

Objectivos do Projecto

De acordo com o que foi explicitado aquando da submissão do projecto estratégico de Unidade: "O objectivo do IBEB para 2014 será continuar a realizar investigação e formação científica de elevada qualidade em Biofísica e Engenharia Biomédica. Este objectivo será prosseguido ao longo das principais linhas de investigação existentes, que se focalizam de modo muito claro em aplicações da Engenharia Biomédica à Oncologia e às Neurociências. O Instituto pretende também continuar a desempenhar um papel importante na formação de pós-graduação em Biofísica e Engenharia Biomédica, através de sua estreita ligação com a Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. O trabalho de investigação a realizar no IBEB durante 2014 vai ter como objectivo continuar e finalizar alguns dos projectos em curso e posicionar a unidade de modo a que ela inicie o período 2015-2020 nas melhores condições materiais e humanas possíveis de modo a ser mais competitivo a nível internacional. Este esforço será realizado tendo em vista os desafios do programa H2020 nas áreas gerais da TMS, tDCS, MRI, fMRI, PET e SPECT, UWB, BCI e Fotónica aplicadas a problemas de índole biomédica. Uma grande parte deste trabalho de investigação continuará a ser feita em colaboração com hospitais, clínicas e outras instituições de saúde, em Portugal e no estrangeiro. Com efeito, o IBEB tem estabelecido uma ampla rede de colaborações e contactos com vista a desenvolver os seus projectos. Em 2014 continuaremos os nossos esforços de aumento das colaboração institucionais com outros institutos de investigação, universidades nacionais e internacionais e empresas. Durante os últimos anos, o IBEB tem sido capaz de atrair investigadores (doutorados) de outras instituições, que aqui encontram um ambiente de alta qualidade para realizar o seu trabalho de investigação. O IBEB procurará por isso aumentar o número de investigadores a fazer doutoramento nas suas instalações, nomeadamente através do recrutamento de novos investigadores de pós-doutoramento que possam dedicar 100% do seu tempo à investigação. Esses investigadores serão estimulados a actuar como tutores para novos estudantes de doutoramento. Alguns dos candidatos a doutoramento virão, provavelmente da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. A estes candidatos serão oferecidos apenas projectos que se julguem possuir alto impacto científico e visibilidade social. Neste contexto, será definida uma rigorosa selecção dos candidatos a aceitar como estudantes de doutoramento, sendo atribuídas bolsas de mérito de curta duração, a candidatos que se revele de interesse estratégico para a unidade e sempre que isso seja possível. Adicionalmente, o IBEB liderará, durante 2014, uma proposta de criação de um programa Doutoral Internacional em Engenharia Biomédica tendo como parceiros entidades de referência tais como o UCL e o King's College. Dada a natureza aplicada e tecnológica de alguns dos trabalhos de investigação realizados no IBEB, continuaremos atentos a todas as possibilidades de transferência de tecnologia e conhecimento para a sociedade. Este esforço será realizado com a ajuda de serviços especializados da Universidade de Lisboa e através de pedidos de registos de patente, sempre que adequado."

Descrição Detalhada das atividades do IBEB em 2014

O ano de 2014 foi, para todas as unidades de investigação portuguesas um ano de transição. Muito do esforço realizado durante este ano focou-se numa definição adequada do plano estratégico e muitos dos gastos, em particular na rubrica Missões e Consultores, reflectiram este esforço. Também internamente foram feitos esforços no contexto das novas estruturas de gestão de investigação e desenvolvimento criadas na nova ULisboa, onde o IBEB se enquadra, no

