за сваки од фасцикула постоји неколико комплексних контура, карактерисаним оштрим угловима и изузетно блиским угловима. Прва колона табеле приказује вредности корена средњег квадратног одступања (RMSE) за сваку од метода у поређењу са експертском кривом. Друга колона указује на проценат тачака које су изостављене током реконструкције у односу на укупан број тачака у почетном скупу. Трећа колона садржи број непланираних празнина и прекида у реконструисаној кривој.

Из Табеле 4.1 се може закључити да, када се размотре вредности RMSE, Vicur и наш метод дају веома сличне резултате. Међутим, када се ради о пропуштеним тачкама, најпрецизнији је Vicur, који беспрекорно задржава сваку тачку из почетног скупа. Ова карактеристика уједно представља главни недостатак наше методе. С друге стране, када је у питању тачност реконструкције кривих без нежељених прекида, и HNN-Crust и Vicur неретко показују непоузданост при реконструкцији, нарочито у сценаријима попут оних приказаним на сликама 4.14 и 4.15.



СЛИКА 4.15. Две илустративне упоредне анализе између HNN-Crust алгоритма и нашег приступа. (A, A') Почетне тачке; (B, B') реконструкције постигнуте применом наше методе; (B, B') реконструкције извршене коришћењем HNN-Crust алгоритма. Реконструкције изведене помоћу HNN-Crust-a у (B) и посебно у (B') показују прекиде дуж контура и генерално немогућност разликовања две суседне контуре. Слика преузета из рада [144] и модификована уз дозволу.

ТАБЕЛА 4.1. Статистичко поређење метода *

Алгоритам	RMSE	% прескочених тачака	Број прекида по фасцикулу
наша метода	0.020	1.94 (%)	0
HNN-Crust	0.043	0.4 (%)	9.5
Vicur	0.019	0 (%)	0.2

* Подаци за гранајуће фасцикуле.

У циљу истицања значаја прецизне реконструкције блиско постављених контура, тј. грана фасцикула, Табела 4.2 пружа статистичке податке о реалним моделима нервних структура добијених из [47] и релевантних за студију описану у овом поглављу дисертације. Подаци обухватају број фасцикула препознатих у доступним секцијама нерава код два субјекта, као и укупан број фасцикуларних гранања дуж њихових путања. Значајно је напоменути да је приближно трећина свих идентификованих фасцикула у анализираним секцијама нерава показивала барем једно гранање, од којих неке и вишеструко. Такође, битно је истаћи да већа резолуција у броју попречних пресека повећава вероватноћу сусретања сценарија попут оних приказаних на сликама 4.14 и 4.15.

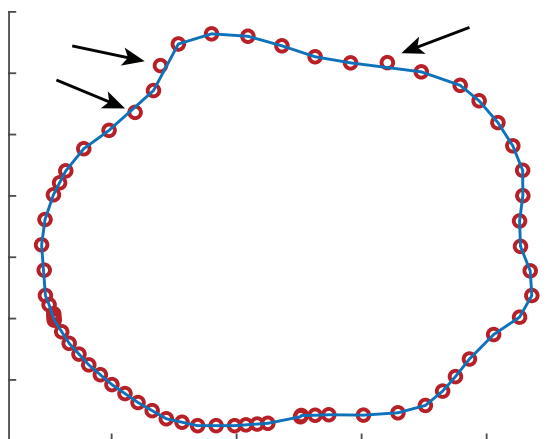
Иако представљени алгоритам с успехом врши реконструкцију облика за предвиђену и сличне примене, битно је напоменути његова могућа ограничења:

1. С обзиром на то да алгоритам почива на valley-seeking методи кластеризације, његово основно ограничење проистиче из карактеристике да се изостављају одређене тачке које се сматрају мање битним за реконструкцију. Као такав, пред-

ТАБЕЛА 4.2. Статистичке информације у вези са два стварна модела нервних структура коришћена у овом истраживању.

Субјекат	Ук. бр. фасцикула	Бр. гранања	Бр. комплексних фасцикула
Субјекат 1	49	20	$\approx 33\%$
Субјекат 2	47	21	$\approx 28\%$

стављени приступ није оптимално усмерен ка реконструкцијама које се ослањају на мали број тачака. У таквим ситуацијама постоји већа вероватноћа да се пропусти или занемаре тачке за које алгоритам сматра да нису „на линији” (слика 4.16). Међутим, овај недостатак губи на значају при реконструкцијама које се базирају на већем броју тачака.



СЛИКА 4.16. Поједине тачке (назначене стрелицама), које је алгоритам сматрао сувишним, изостављене су током процеса реконструкције. Слика преузета из рада [144] и модификована уз дозволу.

2. На рад алгоритма у великој мери утиче избор параметара (k , дефинисано у једначини (4.9), α , из једначине (4.30), или θ , из једначине (4.31)), па је стога веома битно адекватно изабрати ове вредности када се уводи нови скуп података, чије карактеристике могу бити значајно другачије од карактеристика тренутног скупа. Природа и информације о вредностима ових параметара биће детаљније објашњене у наредном делу текста.

Вредност параметра k дефинисана је у једначини (4.9). Важно је напоменути да се за будући избор параметара показало да је вредност 5 била адекватна у приближно 93% случајева анализираних у овом истраживању. Међутим, вредности 4 и 6 биле су одговарајуће у специфичним ситуацијама, што би требало имати у виду при избору овог параметра за нови сет тачака.

Параметар α , како је уведен у једначини (4.30), има кључну улогу у дефинисању области у којој се врши претрага изостављених тачака. Одређивање вредности α захтева посебну пажњу, имајући у виду логику и разлоге наведене у Поглављу 4.3. У експериментима у оквиру рада на овој дисертацији, истраживан је опсег вредности од 2° до 90° , јер се ови опсежи подударјају са намеравањем циљем; вредности испод 2° резултирају неадекватно уском области, док вредности изнад 90° стварају прешироке области за анализу. Важно је напоменути да за готово 97% случајева, било која вредност унутар

овог опсега даје задовољавајуће реконструкције. Међутим, у посебним ситуацијама, као у оној приказаној у доњем реду слике 4.15, постављање угла између 5° и 25° показало се неопходним. Резултати су показали да је, када се ради о примени у циљу реконструкције контура нерава, оптимална вредност за параметар α 8° .

Параметар θ дефинисан је једначином (4.31) и игра кључну улогу у процесу спајања кластера приликом формирања финалних контура. Приликом разматрања одговарајуће вредности овог параметра нису постојале унапред дефинисане смернице. За разлику од параметра α , који је интуитивно имао смер „унапред”, потенцијалне вредности параметра θ је карактерисала већа флексибилност. Стога су спроведени експерименти усмерени на доње и горње границе углова који омогућавају успешну реконструкцију. Током рада, систематично су бележене вредности које су резултирале успешним реконструкцијама, а добијене вредности сажете су у Табели 4.3, која пружа статистичке информације о опсегу, односно минималним и максималним вредностима углова. Као практично правило, утврдили смо да је оптимална вредност за параметар θ 45° .

ТАБЕЛА 4.3. Статистичка евалуација распона минималних и максималних вредности угла θ потребна за успешну реконструкцију.

	Минималан угао*	Максималан угао*
Средња вредност	17.34°	252.5°
Стандардна девијација	13.55°	115.97°
Минимум	5°	110°
Максимум	45°	360°

* вредност угла која резултује успешном реконструкцијом.

4.5 Закључак

Алгоритам приказан у овом поглављу намењен је за реконструкцију реалних попречних пресека нервних структура на основу несортираних тачака. Представљени приступ бави се сложеном геометријом унутрашњих структура људских нерава, коју карактерише често укрштање и гранање фасцикула. Оштри углови и блиско постављене појединачне контуре које се том приликом јављају представљају изазов за алгоритме намењене за реконструкцију.

Значајан је потенцијал ове методе да допринесе развоју неуропротеза, нарочито када се ради о симулацији природних сензација код особа с ампутацијом. Студија описана у овом поглављу инспирисана је и надовезује се на истраживање представљено у поглављу 3.

Ова иновативна метода нуди низ значајних предности у односу на постојеће приступе за реконструкцију кривих на основу несортираних тачака:

- Рад са тачкама неуниформне расподеле: Представљена метода је у стању да анализира неуниформно расподељене тачке и да реконструише једну или више контура које не морају бити глатке, већ могу садржати оштре углове.

- Реконструкција блиско позиционираних контура: Кључна предност овог алгоритма је његова вештина у реконструкцији блиско постављених контура, што је велики изазов за многе постојеће методе.
- Аутоматизација: Једном када су иницијалне вредности параметара постављене и улазни подаци/тачке не мењају битно своје карактеристике, алгоритам функционише без потребе за додатним мануелним уносом вредности параметара од стране корисника.
- Динамика и модел фасцикула: За разлику од већине постојећих метода, које се претежно баве геометријским аспектима, овде представљени алгоритам се издваја укључивањем динамике и имплицитним интегрисањем модела фасцикула путем адаптивног Калмановог филтра.
- Иновативна комбинација метода: Тренутно не постоји алгоритам за реконструкцију кривих на основу насумично распоређених тачака који комбинује valley-seeking кластеризацију са Калмановим филтром и класификацијом методом најближих суседа.

Упоредна анализа са најмодернијим методама показује да се приступ представљен у овом поглављу посебно истиче у случајевима који подразумевају комплексне унутрашње структуре нерва, чинећи га тиме посебно прикладним за такве сценарије. Иако можда није идеалан за случајеве са малим бројем улазних тачака, овај приступ надмашује друге методе у ситуацијама сличним онима које су приказане у оквиру овог поглавља.

Током развоја ове методе, фокус је првенствено био на реконструкцији затворених линија, због природе контура које су проучаване. Међутим, уз одређене измене алгоритма, ова метода има потенцијал да реконструише и отворене линије. У будућности би могло бити планирано проширење могућности алгоритма како би вршио реконструкције и отворених кривих, и потенцијално, могла би се увести унапређења параметара како би на њихове вредности мање утицала природа улазног сета тачака.

Осим његове основне сврхе, овај иновативни метод има шире потенцијалне примене и може послужити као инспирација или основна техника у различитим областима. То укључује обраду 2Д и 3Д слика, праћење циљева (попут на слици [4.5](#)) и просторну анализу линеарно распоређених тачака у различитим сферама науке, укључујући биомедицину. Његова потенцијална примена се не ограничава само на област планирања симулација у неуропротезама, већ се протеже на виртуелне хируршке захвате и друге специјализоване области.

5 СЕНЗОРНА АДАПТАЦИЈА

Базирано на адаптацији текста публикације:

J. Kljajić, G. Valle and S. Raspopovic, "Modeling sensory adaptation to peripheral nerve stimulation," 2021 10th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER), Italy, 2021, pp. 788-791, doi: 10.1109/NER49283.2021.9441349.

5.1 Увод

Са појавом сензорне адаптације је сваки човек интуитивно упознат, јер је искуси више пута на дневној бази. На пример, када из мрачне просторије, попут биоскопске или позоришне сале, изађемо на јаку светлост, она нам испрва може деловати заслепљујуће. Обично је потребно неколико тренутака да нам се очи прилагоде, тј. *адаптирају* на нову врсту стимуланса. Такође, свима нам је познат осећај да када окусимо храну, делује нам да је први залогај најкуснији, након чега се тај осећај лагано губи како настављамо да једемо. У питању је феномен везан за нервни систем, који се односи на свих пет чула [172]. Дуже излагање неком стимулусу може довести до умањења или чак потпуног нестанка сензације коју он изазива. Сматра се да настајак овог феномена током еволуције није случајан, већ да је његова сврха потискивање константних, потенцијално мање битних стимулуса, зарад детекције нових, „свежих” информација, које некада могу бити од кључне важности за безбедност и опстанак [173]. Ипак, када је циљ вештачка стимулација нервног система зарад враћања изгубљеног чула, ова иначе корисна појава може направити велики проблем. Због тога се намеће потреба да се адаптације узме у обзир приликом планирања директне електричне стимулације периферног нерва.

