

# GENERACIÓ I PROCESSAMENT DE SENYALS BIOMÈDICS: APLICACIONS EN NEUROCIÈNCIA

**Roser Sala Llonch**

*Professora lectora*

Unitat de Biofísica i Bioenginyeria. Departament de Biomedicina.  
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona



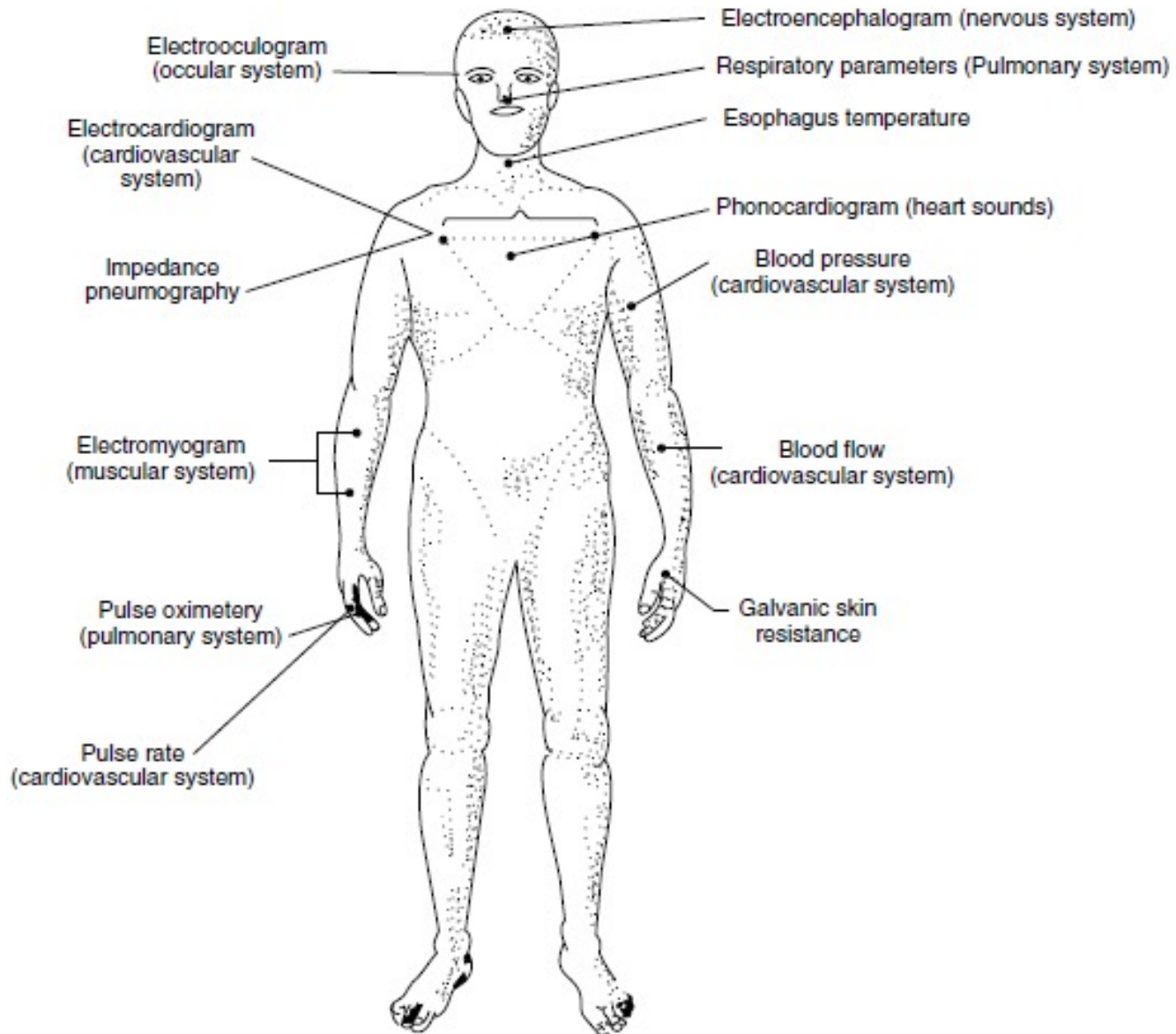
Institut de Neurociències  
UNIVERSITAT DE BARCELONA



# ELS SENYALS BIOMÈDICS

- Els *senyals biomèdics o fisiològics* són aquells que s'utilitzen per obtenir informació d'un sistema biològic concret.
- Poden ser interns (pressió arterial), emanar del cos (radiació), o ser derivats de la mostra de teixits (bioquímics).
- Quin tipus de senyals podem mesurar?
  - Mesures invasives i no-invasives
  - Potencials biològics
  - Pressió, flux, temperatura
  - Mesures a diferents escales i dimensions
  - Mesures estàtiques i mesures dinàmiques
  - Imatges
  - Concentració i composició química

# ON S'ORIGINEN ELS SENYALS BIOMÈDICS?

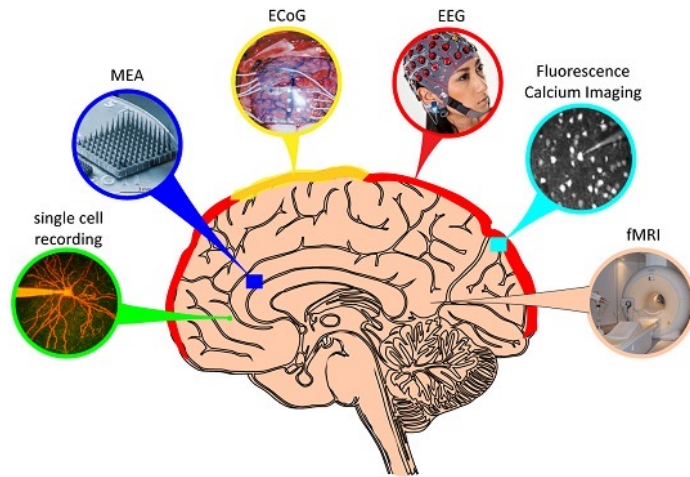


# CLASSIFICACIÓ DELS SENYALS BIOMÈDICS

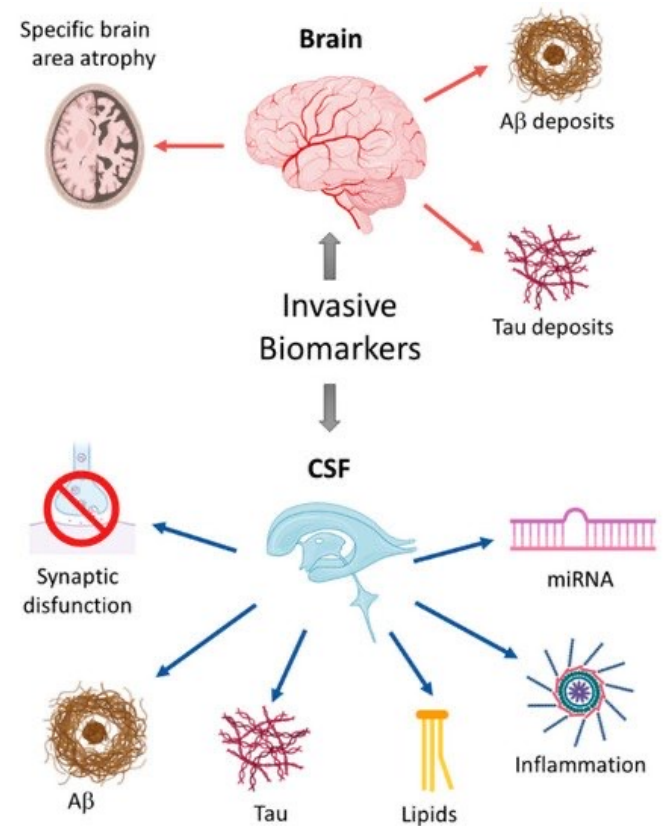
- **Senyals Bioelèctrics:** cèl·lules nervioses i musculars. Potencials d'acció. Electrocardiogrames (ECG) i els Encefalogrames (EEG).
- **Senyals Biomecànics:** funció biomecànica d'un sistema fisiològic. Moviment, desplaçament, pressió, flux. Sistema respiratori.
- **Senyals Bioacústics:** Flux sanguini o d'aire. Per exemple, la circulació de sang al cor o l'intercanvi d'aire als pulmons.
- **Senyals de bio-impedància:** Composició, distribució i volum sanguinis. La impedància dels teixits crea una caiguda de voltatge que es pot mesurar.
- **Senyals bioquímics:** Elements químics del teixit viu que s'analitzen al laboratori.
- **Senyals bio-òptics:** variació deguda al funcionament fisiològic. Oxigenació de la sang a partir de la llum transmesa/reflectida.
- **Senyals biomagnètics:** camps magnètics molt dèbils produïts pels diferents òrgans del cos humà. Magnetoencefalografia.
- **Senyals radioactius:** detecten emissió de radiació del cos humà.

# EL CERVELL

## Com obtenim informació del cervell?



**Figure 1.** Commonly used techniques for recording brain activity. From left to right, temporal resolution decreases, from  $<1$  ms for single cell and multi-electrode array (MEA) recordings to  $\sim 1$  sec for fMRI. The colours indicate the approximate physical scale of the activity that can be recorded with each approach, as well as the approximate depth limits of each technique. ECoG, EEG, and fluorescence imaging are limited to recording from the brain's outer surface. Note that human recording techniques (ECoG, EEG and fMRI) cover much larger areas than technologies used in animals. This comes at the expense of detail.



# L'ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)

L'EEG és una de les tècniques més antigues d'adquisició de senyals biomèdiques. Ens permet mesurar *l'activitat cerebral*.

## Richard Caton

Va mesurar corrent entre la superfície cortical i l'os del crani. Experiments amb gossos i micos.

## Hans Berger

Primeres adquisicions de EEG en humans. Va descriure les ones beta i alfa

## Grey Walter

Va obtenir mapes topogràfics de EEG

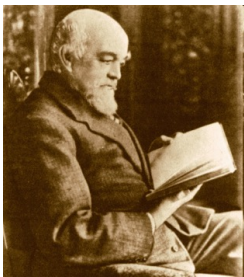
Interfícies Cerebell-Màquines  
Teràpies de control mental  
Neuro-feedback  
...

1875

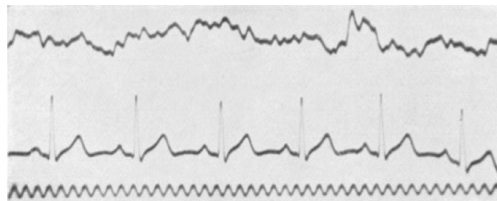
1929

1950s

2000s



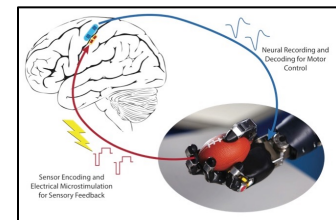
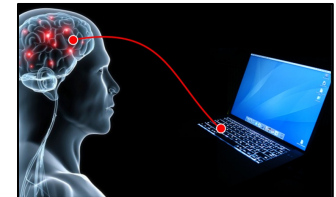
*'das Elektrenkephalogramm'*



Les ones beta i alfa



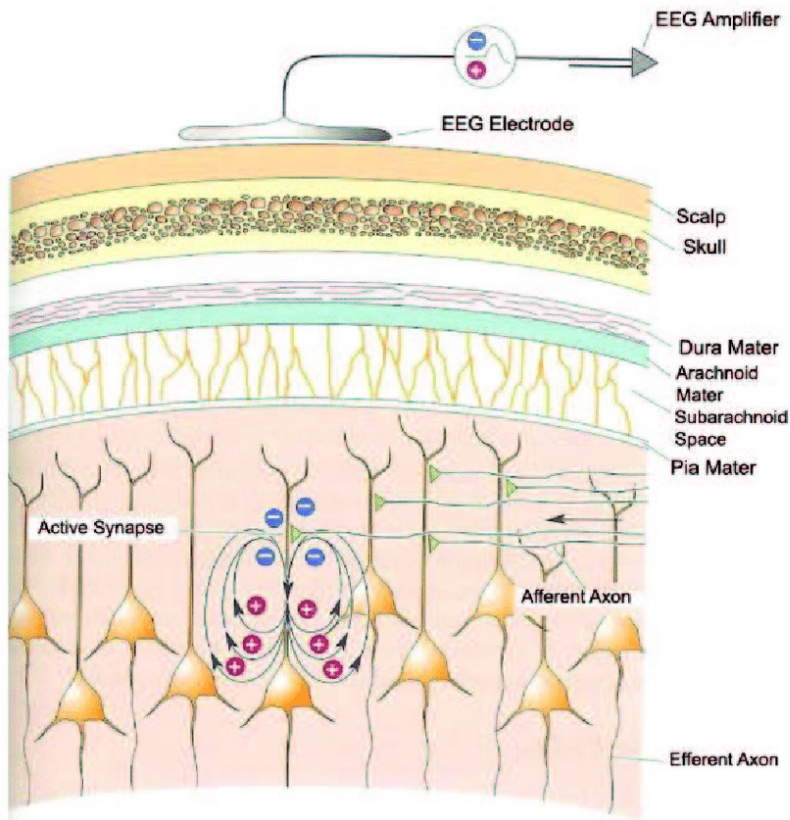
Casc d'adquisició EEG que permet la reconstrucció topogràfica



La revolució ment-màquina

Caton va detectar "corrents febles de direcció variable que passaven a través del multiplicador quan els elèctrodes es col·locaven en dos punts de la superfície cerebral."

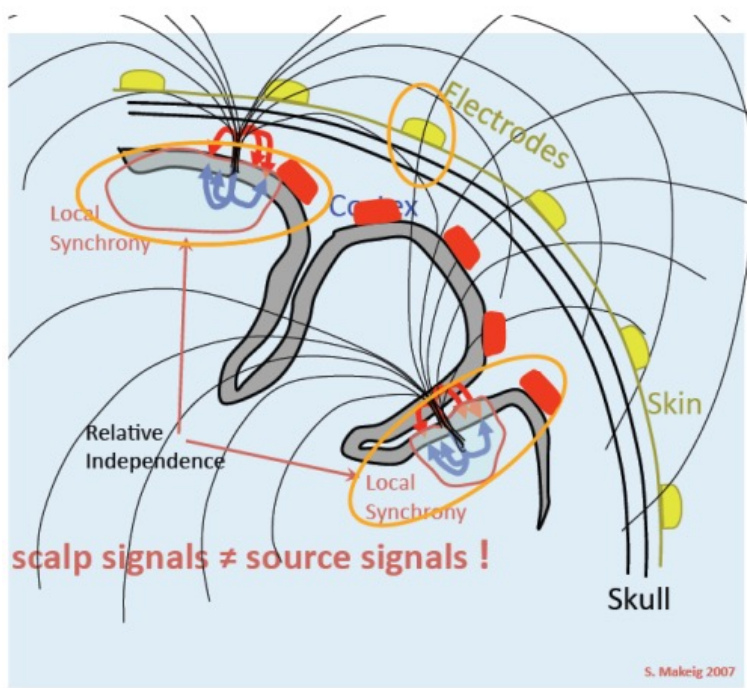
# L'ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)



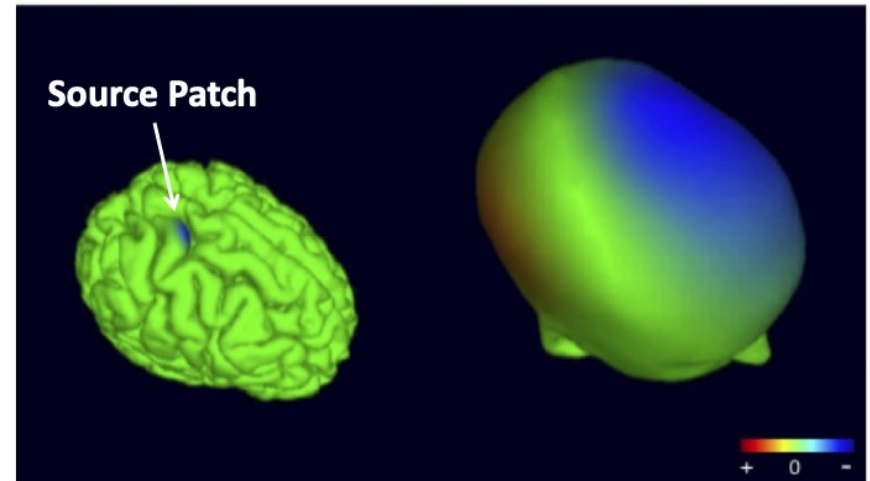
En grans poblacions de neurones alineades i amb *activitat síncrona*, el camp elèctric se sobreposa i es pot detectar amb elèctrodes a la superfície del crani.

*Neurones piramidals* -> Orientades perpendicularment a l'escorça cerebral -> podem mesurar l'activitat amb EEG.

# L'ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)



- Camp electromagnètic produït per neurones que 'disparen' a l'escorça.
- Si les neurones es troben dins d'un solc, la projecció no correspon als elèctrodes més propers.
- Cada elèctrode mesura una suma ponderada de tots els senyals cerebrals.



Akalin Acar et al., 2011

- Simulació de l'activitat en un punt concret i mapa d'activitat detectat a la superfície del cervell.
- Patró ampli de projeccions.
- El mapeig no és intuïtiu.