contexto da FCUL. Nos contextos referidos atrás, devemos referir visitas institucionais dos nossos colegas da unidade INM-4 do centro de Julich (http://www.fz-juelich.de/inm/inm-4/EN/Home/home_node.html). Esta visita motivou a submissão de um projecto científico em colaboração (FCT- 2014), a uma sub-contratação de serviços científicos na área do cérebro e dará origem a uma submissão conjunta ao Programa ERA-NET Transcan (2015). Foram ainda estreitadas relações com o Institute of Nuclear Medicine do University College London (<http://www.ucl.ac.uk/nuclear-medicine>). Mantiveram-se ainda relações excelentes com o King's College London, onde a Dra Rita Nunes é Visiting Research Fellow. Adicionalmente, o IBEB participa num Programa Doutoral conjuntamente com a Faculdade de Medicina de Lisboa (Programa Doutoral em Neurociências Integradas), na Rede de Saúde da ULisboa (<http://www.ulisboa.pt/?portfolio=1-a-conferencia-anual-da-rede-saude>) e, enquanto membro da ULisboa, na iniciativa EIT-Health (<http://eit.europa.eu/eit-community/eit-health>), em particular nas áreas do envelhecimento com um cérebro saudável e da medicina personalizada. Mantiveram-se também as relações com duas empresas que comercializam equipamento médico para a aplicação de campos elétricos ao cérebro. A Neuroelectrics emprestou gratuitamente um estimulador elétrico que foi utilizado por dois grupos no IBEB, a troco de cálculos do campo elétrico que foram incorporados no software do estimulador. A empresa Novocure renovou por mais dois anos o contrato de investigação a um dos membros doutorados do IBEB (Dra. Cornelia Wenger). O IBEB incorporou, além disso, como co-promotor, uma iniciativa COST em Cintiladores Rápidos liderada pelo CERN. O investigador principal do IBEB é o responsável do "WorkPackage 5" - Aplicações, destinado a identificar aplicações inovadoras tanto científicas como industriais. Mantivemos a colaboração Crystal Clear onde participamos na exploração do equipamento Clear-PEM Sonic. Enviámos os nossos melhores alunos para excelentes instituições internacionais, incentivando alguns deles com bolsas de mérito. Este esforço resultou na publicação de artigos científicos em revistas internacionais. Por último, a equipa do IBEB sofreu uma reestruturação, contando agora com 14 membros doutorados. Referiremos neste relatório os principais desenvolvimentos realizados ao longo de 2014, com referência à estrutura de grupos de investigação existente antes da re-estruturação motivada pela avaliação levada a cabo pela FCT.

Grupo 1 : Functional Imaging

PET/MRI: Concluiu-se uma Tese de Doutoramento e três de Mestrado em PET/MRI realizadas em colaboração com a Siemens e com o centro de investigação de Julich na Alemanha. Reforçaram-se as ligações com esta instituição, o que levou à submissão de projectos conjuntos, já em 2015, tanto nacionais como internacionais. Privilegiaram-se as áreas da oncologia e imagiologia, com especial ênfase no estudo de glioblastomas e suas características fisiológicas e imagiológicas. Foi aplicada a plataforma de conectividade cerebral a indivíduos são e com patologia, dando origem a publicações em conjunto nesta área.

PET/Radar na mama: Um novo elemento doutorado (com bolsa Marie Curie) ocupa-se desta área desde 2012, tendo desenvolvido inúmeros contactos internacionais, realizado simulações sobre dados de MRI mamário para detecção de lesões e a subsequente simulação de dados em PEM e imagens de Radar. Durante o ano de 2014, foram feitos estudos "proof-of-concept" para testar o sucesso da utilização da técnica de radar de banda ultra-larga na frequência de microondas para detectar e classificar os gânglios linfáticos da zona axilar, que permitem complementar o diagnóstico do cancro da mama. Foi criado um repositório de fantômas numéricos com vários graus de complexidade e com diferente número de gânglios em vários níveis anatómicos. Foram também testados vários algoritmos de *beamforming* para imagem dos fantômas, incluindo o: "Delay and Sum", "Delay Multiply and Sum", "Channel Ranked Delay and Sum", e foi criado um novo algoritmo intitulado "Channel Ranked Delay Multiply and Sum".

Tomossíntese: Os algoritmos estatísticos de reconstrução de imagem desenvolvidos encontram-se em fase de otimização utilizando simulações e dados reais e fazem parte dos principais resultados de um projeto submetido à FCT em 2012, que foi recomendado para financiamento e agora decorre. Decorrem neste contexto uma tese de doutoramento e três teses de mestrado, tendo ainda sido defendida mais uma tese de mestrado durante o ano de 2014. Como resultado deste projecto foram publicados durante 2014 dois artigos em revistas internacionais, foram apresentados os resultados em 3 conferências internacionais e 2 nacionais.