Како би се обезбедила поуздана неуростимулација, потребно је дубље разумевање феномена сензорне адаптације. Ипак, много тога везано за ову појаву и данас је непознато. Оно што јесте познато је да, када се ради о додиру, до сензорне адаптације долази прво на нивоу механорецептора коже [174] – заправо, једна од прихваћених класификација механорецептора заснива се на њиховој брзини адаптације [175]. Међутим, с обзиром да се адаптација јавља и код особа које су претрпеле ампутацију, очигледно је да она не зависи само од дисталних делова нерава, већ да до овог феномена долази и негде на нивоу нервног система изнад самих рецептора. Осим на поменутом „улазном” нивоу, адаптација се може очекивати на синаптичком нивоу (у интернеуронима, тј. на нивоу кичмене мождине или у кортексу) или у неуронским мрежама мозга (у инхибиторним или екситаторним мрежама). Ипак, још увек није утврђено где тачно и на који начин се све она може јавити. Када се ради о механизму који до ње доводи, постоји неколико потенцијалних природних процеса који је могу узроковати: 1) смањење синаптичке

трансмисије (нпр. краткотрајна синаптичка депресија [176]), пресинаптичка инхибиција [177] или исцрпљивање синаптичког резервоара [178, 179]; 2) неуспех провођења аферентних влакана [180] или 3) неуравнотежена активност ексцитаторних и инхибиторних неуронских мрежа [181, 182]. Блокада проводљивости нервних влакана може бити изузета као могућност, јер се она обично јавља на фреквенцијама изнад 1000 Hz [180], што је знатно изнад оних које су коришћене при електростимулацији нерва која је у стању да узрокује адаптацију.

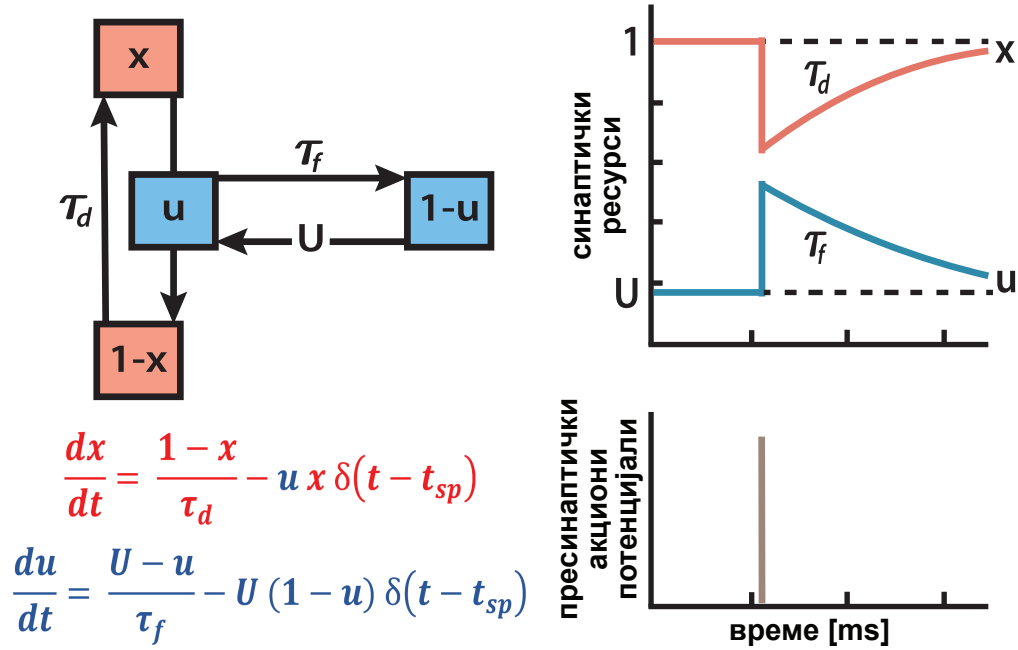
Један од циљева током рада на овој докторској тези била је израда компјутерског модела који би описао и симулирао појаву адаптације при електростимулацији резидуалног дела периферног нерва. Прву препреку у том процесу представљало је управо питање шта је узрокује. Као могући одговор, при изради модела [183] изабрано је смањење синаптичке трансмисије појединачних нервних влакана. Овакво понашање потпада под појам краткотрајне синаптичке пластичности (*short-term plasticity - STP*) [184, 185], која подразумева краткотрајне синаптичке промене узроковане синаптичком активношћу. Ове промене индиректно осликавају историју пресинаптичких активности, па тиме *STP* може пружити драгоцене информације о сигналима који путују кроз синапсу [185]. Код неких синапси се, као резултат веће активности, дешава појачање (*short-term facilitation - STF*), док се код других јавља депресија (*short-term depression - STD*). Код појачања (*STF*), након пристизања акционог потенцијала долази до појачаног уплива калцијума у аксонски терминал и отпуштања неуротрансмитера у синапсу, што доводи до активације постсинаптичке ћелије. Депресија (*STD*), која је изабрана за основни процес у овом моделу, се дешава услед пребрзог трошења и исцрпљивања постојећих количина доступних неуротрансмитера који се налазе на пресинаптичком терминалу, због чега у једном тренутку више нема посредника који би кроз синапсу пренели сигнал с једне ћелије на другу [185].

5.2 Модел

Као почетна тачка за израду модела коришћен је синаптички модел који су развили Монџило (Mongillo) и сарадници [186], а који се у значајној мери заснива на неким од претходних студија које се баве израдом рачунарских модела краткотрајне синаптичке пластичности [187, 188]. Овај модел се базира на претпоставци да радна меморија остаје одржива захваљујући побољшању синаптичке функције посредством калцијума. При моделирању [186] се појављују параметри x , који представља количину доступних ресурса ($0 < x < 1$), и u , одн. параметар искоришћења, који представља количину ресурса искоришћених при свакој синаптичкој активацији. Између два узастопна акциона потенцијала (АП), количине x и u се враћају на своје основне нивое с карактеристичним временским константама (τ_d и τ_f , респективно) (слика [5.1]).

У синапси у којој је време τ_d доминантно (односно, $\tau_d > \tau_f$), континуирани пресинаптички импулси смањују количину доступних ресурса, што резултује депресивним ефектом (слика [5.2]). Слика [5.3] илуструје утицај различитих вредности амплитуде и фреквенције стимулације на количину доступних синаптичких ресурса када је $\tau_d > \tau_f$.

Поред наведених, већ постојећих физичких параметара синапсе, нови модел развијен током рада на овој дисертацији [183] уводи и користи још неке променљиве и карактеристике, попут параметара који одражавају фреквенцију и амплитуду електричне неуростимулације. Њихов значај лежи у могућности за јасно поређење између моделованих



СЛИКА 5.1. Приказ модела краткорочне синаптичке пластичности, засновано на [186]. Лево: Шема модела са одговарајућим једначинама (δ – Диракова делта функција; t_{sp} – време пресинаптичког спајка). Десно: пресинаптички акциони потенцијал (доле) и његов резултујући ефекат на синапсу: x се смањује (карактеристика *STD*), а u се повећава (карактеристика *STP*) (горе). Слика преузета из рада [183] и модификована уз дозволу.

вредности и експерименталних података времена адаптације.

У моделу представљеном у [183], иницијална количина доступних синаптичких ресурса x_0 представља степену функцију α доведене струје амплитуде A (у μA),

$$x_0 = (c * A)^\alpha, \quad (5.1)$$

где је параметар c додат као фактор конверзије, моделован ради одржања реда величине променљивих у оквиру унапред очекиваног опсега. Очекује се да сваки акциони потенцијал произведе пад (c) у динамици синаптичких ресурса, што је пропорционално фактору искоришћености U .

$$D = (c * A) * U. \quad (5.2)$$

Време између два узастопна пресинаптичка пулса, које је обрнуто пропорционално фреквенцији стимулације (Hz), представимо помоћу ΔT . Имајући у виду да се ресурси опорављају и враћају на првобитну количину експоненцијалном брзином (с временском константом τ_d), разлика између x_0 и доступне количине обновљених ресурса након ΔT може се изразити као:

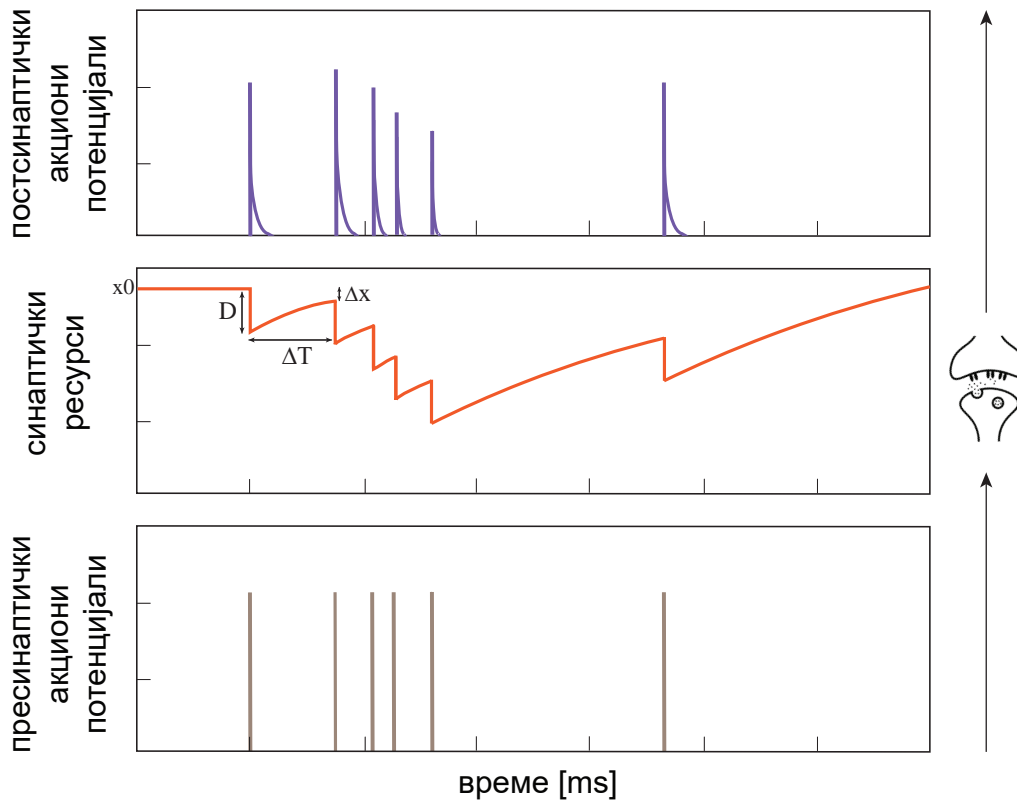
$$\Delta x = D * e^{-\tau_d/\Delta T}. \quad (5.3)$$

Број пристижућих импулса, тј. акционих потенцијала N дефинише се као:

$$N = \frac{x_0}{\Delta x}. \quad (5.4)$$

Као резултат, може се увести нова формула за време пражњења (T), које представља време потребно до потпуног нестанка сензације изазване електричним сигналом:

$$T = N * \Delta T = \frac{(c * A)^{\alpha-1}}{U} * e^{\frac{-\Delta T}{\tau_d}} * \Delta T. \quad (5.5)$$

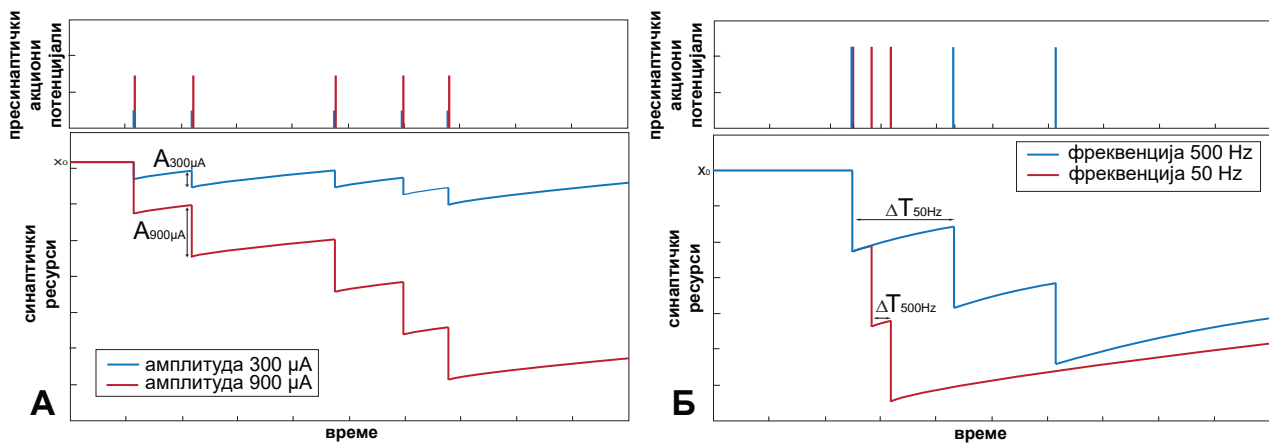


СЛИКА 5.2. Тренд динамике ресурса синапсе током низа побуда. Континуирани акциони потенцијали на пресинаптичком нивоу (доњи график) доводе до исцрпљивања доступних ресурса (x_0 – почетни ниво; D – пад у динамици ресурса; Δx – разлика између почетне количине и количине ресурса доступне после одређеног времена ΔT) (средњи график). На горњем графику се налазе резултујући постсинаптички акциони потенцијали. Разлике у њиховим интензитетима су директан резултат количине ресурса доступних у синаптичком расклопу у тренутку њиховог генерисања. Слика преузета из рада [183] и модификована уз дозволу.