# L'ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)

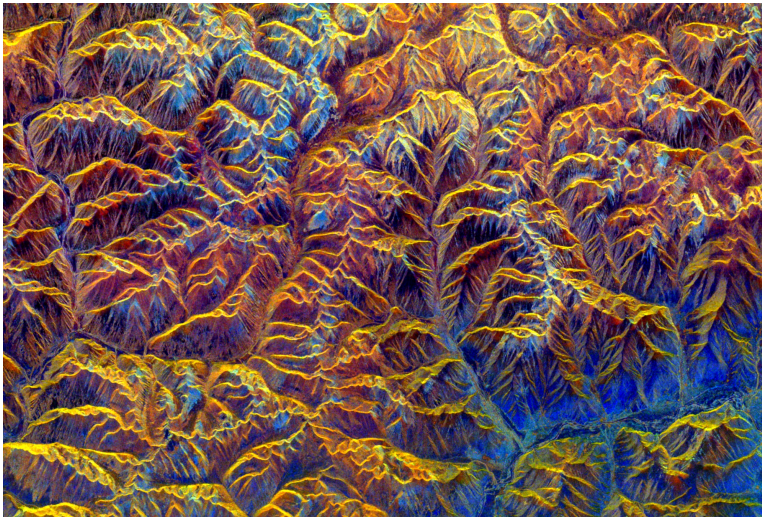
- L'EEG és una de les millors tècniques per mapejar l'activitat cerebral *en directe*.



<https://www.youtube.com/watch?v=gugaJb-3rTA>

# LES IMATGES

*Una imatge val més que mil paraules*



*Spaceborne radar image of  
mountains in southeast Tibet  
(Courtesy of N.A.S.A)*



*Imatges de la superfície de Mart.  
2021*

[@NASAPersevere](https://twitter.com/NASAPersevere)

# LES IMATGES

*Què és una imatge digital?*

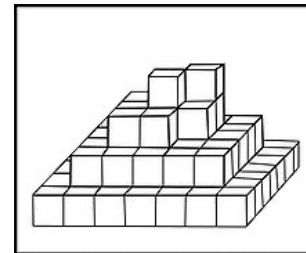
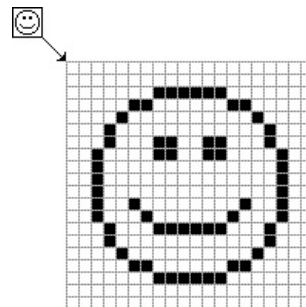


Primera fotografia digital

Una imatge és una funció 2D  $f(x,y)$  – o 3D,  $f(x,y,z)$  – on  $(x,y,z)$  són coordenades espacials.

Imatge digital: quan  $x, y, z$  i  $f$  tenen valors finits.

Les imatges digitals estan formades per pixels (en 2D) o voxels (en 3D), cada un amb un **valor** i una **localització** particular.

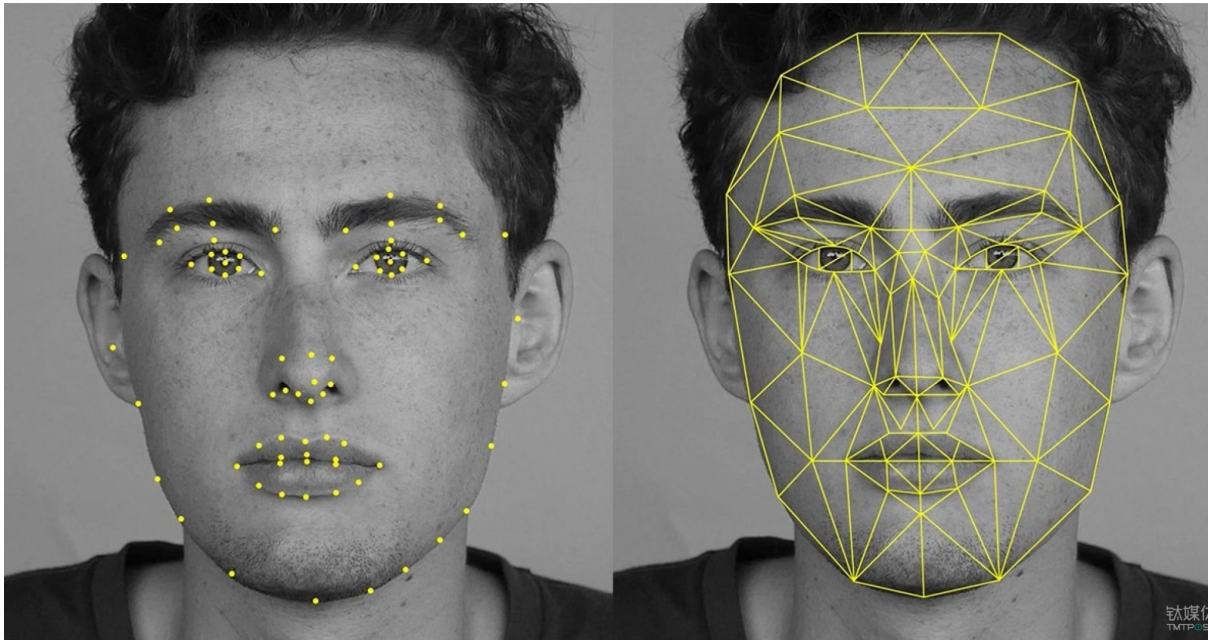


# LES IMATGES

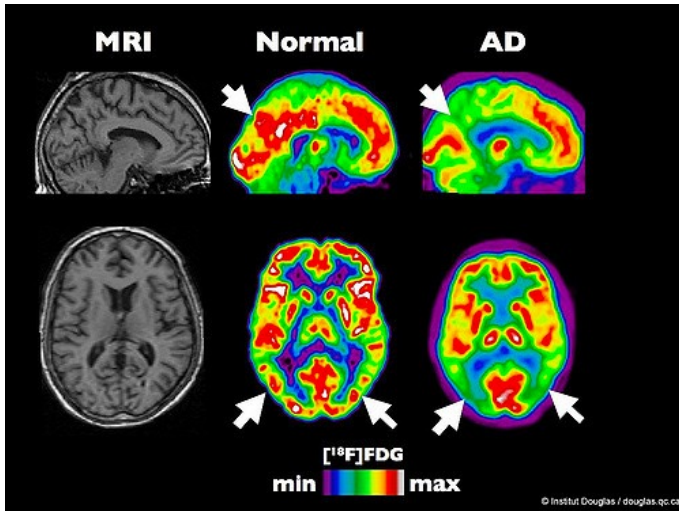
## *La revolució del processament digital d'imatges*

A partir de la dècada del 1960, es defineix el processament digital d'imatges:

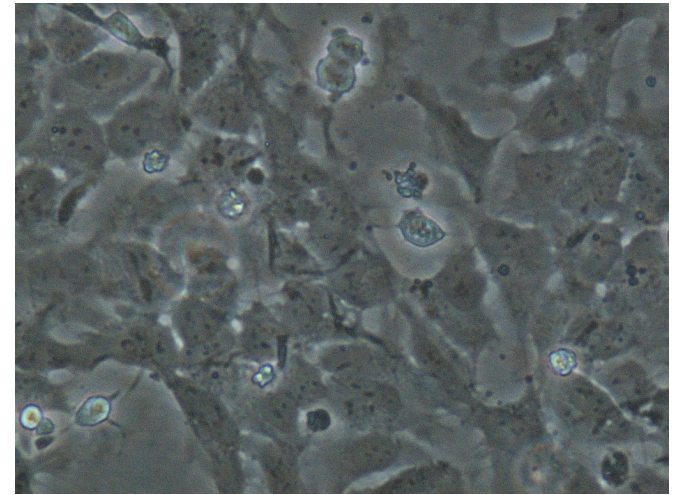
- ✓ Processos que tenen imatges com a entrades
- ✓ Processos que extreuen atributs de les imatges
- ✓ Sistemes que poden emular la visió



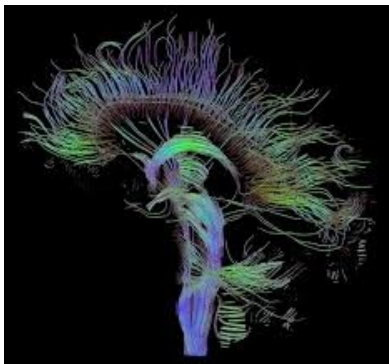
# IMATGES BIOMÈDIQUES



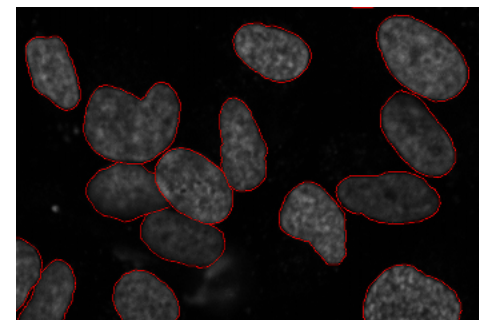
*Imatges de Ressonància Magnètica i PET*



*Cèl·lules mare neuronals*



*Tractografia*



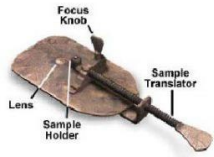
*Segmentació*

# PRIMERES IMATGES BIOMÈDIQUES

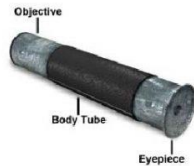
## *Primeres imatges 'biològiques'*

Primers microscopis (1660-1670)

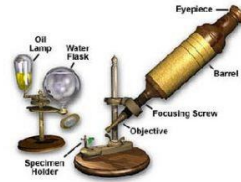
(A) Von Leeuwenhoek simple microscope (early 1600s)



(B) Janssens' Compound microscope (early 1600s)



(C) Hooke's microscope (1670)



1590 Zaccharias i Hans Janssen –microscopi compost

1665 Robert Hooke – publica 'micrographia', utilitza el terme 'cèl·lula'

1674 Anton van Leeuwenhoek –descobreix les cèl·lules sanguínies i els bacteris

## *Primeres imatges 'mèdiques'*

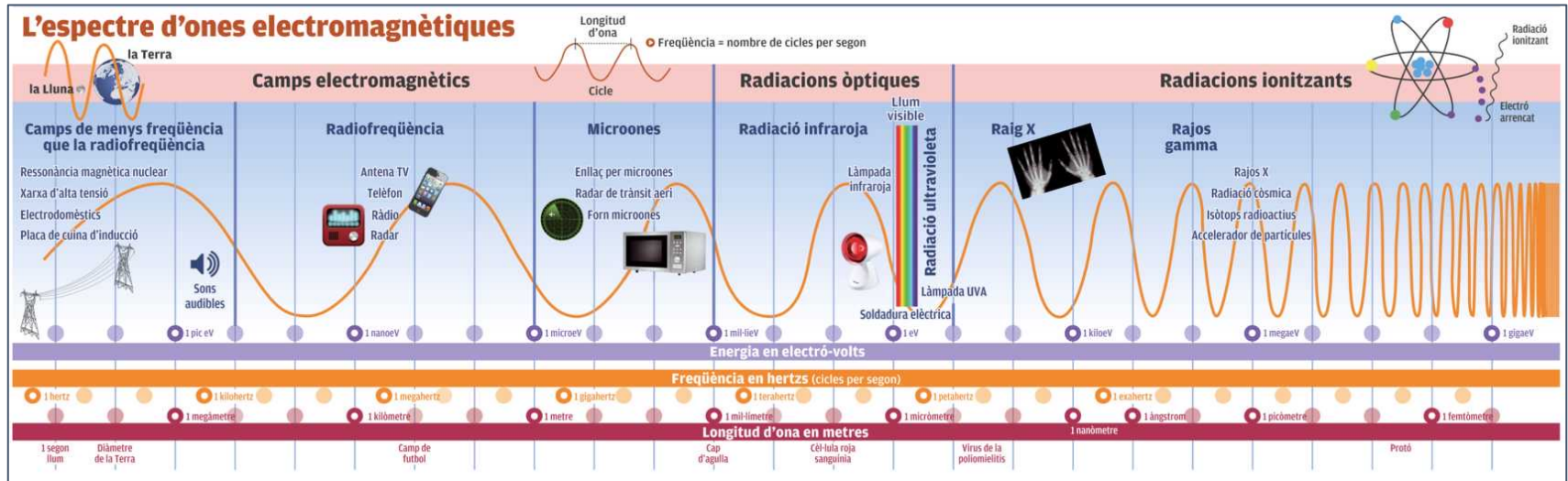


Wilhelm Röntgen, 1895  
Descobriments dels Raigs X  
(Premi Nobel de física el 1901)

# L'ESPECTRE ELECTROMAGNÈTIC

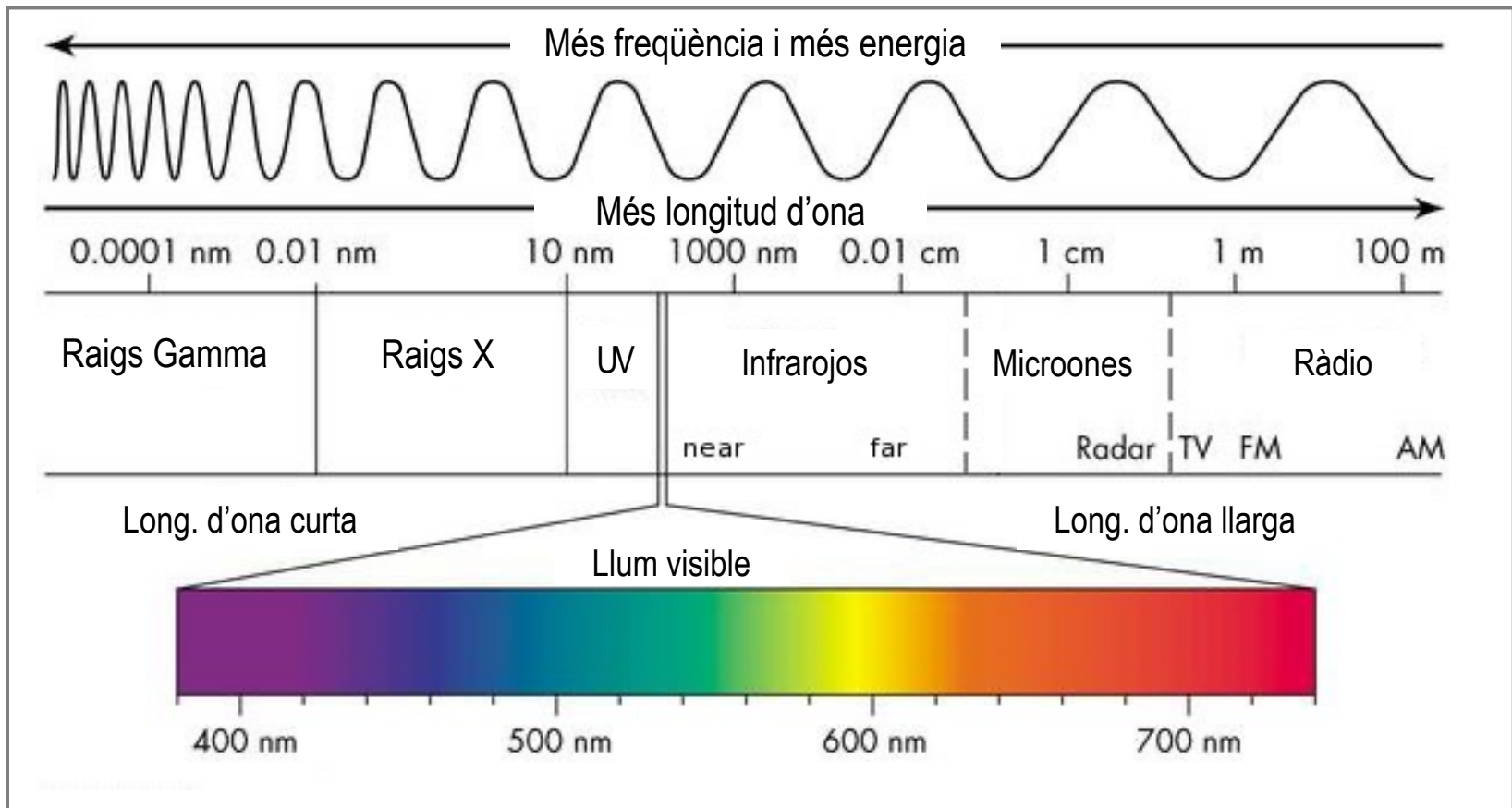
- L'espectre electromagnètic (EM) és el conjunt de totes les possibles ones electromagnètiques des de les de major freqüència, com els raigs gamma i els raigs X, fins a les de menor freqüència, com les ones de ràdio.
- Totes les radiacions electromagnètiques es poden descomposar en termes de *freqüència*, *energia* dels fotons i *longitud d'ona*.

