

## НАЗИВ ФАКУЛТЕТА Факултет техничких наука

## ИЗВЕШТАЈ О ОЦЕНИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

-обавезна садржина- свака рубрика мора бити попуњена

(сви подаци уписују се у одговарајућу рубрику, а назив и место рубрике не могу се мењати или изоставити)

<b>I ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ</b>
<p>1. Датум и орган који је именовео комисију</p> <p>30.06.2016, Декан Факултета Техничких Наука у Новом Саду.</p> <p>2. Састав комисије са знаком имена и презимена сваког члана, звања, назива уже научне области за коју је изабран у звање, датума избора у звање и назив факултета, установе у којој је члан комисије запослен:</p> <p>Председник: др Живко Бојовић, доцент, УНО Телекомуникације и обрада сигнала, 10.07.2015, Факултет техничких наука Универзитета у Новом Саду;</p> <p>Члан: др Небојша Ралевић, редовни професор, УНО Математика, 30.09.2010. Факултет техничких наука Универзитета у Новом Саду;;</p> <p>Члан: др Нина Јапунцић-Жигон, редовни професор, УНО Фармакологија, 22.02.2007. Медицински факултет Универзитета у Београду;</p> <p>Члан: др Бранислав Миловановић, ванредни професор, УНО Кардиологија, 25.01.2012, Медицински факултет Универзитета у Београду;;</p> <p>Ментор: др Драгана Бајић, редовни професор, УНО Телекомуникације и обрада сигнала, 15. 06. 2006, Факултет техничких наука Универзитета у Новом Саду;</p>
<b>II ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ</b>
<p>1. Име, име једног родитеља, презиме:</p> <p>Слађана, Животин, Јовановић</p> <p>2. Датум рођења, општина, држава:</p> <p>11.01.1967, Јагодина, Србија</p> <p>3. Назив факултета, назив студијског програма дипломских академских студија – мастер и стечени стручни назив</p> <p>Електротехнички факултет Универзитета у Београду, Дипломирани инжењер електронике, Магистар електротеничких наука, област дигитални пренос информација.</p> <p>4. Година уписа на докторске студије и назив студијског програма докторских студија</p> <p>Кандидат је магистар</p>

**5. Назив факултета, назив магистарске тезе, научна област и датум одбране:**

**Електротехнички факултет Универзитета у Београду "Једна реализација формантне анализе и синтезе говорног сигнала", Електротехника, 06.11.2002.**

**6. Научна област из које је стечено академско звање магистра наука:**

Електротехника (магистар електротехнике).

**III НАСЛОВ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

**Процена интеракције и времена одзива биосигнала при различитим модалитетима физиолошких повратних спрега**

**IV ПРЕГЛЕД ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Навести кратак садржај са знаком броја страна, поглавља, слика, шема, графикона и сл.

Према подацима Светске здравствене организације болести кардиоваскуларног система су водећи узрок смртности у свету. Процена је да сваке године око 17 милиона људи умре од последица ових болести. Овај рад представља допринос даљем истраживању ове области и посвећен је краткотрајној рефлексној регулацији рада кардиоваскуларног система, барорефлексу. Рад се базира на научном сазнању да су биосигнали, артеријски крвни притисак и пулсни интервал међусобно повезани сложеним процесима у организму који се могу описати повратним спрегама. Промена крвног притиска која настаје услед физиолошких узрока или под спољним утицајем доводи до активирања барорефлексног механизма, који повратном спрегом утиче на промену срчаног пулног интервала и тиме организам враћа у стање хомеостазе.

Традиционалне методе за анализу барорефлекса баве се одређивањем барорефлексне осетљивости. Ова величина је општеприхваћена као мера за квантификацију барорефлекса. Међутим, ове методе подразумевају линеарни однос кардиоваскуларних сигнала. Спроведена клиничка испитивања указала су на проблем детекције барорефлексне осетљивости у случају нарушеног барорефлекса, као и на потребу увођења других величина које карактеришу барорефлекс. Како би се превазишли недостаци традиционалних метода, развијене су нелинеарне методе које их допуњују у решавању проблема детекције нарушене барорефлексне активности

Циљ представљене методе је процена додатних показатеља активности барорефлексног механизма, мере монотоне зависности сигнала и детекција времена реакције механизма. Међутим, метода не прејудуцира природу зависности променљивих и у зависности од избора фамилије копуле, може се користити за анализу монотоне зависности без обзира да ли је она линеарна. Метода се базира на копули, математичком концепту који омогућује да се међусобна зависност променљивих анализира независно од дистрибуције маргинала. Позната је као алат за мултиваријантну статистичку анализу, те има значајан потенцијал за даље истраживање. Копула има могућност посебне анализе зависности екстремних вредности. Ова особина чини је врло погодном за праћење промене вредности зависности дуж зависне структуре променљивих (на пример, око равнотежне тачке и у области екстремних вредности). Иако развијена метода није у потпуности нестационарна, применом извесних модификација које подразумевају стационарност само на врло кратким сегментима сигнала, омогућује увид у

промене параметра зависности које се дешавају у времену.