Остала четири параметра нису унапред позната и морају бити прилагођена (фитовани):

- U је фактор искоришћења, а његова дефиниција је усвојена из [186];
- α је параметар који симулира степену функцију адаптације;
- τ_d је време потребно за опоравак, тј. обнављање синаптичких ресурса;
- c представља фактор конверзије.

Један од водећих циљева при изради модела (тј. одређивању параметара) био је да он буде генерализујућ, способан да симулира два типа стимулационих стратегија - неуромодулацију амплитуде и фреквенције, као и да је применљив на што већем броју субјеката.



СЛИКА 5.3. Утицај различитих вредности (А) амплитуде и (Б) фреквенције на трошење синаптичких ресурса у синапси нервног влакна са карактеристикама краткотрајне синаптичке депресије (*STD*). Вредности су изабране у складу са доступним експерименталним подацима коришћеним при изради модела.

5.3 Материјали и методе

5.3.1 Експериментални подаци

У наставку ће бити описани протокол и резултујући подаци експеримента [47] на основу ког је развијан и валидиран модел [183]. Код два транстибијална субјекта с ампутираним доњим ектстремитетом је, у циљу враћања осећаја у њиховој фантомској ноzi, извршена стимулација тибијалног нерва помоћу *TIME* електроде. Том приликом, прикупљена су читавања са сензора смештених у уложак за стопало, као и са сензора колена протетичке ноге, да би на основу енкодирајућег алгоритма те информације биле „преведене” у обрасце стимулације, за свако стимулационо место независно.

За сваког од два субјекта, прикупљене су карактеристике изазваних сензација за све четири убачене *TIME* електроде. Вршене су линеарне (неуро)модулације фреквенције (линеарна фреквенцијска модулација - ЛФМ) и амплитуде (линеарна амплитудска модулација - ЛАМ) стимулација. За ЛФМ, испробане су фреквенције: $F1=5$ Hz, $F2=50$ Hz и $F3=500$ Hz. За ЛАМ, три амплитуде $A1 < A2 < A3$ су рангиране од $300 \mu\text{A}$ до $900 \mu\text{A}$, зависно од субјекта и стимулационог места. Биране су на следећи начин: $A1$ и $F1$ као вредности које изазивају појаву сензације (субјективни осећај интензитета: 1-2 / 10); $A2$ и $F2$ као вредности које изазивају средњу јачину сензације (5-6 / 10); $A3$ и $F3$ као вредности које резултују максималним интензитетом сензације коју би субјект пријавио (8-9 / 10). Амплитуда при ЛФМ и фреквенција при ЛАМ, као и ширина импулса, биле су фиксиране на вредности које изазивају појаву сензације (прелазе праг перцепције).

5.3.2 Време адаптације зависно од амплитуде и фреквенције неуромодулације

Експериментално добијена времена адаптације недвосмислено указују на разлику између два типа неуромодулације (ЛАМ и ЛФМ). Код ЛАМ, што би амплитуда стимулације била већа, више би времена било потребно да дође до сензорне адаптације, односно

време адаптације би било дуже. Обрнуто би важило за ЛФМ – са вишом фреквенцијом стимулације, време адаптације би се скраћивало. Наведена запажања поклапају се са претходно рађеним студијама [130].

5.3.3 Подешавање параметара

Приликом подешавања параметара, почело се од одређених претпоставки: временска скала динамике појединачних неурона типично је у опсегу десетина милисекунди [185], али је у обзир узета и вредност времена τ_d која у Supporting Online Material за рад [186] износи 200 ms; U стандардно има вредност између 0 и 1; док је $\alpha > 1$ (на основу [172]). Ове *a priori* претпоставке су такође коришћене приликом валидације, након што је одређена оптимална комбинација параметара.

За оптималну комбинацију параметара изабрана је она која је резултовала најмањом вредношћу грешке процене (енгл. *Root Mean Square Error - RMSE*) између времена адаптације добијеног на основу модела (T_{MOD}) и на основу експерименталних података (T_{EXP}) (слика [5.4]),

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (T_{MOD} - T_{EXP})^2}. \quad (5.6)$$

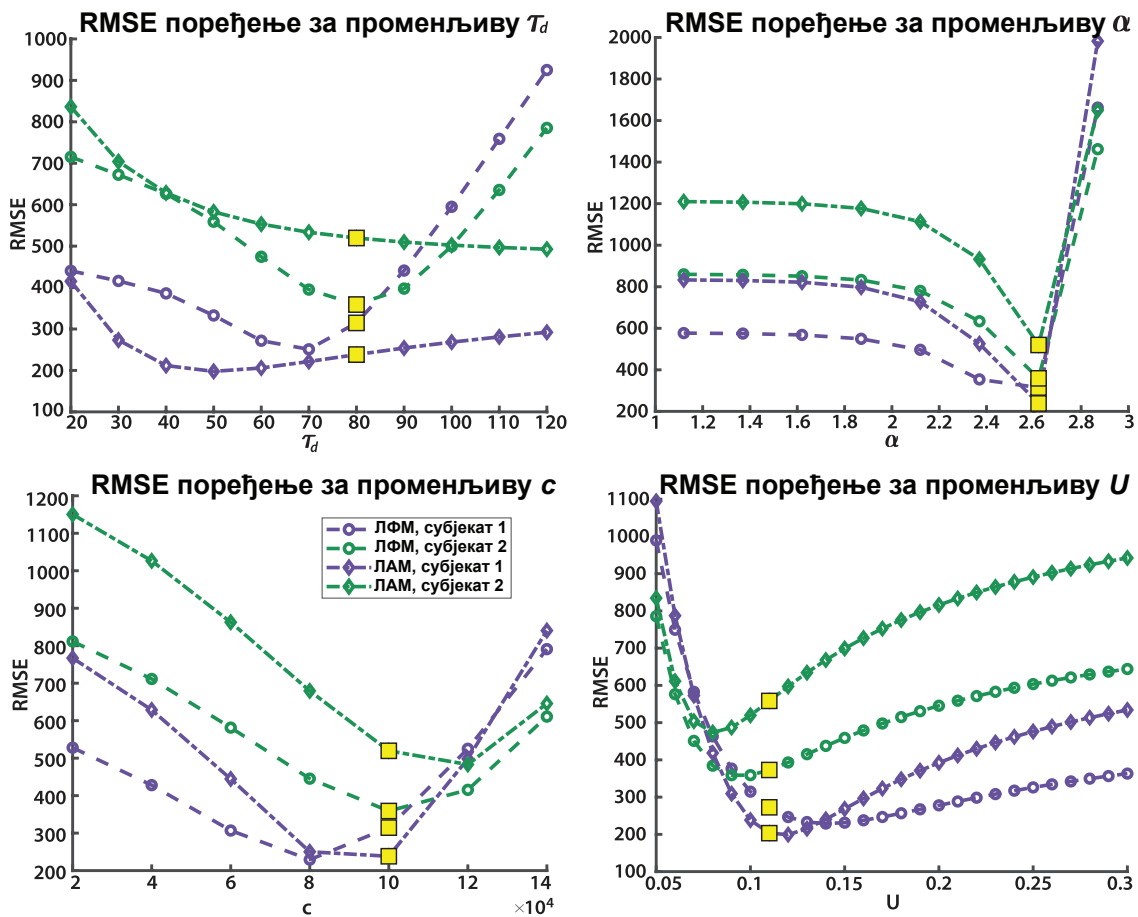
5.3.4 Додавање биолошког шума

Протокол експеримената подразумевао је три узастопне стимулације, са константном фреквенцијом (код ЛАМ), односно са константном амплитудом (код ЛФМ). Ипак, ако би се идентичан протокол применио при симулацији процеса адаптације, за сет од 3 идентична понављања електростимулације би се сваки пут добијале исте вредности. Тиме не би постојала варијабилност, што се коси са начином на који прави организам функционише, па је било потребно и ово узети у обзир при изради модела. Варијабилност је обезбеђена увођењем биолошког шума, у виду насумичног броја узетог из логнормалне расподеле која је додата симулираним подацима. Логнормална расподела је изабрана због подударности са расподелом експерименталних података (статистичка анализа извршена је помоћу Wilcoxon signed rank теста, са нивоом значајности 0,05). Параметри шума (њена средња вредност и девијација) засновани су на улазним експерименталним подацима.

5.4 Резултати

Табела на слици [5.5] приказује резултате поређења средњих вредности и стандардних девијација за експерименталне и симулиране податке (време адаптације, у секундама), са и без шума. Имајући у виду да свако ново покретање кода са додатим шумом резултује новим вредностима, у табели су приказане усредњене вредности добијење за пет узастопних понављања.

У табелу на слици [5.6] смештени су опсези тестираних параметара и њихове оптималне вредности, које су добијене прилагођавањем новог рачунарског модела временима



СЛИКА 5.4. За сваки од параметара (τ_d , α , c , U), избор оптималне вредности (x -оса) бира се на основу комбинације четири вредности означених жутом бојом, а која даја најмању просечну средњу квадратну грешку (RMSE) између експерименталних и моделованих података (y -оса). Слика преузета из рада [183] и модификована уз дозволу.

адаптације добијених експерименталним путем. Модел користи исте параметре за оба субјекта и за оба предложена начина неуростимулације (ЛАМ и ЛФМ).

На слици [5.7] приказана су графичка поређења између експерименталних и симулираних података са додатим шумом, за ЛАМ и ЛФМ.

Резултати статистичке анализе (корелација, p -вредност, коефицијент детерминације r^2 и средња квадратна грешка RMSE) између експерименталних и симулираних података приказани су у табели на слици [5.8]. У наведеним статистичким методама се јасно може запазити побољшање резултата које следи након додавања биолошког шума.

5.5 Дискусија

У овом поглављу представљен је и описан рачунарски модел који симулира процес сензорне адаптације засноване на краткотрајној синаптичкој депресији. Модел је заснован на реалним експерименталним подацима прикупљеним са два пацијента са трансформалном ампултацијом, током електростимулације интранеуралном електроодом (TIME) [47]. Током експеримената, примењиване су две стратегије стимулације: амплитудска и фреквенцијска неуромодулација.