$$E = \frac{hc}{\lambda}$$



# L'ESPECTRE ELECTROMAGNÈTIC

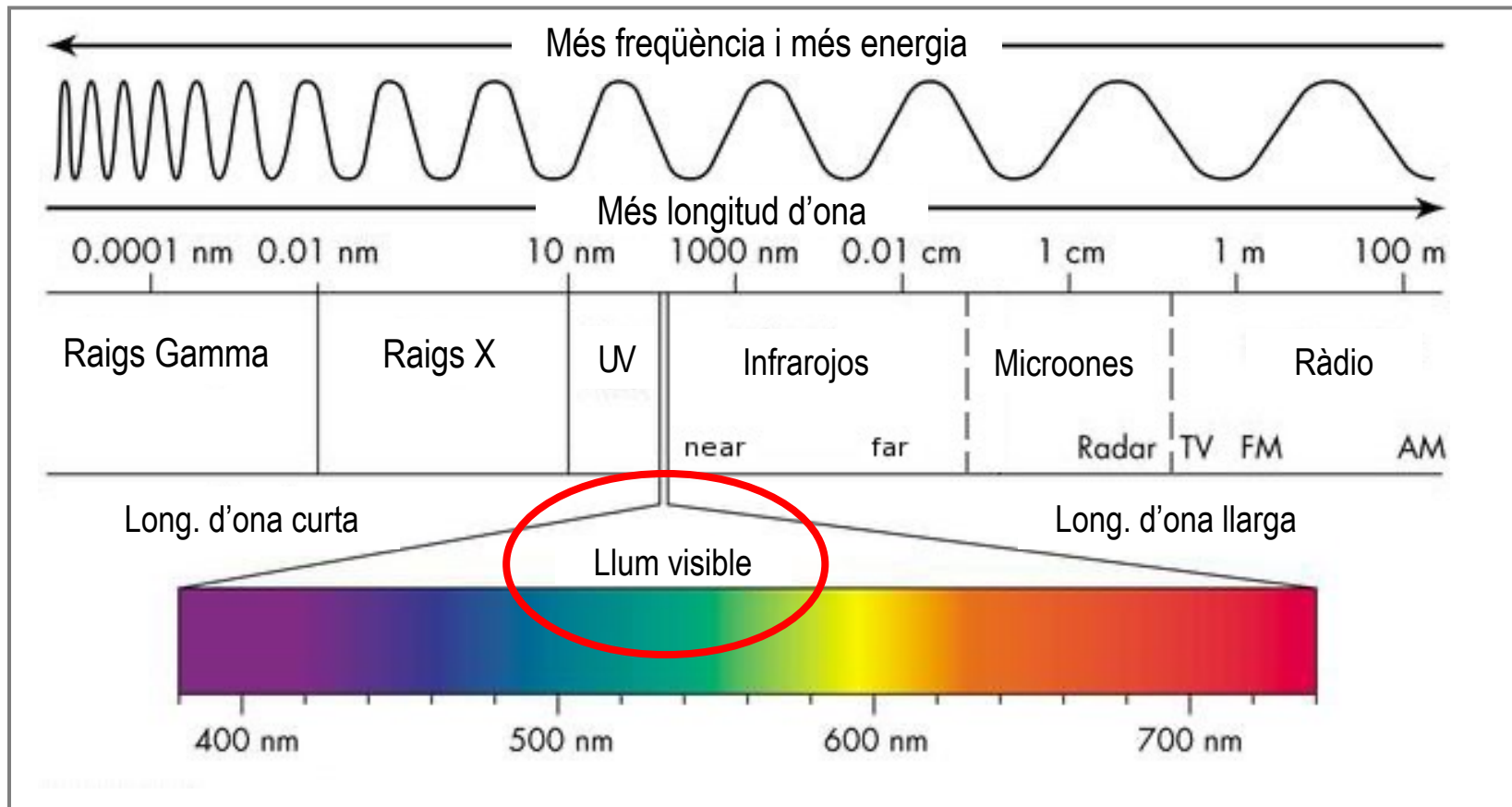
En l'espectre EM hi trobem la font de la majoria d'imatges biomèdiques





# IMATGE PER MICROSCÒPIA

*La base física del microscopi és la refracció de la llum*



# IMATGE PER MICROSCÒPIA ÒPTICA

**Objective**

**Eyepiece**

**Decorative Barrel**

**Manufacturer** ZEISS

**Specifications** LCI Plan- NEOFLUAR 63x /1,3 DIC Imm Korr ∞/0,19-0,15

**Immersion Adjustment Collar**

**Magnification and Immersion Color Codes**

**Threads**

**Stop Face**

**Spring System**

**Lens Error Correction Lens Group**

**Correction Collar**

**Front Lens**

**Figure 1**

**Conjugate Planes in the Optical Microscope**

**Field of Image Forming Conjugate Planes**

**Aperture or Illuminating Conjugate Planes**

eyepiece

condenser oil lamp

focusing screw

objective

sample holder

Retina Image Plane

Microscope Exit Pupil (Eyepoint)

Camera Image Plane

Microscope Exit Pupil (Eyepoint)

Photo Eyepiece Fixed Diaphragm

Aperture Diaphragm

Lamp Filament

Eyepiece Fixed Diaphragm

Field Diaphragm

Objective Rear Focal Plane

Specimen Plane

Condenser Aperture Diaphragm

Lamp Filament

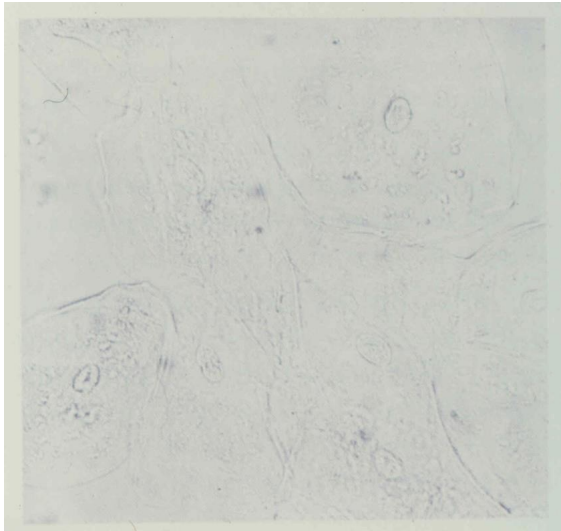
Field Diaphragm

*Schematics of an old and a modern microscope*

# IMATGE PER MICROSCÒPIA ÒPTICA

## Adquisició bàsica i millora del contrast

Adquisició amb un microscopi òptic de camp clar

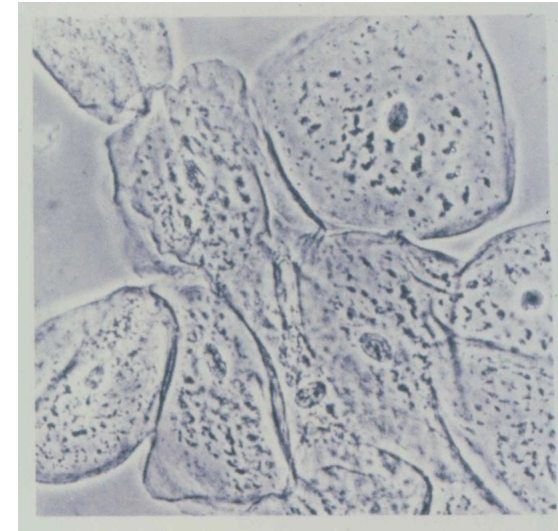


Teixit epitelial



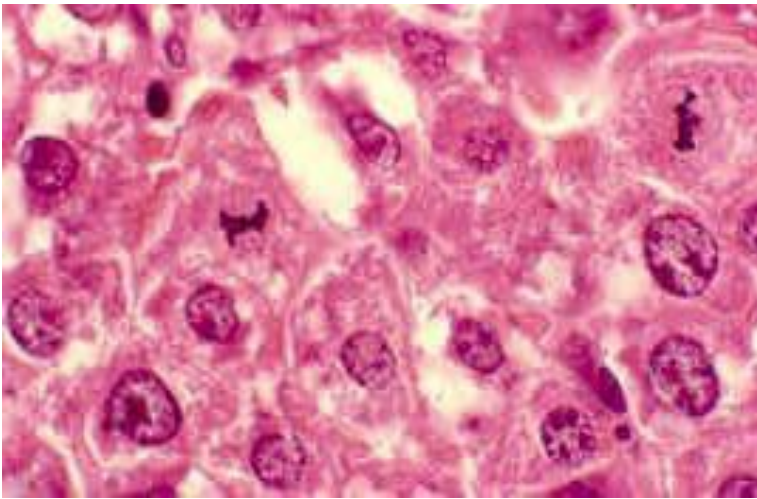
Poc contrast

Millora del contrast mitjançant *contrast de fase*



# IMATGE PER MICROSCÒPIA ÒPTICA

## Mètodes de tinció



Cèl·lules hepàtiques

**Hematoxicilina:** nuclis cel·lulars

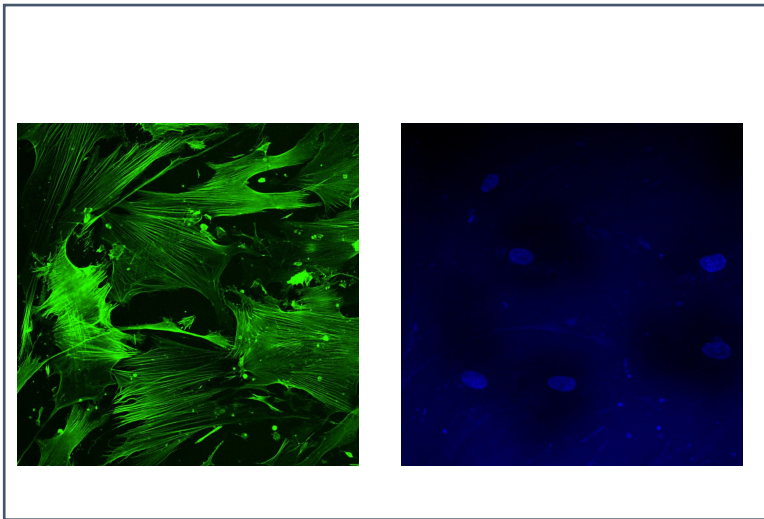
**Eosina:** citoplasma

*L'estructura d'interès és fosca (absorbeix més llum). El fons és més clar.*

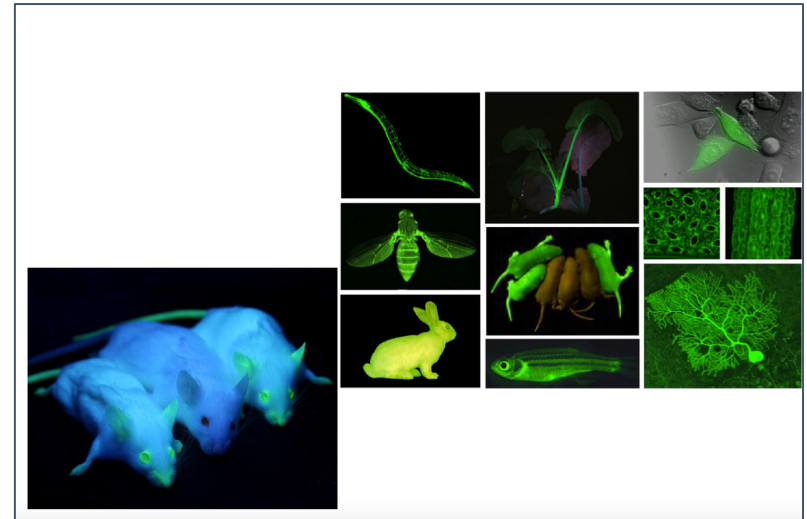
# IMATGE PER MICROSCÒPIA DE FLUORESCÈNCIA

Les estructures d'interés *emeten llum* d'una longitud d'ona determinada. El fons sempre és fosc (negre).

Millora del contrast: Confocal / 2 fotons / TIRF



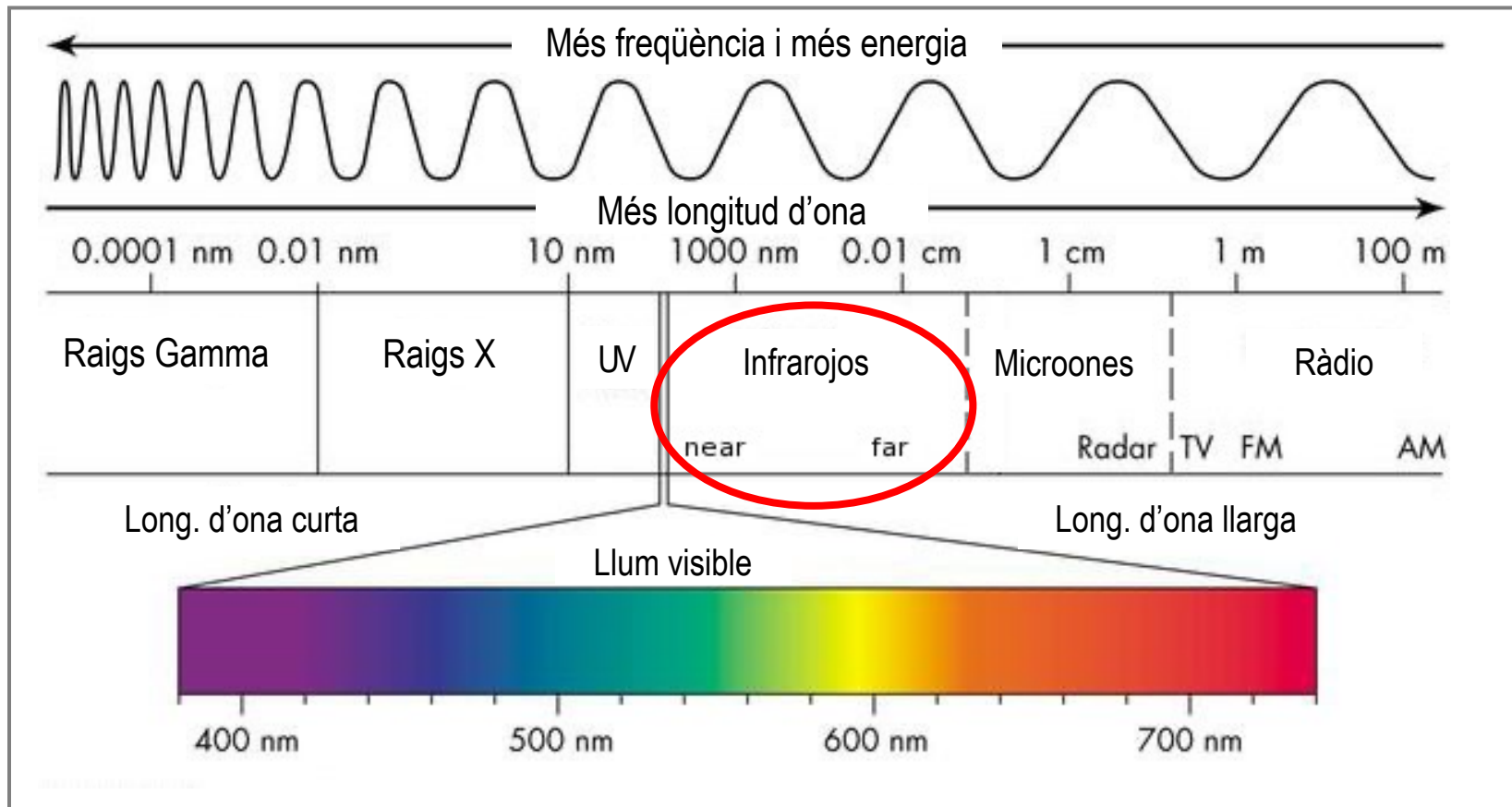
*Fibres d'actina i nuclis cel·lulars vistos en un microscopi confocal*



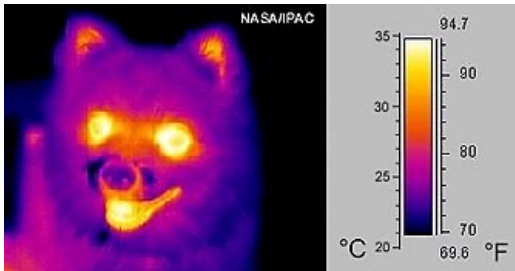
*Utilització de proteïnes fluorescents (línies cel·lulars, models animals,...)*

# IMATGE PER TERMOGRAFIA

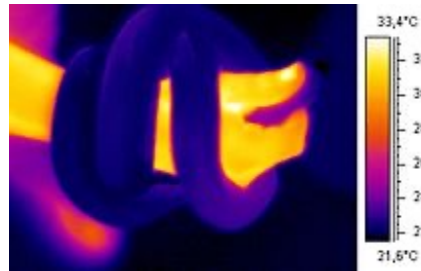
*La base física de la termografia és l'emissió d'infrarojos*



# IMATGE PER TERMOGRAFIA

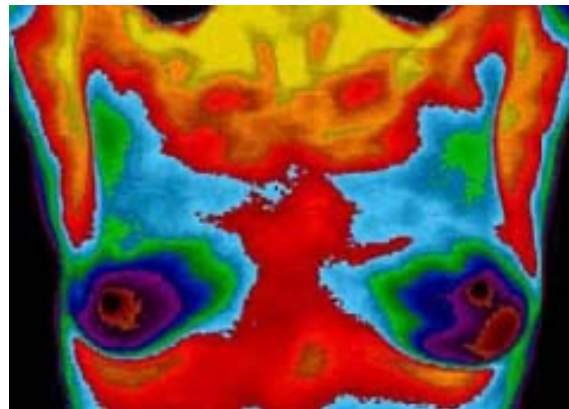


Imatge infrarojos (termografia)