Прва, основна хипотеза истраживања је била да ће копула, примењена као заједничка дистрибутивна функција биосигнала крвног притиска и срчаног пулсног интервала, са високим степеном тачности рефлектовати све особине зависне структуре сигнала. Из прве хипотезе проистекле су и наредне хипотезе. Друга хипотеза је да је параметар копуле сразмеран степену монотоне зависности кардиоваскуларних сигнала, те да директно означава ниво њихове синхорнизованости. Трећа хипотеза је да ће параметар копуле, прорачунат као функција кашњења сигнала пулсног интервала за сигналом горњег крвног притиска, имати највећу вредност у ситуацији када су сигнали максимално монотонно зависни и тиме омогућити прорачун времена реакције барорефлексног механизма.

У циљу доказивања хипотезе примењена је методологија која прати стандарде истраживања из области биоинжењеринга. Осим обимног проучавања литературе које је пратило сваку од фаза истраживања, примењен је велики број различитих експеримената и метода.

Анализе су рађене на експериментално добијеним подацима. Експерименти су изведени на пацовима у свесном стању, који су се слободно кретали у кавезу. При снимању података коришћена је радиотелеметријска метода. Снимљене секвенце крвног притиска су дигитализоване и из њих су добијене временске серије података крвног притиска и срчаног пулса.

Подаци су снимани пре и након примене следећих лекова: Scopolamin methyl nitrate, Atenolol, Prazosin и Hexamethonium.

Препроцесирање сигнала је реализовано визуелном методом уклањања артефаката и детрендовањем - применом СПМ (*Smoothness Priors Method*) методе за уклањање спорпроменљиве компоненте.

Урађена је анализа зависне структуре копуле која је коришћена приликом избора фамилије копула као заједничке дистрибутивне функције кардиоваскуларних сигнала. Квантификација зависности је урађена прорачуном класичних корелационих коефицијената. Кроз анализу су упоређени *scatter* дијаграми анализираних сигнала и *scatter* дијаграми сигнала генерисани одговарајућим копула генераторима. Анализирани су *chi plot*-ови сигнала и анализирана је функција репне зависности, како би се установило на који начин се мења ниво зависности дуж зависне структуре. На основу анализе изабрано је пет фамилија копула које су примењене у раду.

Осмишљен је метод за анализу која се базира на прорачуну параметара копуле као заједничке дистрибутивне функције анализираних сигнала. При прорачуну параметра коришћен је МЛ (*Maximum Likelihood*) метод. Предложени метод за анализу зависности сигнала користи клизећу прозорску функцију у оквиру које се сигнали сматрају стационарним и изражавају кроз један параметар копуле, тако да је могуће пратити промене параметра копуле кроз време. Копула параметар се може прорачунати као функција кашњења сигнала. Анализе су рађене за кашњења сигнала срчаног пулсног интервал за сигналом горњег артеријског крвног притиска. Линеарном интерполацијом сигнала омогућено је да се кашњење изражава у времену (мс) или у броју откуцаја (бит). Метод омогућује и прорачун коефицијенате корелације, Пирсонов, Кендалов, Спирманов и аутокорелациони.

Примењено је неколико GoF (*Goodnes of Fit*) метода за поређење резултата примењених фамилија копула на сигнаlima референтног пацова. Параметри копуле изражени су преко коефицијента корелације Кендалово *tau* у извршено је њихово поређење. Прорачуната је емпиријска копула и прорачунат *RMSE* (*root mean square error*) – корен средње квадратне грешке између емпиријске копуле и сваке од фамилија копула са процењеном вредношћу параметра. Прорачуната је

емпиријска функција репне зависности и прорачунат *RMSE* између дате функције и репне зависности које одговарају фамилијама копула са процењеним вредностима параметара.

Извршено је поређење секвенци сигнала горњег крвног притиска и пулсног интервала генерисаних копула генератрима и оригиналних секвенци. Примењен је *Kruskal-Wallis* тест са нултом хипотезом да генерисане секвенце и оригиналне секвенце имају исту расподелу. За кумулативне дистрибутивне функције генерисаних и оригиналних секвенци прорачунат је *RMSE*.