	Фреквенцијска модулација				Амплитудска модулација			
	Субјекат 1		Субјекат 2		Субјекат 1		Субјекат 2	
	сред. вр.	ст. дев.	сред. вр.	ст. дев.	сред. вр.	ст. дев.	сред. вр.	ст. дев.
Експериментални подаци	93,5	23,6	133,8	52,7	134,9	34,1	194,2	55,9
Моделовани подаци	94,7	62,8	89,6	68,8	137,4	40,2	124,7	56,4
Моделовани подаци са шумом*	90,7	56,8	79,7	54,1	132,9	27,9	119,3	31,4

* Шум условљава различите резултате при сваком покретању кода, због чега су приказане средње вредности за пет узастопних понављања

сред. вр. - средња вредност
ст. дев. - стандардна девијација

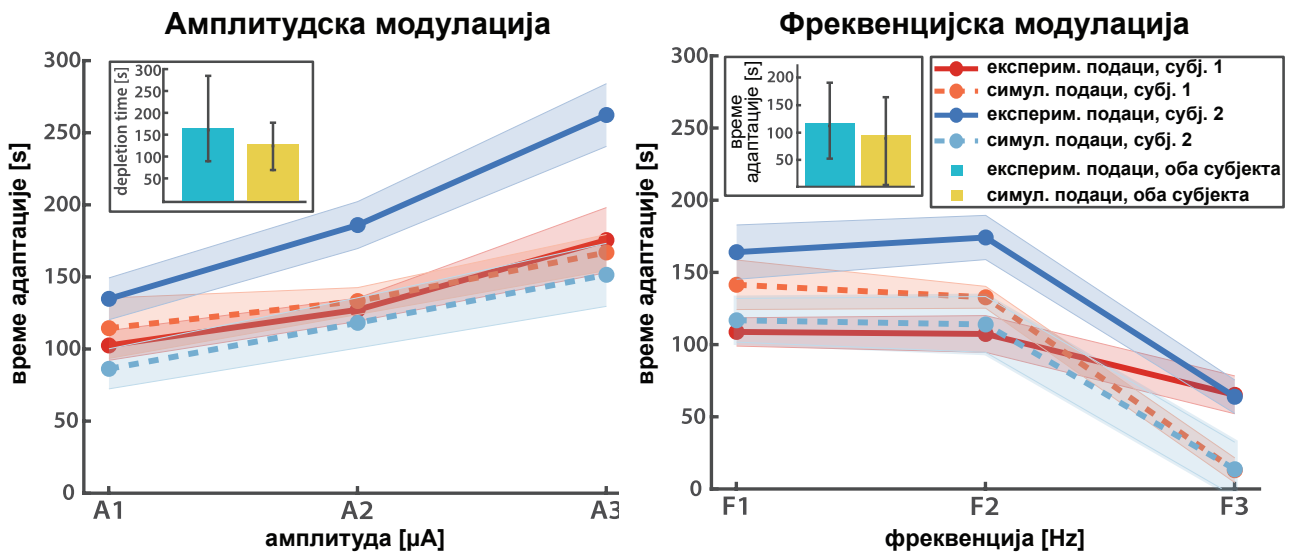
СЛИКА 5.5. Средње вредности и стандардне девијације експериментално добијених и моделованих времена адаптације (изражено у секундама). Адаптирано из [183] уз дозволу.

Параметар	Тестирани опсег	Оптимална вредност
U	0,05 – 1	0,1
α	1 – 10	2,62
T_d [ms]	10 – 500	80
c	$1 - 10^9$	10^5

СЛИКА 5.6. Тестирани опсези четири параметра и коначне вредности сваког од њих, изабране тако да у комбинацији оптимално моделирају времена адаптације за обе врсте неуромодулације и за све доступне експерименталне податке. Адаптирано из [183] уз дозволу.

У поређењу са постојећим студијама које се баве адаптацијом соматосензорних нерава услед неуростимулације [189], рад на овом моделу донео је нове резултате и закључке – с обзиром да фреквенцијски опсег коришћен при изради новог модела обухвата и више вредности, показали смо да до адаптације долази брже при стимулацији вишим фреквенцијама. Друга постојећа студија [130] са фреквенцијским и амплитудским опсегом приближнијим нашем, известила је о врло сличном тренду појаве времена адаптације, чије вредности су биле директно условљене променом параметара стимулације. Објашњење за овај феномен може се пронаћи у начину на који аферентна нервна влакна функционишу. Модулација амплитуде електростимулације одражава се на регрутовање популације неурона [48]. Наиме, више вредности амплитуда узрокују активацију већег броја нервних влакана. Знајући да чак и мали број активираних влакана могу доставити информацију до мозга [190], може се закључити да ће са већим бројем активираних влакана (услед веће амплитуде стимулације) бити потребно више времена да произведена сензација у потпуности нестане услед адаптације. С друге стране, стимулација већим вредностима фреквенције изазваће повећану активност „окидања” неурона, што узрокује смањење синаптичке трансмисије и, последично, бржу адаптацију.

Неке од предности оваквог модела су што његови параметри нису прилагођени само једном испитанику и то што су они генерализовани и фреквенцијској и амплитудској модулацији неуростимулације. Предложени модел могао би да послужи као основа за



СЛИКА 5.7. Графички приказ експерименталних и симулираних података са додатим шумом, при амплитудској (лево) и фреквенцијској (десно) модулацији (за три различите амплитуде/фреквенције). Слика преузета из рада [183] и модификована уз дозволу.

	r	p	r^2	RMSE
Амплитудска модулација	0,48	0,024	0,23	380,81
Амплитудска модулација са шумом*	0,83	$2,28 \cdot e^{-8}$	0,69	307,07
Фреквенцијска модулација	0,78	$3,21 \cdot e^{-8}$	0,61	322,76
Фреквенцијска модулација са шумом*	0,9	$1,15 \cdot e^{-11}$	0,81	287,54

* Шум условљава различите резултате при сваком покретању кода, због чега су приказане средње вредности за пет узастопних понављања

СЛИКА 5.8. Поређење статистичкиг резултата (корелације r , p -вредности, коефицијента детерминације r^2 и RMSE) при амплитудској и фреквенцијској модулацији, са и без шума. Адаптирано из [183] уз дозволу.

систем који би био у стању да предвиди и избегне појаву нежељене адаптације у реалном времену. Уједно, примену би могао да нађе као додатни блок при хибридном моделирању, односно могао би да представља основу за даља истраживања у овом правцу, пружајући могућност допуњавања постојећих стратегија стимулације периферног нервног система.

Ограничење овог приступа лежи у томе што тачан ниво, тј. нивои, на којима се адаптација може догодити у нервном систему још увек није потпуно јасан и захтева додатна истраживања. Такође, потенцијални недостатак овог модела може бити у томе што репродукује само једно нервно влакно. Насупрот томе, неки радови сугеришу да би адаптација могла да се дешава и у кортикалним мрежама ексцитаторних и инхибиторних неурона [181, 182, 191], што би подразумевало употребу структурално сложенијег модела мреже.

6 ЗАКЉУЧАК

У докторској тези представљени су нови приступи за проширење и унапређење метода планирања електричне интранеуралне стимулације периферног нервног система. У фокусу је била стимулација која би првенствено омогућила враћање недостајућих осећаја из изгубљеног екстремитета. Међутим, осим у случају ампутација, принципи и методе заступљени у овој тези могу послужити као основ при делимичном или потпуном губитку осећаја на периферним деловима екстремитета услед неуропатије, можданог удара и других обољења и здравствених потешкоћа.

У оквиру ове тезе је развијен и тестиран Електро-неурални модел (ЕНМ), који је потом и имплементиран у оквиру стратегије моделовања и кодирања осећаја проприоцепције назване *ПројриоСџим*. ЕНМ користи реалистично 3Д моделовање и методу коначних елемената за симулацију електричног интерфејса импланта у ишијадичном нерву. Модел подразумева реконструкцију 3Д потенцијала који настају као резултат симулиране електричне стимулације и интерполирају се на више путања Ia влакана у нервним фасцикулима.

Тезом је обухваћен и *ПројриоСџим*, парадигма кодирања развијена са идејом да су потребне напредније и иновативније стратегије неуростимулације за стварање природних проприоцептивних сензација. *ПројриоСџим* се ослања на нелинеарне интеракције између мишића и зглобова и зависност између мишићног истезања и фреквенције активације мишићних вретена. Као интегрални део *ПројриоСџим* -а, ЕНМ у оквиру овог концептуалног оквира служи за оптимизацију параметара стимулације (напона, фреквенције и избора активних места), како би се електрично изазвана активност у Ia влакнима подударила са изгубљеном физиолошком активацијом. Показано је да је синхронно прилагођавање амплитуде и фреквенције стимулације кључно за репликацију природне активности мишићних влакана. С обзиром на његову директну применљивост у неуропростетици и потенцијал за оптимизацију кодирања у различитим неуролошким апликацијама, *ПројриоСџим* такође може бити користан у развоју интерфејса између човека и машине. Предложена техника обећава побољшање у интеракцији с периферним нервним системом и смањење трошкова и комплексности у преклиничким испитивањима. На крају, *ПројриоСџим* се представља као корисно средство за усвајање биоинспирисаних стратегија кодирања у будућим неуропростетским интервенцијама.

Техника реконструкције затворених контура на основу групе тачака у 2Д простору, која је развијена током рада на овој дисертацији, иницијално је намењена као део структуре *ПројриоСџим*. Ипак, у питању је метода која тежи да нађе примену или инспирише стварање нових техника и у бројним другим областима. Иновативност приступа, који комбинује непараметарску методу кластеризације, класификацију методом најближих суседа и адаптивни Калманов филтар, показала се врло успешном у поређењу са постојећим алгоритмима са сличном наменом, у одређеним испробаним случајевима их чак

надмашујући по успешности реконструкције.

Када се ради о електростимулацији периферног нервног система, овом дисертацијом обухваћен је још један изузетно битан аспект - сензорна адаптација, тј. смањена активност нерава која се може јавити услед продужене стимулације. Овакав непредвидив и неусаглашен одзив није допустив када се ради о неуропростетици, где је потребна потпуна поузданост како би се кориснику у сваком тренутку пружиле значајне сензорске информације. Из тог разлога је у оквиру тезе развијен и модел намењен за предвиђање појаве овог феномена. Представљен модел нуди нове увиде у адаптацију соматосензорних нерава током неуростимулације, посебно у контексту виших фреквенција стимулације. Модел би могао послужити као основа за систем који би у реалном времену био у стању да предвиди и избегне адаптацију, а може се користити и као додатни блок за хибридно моделирање. Ипак, додатна истраживања у циљу разумевања тачног нивоа адаптације умногоме би допринела ефикасној и поузданој будућој имплементацији и примени овог модела.

У оквиру ове дисертације су потврђене све три постављене хипотезе.

Прва хипотеза ове докторске дисертације била је да *израда 3Д модела нерва доприноси верности приказа његових комплексних интерних структура и самим тим, у односу на данас постојеће 2Д моделе, побољшава унапређује прецизност осмишљене стимулације*. Ова хипотеза потврђена је у поглављу [3](#). Интегрални део ЕНМ-а јесте иновативна метода тродимензионалне реконструкције периферног нерва. За разлику од ранијих приступа моделирања нерва, који су користили његову релативно упрошћену унутрашњу геометрију, нова метода узима у обзир све познате комплексности периферних нерава. Тиме се омогућава поштовање природног лонгитудиналног развоја фасцикула, укључујући њихово спајање и гранање. Овакав приступ првенствено је заснован на сазнањима из постојеће литературе која се бави унутрашњом топографијом периферних нерава, као и на експериментално добијеним хистолошким снимцима попречних пресека ишијадичних нерава. Као што је хипотезом претпостављено, резултати указују да овакав приступ готово недвосмислено унапређује процес планирања електростимулације, чинећи га вернијим реалној ситуацији. Валидација ЕНМ-а потврдила је да су моделирани резултати у складу са претходно прикупљеним експерименталним подацима. Такође, показан је значај морфолошких промена у расподели и распореду фасцикула дуж нерва поређењем регрутације влакана ЕНМ-а са оном у конвенционалном, једноставном дводимензионалном моделу.

Другом хипотезом, потврђеном у поглављу [4](#), претпоставило се да *методе препознавања облика, побољшање параметарске класификације, као и методе праћења покретних циљева могу наћи примену у корацима које је неопходно испуниће за успешну реконструкцију геометрије нерва*. Представљен је метод који успешно врши реконструкцију комплексних нервних структура иновативним комбиновањем valley-seeking методе класификације (методе тражења долина), адаптивниог Калмановог филтра и класификационе методе најближих суседа. Поред показане успешности када се ради о формирању контура попречних пресека унутрашњих и спољашњих нервних структура, предложени метод показао је супериорност при реконструкцији блиских контура у односу на state-of-the-art алгоритме за реконструкцију 2Д контура на основу неуређеног скупа тачака. Наведени резултати приказани су у поглављу [4.4](#).

Трећа хипотеза, да би *рачунарско моделирање сензорне адаптације нерва, која се може јавити услед дуготрајне стимулације, могло допринети да се предвиди и избеги нежељена слабљена сензација постигнутих електростимулацијом*, била је у фокусу у

поглављу [5](#). Модел описан у овом поглављу заснован је на реалним експерименталним подацима, као и претходном истраживању и анализи релевантне литературе и тренутних сазнања из домена сензорне адаптације, односно физиолошких механизма који до ње доводе. Кључни налази истраживања укључују откриће да већа амплитуда стимулације резултира дужим временом адаптације, док више фреквенције убрзавају процес адаптације. Наиме, модулација амплитуде се одражава у регрутовању популације нервних влакана, па ће уз вишу амплитуду електростимулације више времена бити потребно да до адаптације дође. Уједно, када се ради о фреквенцији, више фреквенције воде до повећане активности, брже потрошње расположивих неуротрансмитера у синапси и, самим тим, до брже адаптације. Показано је да предложени модел успешно прати динамику адаптације која се јавља услед различитих тестираних вредности амплитуде и фреквенције електростимулације периферног нерва. Представљени модел и истраживање које је претходило његовом развоју значајно доприносе разумевању механизма адаптације који су укључени у неуралну стимулацију и отвара пут за развој напреднијих неуропростетичких система који могу ефикасније управљати и превазићи изазове сензорне адаптације.