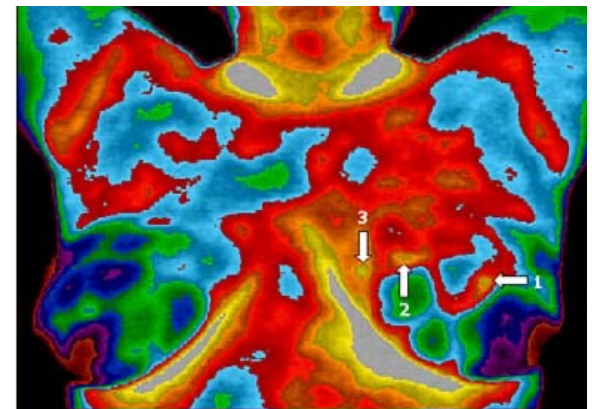


Serp al voltant de la mà

## *DII (Digital Infrared Imaging)*



*Imatge normal de tòrax*

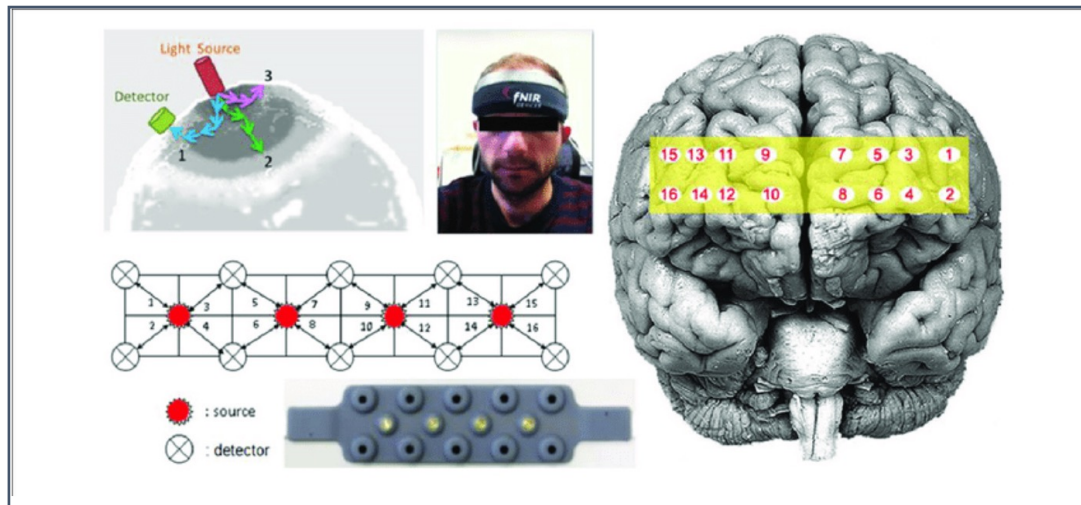


*Focus al pit dret*

# ESPECTROSCÒPIA D'INFRAROIG PROPER

## *Functional near infrared spectroscopy (fNIRS).*

- Tècnica que apareix a finals dels 1970's per mesurar l'activitat cerebral.
- Canvis en la concentració d'hemoglobina i oxigen a la sang.
- Tècnica molt accessible i portàtil en comparació amb altres tècniques com la ressonància magnètica.

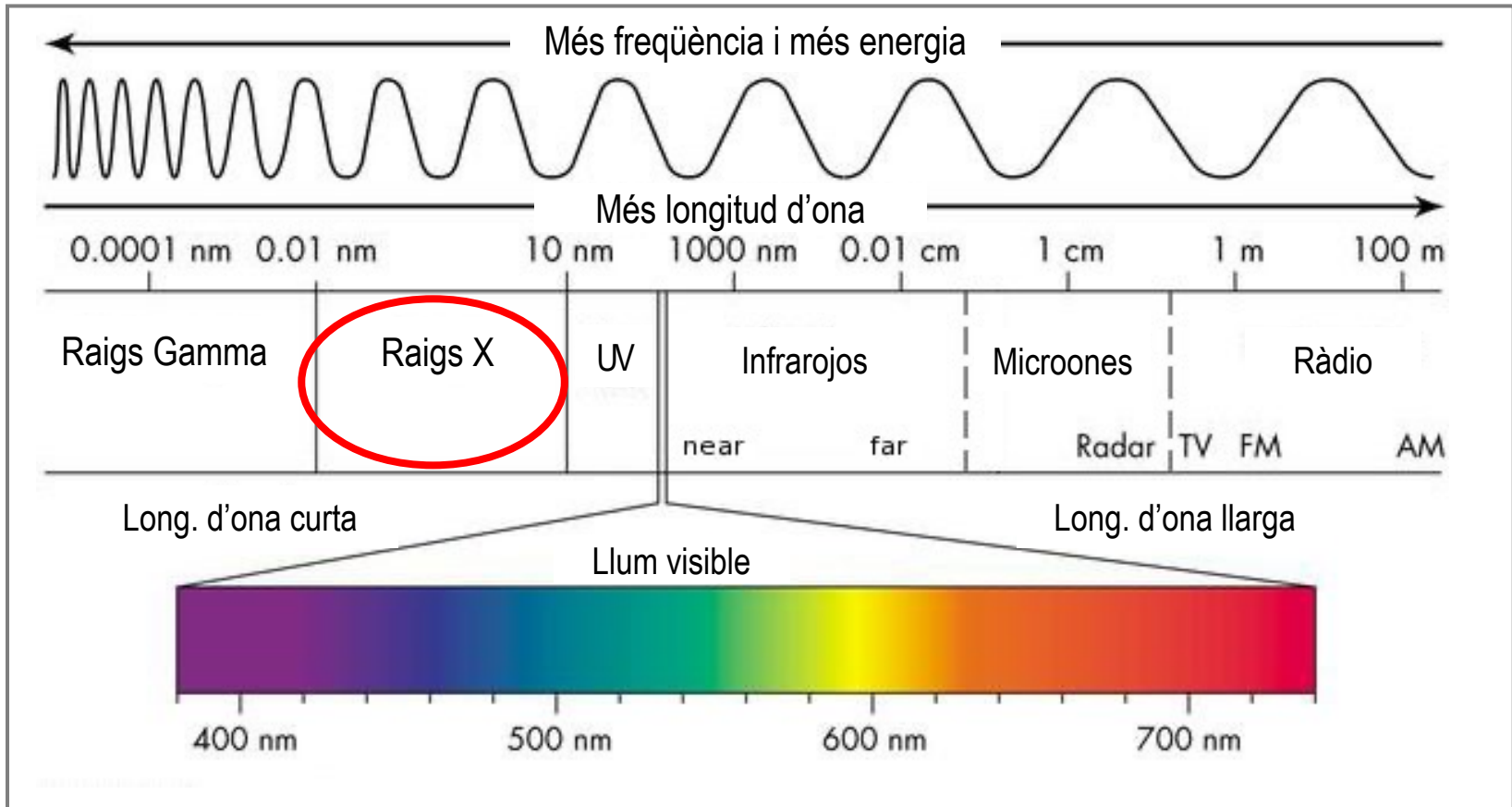


| The functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) probe with four light sources and 10 detectors, and the corresponding 16 optodes mapped over the prefrontal cortex (PFC).



# IMATGE PER RAIGS X

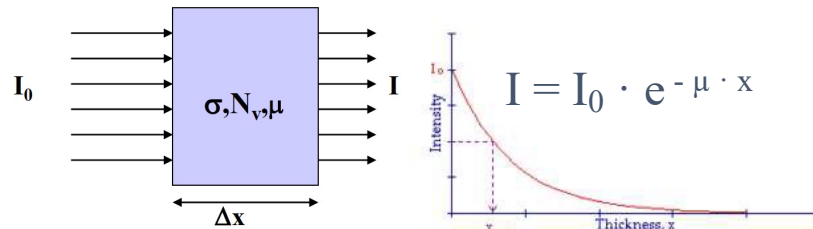
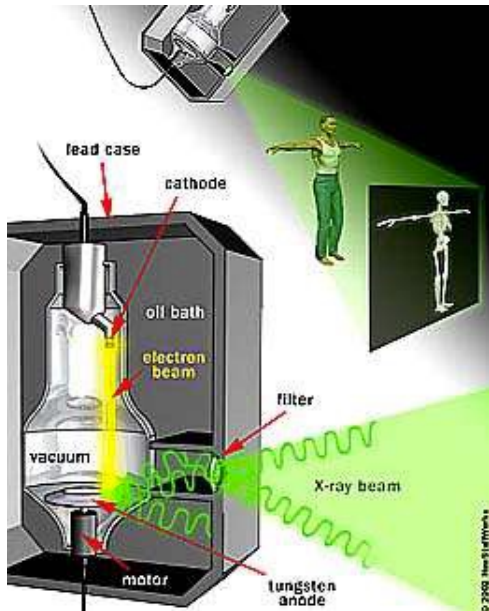
*La base física dels raigs X és l'atenuació de fotons*



# IMATGE PER RAIGS X

Els Raigs X es produeixen per l'acceleració d'un feix d'electrons que van del càtode a l'ànode del tub, on interaccionen amb el blanc.

Quan interaccionen amb la matèria (el teixit) s'atenuen segons un coeficient,  $\mu$ , que depèn del tipus de teixit i de l'energia dels fotons.



Fotons de 140 keV

Medi.	pulmó	aigua	os
$\mu$ (cm <sup>-1</sup> )	0.03	0.15	0.50

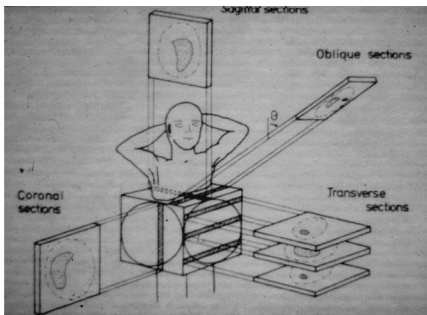
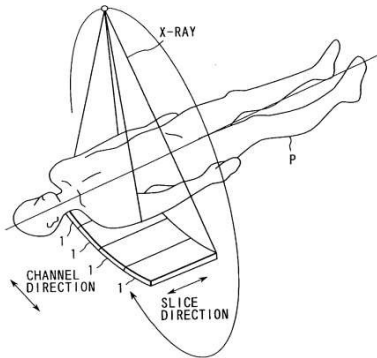


Radiografia planar (2D) de torax

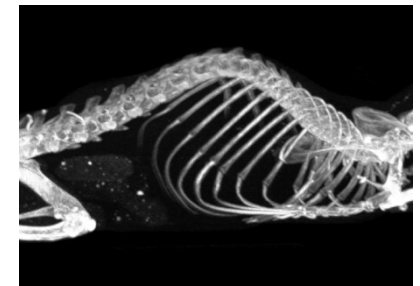
# TOMOGRAFIA COMPUTADA (TC)

- La font de raigs X i els detectors roten al voltant del cos, s'obtenen projeccions de les imatges a diferents angles.
- Els algorismes de reconstrucció ens permeten passar de projeccions a volums 3D o a talls.

## Adquisició i reconstrucció



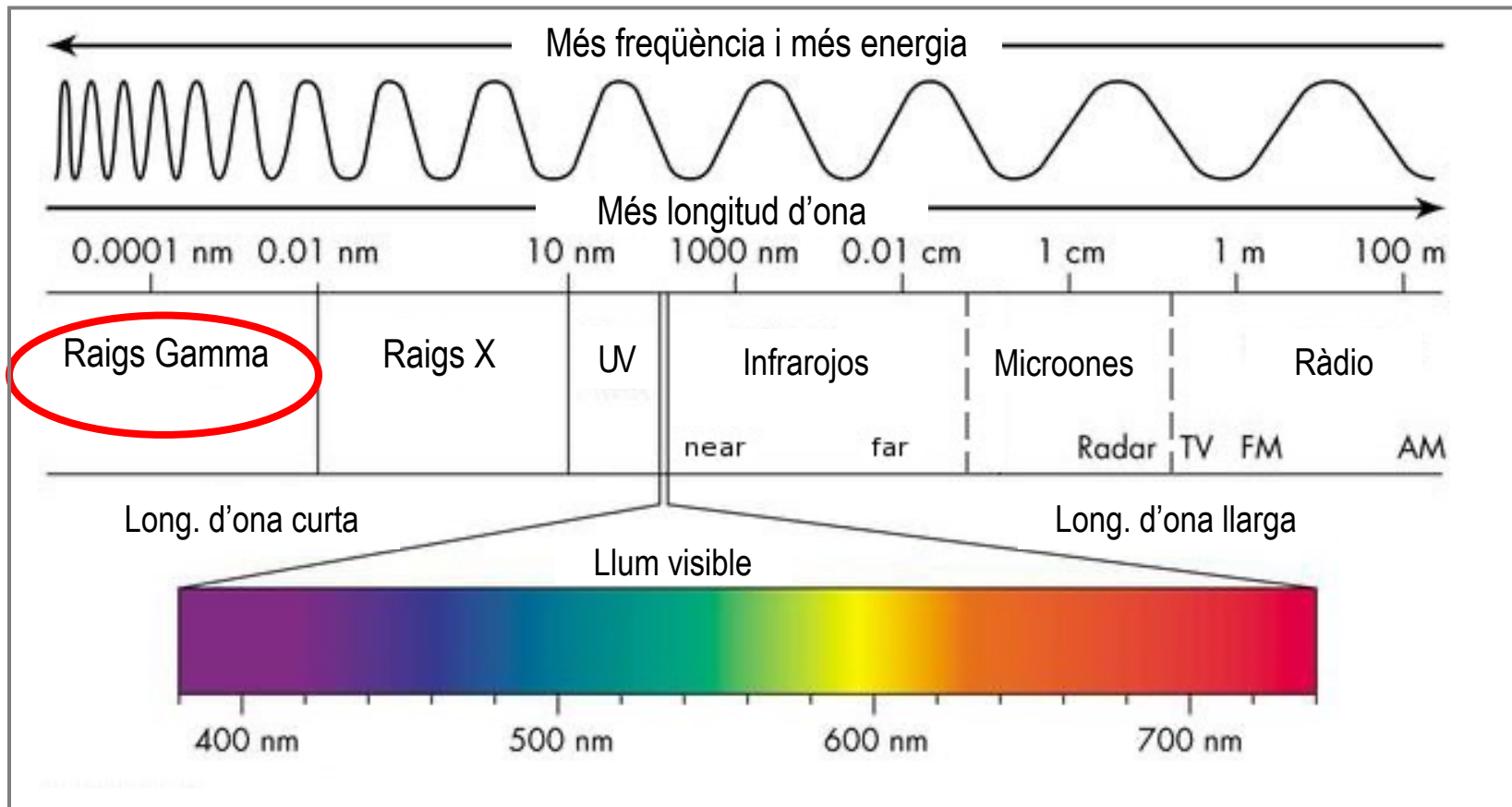
## Talls reconstruïts Tòrax/cervell.



Micro-CT  
Animal petit

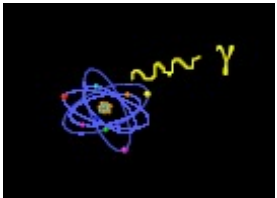
# LA TOMOGRAFIA D'EMISSIÓ

*La base física de la tomografia d'emissió són els raigs Gamma*



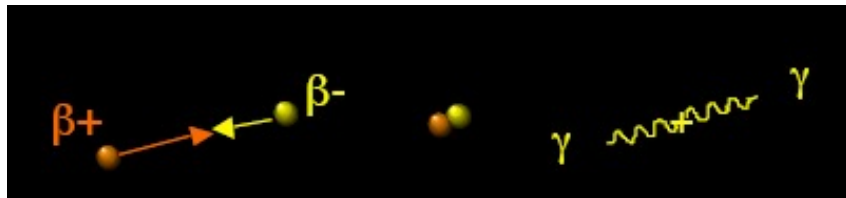
# LA TOMOGRAFIA D'EMISSIÓ

Un radiotracador és una *substància radioactiva* que s'administra al pacient, per via oral o intravenosa.