Како су резултати различитих фамилија копула били врло блиски по редности са малом предношћу Франк фамилије, урађене су и додатне анализе како би се одредила сензитивност копуле на промене вредности кашњења. Ова особина копуле је изузетно значајна када се има у виду једна од намена копуле, прорачун кашњења за које је зависност између сигнала максимална. Показано је да највећи динамички опсег има Франк копула.

Као потврда хипотезе, урађена је анализа сигнала након лекова. Добијени дијаграми параметра копуле су имали јасно физиолошко тумачење. Статистичка значајност методе је потврђена прорачуном копула параметра за изодистрибуционе и два типа изоспектралних сурогат података. Овим анализама је доказана тачност хипотеза.

Након уводног дела, прво поглавље рада у потпуности је посвећено физиолошкој основи за постављање тезе. Због потребе разумевања појмова и физиолошких процеса у организму описани су грађа и основне карактеристике нервног система. Начињена је аналогија физиолошког система краткотрајне регулације артеријског крвног притиска са системом негативне повратне спреге. Описан је начин прекида негативне повратне спреге употребом лекова

У другом поглављу дат је преглед метода за анализу барорефлекса.

У трећем поглављу дата је теоријска основа примењене статистичке анализе.

Четврто поглавље приказује резултате анализе зависне структуре кардиоваскуларних сигнала на основу који је извршен избор фамилија копула.

У петом поглављу приказан је метод анализе.

У шестом поглављу дат је приказ резултата анализе, укључујући резултате GoF метода. Приказани су резултати анализе сигнала након раскида негативне повратне спреге

У седмом поглављу дата су закључна разматрања, истакнути су оригинални доприноси докторске дисертације и указани су правци даљих истраживања.

Укупан број поглавља: 7

Укупан број страна: 170

Укупан број слика и табела: 52

Укупан број референци: 143

## V ВРЕДНОВАЊЕ ПОЈЕДИНИХ ДЕЛОВА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ:

Након уводног дела, прво поглавље рада у потпуности је посвећено физиолошкој основи за постављање тезе. Због потребе разумевања појмова и физиолошких процеса у организму описани су грађа и основне карактеристике нервног система. Начињена је аналогија физиолошког система краткотрајне регулације артеријског крвног притиска са системом негативне повратне спреге. Описан је начин деловања лекова коришћеним у експериментима који проузрокују различите модалитете прекида физиолошких повратних спрега.

У другом поглављу дат је преглед метода за анализу барорефлекса. Анализирани су традиционалне методе и њихови недостаци који су довеле до и даље веома актуелног развоја великог броја нелинеарних и других метода којима се допуњују традиционалне методе. Указано је на проблеме и разноликост у тумачењу нелинеарних метода и правце даљег истраживања.

У трећем поглављу дата је теоријска основа примењене статистичке анализе, копуле. Приказане су основне карактеристике фамилија копула које су коришћене у раду, копула добијених из елиптичке дистрибуције - *Gaussian* и *t* копуле и експлицитно датих копула из фамилије Архимедесових копула, Clayton, Frank и Gumbel копуле. Дата је веза копула са традиционалним мерама зависности, Пирсоновим, Кендаловим и Спирмановим коефицијентом корелације. Дат је теоријски основ прорачуна репне зависности и емпиријског прорачуна биваријантне копуле.

Најзначајнија поглавља почињу са четвртим поглављем које приказује резултате анализе зависне структуре кардиоваскуларних сигнала на основу који је извршен избор фамилија копула. Разматрана је традиционална мера зависности кардиоваскуларних сигнала, визуелна анализа зависне структуре,  $\chi^2$  дијаграми и емпиријски добијене репне зависности.

У петом поглављу приказан је метод анализе који се базира на биваријантној копули. Он омогућује анализу сигнала приказаних у виду бита и еквидистантних одмерака. Метод уводи стационарност на кратким сегментима сигнала и тиме даје увид у временску променљивост зависности у току времена за константно кашњење сигнала пулног интервала за сигналом притиска.

У шестом поглављу дат је приказ резултата анализе. Различитим GoF методама анализирано је колико примењене фамилије копула одговарају интеракцији кардиоваскуларних сигнала. Извршено је поређење копула са емпиријски добијеним вредностима копуле. Анализирани су и сигнали који су добијени копула генераторима. Вршено је поређење генерисаних секвенци са оригиналним секвенцама. Размотрен је утицај дужине клизећег прозора на добијене вредности копуле и прорачуната релативна осетљивост система. На основу свих резултата изведен је закључак о коришћењу Франк копуле као најпогодније за анализу интеракције кардиоваскуларних сигнала.