Ótica: As aplicações em ótica centraram-se na investigação da propagação da luz nos tecidos e na sua aplicação para a entrega de medicamentos. Foi continuado o projeto PTDC/BBB-BMD/0611/2012, com o título "uma nova aproximação para fototerapia tumoral dirigida: focando a luz através da difusão" (FLIT). Desenvolveram-se os primeiros protótipos laboratoriais e os primeiros testes de fotoactivação de nanopartículas metálicas funcionalizadas. Estas últimas também foram desenvolvidas no âmbito do projeto. Estes resultados permitiram validar um primeiro modelo numérico da interação da radiação laser com essas partículas, tendo sido feita a sua apresentação em conferências nacionais e internacionais. No âmbito do projeto, foi iniciado um doutoramento e dois mestrados. Foi ainda submetido o primeiro relatório de progresso.

Foi continuada a participação no grupo NATO SET-198 (RTG) "Visible Laser Dazzle – Effects and Protection", no qual um dos membros do IBEB é um dos dois representantes nacionais. Neste âmbito, os principais objetivos deste estudo são determinar o estado da arte de fontes de radiação laser adequadas ao encadeamento ("dazzle") e as atuais medidas contra o fenómeno, o desenvolvimento de novos conceitos de proteção e requisitos técnicos, testar e avaliar os novos conceitos de proteção, e o desenvolvimento de normas comuns e procedimentos de teste. Em particular, a participação do IBEB, centra-se no desenvolvimento de um simulador ótico do olho humano, dedicado ao fenómeno de encadeamento. No futuro, este simulador poderá substituir a necessidade de realização de testes em humanos no estudo deste fenómeno. No período

considerado, fizeram-se os primeiros testes de campo, envolvendo sensores como forma de aferir possíveis relações entre a sua resposta ao encadeamento e a do olho humano. Prepararam-se ainda os protocolos com vista à realização de testes com voluntários.

Foi ainda desenvolvida investigação no âmbito de possíveis aplicações de métodos óticos na deteção do início de metástases no âmbito da oncologia mamária, com o Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto (IPATIMUP).

Foi iniciado, em colaboração com a Faculdade de Ciências e tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, o desenvolvimento de dispositivos tendo por base a espectroscopia de infravermelho próximo, capazes de detetar as alterações hemodinâmicas que ocorrem no córtex cerebral. Foi implementado um primeiro protótipo, o qual incluiu o desenvolvimento de toda a instrumentação inerente à aquisição do sinal e transmissão dos dados para um computador, a análise dos dados, incluindo o desenvolvimento de uma aplicação em Android para visualização dos resultados. Este trabalho foi realizado no âmbito de uma tese de mestrado.

Grupo 2: Signal and Imaging Processing

Continuámos o refinamento do modelo realista de elementos finitos da cabeça humana, para cálculo da distribuição do campo elétrico em estimulação neuronal transcraniana, de acordo com o previsto. Na área da estimulação neuronal completámos os cálculos necessários para prever o campo elétrico produzido pelo sistema da Neuroelectrics, que conta com uma nova touca com 29 posições para os elétrodos de estimulação. Desenvolvemos também um modelo que permite calcular simultaneamente o campo eléctrico induzido no cérebro por TMS (Transcranial Magnetic Stimulation) e tDCS (Transcranial Direct Current Stimulation) para perceber quais são as regiões afetadas pela aplicação conjunta das duas técnicas. Foi defendida uma tese de mestrado sobre a aplicação de tDCS em voluntários saudáveis e deu-se início a uma tese de doutoramento sobre a estimulação eléctrica da espinhal medula em humanos, em colaboração com o Instituto de Fisiologia, do Instituto de Medicina Molecular (FMUL). Na área da aplicação de campos eléctricos para o tratamento de tumores (TTFields) foram feitas análises de sensibilidade relativas às propriedades dieléctricas dos tecidos da cabeça e à posição do tumor relativamente aos transdutores. À escala celular, foi estudado o campo eléctrico intracelular e a sua dependência na frequência do campo eléctrico aplicado e nas propriedades dieléctricas dos meios intra e extracelulares e da membrana.