Emissors Gamma: element radioactiu inestable que emet fotons.  
 $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$

- ✓ **Gammagrafia** (planar, 2D)
- ✓ TC de fotó simple, o **SPECT** (*Single Photon Emission Computed Tomography*)



Emissors de positrons: Desintegració Beta+ que produeix una parella de fotons Gamma de 511 keV  
 $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$

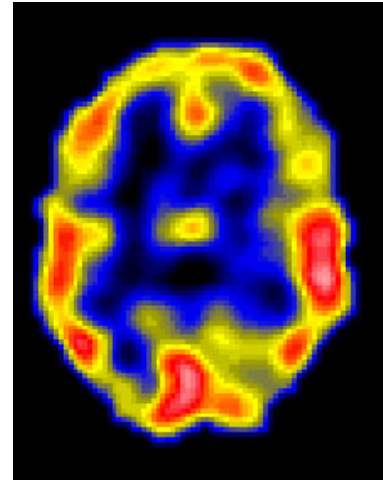
- ✓ TC de positrons, o **PET** (*Positron Emission Tomography*)

# GAMMACÀMERA I SPECT

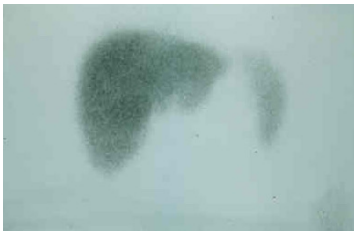
## *Emissors Gamma*



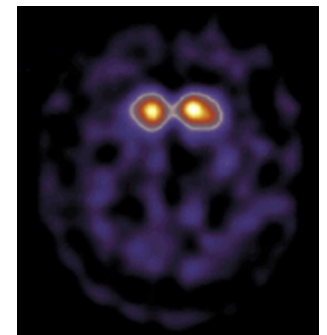
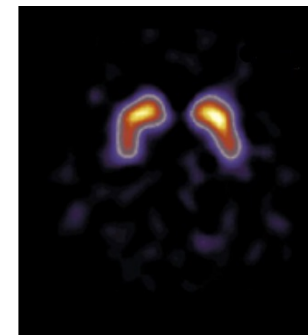
Gammagrafia ossia (2D) amb  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP



Flux sanguini cerebral amb  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO



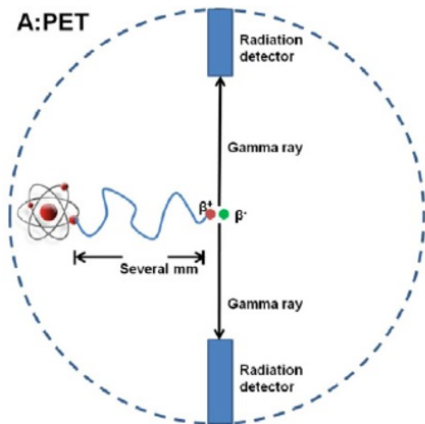
Gammagrafia de fetge (2D)



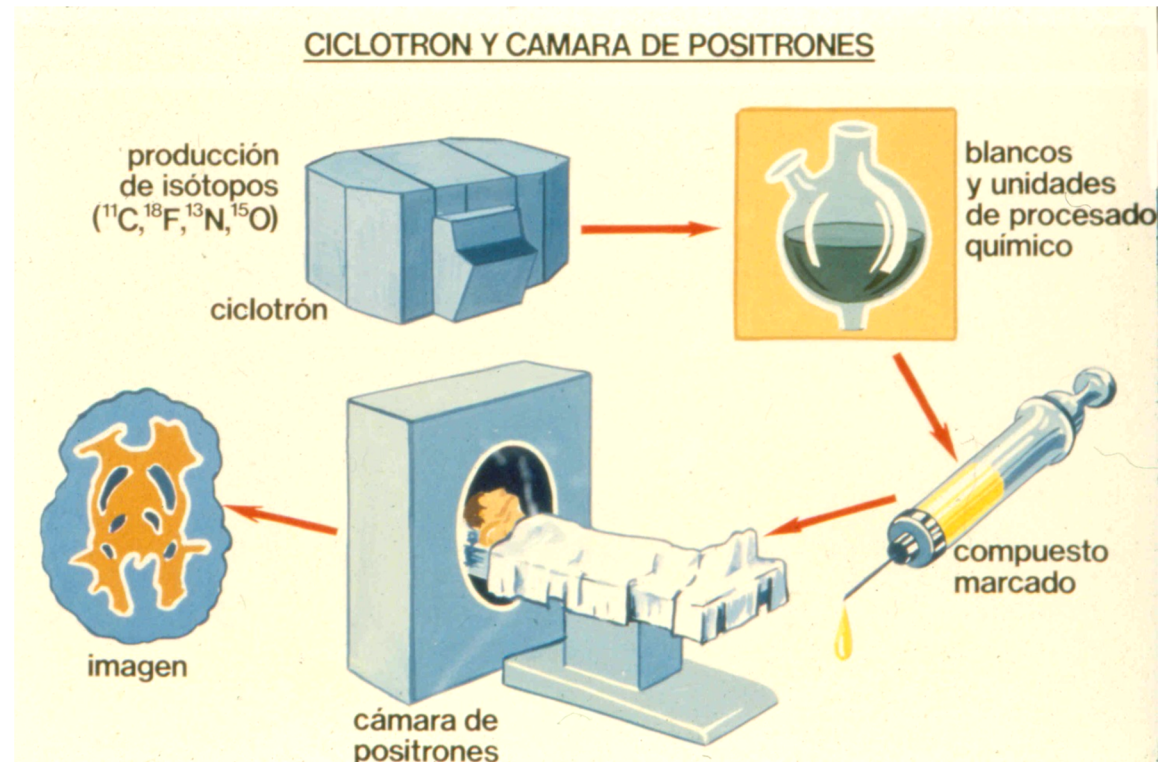
Sistema dopaminergic cerebral amb  $^{123}\text{I}$ -FPCIT

# PET

## *Emissors de Positrons*



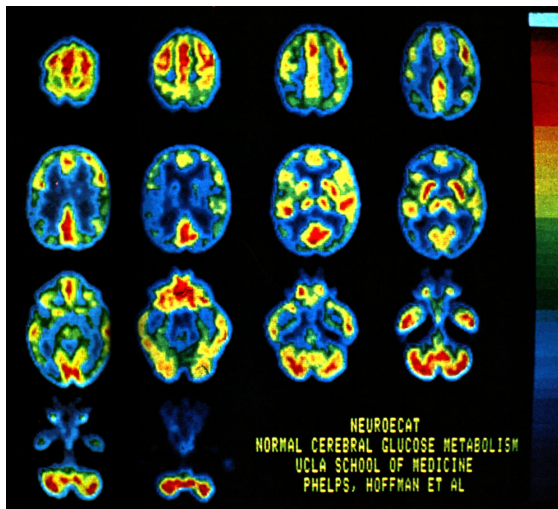
L'aniquilació del positró genera una parella de raigs Gamma



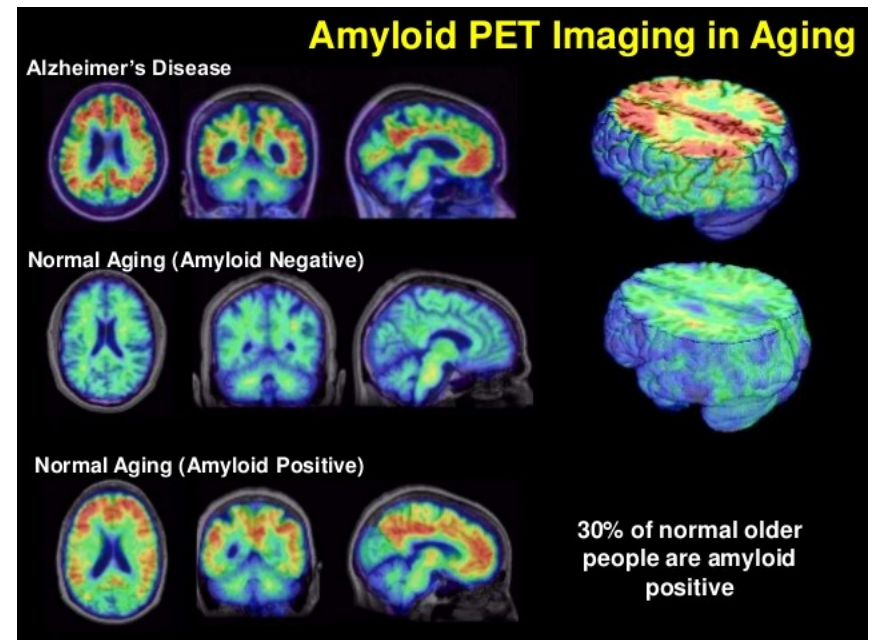
# PET

## *Emissors de Positrons*

Tasca Visual. Consum de glucosa amb  $^{18}\text{F}$ -FDG



Acumulació de proteïnes associades a la malaltia d'Alzheimer



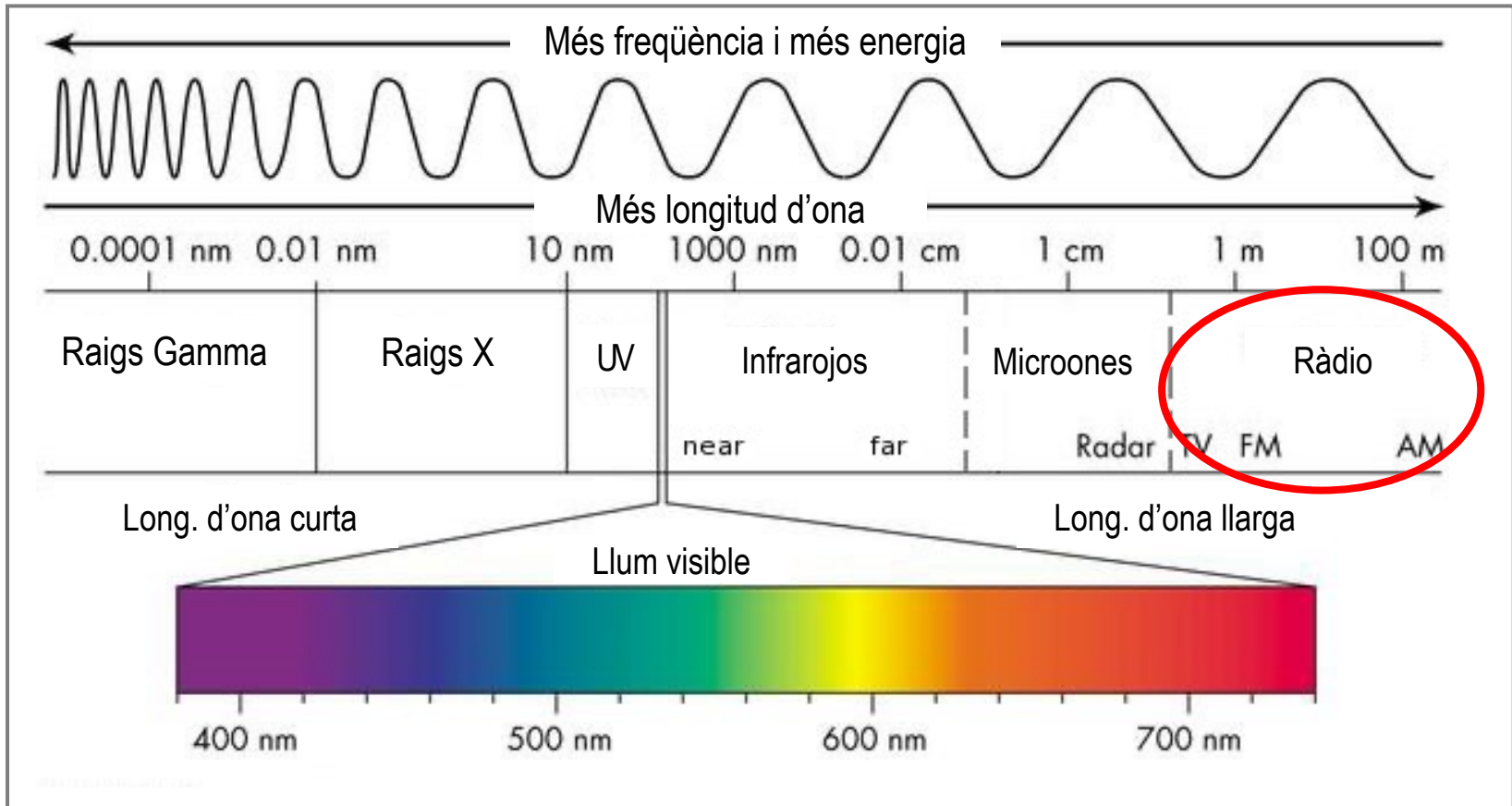
Traçadors d'amiloide:  $^{11}\text{C}$ -PIB,  $^{18}\text{F}$ -Florbetaben,  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamol,  $^{18}\text{F}$ -Florbetapir

*Actualment s'estan validant varis traçadors de la proteïna Tau, el segon segell patològic distintiu de la malaltia d'Alzheimer al cervell.*



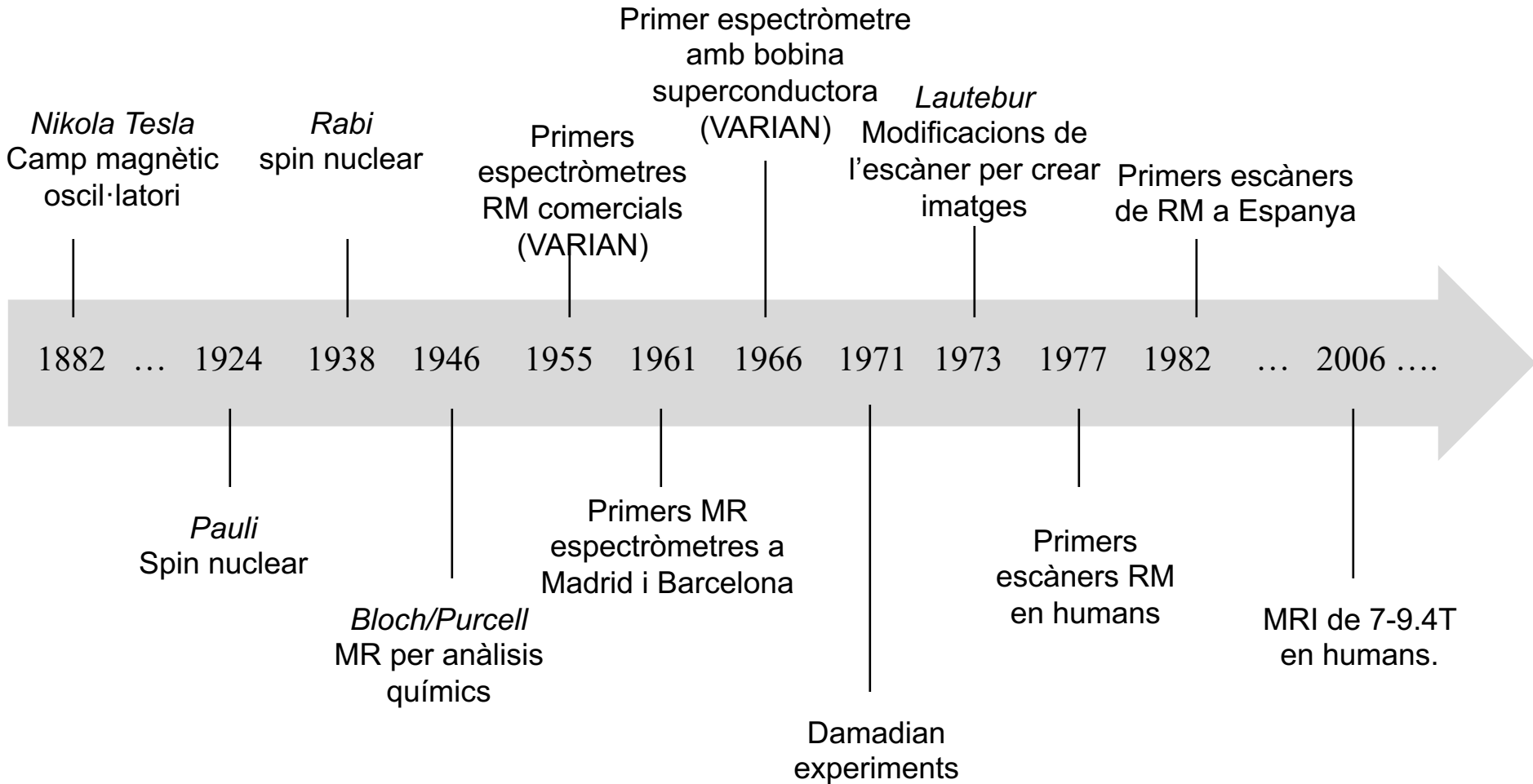
# LA RESSONÀNCIA MAGNÈTICA

*Les base físiques de la ressonància magnètica són l'emissió de radiofreqüència i el principi d'electromagnetisme.*