Финални пасуси биће посвећени генералном пресеку наставка научноистраживачког рада започетог у оквиру рада на овој дисертацији. Електро-неуронски модел, описан у поглављу [3](#), у наредним етапама развоја и примене подразумевао би већи број попречних пресека нерва, којима би се обезбедила прецизнија реконструкција унутрашње геометрије нерва. Прецизности реконструкције такође би допринела и инкорпорација других структура и ткива која се налазе унутар реалног нерва. Крајња валидација Електро-неуронског модела, као и *ПројриоСџим*-а, захтевала би додатна експериментална истраживања, применом интранеуралне стимулације на већем броју испитаника. Додатно, описани концепти би у будућности могли бити коришћени за враћање природних сензација, како особама које су претрпеле ампутацију, тако и оним које пате од других здравствених проблема који доводе до делимичног или потпуног губитка осећаја из екстремитета.

Резултати показују да је метода реконструкције контура на основу неуређене групе тачака, описана у поглављу [4](#), у стању да успешно препозна контуре карактеристичне за попречне пресеке нерва. Ипак, одређеним проширењима и унапређењима, попут препознавања и отворених линија или радом у 3Д простору, представљени алгоритам би се могао имплементирати и у бројним другим областима. Такође, већа робусност параметара алгоритма на улазне вредности додатно би допринела применљивости методе.

Предвиђање појаве сензорне адаптације, коришћењем методе попут оне развијене у оквиру ове тезе и описане у поглављу [5](#), представљало би једно од есенцијалних унапређења Електро-неуронског модела или других сличних приступа моделирања и планирања електростимулације периферног нерва. Корак који би свакако претходио томе јесте валидација предложеног модела уз додатне експерименталне податке.

7 ПРИЛОГ 1

Псеудокод у овом Прилогу омогућава детаљнији увид у алгоритам представљен у Поглављу [4](#).

Algorithm 1 Алгоритам за реконструкцију на основу несортираних тачака

```
1: function РЕКОНСТРУКЦИЈА(нераспоређенеТачке)
2:   Иницијализација потребних променљивих и структура података.
3:   Израчунавање минималних раздаљина између свих тачака у улазном скупу података (променљива minDist која се помиње у једначини (4.10)).
4:   while нису све тачке сортиране do
5:     Одређивање почетка за нови кластер.
6:     while текући кластер није комплетан do
7:       if кластер је тек започет then
8:         Процена просечног смера блиских тачака користећи класични приступ тражења долина:
9:         Израчунавање просечне позиције  $M$  кандидатних околних тачака.
10:        Израчунавање угла  $\alpha$  на основу смера од тренутне тачке до  $M$ .
11:       else
12:        Предвиђање следећег смера користећи адаптивни Калманов филтер:
13:        Коришћење Калмановог филтера за предвиђање смера раста кластера.
14:        Израчунавање угла  $\alpha$  на основу процењених компоненти брзине из Калмановог филтера.
15:       end if
16:       for сваку тачку кандидата у околини do
17:         Израчунавање њеног угла  $\beta$  у односу на тренутну тачку.
18:         Одређивање сличносног резултата  $S$  између  $\alpha$  и  $\beta$ .
19:       end for
20:       if постоји јасна максимална вредност у  $S$  then
21:         Избор тачке која одговара максималној вредности  $S$  као следеће тачке.
22:       else
23:         Решавање специјалних случајева: тренутна тачка као корен графа или више потенцијалних следећих тачака.
24:       end if
25:       Додавање изабране тачке у тренутни граф и кластер.
26:       if постоје прескочене тачке између тренутне и следеће тачке then
27:         Укључивање истих у кластер (као у Пододељку (4.3.3)).
28:       end if
29:     end while
30:     Две процене описане у Пододељку (4.3.4) и у Алгоритму А4 овог Додатка.
31:   end while
32:   Спајање кластера који припадају истим кривама.
33:   return кластери и граф.
34: end function
```

Algorithm 2 Дефинисање области G

```
1: function ДЕФИНИСАЊЕОБЛАСТИ $G$ (нераспоређениПодациТачака, минималнеРа-
   здаљине, тренутнаТачкаКластера)
2:   Одређивање минималних и максималних  $x$  и  $y$  koordinata тачака
3:   Израчунавање просека минималних раздаљина између тачака
4:   Дефинисање полупречника  $r$ , као у једначинама (4.8), (4.9) и (4.10)
5:   Креирање логичке мреже која представља област
6:   Креирање логичког круга на слици са центром у тренутној тачки и полупречни-
   ком  $r$ 
7:   Одређивање свих тачака које се налазе унутар круга
8:   Враћање индекса ових тачака
9: end function
```

Algorithm 3 Адаптивни Калманов филтар

```
1: function АДАПТИВНИКАЛМАНОВФИЛТАР(нераспоређениПодациТачака, тренутна-
   ТачкаКластера, почетнаТачкаКластера, претходноПредвиђањеСтања, претходно-
   ПредвиђањеНеизвесности, историјаОстатака)
2:   Дефинисање параметара система и матрица (према једначинама (4.14), (4.15),
   (4.21) и (4.22))
3:   if Изабране су само почетне две тачке кластера then
4:     Издвајање почетне и тренутне позиције
5:     Постављање почетног предвиђања стања на основу позиција
6:     Дефинисање почетне неизвесности стања
7:     Предвиђање следећег стања и његове неизвесности
8:     Иницијализација историје остатака
9:     return Предвиђено стање, његова неизвесност и историја остатака
10:  else
11:    Добијање тренутног мерења из података
12:    Ажурирање процене стања користећи претходно стање и мерење
13:    Предвиђање следећег стања
14:    Ажурирање историје остатака мерења
15:    Прилагођавање предвиђања на основу историјских остатака (адаптивни фак-
   тор)
16:    Предвиђање неизвесности следећег стања користећи адаптивни фактор
17:    return Предвиђено стање, његова неизвесност и ажурирана историја остатака
18:  end if
19: end function
```

Algorithm 4 Провере описане у Поглављу 4.3.4

```
1: function PROVERA(дефинисаниКластери)
2:   Иницијализација бројача малих кластера (три тачке или мање)
3:   if више од половине кластера је премало then
4:     return True           ▷ Препорука за поновно извршење са већом облашћу
5:   else
6:     Елиминација кластера који се састоје од 1 или 2 тачке.
7:     return False
8:   end if
9: end function
```

Algorithm 5 Формирање финалних контура, као што је приказано на слици [4.8](#)

```
1: function ФОРМИРАЊЕФИНАЛНИХКОНТУРА(дефинисаниКластери)
2:   Сортирање кластера по величини
3:   if there is only one cluster then
4:     Затварање кластера, како би се добила затворена контура.
5:   else
6:     Постављање почетне тачке на крају највећег кластера
7:     while постоји још несортираних тачака do
8:       Дефинисање критеријума за претрагу како је разрађено у Пододелјку 4.3.4
       у једначини \(4.31\)
9:       Идентификовање следећег спајајућег кластера
10:      if пронађен кластер за повезивање then
11:        Означавање додатог кластера као сортираног
12:        Додавање његових тачака тренутној контури
13:        Ажурирање почетне тачке
14:      end if
15:      Затварање тренутне контуре
16:    end while
17:  end if
18:  return контуре
19: end function
```

РЕФЕРЕНЦЕ

- [1] N. J. Murphy, J. S. Davis, S. M. Tarrant i Z. J. Balogh, „Common orthopaedic trauma may explain 31,000-year-old remains,” *Nature*, sv. 615, br. 7952, E13–E14, 2023.
- [2] A. Dominguez-Ruiz i dr., „Low limb prostheses and complex human prosthetic interaction: A systematic literature review,” *Frontiers in Robotics and AI*, sv. 10, str. 1032748, 2023.
- [3] J. T. Belter, J. L. Segil i B. SM, „Mechanical design and performance specifications of anthropomorphic prosthetic hands: a review,” *Journal of rehabilitation research and development*, sv. 50, br. 5, str. 599, 2013.
- [4] L. Frossard, S. Laux, M. Geada, P. P. Heym i K. Lechler, „Load applied on osseointegrated implant by transfemoral bone-anchored prostheses fitted with state-of-the-art prosthetic components,” *Clinical Biomechanics*, sv. 89, str. 105457, 2021.
- [5] S. Blumentritt, T. Schmalz i R. Jarasch, „The safety of C-leg: biomechanical tests,” *JPO: Journal of Prosthetics and Orthotics*, sv. 21, br. 1, str. 2–15, 2009.
- [6] A. E. Ferris, J. M. Aldridge, C. A. Rábago i J. M. Wilken, „Evaluation of a powered ankle-foot prosthetic system during walking,” *Archives of physical medicine and rehabilitation*, sv. 93, br. 11, str. 1911–1918, 2012.
- [7] M. S. Johannes, J. D. Bigelow, J. M. Burck, S. D. Harshbarger, M. V. Kozlowski i T. Van Doren, „An overview of the developmental process for the modular prosthetic limb,” *Johns Hopkins APL Technical Digest*, sv. 30, br. 3, str. 207–216, 2011.
- [8] T. A. Kuiken i dr., „Targeted reinnervation for enhanced prosthetic arm function in a woman with a proximal amputation: a case study,” *The Lancet*, sv. 369, br. 9559, str. 371–380, 2007.
- [9] T. A. Kuiken i dr., „Targeted muscle reinnervation for real-time myoelectric control of multifunction artificial arms,” *Jama*, sv. 301, br. 6, str. 619–628, 2009.
- [10] L. J. Hargrove i dr., „Robotic leg control with EMG decoding in an amputee with nerve transfers,” *New England Journal of Medicine*, sv. 369, br. 13, str. 1237–1242, 2013.

- [11] A. Sharma, M. J. Leineweber i J. Andrysek, „Effects of cognitive load and prosthetic liner on volitional response times to vibrotactile feedback.,” *Journal of Rehabilitation Research & Development*, sv. 53, br. 4, 2016.
- [12] B. Heller, D. Datta i J. Howitt, „A pilot study comparing the cognitive demand of walking for transfemoral amputees using the Intelligent Prosthesis with that using conventionally damped knees,” *Clinical rehabilitation*, sv. 14, br. 5, str. 518–522, 2000.
- [13] T. R. Makin, F. de Vignemont i A. A. Faisal, „Neurocognitive barriers to the embodiment of technology,” *Nature Biomedical Engineering*, sv. 1, br. 1, str. 0014, 2017.
- [14] O. Blanke, „Multisensory brain mechanisms of bodily self-consciousness,” *Nature Reviews Neuroscience*, sv. 13, br. 8, str. 556–571, 2012.
- [15] E. A. Biddiss i T. T. Chau, „Upper limb prosthesis use and abandonment: a survey of the last 25 years,” *Prosthetics and orthotics international*, sv. 31, br. 3, str. 236–257, 2007.
- [16] R. Gailey i dr., „Unilateral lower-limb loss: Prosthetic device use and functional outcomes in servicemembers from Vietnam war and OIF/OEF conflicts,” *J Rehabil Res Dev*, sv. 47, br. 4, str. 317–32, 2010.
- [17] M. Botvinick i J. Cohen, „Rubber hands ‘feel’ touch that eyes see,” *Nature*, sv. 391, br. 6669, str. 756–756, 1998.
- [18] *Upper Limb Amputation, Ministry of Defence*, https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/384564/amputation_upper_limb.pdf, Accessed: 2023-08-01.
- [19] W. C. Miller, M. Speechley i B. Deathe, „The prevalence and risk factors of falling and fear of falling among lower extremity amputees,” *Archives of physical medicine and rehabilitation*, sv. 82, br. 8, str. 1031–1037, 2001.
- [20] W. C. Miller, M. Speechley i A. B. Deathe, „Balance confidence among people with lower-limb amputations,” *Physical therapy*, sv. 82, br. 9, str. 856–865, 2002.
- [21] L. Nolan, A. Wit, K. Dudziński, A. Lees, M. Lake i M. Wychowański, „Adjustments in gait symmetry with walking speed in trans-femoral and trans-tibial amputees,” *Gait & posture*, sv. 17, br. 2, str. 142–151, 2003.
- [22] A. L. Hof, R. M. van Bockel, T. Schoppen i K. Postema, „Control of lateral balance in walking: experimental findings in normal subjects and above-knee amputees,” *Gait & posture*, sv. 25, br. 2, str. 250–258, 2007.
- [23] A. H. Vrieling i dr., „Gait initiation in lower limb amputees,” *Gait & posture*, sv. 27, br. 3, str. 423–430, 2008.
- [24] A. H. Vrieling i dr., „Gait termination in lower limb amputees,” *Gait & posture*, sv. 27, br. 1, str. 82–90, 2008.