У седмом поглављу дата су закључна разматрања, истакнути су оригинални доприноси докторске дисертације и указани су правци даљих истраживања копуле као мултиваријантне дистрибутивне функције.

## **VI СПИСАК НАУЧНИХ И СТРУЧНИХ РАДОВА КОЈИ СУ ОБЈАВЉЕНИ ИЛИ ПРИХВАЋЕНИ ЗА ОБЈАВЉИВАЊЕ НА ОСНОВУ РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА У ОКВИРУ РАДА НА ДОКТОРСКОЈ ДИСЕРТАЦИЈИ**

До писања извештаја нисмо обавештени о исходу другог од два рада послатих на разматрање у часопис. То је:

M23 - Рад у часопису:

Tatjana Tasic, Sladjana Jovanovic, Omer Mohamoud, Tamara Skoric, Nina Japundzic-Zigon<sup>1</sup>, Dragana Bajic: "Dependency structures in differentially coded cardiovascular time series", *Computational and mathematical methods in medicine*, invited for a special issue *Computational and mathematical methods in cardiovascular diseases*, submitted

Прихваћени и објављени радови:

M23 - Рад у часопису:

Sladjana Jovanovic, Tamara Skoric, Olivera Sarenac, Sanja Milutinovic-Smiljanic, Nina Japundzic-Zigon, Dragana Bajic: "Copula as a dynamic measure of cardiovascular signal interactions", *Biomedical signal processing and control*, Elsevier, accepted for publication

M32 - Изводи по позиву у зборницима водећих међународних конференција::

Sladjana Jovanovic, Tamara Skoric, Olivera Sarenac, Sanja Milutinovic-Smiljanic, Nina Japundzic-Zigon, Dragana Bajic: Applying copulas as a dynamic SBP-PI dependency measure, NEUROCARD 2016, Beograd, Izdavic zbornika Tirgu Mures.

M32 - Изводи по позиву у зборницима водећих међународних конференција::

Sladjana Jovanovic, Tamara Skoric, Dragana Bajic: On characterization of signal dependency structure, NEUROCARD 2016, Beograd, Izdavic zbornika Tirgu Mures.

## **VII ЗАКЉУЧЦИ ОДНОСНО РЕЗУЛТАТИ ИСТРАЖИВАЊА**

Копула је математички концепт који се користи као мера нивоа статистичке зависности нултиваријабилних временских низова. Неке од фамилија копула могу да процењују и нелинеарне зависности. Додатно, омогућавају избор фамилије која је по особинама прилагодена посматраним сигнаlima, што пружа већу динамику и рафиниранију анализу.

У раду се пореде копуле и конвенционалне методе. Од копула, анализирани су Гаусова, и Студент-т имплицитна копула, као и Гумбелова, Клејтонова и Франкова експлицитна копула. Конвенционалне методе анализе су корелационе методе – Кендалова, Пирсонова, Спирманова и класична корелације. Сигнали за анализу су систолни притисак и пулсни интервал, добијени из таласног облика крвног притиска мужјака Вистар пацова. Сигнали су снимани када су пацови били без икаквог третмана, и када су били под дејством фармаколошких блокада изазваних следећим лековима: scopolamine, atenolol, prazosin и hexamethonium. Параметар за анализу био је временски померај одзива пулног интервала у односу на промену систолног притиска. Овај померај показује време потребно за пренос сигнала и његово процесирање у аутономном нервном систему.

За критеријум поређења усвојен је апсолутни и релативни динамички опсег који се рачуна као нормализована разлика максималне и минималне зависности за одређени

временски померај. Показало се да копуле показују или сличне или боље резултате од конвенционалних алата, и да Франкова копула има највећи и динамички опсег и осетљивост. То је и био очекиван резултат, јер расподеле са slabим реповима, као што је Франкова копула, одговарају систолном притиску и пулсном интервалу који варирају у уским хомеостатским границама.

Праћење временских промена параметра статистичке зависности (означеног са  $\theta = \theta(t)$ ) омогућава се коришћењем процедуре клизећег прозора.

За верификацију методе, то јест да би се доказало како је промена у јачини спреге између притиска и пулног интервала заиста последица промена у аутономним кардиоваскуларним спрегама, примењена четири различита антагониста. Да би се показало да промене нису резултат случајности, копуле су примењене на изодистрибуционе сурогат податке. Scopolamine блокира еферентне мускаринске рецепторе и парасимпатичку контролу срца. Atenolol блокира бета-адренгичке рецепторе и сипатичку контролу. Prazosin спречава вазоконстрикције индуковане симпатичким системом. Hexamethonium спречава пренос сигнала блокадом мускаринских рецептора.