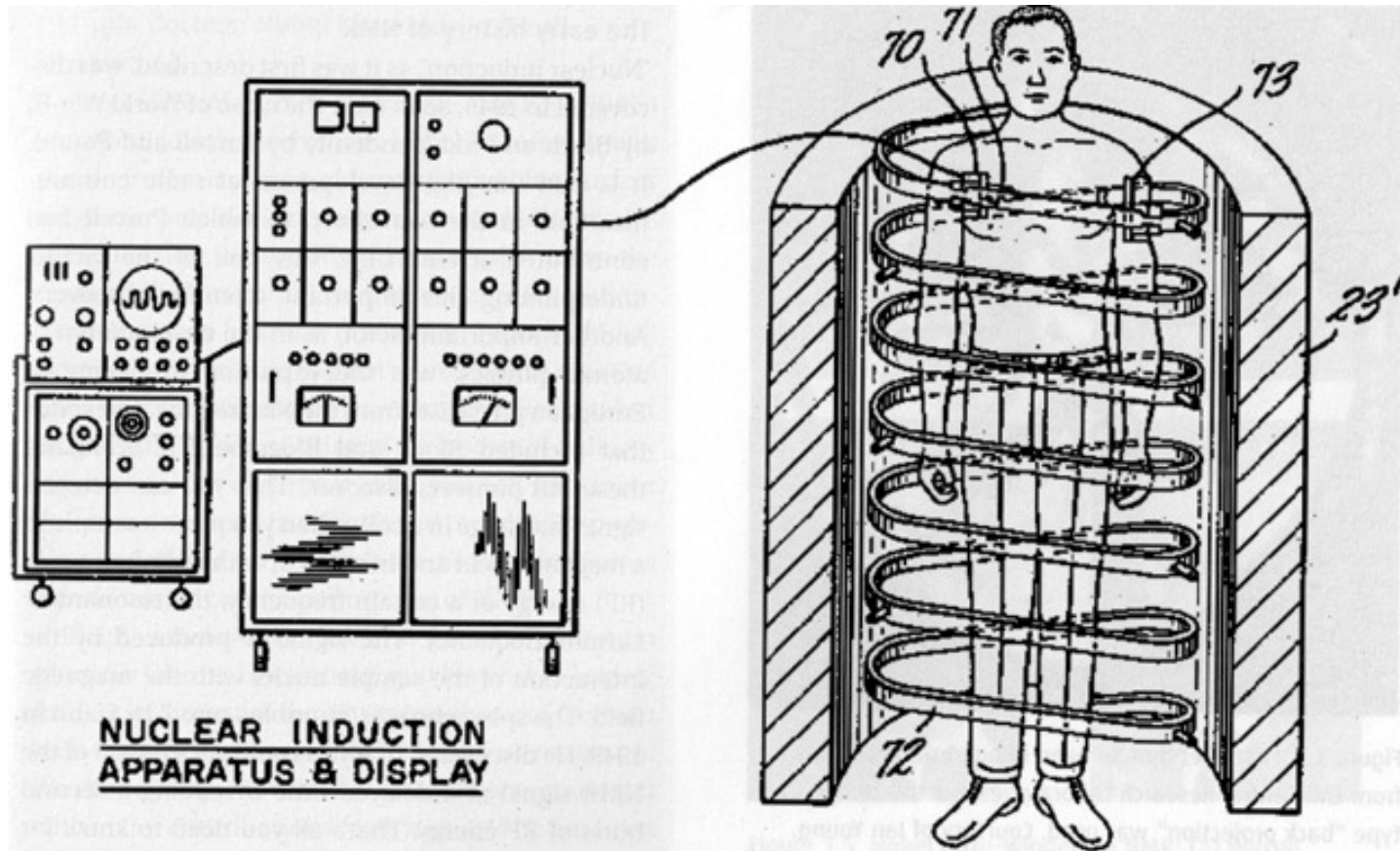
# LA RESSONÀNCIA MAGNÈTICA

## *Història breu de la RM*



# LA RESSONÀNCIA MAGNÈTICA

## *Història breu de la RM*

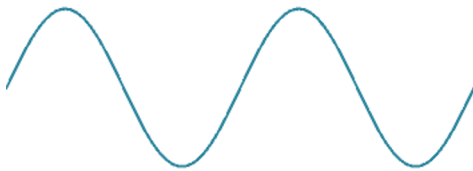


*Raymond Damadian, 1971*

$^1\text{H}$  NMR i temps de relaxació

# LA RESSONÀNCIA MAGNÈTICA

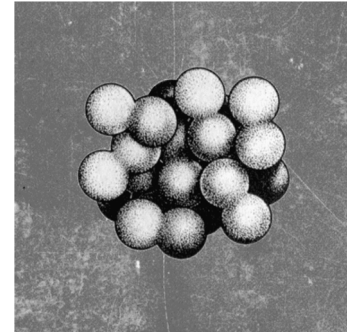
Ones EM



Iman



Nuclis atòmics



# LA RESSONÀNCIA MAGNÈTICA

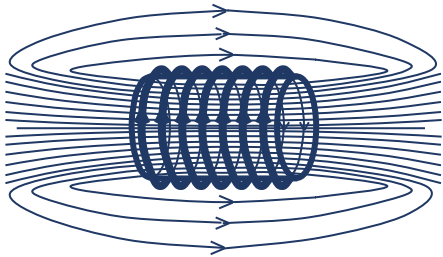


RM 3-Tesla de Siemens

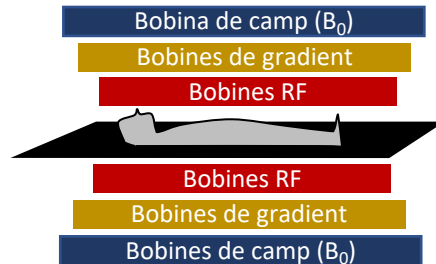


Bobines d'adquisició

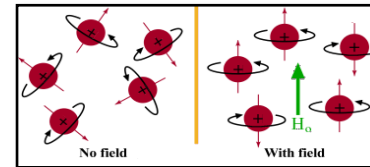
Camp generat per la bobina (1.5-7T)



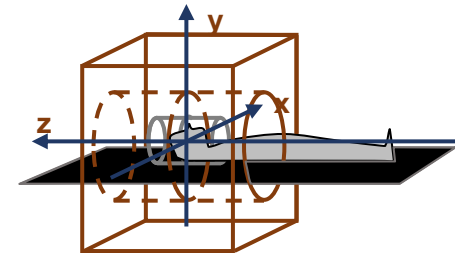
Interacció amb altres camps



Els spins nuclears

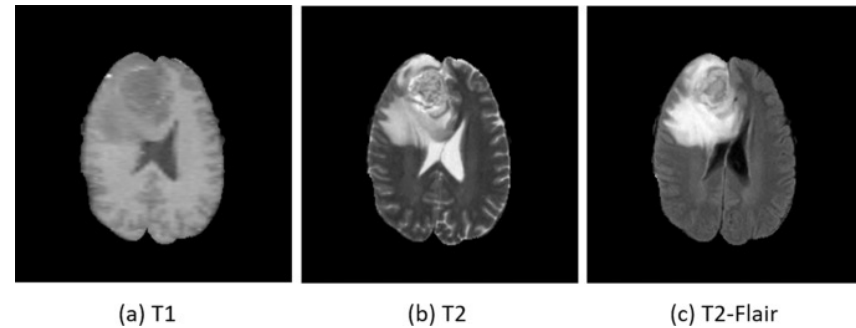
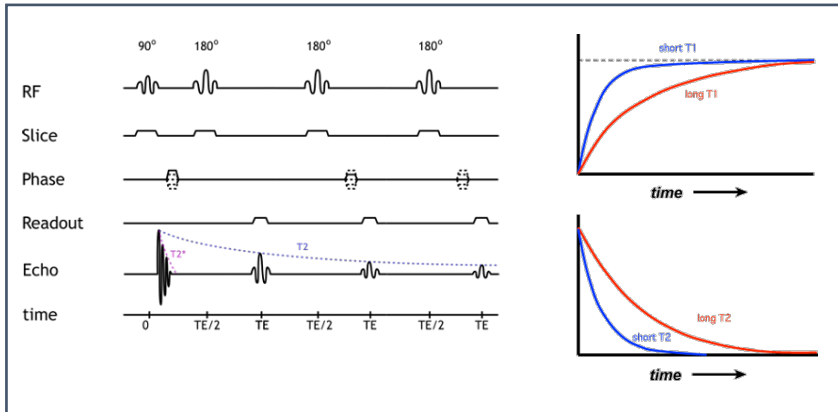


Adquisició

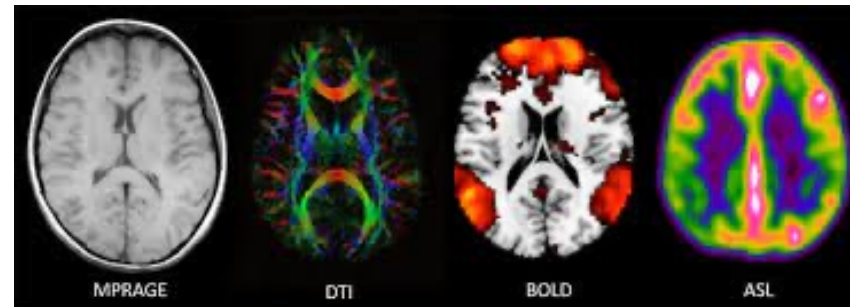


# LA RESSONÀNCIA MAGNÈTICA

La *seqüència d'adquisició* (combinació de polsos de RF) determinarà el tipus d'imatge.

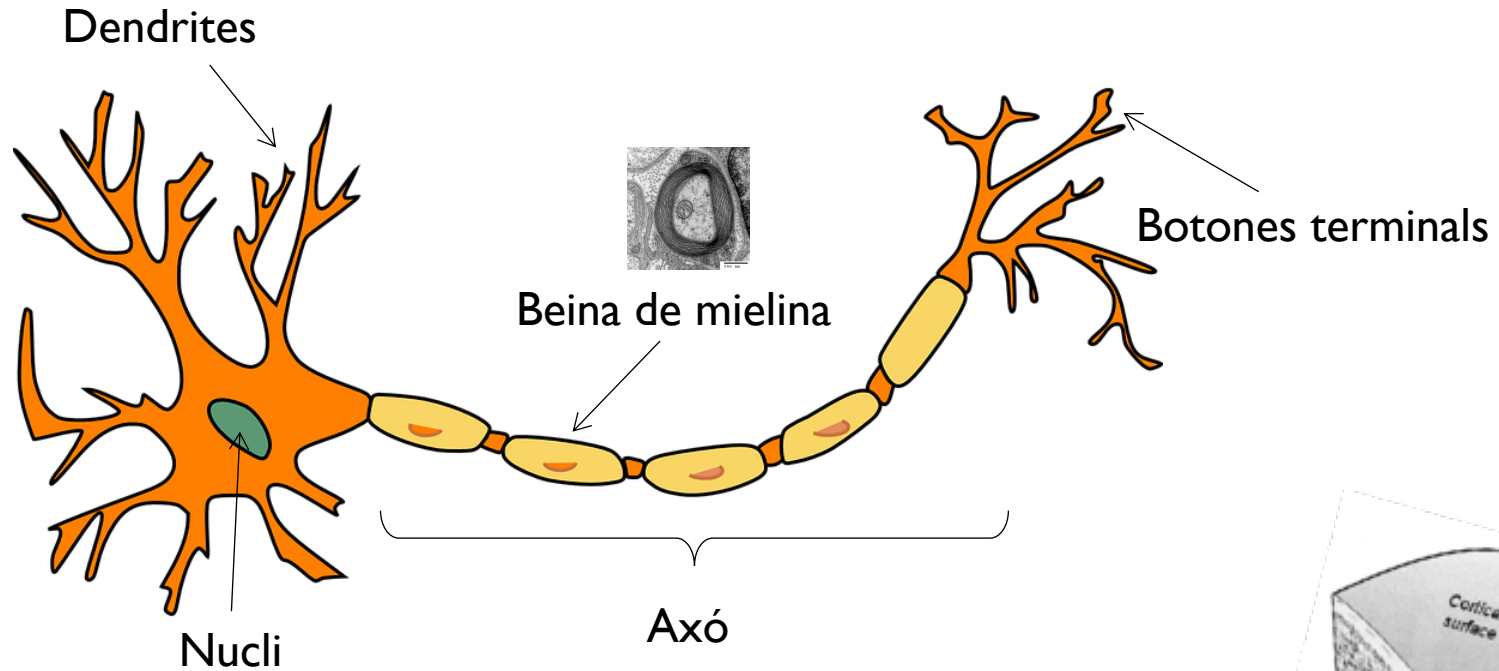


- ✓ Estructura: Estat de la **substància grisa**.
- ✓ Estructura: Arquitectura de les connexions de **substància blanca**.
- ✓ Funció: Activitat durant una **tasca** o durant el **repòs**.
- ✓ **Metabolisme**
- ✓ Dany cel·lular

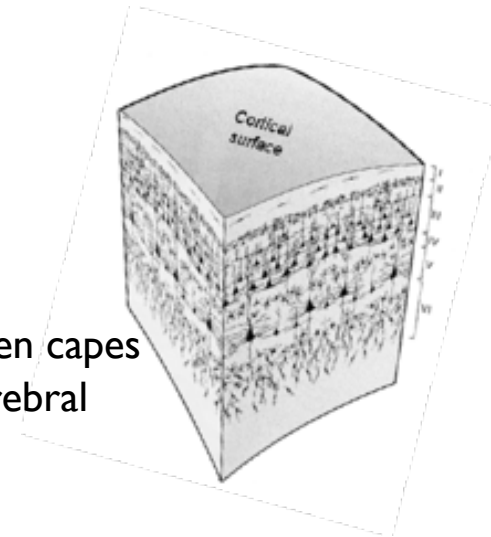


# LA RM ESTRUCTURAL DEL CERVELL

## *La neurona*



Organitzades en capes  
a l'escorça cerebral  
(2-5mm)

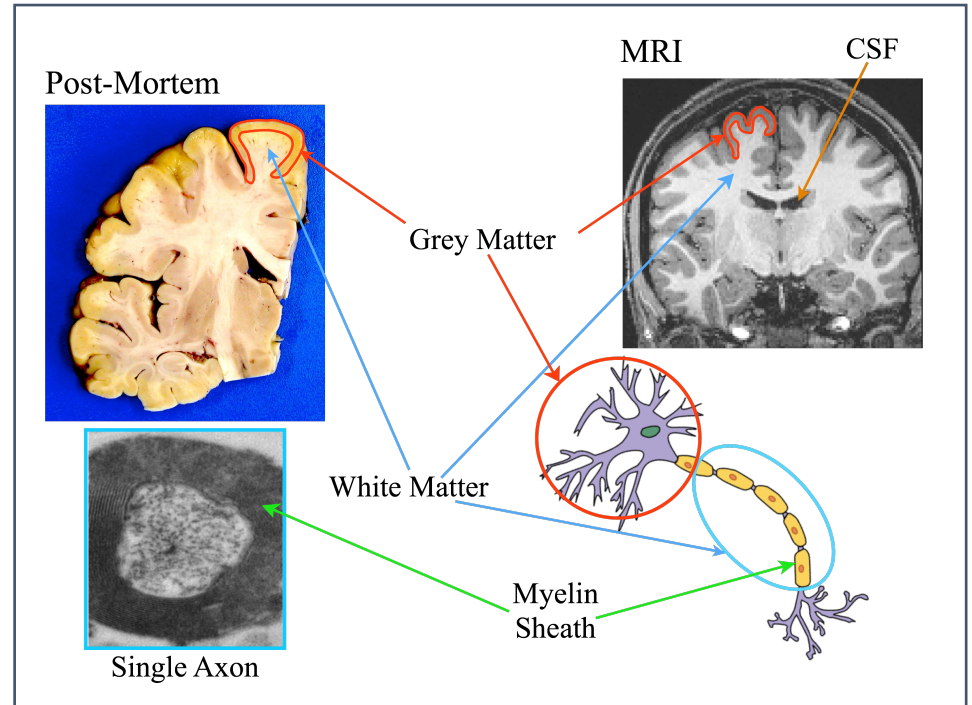


# LA RM ESTRUCTURAL DEL CERVELL

## *Els teixits cerebrals*

Tipus de teixit:

1. **Substància Grisa (SG):** nuclis neuronals (+ glia, membranes, ...)
2. **Substància Blanca (SB):** fibres axonals.
3. **Líquid cefaloraquidi (LCR).**



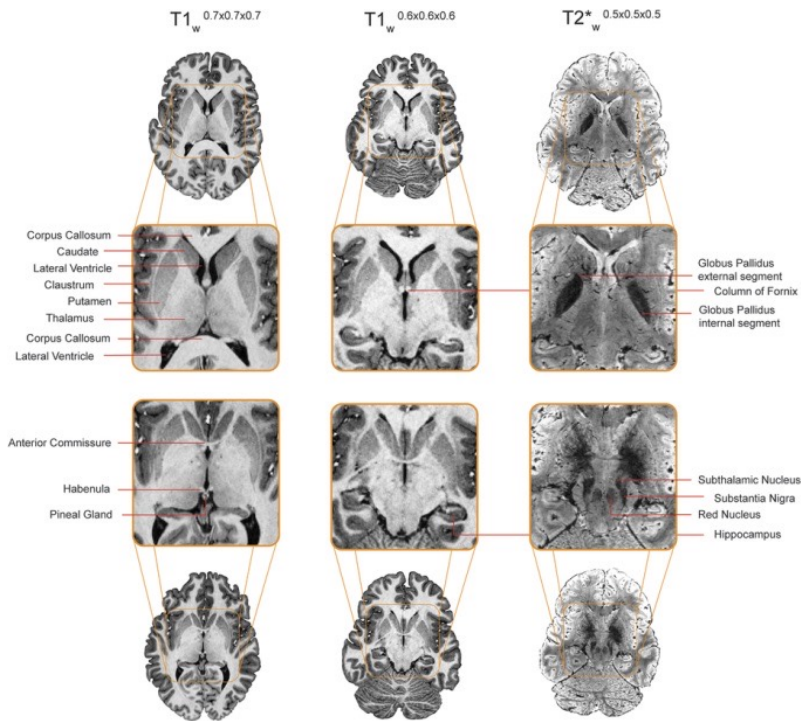
M. Jenkinson and Michael Chappell. Oxford University Press, 2018  
<http://www.neuroimagingprimers.org/>

Las seqüències **potenciades en T1** (p.ex MP-RAGE) permeten diferenciar els teixits principals.