- [25] R. Gailey, K. Allen, J. Castles, J. Kucharick i M. Roeder, „Review of secondary physical conditions associated with lower-limb,” *Journal of Rehabilitation Research & Development*, sv. 45, br. 1-4, str. 15–30, 2008.
- [26] M. Burke, V. Roman i V. Wright, „Bone and joint changes in lower limb amputees.,” *Annals of the rheumatic diseases*, sv. 37, br. 3, str. 252–254, 1978.
- [27] K. P. Smidt i R. Bicknell, „Prosthetics In Orthopedics,” u *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing, 2022.
- [28] J. Naschitz i R. Lenger, „Why traumatic leg amputees are at increased risk for cardiovascular diseases,” *QJM: An International Journal of Medicine*, sv. 101, br. 4, str. 251–259, 2008.
- [29] H. Flor, L. Nikolajsen i T. Staehelin Jensen, „Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity?” *Nature reviews neuroscience*, sv. 7, br. 11, str. 873–881, 2006.
- [30] L. Nikolajsen i K. F. Christensen, „Phantom limb pain,” *Nerves and Nerve Injuries*, str. 23–34, 2015.
- [31] C. L. McDonald, S. Westcott-McCoy, M. R. Weaver, J. Haagsma i D. Kartin, „Global prevalence of traumatic non-fatal limb amputation,” *Prosthetics and orthotics international*, str. 0 309 364 620 972 258, 2021.
- [32] P. Maduri i H. Akhondi, „Upper limb amputation,” 2019.
- [33] P. Moxey i dr., „Lower extremity amputations—a review of global variability in incidence,” *Diabetic Medicine*, sv. 28, br. 10, str. 1144–1153, 2011.
- [34] Y. Zhang, P. A. Lazzarini, S. M. McPhail, J. J. van Netten, D. G. Armstrong i R. E. Pacella, „Global disability burdens of diabetes-related lower-extremity complications in 1990 and 2016,” *Diabetes Care*, sv. 43, br. 5, str. 964–974, 2020.
- [35] C. S. Molina i J. Faulk, „Lower extremity amputation,” u *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing, 2021.
- [36] S. Raspopovic, G. Valle i F. M. Petrini, „Sensory feedback for limb prostheses in amputees,” *Nature Materials*, sv. 20, br. 7, str. 925–939, 2021.
- [37] *The Ohio State University, Amputation Overview*, <https://www.webmd.com/a-to-z-guides/definition-amputation>, Accessed: 2023-07-31.
- [38] K. A. Kaczmarek, J. G. Webster, P. Bach-y-Rita i W. J. Tompkins, „Electrotactile and vibrotactile displays for sensory substitution systems,” *IEEE transactions on biomedical engineering*, sv. 38, br. 1, str. 1–16, 1991.
- [39] J. A. Sabolich i G. M. Ortega, „Sense of feel for lower-limb amputees: a phase-one study,” *JPO: Journal of Prosthetics and Orthotics*, sv. 6, br. 2, str. 36–41, 1994.

- [40] D. Rusaw, K. Hagberg, L. Nolan i N. Ramstrand, „Can vibratory feedback be used to improve postural stability in persons with transtibial limb loss?” *Journal of rehabilitation research and development*, sv. 49, br. 8, str. 1239–1254, 2012.
- [41] S. Crea, B. B. Edin, K. Knaepen, R. Meeusen i N. Vitiello, „Time-discrete vibrotactile feedback contributes to improved gait symmetry in patients with lower limb amputations: case series,” *Physical therapy*, sv. 97, br. 2, str. 198–207, 2017.
- [42] T. Boretius i dr., „A transverse intrafascicular multichannel electrode (TIME) to interface with the peripheral nerve,” *Biosensors and Bioelectronics*, sv. 26, br. 1, str. 62–69, 2010.
- [43] G. S. Dhillon, S. M. Lawrence, D. T. Hutchinson i K. W. Horch, „Residual function in peripheral nerve stumps of amputees: implications for neural control of artificial limbs,” *The Journal of hand surgery*, sv. 29, br. 4, str. 605–615, 2004.
- [44] A. Branner i R. A. Normann, „A multielectrode array for intrafascicular recording and stimulation in sciatic nerve of cats,” *Brain research bulletin*, sv. 51, br. 4, str. 293–306, 2000.
- [45] G. S. Dhillon i K. W. Horch, „Direct neural sensory feedback and control of a prosthetic arm,” *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering*, sv. 13, br. 4, str. 468–472, 2005.
- [46] F. Petrini i dr., *Enhancing functional abilities and cognitive integration of the lower limb prosthesis. Sci. Transl. Med. 11, eaav8939*, 2019.
- [47] F. M. Petrini i dr., „Sensory feedback restoration in leg amputees improves walking speed, metabolic cost and phantom pain,” *Nature medicine*, sv. 25, br. 9, str. 1356–1363, 2019.
- [48] S. Raspopovic, F. M. Petrini, M. Zelechowski i G. Valle, „Framework for the development of neuroprostheses: from basic understanding by sciatic and median nerves models to bionic legs and hands,” *Proceedings of the IEEE*, sv. 105, br. 1, str. 34–49, 2016.
- [49] M. Zelechowski, G. Valle i S. Raspopovic, „A computational model to design neural interfaces for lower-limb sensory neuroprostheses,” *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, sv. 17, str. 1–13, 2020.
- [50] M. Capogrosso i dr., „A computational model for epidural electrical stimulation of spinal sensorimotor circuits,” *Journal of Neuroscience*, sv. 33, br. 49, str. 19 326–19 340, 2013.
- [51] *Diagram of Neuron Anatomy, Free Vector; Vecteezy*, <https://www.vecteezy.com/vector-art/358962-diagram-of-neuron-anatomy/>, Accessed: 2023-12-25.
- [52] U *The Principles of Nerve Cell Communication*. Alcohol Health Res. World, 1997.

- [53] *Action Potential; Anatomy and Physiology 2e; OpenStax*, <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology-2e/pages/12-4-the-action-potential.html>, Accessed: 2023-11-13.
- [54] *Nerve impulse; Wikipedia*, https://simple.wikipedia.org/wiki/Nerve_impulse, Accessed: 2023-11-13.
- [55] *Nodes of Ranvier; StoryMD*, <https://storymd.com/journal/wvbd385u7m-myelin/page/ddx3bfeqnx-node-of-ranvier.html>, Accessed: 2023-11-13.
- [56] C.-H. BERTHOLD, J. P. FRAHER, R. KING i M. RYDMARK, „Chapter 3 - Microscopic Anatomy of the Peripheral Nervous System,” u *Peripheral Neuropathy (Fourth Edition)*, P. J. Dyck i P. Thomas, urednici, Fourth Edition, Philadelphia: W.B. Saunders, 2005., str. 35–91, ISBN: 978-0-7216-9491-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7216-9491-7.50006-5>. adresa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780721694917500065>.
- [57] J. D. Stewart, „Peripheral nerve fascicles: anatomy and clinical relevance,” *Muscle & nerve*, sv. 28, br. 5, str. 525–541, 2003.
- [58] M. E. Jabaley, W. H. Wallace i F. R. Heckler, „Internal topography of major nerves of the forearm and hand: a current view,” *The Journal of hand surgery*, sv. 5, br. 1, str. 1–18, 1980.
- [59] G. Prochaska, *De structura nervorum: tractatus anatomicus*. Apud Rudolphum Graeffer, 1779.
- [60] S. Standring i dr., „Gray’s anatomy: the anatomical basis of clinical practice,” *American journal of neuroradiology*, sv. 26, br. 10, str. 2703, 2005.
- [61] *The Peripheral Nervous System; Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program; National Cancer Institute*, <https://training.seer.cancer.gov/anatomy/nervous/organization/pns.html>, Accessed: 2023-08-02.
- [62] C. A. Kuliasha i dr., „Robust and scalable tissue-engineered electronic nerve interfaces (Teeni),” *Solid-State Sensors, Actuators Microsystems Work*, str. 46–49, 2018.
- [63] W. Schady, J. Ochoa, H. Torebjörk i L. Chen, „Peripheral projections of fascicles in the human median nerve,” *Brain*, sv. 106, br. 3, str. 745–760, 1983.
- [64] Y. Zhong i dr., „Three-dimensional reconstruction of peripheral nerve internal fascicular groups,” *Scientific reports*, sv. 5, br. 1, str. 17 168, 2015.
- [65] I. Delgado-Martinez, J. Badia, A. Pascual-Font, A. Rodriguez-Baeza i X. Navarro, „Fascicular topography of the human median nerve for neuroprosthetic surgery,” *Frontiers in Neuroscience*, sv. 10, str. 286, 2016.
- [66] A. Stoffel, *Beiträge zu einer rationellen Nerven Chirurgie*. JF Lehmann, 1913.

- [67] A. Stoffel, „Ueber die Behandlung verletzter Nerven im Kriege,” *München. med. Wchnschr.*, sv. 62, br. Feb. Str. 201, 1915.
- [68] J. Dejerine, A. Dejerine i J. Mouzon, „Les lésions des gros troncs nerveux des membres par projectiles de guerre,” *Presse méd.*, sv. 40, str. 321–328, 1915.
- [69] V. Putti, „Sulla topografia fascicolare dei nervi periferici e piu specialmente dello sciatic popliteo esterno,” *Clinica chir.*, sv. 24, str. 1021–1035, 1916.
- [70] J. Langley i M. Hashimoto, „On the suture of separate nerve bundles in a nerve trunk and on internal nerve plexuses,” *The Journal of physiology*, sv. 51, br. 4-5, str. 318, 1917.
- [71] J. C. McKinley, „The intraneural plexus of fasciculi and fibers in the sciatic nerve,” *Archives of Neurology & Psychiatry*, sv. 6, br. 4, str. 377–399, 1921.
- [72] S. Sunderland, „The intraneural topography of the radial, median and ulnar nerves,” *Brain*, sv. 68, br. 4, str. 243–298, 1945.
- [73] S. Sunderland i L. Ray, „The intraneural topography of the sciatic nerve and its popliteal divisions in man,” *Brain*, sv. 71, br. 3, str. 242–273, 1948.
- [74] S. Sunderland, R. Marshall i W. Swaney, „The intraneural topography of the circumflex musculocutaneous and obturator nerve,” *Brain*, sv. 82, br. 1, str. 116–129, 1959.
- [75] T. M. Brushart i W. A. Seiler IV, „Selective reinnervation of distal motor stumps by peripheral motor axons,” *Experimental neurology*, sv. 97, br. 2, str. 289–300, 1987.
- [76] J. A. Chow, A. L. Van Beek, D. L. Meyer i M. C. Johnson, „Surgical significance of the motor fascicular group of the ulnar nerve in the forearm,” *The Journal of hand surgery*, sv. 10, br. 6, str. 867–872, 1985.
- [77] W. J. Schady, H. Torebjörk i J. L. Ochoa, „Peripheral projections of nerve fibres in the human median nerve,” *Brain research*, sv. 277, br. 2, str. 249–261, 1983.
- [78] R. G. Hallin, „Microneurography in relation to intraneural topography: somatotopic organisation of median nerve fascicles in humans,” *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, sv. 53, br. 9, str. 736–744, 1990.
- [79] K. Tamura, „The funicular pattern of Japanese peripheral nerves,” sv. 38, br. 1, str. 35–58, 1969.
- [80] G. P. Watchmaker, C. A. Gumucio, R. E. Crandall, M. A. Vannier i P. M. Weeks, „Fascicular topography of the median nerve: a computer based study to identify branching patterns,” *The Journal of hand surgery*, sv. 16, br. 1, str. 53–59, 1991.
- [81] T. M. Brushart, „Central course of digital axons within the median nerve of *Macaca mulatta*,” *Journal of Comparative Neurology*, sv. 311, br. 2, str. 197–209, 1991.