A implementação e aplicação de métodos de conectividade cerebral funcional e de análise de sinal em tempo-frequência decorreram de acordo com o planeado. Realizámos um estudo que mostrou diferenças no perfil de desativação de uma rede funcional do cérebro, entre indivíduos saudáveis e esquizofrénicos. Levámos a cabo um conjunto de simulações para avaliar a viabilidade da aplicação de técnicas de conectividade efetiva (em particular a causalidade de Granger) a sinais de ressonância magnética funcional. Continuámos os estudos da interação entre fontes corticais frontais e temporais em doentes com

demência, com base em dados de magnetoencefalografia. Foi ainda criada uma aplicação informática que consiste numa interface gráfica para aplicação da técnica de coerência de wavelets a dados funcionais cerebrais. Foi encetada uma colaboração com a Universidade Técnica de Graz (Áustria) que visa a aplicação de técnicas de conectividade e análise de tempo-frequência ao estudo dos ritmos cerebrais lentos e seu papel no repouso e iniciação do movimento.

Os estudos de crises epiléticas e ao reconhecimento verbal, com recurso a eletroencefalografia (EEG), sofreram alguns desvios relativamente ao previsto, essencialmente devido a dificuldades na obtenção de dados. Contudo, esta atividade resultou numa ferramenta informática para análise de potenciais evocados e um estudo sobre remoção de artefactos musculares, assim como em resultados preliminares relativos a alterações de conectividade cerebral durante crises de epilepsia. Foi estabelecida uma nova colaboração com a Universidade Aalto, em Helsínquia, no âmbito do estudo de conectividade cerebral com EEG.

No âmbito da colaboração com o King's College London, foi desenvolvido um método para acelerar a aquisição da Point Spread Function de imagens de Ressonância Magnética Eco Planares. O objectivo é obter a informação necessária para corrigir distorções geométricas características desta imagem no mínimo de tempo possível. Este trabalho foi apresentado nas conferências da International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) e PSMR, estando planeada para 2015 a sua publicação em forma de artigo. Ainda no contexto desta colaboração, e no âmbito do projeto europeu Developing Human Connectome Project (<http://wp.doc.ic.ac.uk/dhcp/>) foram implementadas uma sequência de Eco Volumar Imaging e o método de echo-shifting em imagens Eco Planares 2D para aquisição de imagens de ressonância funcional em fetos e em bebés, respetivamente. Os primeiros resultados foram aceites para apresentação na ISMRM de 2015.

Manteve-se a colaboração com o Serviço de Imagiologia do Hospital de Santa Maria, focado no estudo de doentes de Parkinson utilizando imagens de RM ponderadas em difusão, volumétricas ponderadas em T1, e ainda imagens sensíveis à concentração do pigmento neuromelanina. Neste contexto foram concluídas em 2014, 3 teses de Mestrado tendo já sido aceites para publicação 3 artigos em revistas internacionais.

O estudo da conectividade cerebral estrutural continuou o estudo das "susceptibility weighted imaging" e "diffusion kurtosis imaging". Neste último caso, foi implementada uma aplicação à imagiologia da mama em colaboração com o Hospital de São João. Esta colaboração deu origem em 2014 a 3 publicações, tendo 3 outras já sido aceites para publicação.

No âmbito do projeto PTDC/SAU-ENB/120718/2010, evoluímos com vista à criação de uma ferramenta para análise da conectividade cerebral, suscetível de aplicação ao estudo da epilepsia pós-traumática. Foram iniciadas colaborações com o Cognition and Brain Sciences Unit, Cambridge, que já deu origem a uma primeira publicação e com o Institute of Psychiatry do King's College Hospital, Londres. O grupo mantém o recrutamento de um pós-doutorando por via de financiamento empresarial (da empresa israelita NOVOCURE).

Foram ainda lançadas linhas de investigação relativas a interfaces híbridas homem computador.