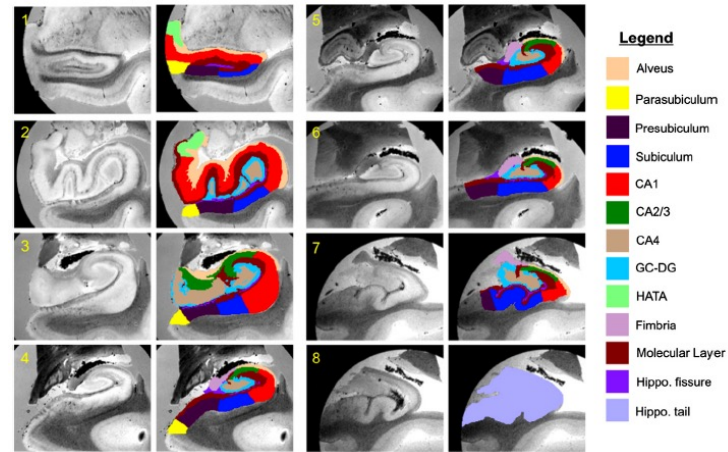


# LA RM ESTRUCTURAL DEL CERVELL

Els camps magnètics alts (7T) i les seqüències avançades permeten bona resolució i contrast



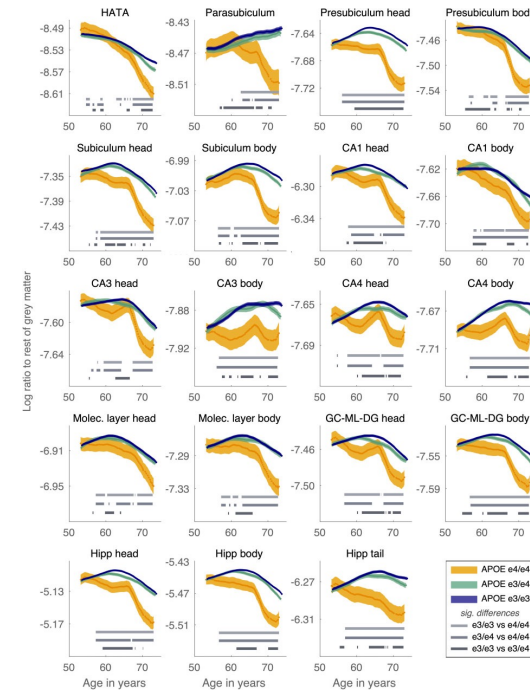
Forstmann et al., Scientific data, 2014



Els subfields de l'hipocamp i el risc d'Alzheimer

UKBiobank (N>36000)

APOE. Predisposició genètica per AD

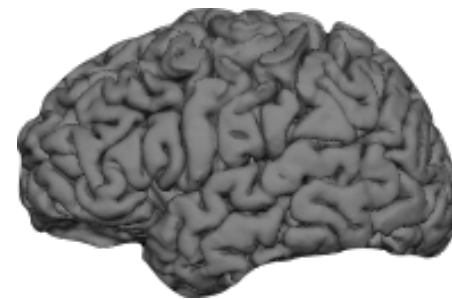
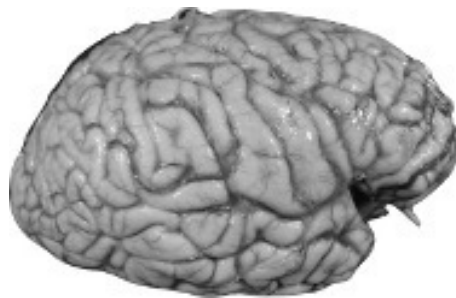


# LA RM ESTRUCTURAL DEL CERVELL

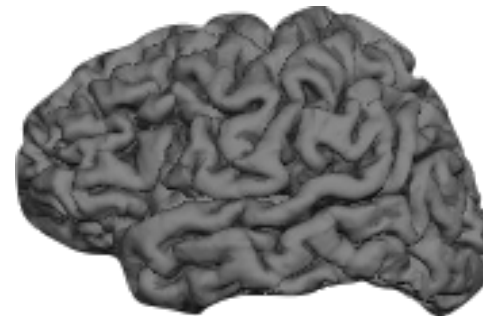
*Post-mortem*

*Reconstrucció basada en la RM*

*Subjecte adult sà*



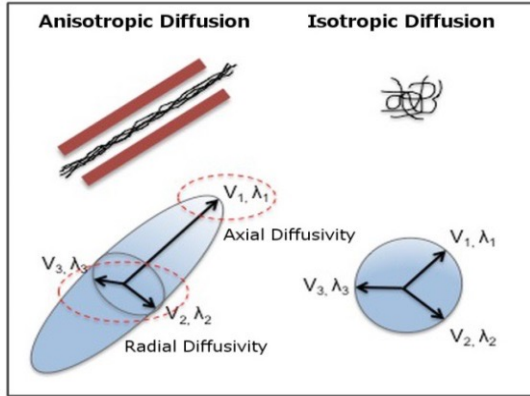
*Pacient amb la malaltia d'Alzheimer*



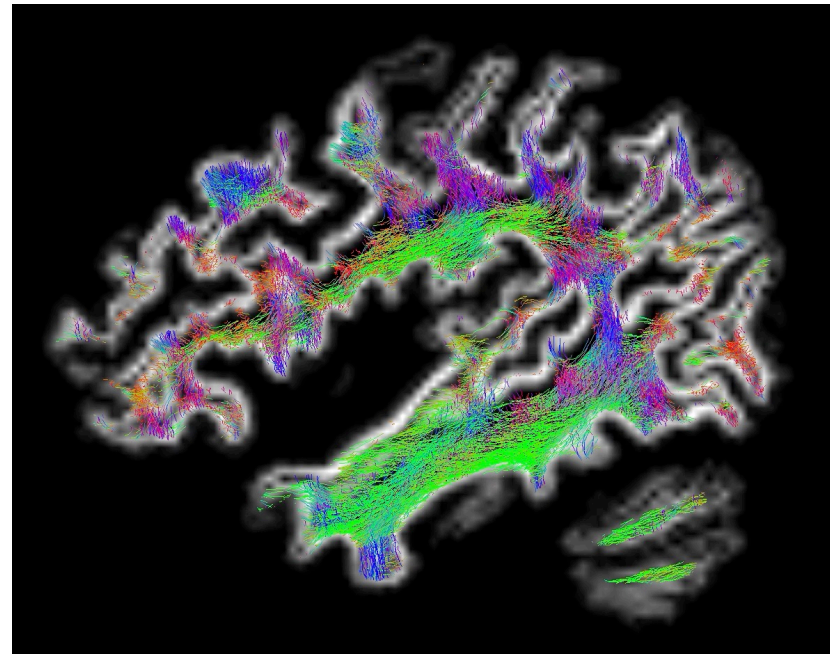
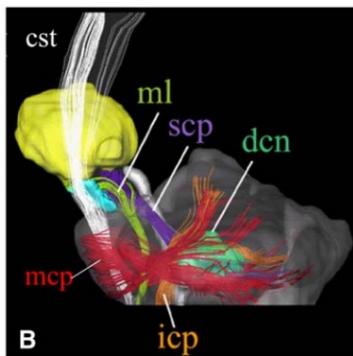
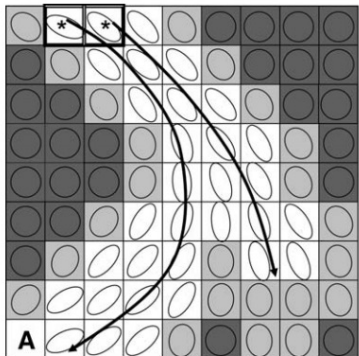
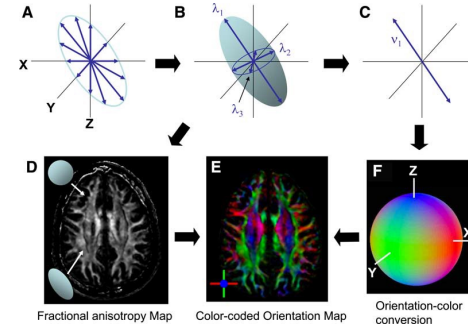
*Biobanc-Hospital Clínic-IDIBAPS*

*Unitat d'Alzheimer i altres demències.  
Hospital Clínic-IDIBAPS  
Reconstrucció amb FreeSurfer  
(<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)*

# LA RM DE SUBSTÀNCIA BLANCA: EL CONNECTOMA

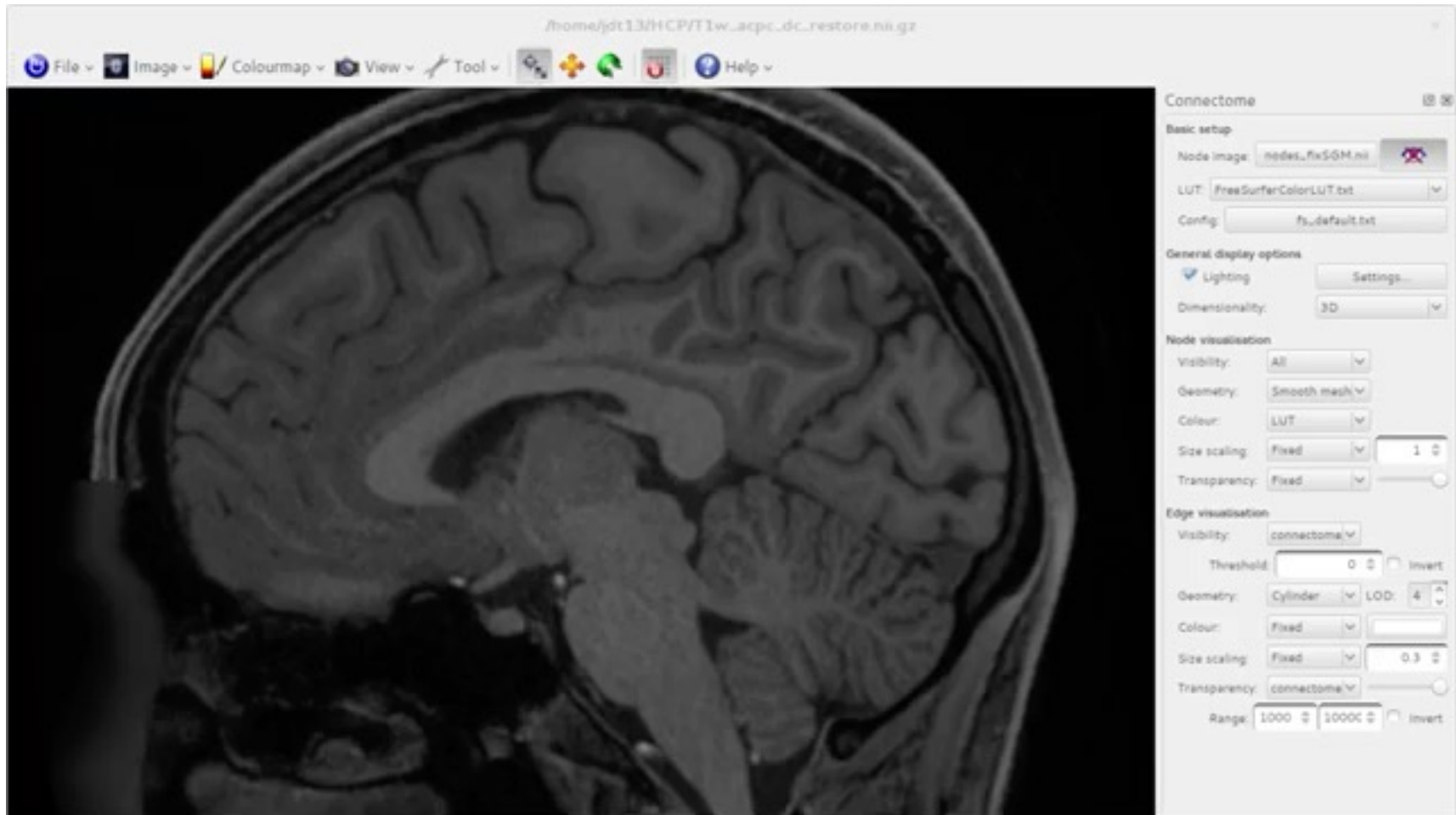


El Tensor de Difusió  
 (*Diffusion Tensor Imaging, DWI*)



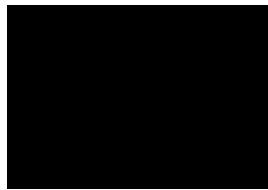
# LA RM DE SUBSTÀNCIA BLANCA: EL CONNECTOMA

L'any 2005, Olaf Sporns va definir el connectoma estructural del cervell:

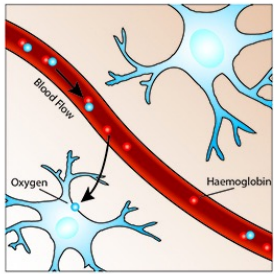


# LA RM FUNCIONAL

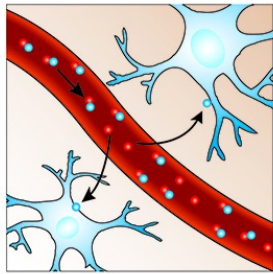
L'activitat cerebral provoca canvis en el *nivell d'oxigenació* i en el flux sanguini



↑↑↑ flux sanguini  
 ↑↑↑ entrada d'O<sub>2</sub>  
 ↑ consum d'O<sub>2</sub>

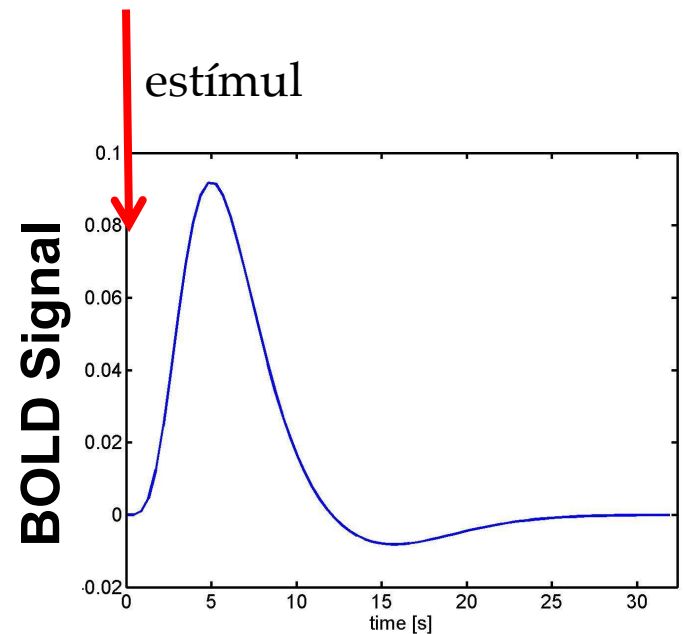


Resting



Activated

[https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/online\\_materials.html](https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fslcourse/online_materials.html)



Deoxihemoglobina (Hb) vs Oxihemoglobina (HbO<sub>2</sub>)  
 Propietats magnètiques diferents

(HbO<sub>2</sub>) / (Hb) ↑  
 Augmenta el senyal T2\*

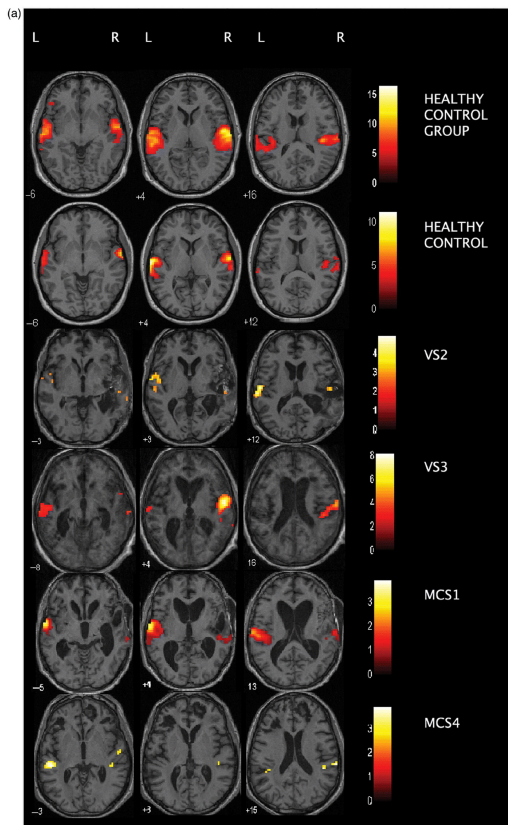
Resposta hemodinàmica, *Haemodynamic response function (HRF)*

Senyal dependent d'Oxigen, *Bold Oxygen Level Dependent (BOLD) Signal*.

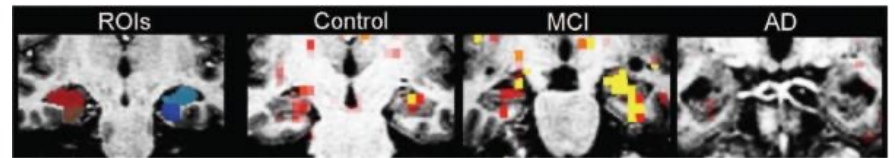
# LA RM FUNCIONAL

Utilització de la RM funcional per *localitzar* les funcions al cervell

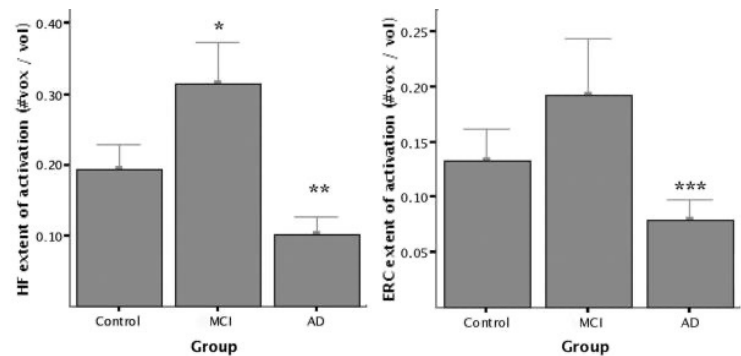
## Patrons de llenguatge en pacients en estat vegetatiu



## L'hipocamp i la memòria en l'Alzheimer



ROIs a l'hipocamp i activació funcional.