- [82] K. J. Gustafson, Y. Grinberg, S. Joseph i R. J. Triolo, „Human distal sciatic nerve fascicular anatomy: implications for ankle control using nerve-cuff electrodes,” *J Rehabil Res Dev*, sv. 49, br. 2, str. 309–321, 2012.
- [83] J. Badia, A. Pascual-Font, M. Vivó, E. Udina i X. Navarro, „Topographical distribution of motor fascicles in the sciatic-tibial nerve of the rat,” *Muscle & nerve*, sv. 42, br. 2, str. 192–201, 2010.
- [84] B. Gesslbauer, L. A. Hruby, A. D. Roche, D. Farina, R. Blumer i O. C. Aszmann, „Axonal components of nerves innervating the human arm,” *Annals of neurology*, sv. 82, br. 3, str. 396–408, 2017.
- [85] K. Sun i dr., „Three-dimensional reconstruction and visualization of the median nerve from serial tissue sections,” *Microsurgery: Official Journal of the International Microsurgical Society and the European Federation of Societies for Microsurgery*, sv. 29, br. 7, str. 573–577, 2009.
- [86] Y. Zhang i dr., „Three-dimensional reconstruction of functional fascicular groups inside a segment of common peroneal nerve,” *Journal of Bioactive and Compatible Polymers*, sv. 24, br. 1_suppl, str. 100–112, 2009.
- [87] A. Cimolato, F. Ciotti, J. Kljajić, G. Valle i S. Raspopovic, „Symbiotic electroneural and musculoskeletal framework to encode proprioception via neurostimulation: ProprioStim,” *Iscience*, sv. 26, br. 3, str. 106–124, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106248>.
- [88] Y. Grinberg, M. A. Schiefer, D. J. Tyler i K. J. Gustafson, „Fascicular perineurium thickness, size, and position affect model predictions of neural excitation,” *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, sv. 16, br. 6, str. 572–581, 2008.
- [89] B. Coburn i W. K. Sin, „A theoretical study of epidural electrical stimulation of the spinal cord part I: finite element analysis of stimulus fields,” *IEEE transactions on biomedical engineering*, br. 11, str. 971–977, 1985.
- [90] B. Coburn, „A theoretical study of epidural electrical stimulation of the spinal cord-Part II: Effects on long myelinated fibers,” *IEEE transactions on biomedical engineering*, br. 11, str. 978–986, 1985.
- [91] C. C. McIntyre i W. M. Grill, „Extracellular stimulation of central neurons: influence of stimulus waveform and frequency on neuronal output,” *Journal of neurophysiology*, sv. 88, br. 4, str. 1592–1604, 2002.
- [92] M. A. Schiefer, R. J. Triolo i D. J. Tyler, „A model of selective activation of the femoral nerve with a flat interface nerve electrode for a lower extremity neuroprosthesis,” *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering*, sv. 16, br. 2, str. 195–204, 2008.
- [93] S. Raspopovic, M. Capogrosso i S. Micera, „A computational model for the stimulation of rat sciatic nerve using a transverse intrafascicular multichannel electrode,” *IEEE*

Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering, sv. 19, br. 4, str. 333–344, 2011.

- [94] S. Raspopovic i dr., „Restoring natural sensory feedback in real-time bidirectional hand prostheses,” *Science translational medicine*, sv. 6, br. 222, 222ra19–222ra19, 2014.
- [95] C. C. McIntyre, A. G. Richardson i W. M. Grill, „Modeling the excitability of mammalian nerve fibers: influence of afterpotentials on the recovery cycle,” *Journal of neurophysiology*, sv. 87, br. 2, str. 995–1006, 2002.
- [96] A. Richardson, C. McIntyre i W. Grill, „Modelling the effects of electric fields on nerve fibres: influence of the myelin sheath,” *Medical and Biological Engineering and Computing*, sv. 38, str. 438–446, 2000.
- [97] M. L. Hines i N. T. Carnevale, „The NEURON simulation environment,” *Neural computation*, sv. 9, br. 6, str. 1179–1209, 1997.
- [98] T. Carnevale, „Neuron simulation environment,” *Scholarpedia*, sv. 2, br. 6, str. 1378, 2007.
- [99] A. L. Hodgkin i A. F. Huxley, „A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve,” *The Journal of physiology*, sv. 117, br. 4, str. 500, 1952.
- [100] H. Garven, F. Gairns i G. Smith, „The nerve fibre populations of the nerves of the leg in chronic occlusive arterial disease in man,” *Scottish medical journal*, sv. 7, br. 6, str. 250–265, 1962.
- [101] S. Ugrenović, I. Jovanović, L. Vasović, B. Kundalić, R. Čukuranović i V. Stefanović, „Morphometric analysis of the diameter and g-ratio of the myelinated nerve fibers of the human sciatic nerve during the aging process,” *Anatomical Science International*, sv. 91, str. 238–245, 2016.
- [102] M. Hines, „NEURON—a program for simulation of nerve equations,” u *Neural systems: Analysis and modeling*, Springer, 1993., str. 127–136.
- [103] S. Miocinovic i dr., „Computational analysis of subthalamic nucleus and lenticular fasciculus activation during therapeutic deep brain stimulation,” *Journal of neurophysiology*, sv. 96, br. 3, str. 1569–1580, 2006.
- [104] A. M. Frankemolle i dr., „Reversing cognitive–motor impairments in Parkinson’s disease patients using a computational modelling approach to deep brain stimulation programming,” *Brain*, sv. 133, br. 3, str. 746–761, 2010.
- [105] P. Koole, J. Holsheimer, J. J. Struijk i A. J. Verloop, „Recruitment characteristics of nerve fascicles stimulated by a multigroove electrode,” *IEEE transactions on rehabilitation engineering*, sv. 5, br. 1, str. 40–50, 1997.

- [106] N. Brill i dr., „Evaluation of high-density, multi-contact nerve cuffs for activation of grasp muscles in monkeys,” *Journal of neural engineering*, sv. 15, br. 3, str. 036 003, 2018.
- [107] K. H. Polasek, H. A. Hoyen, M. W. Keith i D. J. Tyler, „Human nerve stimulation thresholds and selectivity using a multi-contact nerve cuff electrode,” *IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering*, sv. 15, br. 1, str. 76–82, 2007.
- [108] E. D. Musselman, J. E. Cariello, W. M. Grill i N. A. Pelot, „ASCENT (Automated Simulations to Characterize Electrical Nerve Thresholds): A pipeline for sample-specific computational modeling of electrical stimulation of peripheral nerves,” *PLoS computational biology*, sv. 17, br. 9, e1009285, 2021.
- [109] E. R. Laskowski, K. Newcomer-Aney i J. Smith, „Proprioception,” *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, sv. 11, br. 2, str. 323–340, 2000.
- [110] J. C. Tuthill i E. Azim, „Proprioception,” *Current Biology*, sv. 28, br. 5, R194–R203, 2018., ISSN: 0960-9822. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.01.064>, adresa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982218300976>.
- [111] M. P. Mileusnic, I. E. Brown, N. Lan i G. E. Loeb, „Mathematical models of proprioceptors. I. Control and transduction in the muscle spindle,” *Journal of neurophysiology*, sv. 96, br. 4, str. 1772–1788, 2006.
- [112] P. Malik, N. Jabakhanji i K. E. Jones, „An assessment of six muscle spindle models for predicting sensory information during human wrist movements,” *Frontiers in computational neuroscience*, sv. 9, str. 154, 2016.
- [113] E. L. Graczyk, L. Resnik, M. A. Schiefer, M. S. Schmitt i D. J. Tyler, „Home use of a neural-connected sensory prosthesis provides the functional and psychosocial experience of having a hand again,” *Scientific reports*, sv. 8, br. 1, str. 9866, 2018.
- [114] K. Horch, S. Meek, T. G. Taylor i D. T. Hutchinson, „Object discrimination with an artificial hand using electrical stimulation of peripheral tactile and proprioceptive pathways with intrafascicular electrodes,” *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, sv. 19, br. 5, str. 483–489, 2011.
- [115] M. Schiefer, D. Tan, S. M. Sidek i D. J. Tyler, „Sensory feedback by peripheral nerve stimulation improves task performance in individuals with upper limb loss using a myoelectric prosthesis,” *Journal of neural engineering*, sv. 13, br. 1, str. 016 001, 2015.
- [116] T. R. Clites i dr., „Proprioception from a neurally controlled lower-extremity prosthesis,” *Science Translational Medicine*, sv. 10, br. 443, eaap8373, 2018.
- [117] S. S. Srinivasan i dr., „Neural interfacing architecture enables enhanced motor control and residual limb functionality postamputation,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, sv. 118, br. 9, e2019555118, 2021.

- [118] M. A. Schiefer, E. L. Graczyk, S. M. Sidik, D. W. Tan i D. J. Tyler, „Artificial tactile and proprioceptive feedback improves performance and confidence on object identification tasks,” *PLoS One*, sv. 13, br. 12, e0207659, 2018.
- [119] P. D. Marasco i dr., „Illusory movement perception improves motor control for prosthetic hands,” *Science translational medicine*, sv. 10, br. 432, eaao6990, 2018.
- [120] P. D. Marasco i dr., „Neurorobotic fusion of prosthetic touch, kinesthesia, and movement in bionic upper limbs promotes intrinsic brain behaviors,” *Science robotics*, sv. 6, br. 58, eabf3368, 2021.
- [121] A. Vallbo i N. A. al-Falahe, „Human muscle spindle response in a motor learning task,” *The Journal of Physiology*, sv. 421, br. 1, str. 553–568, 1990.
- [122] B. B. Edin i A. Vallbo, „Dynamic response of human muscle spindle afferents to stretch,” *Journal of neurophysiology*, sv. 63, br. 6, str. 1297–1306, 1990.
- [123] N. A. Al-Falahe, M. Nagaoka i A. B. VALLBO, „Response profiles of human muscle: afferents during active finger movements,” *Brain*, sv. 113, br. 2, str. 325–346, 1990.
- [124] J. A. Chow, A. Van Beek, Z. Bilos, D. Meyer i M. Johnson, „Anatomical basis for repair of ulnar and median nerves in the distal part of the forearm by group fascicular suture and nerve-grafting,” *JBJS*, sv. 68, br. 2, str. 273–280, 1986.
- [125] B. R. Botterman, M. D. Binder i D. G. Stuart, „Functional anatomy of the association between motor units and muscle receptors,” *American Zoologist*, sv. 18, br. 1, str. 135–152, 1978.
- [126] L. Jami, „Golgi tendon organs in mammalian skeletal muscle: functional properties and central actions,” *Physiological reviews*, sv. 72, br. 3, str. 623–666, 1992.
- [127] T. J. Robinson, K. Ravichandiran, L. E. Satkunam, N. H. McKee, A. M. Agur i E. Loh, „Neuromuscular partitioning of the gastrocnemius based on intramuscular nerve distribution patterns: implications for injections,” *Eur. J. Anat*, sv. 20, br. 1, str. 65–73, 2016.
- [128] V. VOSS, „Tabell der absoluten and relativen Muskelspindlezahlen der menschlichen Skelettmuskulatur,” *Anat Anz*, sv. 129, str. 562–572, 1971.
- [129] R. Banks, „An allometric analysis of the number of muscle spindles in mammalian skeletal muscles,” *Journal of anatomy*, sv. 208, br. 6, str. 753–768, 2006.
- [130] G. Valle i dr., „Comparison of linear frequency and amplitude modulation for intraneural sensory feedback in bidirectional hand prostheses,” *Scientific reports*, sv. 8, br. 1, str. 16666, 2018.
- [131] E. D’Anna i dr., „A closed-loop hand prosthesis with simultaneous intraneural tactile and position feedback,” *Science Robotics*, sv. 4, br. 27, eaau8892, 2019.