As principais realizações de IBEB durante 2014 foram as seguintes:

- O IBEB entrou numa iniciativa COST em PET/MR .
- O IBEB propôs (em 2013) e lidera uma nova Acção COST em métodos de imagem da mama utilizando Radar de Banda Ultra Larga que reúne 24 países da zona COST e 3 países fora desta área. As actividades do ano de 2014 incluíram: 2 reuniões científicas (Lisboa e Praga), presença em 2 reuniões internacionais científicas com sessões especiais (EuCAP em Aia, Holanda, e Memphis, EUA), 2 *Training Schools* (em Devon, Reino Unido, e Madonna di Campiglio, Itália), e um conjunto de 7 missões científicas entre parceiros - uma delas atribuída ao IBEB com um parceiro da China.

- O IBEB participa numa nova acção COST (TD1401) liderada pelo CERN, com vista a propor e identificar novas aplicações de detectores ultra-rápidos de radiação.

- O IBEB participa, através da FCUL no consórcio EIT-InnoLife (<http://www.inno.life>), dedicado ao estudo e potenciação económica relacionada com envelhecimento saudável.

- O IBEB foi um dos promotores do Colégio Mente-Cérebro da ULisboa, fazendo parte do seu Conselho Coordenador.

- Foram obtidas conexões com a indústria de equipamento médico no âmbito da aplicação de campos eléctricos ao cérebro: Neuroelectrics (Espanha) para a estimulação neuronal e Novocure (Israel) para o tratamento de glioblastomas.

- Foram firmados novos protocolos de colaboração com a Fundação Champalimaud e o Instituto Português de Oncologia (Lisboa).

- Foi ativada uma nova colaboração com a Universidade Técnica de Graz.

- Apresentação de projetos para a Iniciativa do Projeto Cérebro Humano .

- Estudo e definição de colimadores para Clear- PEM no modo SPET para cintilografia e testado com algoritmos de reconstrução de imagem apropriados deram origem a publicação com impacto no jornal *Medical Physics*.

- Simulações baseadas em MR, PEM e radar imagem da mama direccionados para a deteção de lesões e obtenção de uma bolsa Marie Curie para este efeito.

- Teste de novos algoritmos de reconstrução iterativa para tomossíntese.

- Refinamento do modelo cabeça realista existente para o cálculo da distribuição de campo eléctrico em tDCS e TMS. Criação dum novo modelo, com propriedades eléctricas anisotrópicas, para cálculos de TFields, tDCS e TMS.

- Quadro de simulação em grande escala para a análise comparativa de métodos de conectividade do cérebro, especificamente causalidade de Granger aplicado a fMRI .

- Graphical User Interface para a aplicação da análise Wavelet coerência aos dados funcionais do cérebro .

- Método para estimar a PSF para correção de distorção geométrica de imagens de RM Eco Planares a partir de um conjunto reduzido de dados.
- Implementação de sequências para RMf em fetos e bebés utilizando Eco Volumar imaging e echo-shifting Echo Planar Imaging.
- Demonstração da utilização de imagens de RM sensíveis à neuromelanina para diagnóstico diferencial entre doentes com Parkinson em estágio inicial e doentes com tremor essencial.
- Novas ferramentas de software para a aplicação de suscetibilidade de imagem ponderada e difusão e da curvatura de imagem, com aplicação à ressonância magnética de mama.
- Primeira versão de uma ferramenta de software para a análise de conectividade do cérebro com vista à avaliação da epilepsia pós-traumática.

Ao longo destes anos, uma das principais contribuições da IBEB foi a formação científica da maioria do pessoal científico Português nas suas áreas de especialização. O IBEB forma todos os anos cerca de 30 alunos de Mestrado em Engenharia Biomédica e Biofísica. A maioria dessas pessoas trabalham agora em empresas, instituições de investigação ou de ensino, que vão desde instituições de ensino superior em Portugal para Cambridge ou Harvard Universities. No que respeita à produção científica, o IBEB cumpriu os objetivos de melhorar os seus indicadores. Foram produzidos mais artigos que nos anos precedentes e com maior fator de impacto. Para além disso, foi apresentado um número muito significativo de comunicações em conferências e os membros do IBEB aumentaram a sua participação na organização destes eventos. Manteve-se a organização do Workshop anual em engenharia Biomédica da FCUL, que contou em 2014 com cerca de 200 participantes.

15.Mar.2015

O coordenador científico

Pedro Almeida