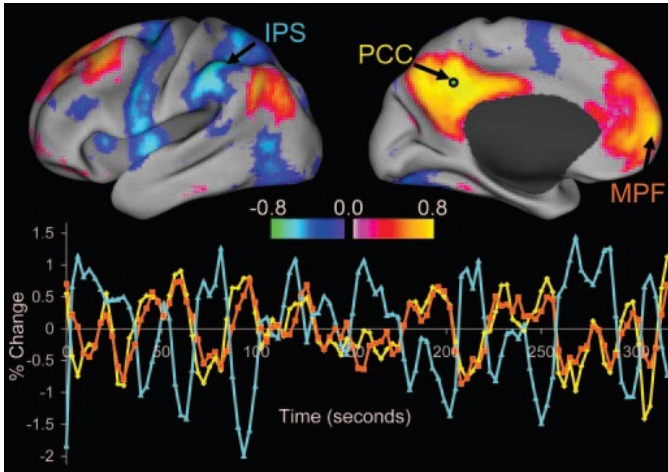
Actividad *promig* en cada grup.  
 HF: Hippocampal Formation  
 ERC: Entorhinal

Fernández-Espejo et al.,  
 Brain Injury, 2008

Dickerson et al., Neurology Volume 65, Issue 3, 2005

# LA RM FUNCIONAL

## *La connectivitat funcional*



*Relació estadística entre les sèries temporals de diferents regions del cervell*

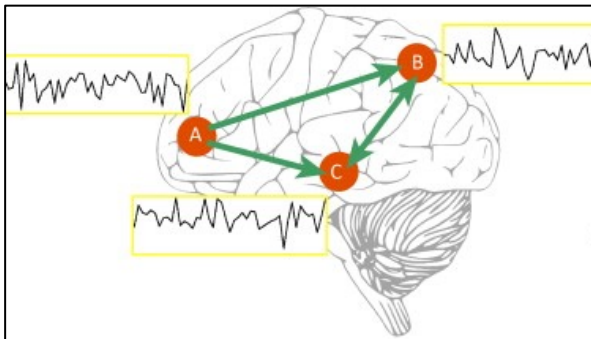


*Regions que oscil·len juntes*



Regions que estan connectades funcionalment

*Fox et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, Volume 102, 2005*



*Smith et al., Trends Cogn Neurosci, 2013*

# LA RM FUNCIONAL

## *L'estat de repòs*

“Durant els següents deu minuts, relaxi's, intenti moure's el mínim possible, procuri no pensar en res i, sobretot, no s'adormi.”

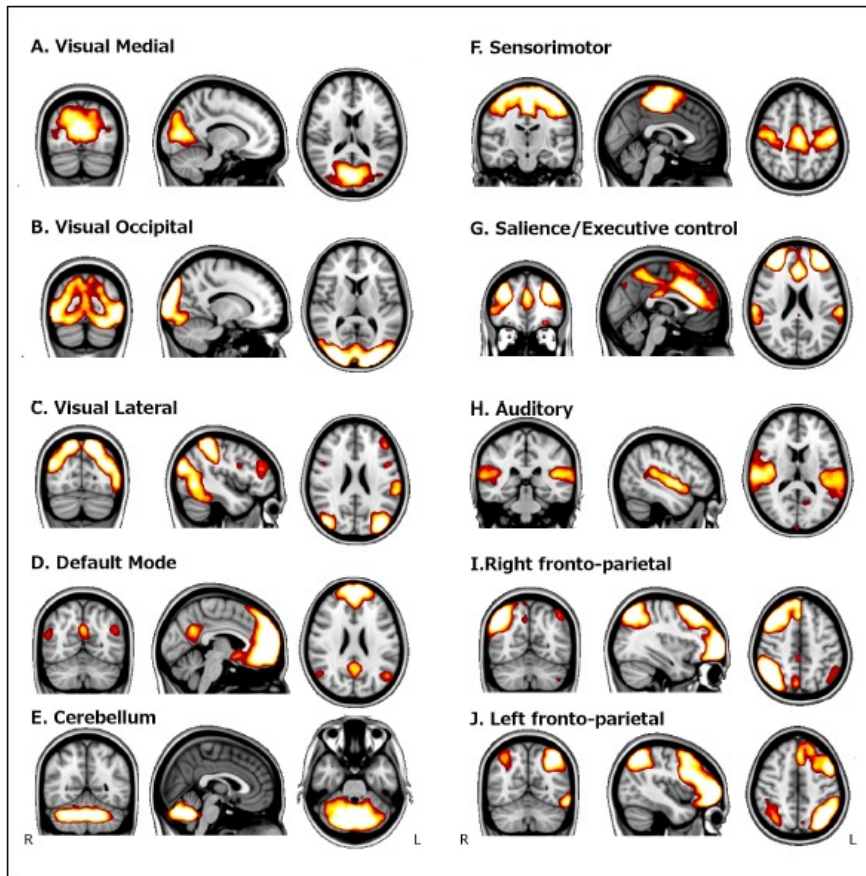


# LA RM FUNCIONAL



# LA RM FUNCIONAL

## *La connectivitat funcional i la funció de repòs*



Durant l'estat de repòs el cervell està organitzant segons unes xarxes que estan relacionades amb les funcions cognitives

# LA RM FUNCIONAL

## Aplicació: Xarxes neuronals i desenvolupament cerebral

The Developing Human Connectome Project (dHCP).  
<http://www.developingconnectome.org/>

### Developing Human Connectome Project (dHCP)

Few advances in neuroscience could have as much impact as a precise global description of human brain connectivity (connectome) and its variability. Understanding this connectome in detail will provide insights into fundamental neural processes and intractable neuropsychiatric diseases. Currently, the connectome of the mature adult brain is in progress.

The Developing Human Connectome Project (dHCP), led by King's College London, Imperial College London and Oxford University, aims to make major scientific progress by creating the first 4-dimensional connectome of early life. Our goal is to create a dynamic map of human brain connectivity from 20 to 44 weeks post-conceptual age, which will link together imaging, clinical, behavioural, and genetic information. This unique setting, with imaging and collateral data in an expandable open-source informatics structure, will permit wide use by the scientific community, and to undertake pioneer studies into normal and abnormal development by studying well-phenotyped and genotyped group of infants with specific genetic and environmental risks that could lead to Autistic Spectrum Disorder or Cerebral Palsy.

Spotlight



Nature: Connectomes make the map

An article in Nature explaining how the Developing Human Connectome Project (dHCP) will play a significant role in the future of neuroscience.

News and Updates

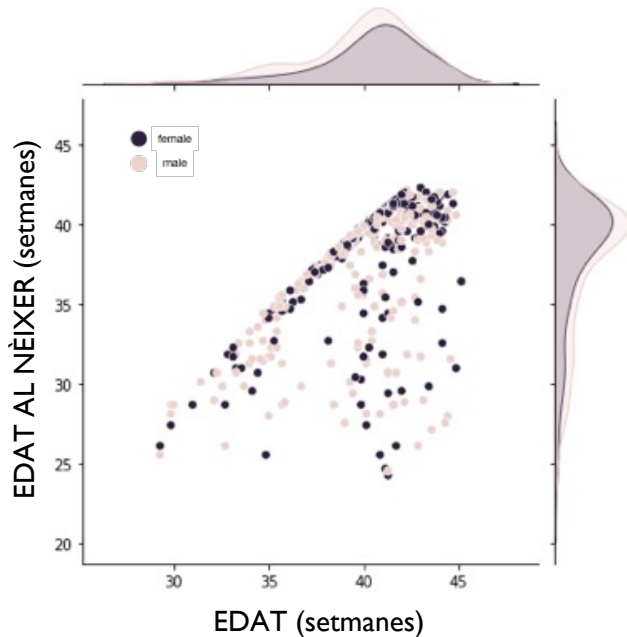


Table 1. Sample demographics

Sample size	512		
	Mean	Median	Range [Min -Max]
Postmenstrual age (PMA), weeks	40.01	40.57	[29.29 - 45.14]
Birth age (BA), weeks	37.43	39.14	[24.29 - 42.29]
Sex, male/female	294/218		

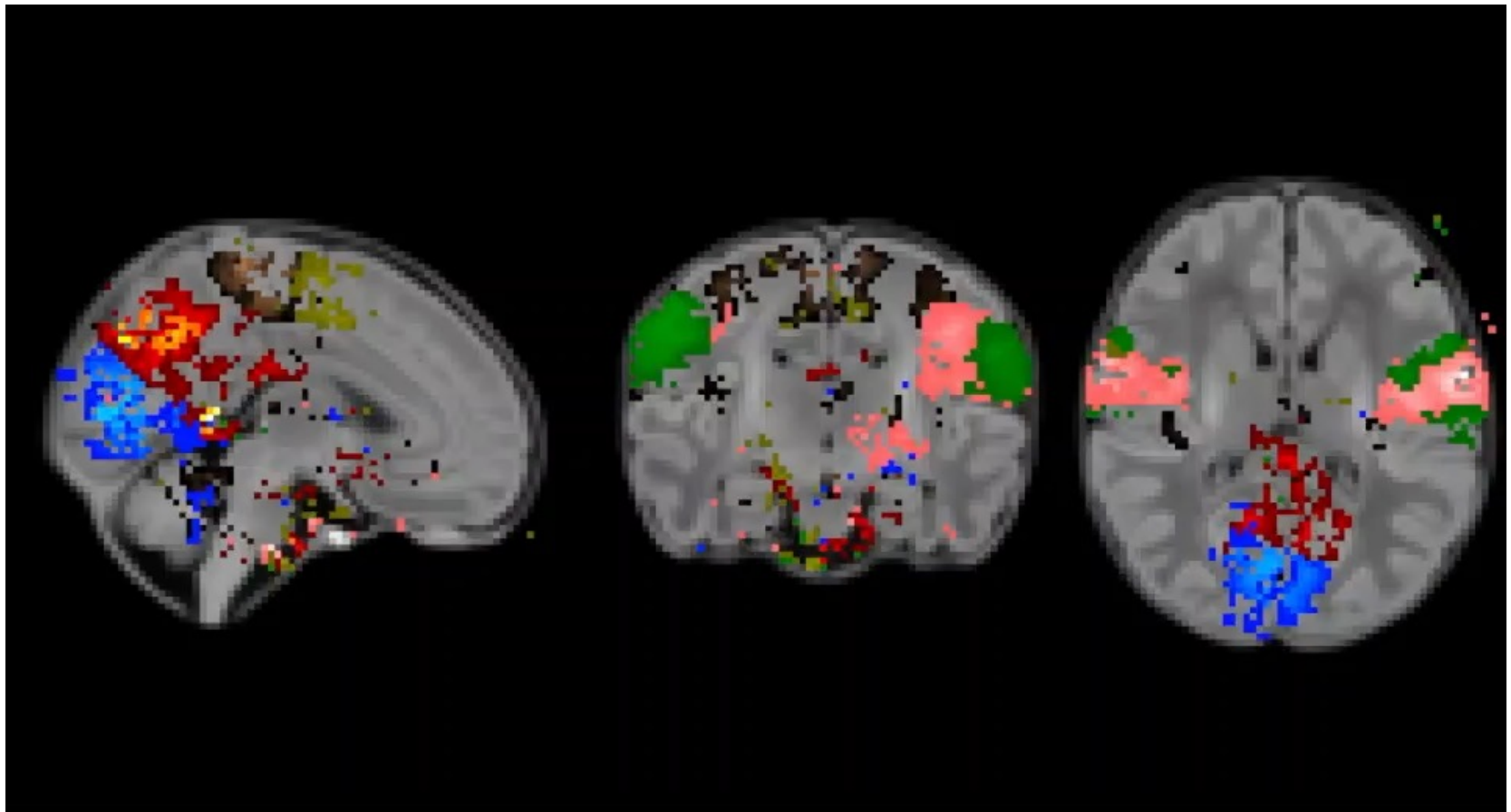
Imperial College London

UNIVERSITY OF OXFORD

KING'S College LONDON

# LA RM FUNCIONAL

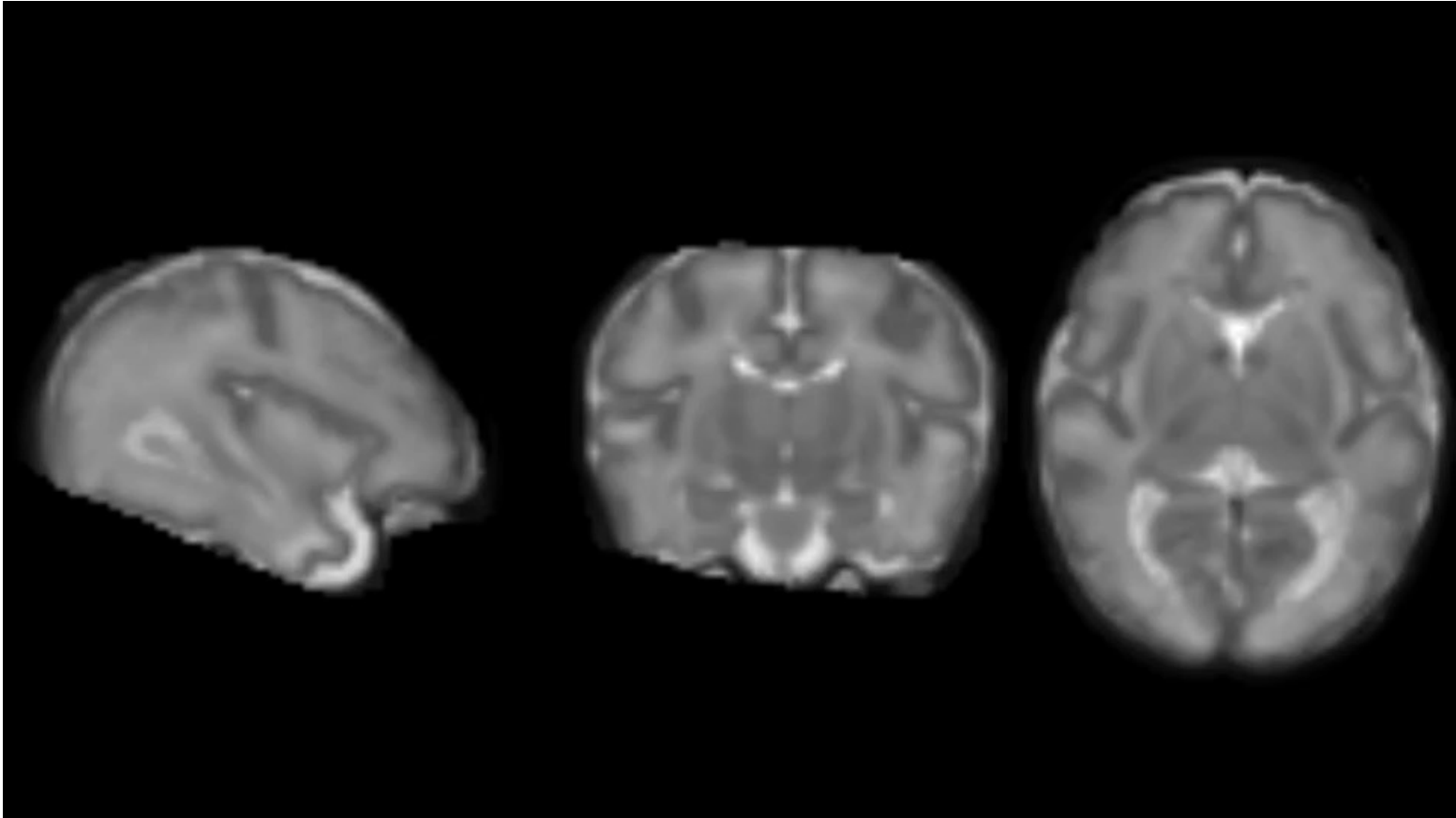
*Aplicació: Xarxes neuronals i desenvolupament cerebral*



Els vídeos no estan disponibles en la versió pdf. Si ho desitgeu, em podeu escriure a [rosar.sala@ub.edu](mailto:rosar.sala@ub.edu) i us els faré arribar

# LA RM FUNCIONAL

*Aplicació: SB/SG i desenvolupament cerebral*



53 Universitat  
Catalana d'Estiu

del 1 al 31 d'agost del 2013  
Prada (a Londres)



# MOLTES GRÀCIES!

Roser Sala Llonch



@rsalallonch

[roser.sala@ub.edu](mailto:roser.sala@ub.edu)

<https://www.encyclopedia.cat/divulcat/roser-sala-llonch>



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

CLÍNIC  
BARCELONA  
Hospital Universitari



Institut de Neurociències  
UNIVERSITAT DE BARCELONA

IDIBAPS  
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Suñer