- [132] G. Valle, A. Saliji, E. Fogle, A. Cimolato, F. M. Petrini i S. Raspopovic, „Mechanisms of neuro-robotic prosthesis operation in leg amputees,” *Science Advances*, sv. 7, br. 17, eabd8354, 2021.
- [133] G. Preatoni, G. Valle, F. M. Petrini i S. Raspopovic, „Lightening the perceived prosthesis weight with neural embodiment promoted by sensory feedback,” *Current Biology*, sv. 31, br. 5, str. 1065–1071, 2021.
- [134] G. Valle i dr., „Biomimetic intraneural sensory feedback enhances sensation naturalness, tactile sensitivity, and manual dexterity in a bidirectional prosthesis,” *Neuron*, sv. 100, br. 1, str. 37–45, 2018.
- [135] S. J. Bensmaia, D. J. Tyler i S. Micera, „Restoration of sensory information via bionic hands,” *Nature Biomedical Engineering*, sv. 7, br. 4, str. 443–455, 2023.
- [136] N. Katic i dr., „Modeling foot sole cutaneous afferents: FootSim,” *Iscience*, sv. 26, br. 1, str. 105 874, 2023.
- [137] N. Katic i dr., „Disruption of proprioceptive information during electrical stimulation of the cutaneous afferents,” 2021.
- [138] V. G. Macefield i T. P. Knellwolf, „Functional properties of human muscle spindles,” *Journal of neurophysiology*, sv. 120, br. 2, str. 452–467, 2018.
- [139] E. V. Okorokova, Q. He i S. J. Bensmaia, „Biomimetic encoding model for restoring touch in bionic hands through a nerve interface,” *Journal of neural engineering*, sv. 15, br. 6, str. 066 033, 2018.
- [140] A. Prochazka i M. Gorassini, „Models of ensemble firing of muscle spindle afferents recorded during normal locomotion in cats,” *The Journal of physiology*, sv. 507, br. 1, str. 277–291, 1998.
- [141] T. Tomlinson i L. E. Miller, „Toward a proprioceptive neural interface that mimics natural cortical activity,” *Progress in Motor Control: Theories and Translations*, str. 367–388, 2016.
- [142] G. Durandau, D. Farina i M. Sartori, „Robust real-time musculoskeletal modeling driven by electromyograms,” *IEEE transactions on biomedical engineering*, sv. 65, br. 3, str. 556–564, 2017.
- [143] A. Cimolato, G. Milandri, L. S. Mattos, E. De Momi, M. Laffranchi i L. De Michieli, „Hybrid machine learning-neuromusculoskeletal modeling for control of lower limb prosthetics,” u *2020 8th IEEE RAS/EMBS International Conference for Biomedical Robotics and Biomechatronics (BioRob)*, IEEE, 2020., str. 557–563.
- [144] J. Kljajić, G. Kvaščev i Ž. Đurović, „Reconstructing Nerve Structures from Unorganized Points,” *Applied Sciences*, sv. 13, br. 20, str. 11 421, 2023.

- [145] S. Ohrhallinger, J. Peethambaran, A. D. Parakkat, T. K. Dey i R. Muthuganapathy, „2d points curve reconstruction survey and benchmark,” u *Computer Graphics Forum*, Wiley Online Library, sv. 40, 2021., str. 611–632.
- [146] F. Bernardini i C. L. Bajaj, „Sampling and reconstructing manifolds using alpha-shapes,” 1997.
- [147] H. Edelsbrunner, D. Kirkpatrick i R. Seidel, „On the shape of a set of points in the plane,” *IEEE Transactions on information theory*, sv. 29, br. 4, str. 551–559, 1983.
- [148] D. G. Kirkpatrick i J. D. Radke, „A framework for computational morphology,” u *Machine Intelligence and Pattern Recognition*, sv. 2, Elsevier, 1985., str. 217–248.
- [149] L. H. De Figueiredo i J. de Miranda Gomes, „Computational morphology of curves,” *The Visual Computer*, sv. 11, str. 105–112, 1994.
- [150] D. Attali, „r-Regular shape reconstruction from unorganized points,” u *Proceedings of the thirteenth annual symposium on computational geometry*, 1997., str. 248–253.
- [151] N. Amenta, M. Bern i D. Eppstein, „The crust and the β -skeleton: Combinatorial curve reconstruction,” *Graphical models and image processing*, sv. 60, br. 2, str. 125–135, 1998.
- [152] C. Gold, „Crust and anti-crust: a one-step boundary and skeleton extraction algorithm,” u *Proceedings of the fifteenth annual symposium on Computational geometry*, 1999., str. 189–196.
- [153] T. K. Dey i P. Kumar, „A Simple Provable Algorithm for Curve Reconstruction,” u *SODA*, sv. 99, 1999., str. 893–894.
- [154] T. K. Dey, K. Mehlhorn i E. A. Ramos, „Curve reconstruction: Connecting dots with good reason,” u *Proceedings of the fifteenth annual symposium on Computational geometry*, 1999., str. 197–206.
- [155] T. K. Dey i R. Wenger, „Reconstruction curves with sharp corners,” u *Proceedings of the sixteenth annual symposium on Computational geometry*, 2000., str. 233–241.
- [156] T. K. Dey i R. Wenger, „Fast reconstruction of curves with sharp corners,” *International Journal of Computational Geometry & Applications*, sv. 12, br. 05, str. 353–400, 2002.
- [157] Y. Zeng, T. A. Nguyen, B. Yan i S. Li, „A distance-based parameter free algorithm for curve reconstruction,” *Computer-Aided Design*, sv. 40, br. 2, str. 210–222, 2008.
- [158] T. A. Nguyen i Y. Zeng, „Vicur: A human-vision-based algorithm for curve reconstruction,” *Robotics and Computer-Integrated Manufacturing*, sv. 24, br. 6, str. 824–834, 2008.

- [159] J. Giesen, „Curve reconstruction, the traveling salesman problem and menger’s theorem on length,” u *Proceedings of the fifteenth annual symposium on computational geometry*, 1999., str. 207–216.
- [160] E. Althaus i K. Mehlhorn, „Traveling salesman-based curve reconstruction in polynomial time,” *SIAM Journal on Computing*, sv. 31, br. 1, str. 27–66, 2001.
- [161] S. Funke i E. A. Ramos, „Reconstructing a collection of curves with corners and endpoints,” u *SODA*, 2001., str. 344–353.
- [162] S. Ohrhallinger, S. A. Mitchell i M. Wimmer, „Curve reconstruction with many fewer samples,” u *Computer Graphics Forum*, Wiley Online Library, sv. 35, 2016., str. 167–176.
- [163] W. L. Koontz i K. Fukunaga, „A nonparametric valley-seeking technique for cluster analysis,” *IEEE transactions on computers*, sv. 100, br. 2, str. 171–178, 1972.
- [164] K. Fukunaga, *Introduction to statistical pattern recognition*. Elsevier, 2013.
- [165] E. Gokcay i J. C. Principe, „Information theoretic clustering,” *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, sv. 24, br. 2, str. 158–171, 2002.
- [166] R. E. Kalman, „A new approach to linear filtering and prediction problems,” 1960.
- [167] P. Zarchan, *Progress in astronautics and aeronautics: fundamentals of Kalman filtering: a practical approach*. Aiaa, 2005., sv. 208.
- [168] C. Jiang, S.-B. Zhang i Q.-Z. Zhang, „Adaptive estimation of multiple fading factors for GPS/INS integrated navigation systems,” *Sensors*, sv. 17, br. 6, str. 1254, 2017.
- [169] C. Hu, W. Chen, Y. Chen, D. Liu i dr., „Adaptive Kalman filtering for vehicle navigation,” *Journal of Global Positioning Systems*, sv. 2, br. 1, str. 42–47, 2003.
- [170] Q. Xia, M. Rao, Y. Ying i X. Shen, „Adaptive fading Kalman filter with an application,” *Automatica*, sv. 30, br. 8, str. 1333–1338, 1994.
- [171] T. S. Lee, „Theory and application of adaptive fading memory Kalman filters,” *IEEE transactions on circuits and systems*, sv. 35, br. 4, str. 474–477, 1988.
- [172] B. Wark, B. N. Lundstrom i A. Fairhall, „Sensory adaptation,” *Current opinion in neurobiology*, sv. 17, br. 4, str. 423–429, 2007.
- [173] N. Brenner, W. Bialek i R. d. R. Van Steveninck, „Adaptive rescaling maximizes information transmission,” *Neuron*, sv. 26, br. 3, str. 695–702, 2000.
- [174] P. R. Burgess i E. R. Perl, „Cutaneous Mechanoreceptors and Nociceptors,” 1973. adresa: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:71044717>.
- [175] V. E. Abraira i D. D. Ginty, „The Sensory Neurons of Touch,” *Neuron*, sv. 79, br. 4, str. 618–639, 2013., ISSN: 0896-6273. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron>.

2013.07.051, adresa: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627313007101>.

- [176] S. Chung, X. Li i S. B. Nelson, „Short-term depression at thalamocortical synapses contributes to rapid adaptation of cortical sensory responses in vivo,” *Neuron*, sv. 34, br. 3, str. 437–446, 2002.
- [177] A. J. Fink, K. R. Croce, Z. J. Huang, L. Abbott, T. M. Jessell i E. Azim, „Presynaptic inhibition of spinal sensory feedback ensures smooth movement,” *Nature*, sv. 509, br. 7498, str. 43–48, 2014.
- [178] V. F. Castellucci i E. R. Kandel, „A quantal analysis of the synaptic depression underlying habituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, sv. 71, br. 12, str. 5004–5008, 1974.
- [179] A. D. Sdrulla i dr., „Electrical stimulation of low-threshold afferent fibers induces a prolonged synaptic depression in lamina II dorsal horn neurons to high-threshold afferent inputs in mice,” *Pain*, sv. 156, br. 6, str. 1008, 2015.
- [180] K. L. Kilgore i N. Bhadra, „Nerve conduction block utilising high-frequency alternating current,” *Medical and Biological Engineering and Computing*, sv. 42, str. 394–406, 2004.
- [181] J. E. Heiss, Y. Katz, E. Ganmor i I. Lampl, „Shift in the balance between excitation and inhibition during sensory adaptation of S1 neurons,” *Journal of Neuroscience*, sv. 28, br. 49, str. 13 320–13 330, 2008.
- [182] C. M. Klingner, C. Hasler, S. Brodoehl i O. W. Witte, „Excitatory and inhibitory mechanisms underlying somatosensory habituation,” *Human brain mapping*, sv. 35, br. 1, str. 152–160, 2014.
- [183] J. Kljajic, G. Valle i S. Raspopovic, „Modeling sensory adaptation to peripheral nerve stimulation,” u *2021 10th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER)*, IEEE, 2021., str. 788–791. DOI: [10.1109/NER49283.2021.9441349](https://doi.org/10.1109/NER49283.2021.9441349).
- [184] R. S. Zucker i W. G. Regehr, „Short-term synaptic plasticity,” *Annual review of physiology*, sv. 64, br. 1, str. 355–405, 2002.
- [185] M. Tsodyks i S. Wu, „Short-term synaptic plasticity,” *Scholarpedia*, sv. 8, br. 10, str. 3153, 2013.
- [186] G. Mongillo, O. Barak i M. Tsodyks, „Synaptic theory of working memory,” *Science*, sv. 319, br. 5869, str. 1543–1546, 2008.
- [187] H. Markram, Y. Wang i M. Tsodyks, „Differential signaling via the same axon of neocortical pyramidal neurons,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, sv. 95, br. 9, str. 5323–5328, 1998.
- [188] M. Tsodyks, K. Pawelzik i H. Markram, „Neural networks with dynamic synapses,” *Neural computation*, sv. 10, br. 4, str. 821–835, 1998.

- [189] E. L. Graczyk, B. P. Delhaye, M. A. Schiefer, S. J. Bensmaia i D. J. Tyler, „Sensory adaptation to electrical stimulation of the somatosensory nerves,” *Journal of neural engineering*, sv. 15, br. 4, str. 046 002, 2018.
- [190] A. B. Vallbo, R. S. Johansson i dr., „Properties of cutaneous mechanoreceptors in the human hand related to touch sensation,” *Hum neurobiol*, sv. 3, br. 1, str. 3–14, 1984.
- [191] J. R. Eles, K. C. Stieger i T. D. Kozai, „The temporal pattern of intracortical microstimulation pulses elicits distinct temporal and spatial recruitment of cortical neuropil and neurons,” *Journal of neural engineering*, sv. 18, br. 1, str. 015 001, 2021.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора _____ Јелена Кљајић _____

Број индекса _____ 5033 / 2015 _____

Изјављујем


да је докторска дисертација под насловом

In-silico модел периферног нерва у циљу планирања интранеуралне стимулације

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 25.12.2023.



Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

In-silico модел периферног нерва у циљу планирања интранеуралне стимулације

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 25.12.2023.