Могуће примене укључују одређивање временског помераја на којем посматрани сигнали имају највећу интеракцију. Временски промене параметра статистичке зависности  $\theta = \theta(t)$  показују промене времена потребног за пренос и обраду сигнала у аутономном нервном систему и требало би их посматрати упоредо са снимањем субјектове активности. Иако су анализе илустроване примерима на два временска низа (иначе их не би било могуће упоредити са конвенционалним методама), будућност копула је у мултиваријабилној анализи.

### **VIII ОЦЕНА НАЧИНА ПРИКАЗА И ТУМАЧЕЊА РЕЗУЛТАТА ИСТРАЖИВАЊА**

Експлицитно навести позитивну или негативну оцену начина приказа и тумачења резултата истраживања.

Комисија позитивно оцењује приказ и тумачење резултата мултидисциплинарног истраживања које спаја три области – електротехнику, медицину и математику. Коришћене методе и извођење самог модела приказани су на јасан и разумљив начин са довољним нивоом детаља у излагању који омогућују лакше праћење идеја. Инжењерски проблем је на адекватан начин поткрепљен теоријским извођењем где год је то било могуће, и потврђен експериментом у којем је фармаколошким путем блокирана веза између сигнала.

### **IX КОНАЧНА ОЦЕНА ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ:**

Експлицитно навести да ли дисертација јесте или није написана у складу са наведеним образложењем, као и да ли она садржи или не садржи све битне елементе. Дати јасне, прецизне и концизне одговоре на 3. и 4. питање:

1. Да ли је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме

Комисија сматра да је дисертација написана у складу са образложењем наведеним у пријави теме. Истраживања колегинице Јовановић фокусирају се на процену брзине и интезитета одзива рефлексних механизма који регулишу рад кардиоваскуларног система методом копула у различитим физиолошким статусима.

2.	Да ли дисертација садржи све битне елементе
	Комисија сматра да дисертација садржи све битне елементе карактеристичне за дисертацију у области електротехнике – мултидисциплинарне области обраде биомедицинских сигнала. Поред теоријског увода који пружа неопходне информације везане за саму природу физиолошких сигнала, дисертација даје преглед низа метода за процену интеракције кардиоваскуларних сигнала уз анализу могућих унапређења која су довела до увођења нове методе.
3.	По чему је дисертација оригиналан допринос науци
	Дисертација пружа неколико оригиналних доприноса науци. Показала је мањкавости традиционалних метода за процену интеракција кардиоваскуларних сигнала, у смислу да учувају поглавито линеарне везе и да се могу користити само за парове сигнала. Увела је по први пут копуле као математички алат за процену повезаности више од два сигнала, при чему поједини фамилије копула сагледавају и нелинеарне зависности. Копуле представљају помак у односу на постојеће методе и зато што омогућавају сагледавање како се зависност мења у оквиру зависне структуре сигнала (репна зависност) и како се мења у зависности од кашњења једног сигнала у односу на други. На основу поређења различитих фамилија копула, одабрана је Франкова експлицитна копула као најпогоднија за анализу кардиоваскуларних низова. Метода је верификована применом на сигнале којима су фармаколошким методама раскинуте повратне спреге. Метода има значајан потенцијал за анализу мултиваријабилних сигнала.
4.	Недостаци дисертације и њихов утицај на резултат истраживања
	Комисија нема замерки на реализацију како резултата, тако и текста дисертације.
<b>ПРЕДЛОГ:</b>	
На основу укупне оцене дисертације, комисија предлаже:	
- <b>да се на основу изложеног докторска дисертација мр инж. Слађане Јовановић прихвати и да се мр инж. Слађани Јовановић одобри одбрана</b>	

ПОТПИСИ ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

Др Живко Бојовић, доцент, председник,  
ФТН, Универзитет у Новом Саду

\_\_\_\_\_

Др Небојша Ралевић, редовни професор, члан  
ФТН, Универзитет у Новом Саду

\_\_\_\_\_

Др Нина Јапунџић-Жигон, редовни професор, члан,  
Медицински факултет, Универзитет у Београду

\_\_\_\_\_

Др Бранислав Миловановић, ванредни професор, члан  
Медицински факултет, Универзитет у Београду

\_\_\_\_\_

Др Драгана Бајић, редовни професор, ментор  
ФТН, Универзитет у Новом Саду

\_\_\_\_\_

НАПОМЕНА: Члан комисије који не жели да потпише извештај јер се не слаже са мишљењем већине чланова комисије, дужан је да унесе у извештај образложење односно разлоге због којих не жели да потпише извештај.