

Tytuł rozprawy: „Obrazowanie metodą elektronowego rezonansu paramagnetycznego *in vivo* w badaniach nowotworów korejestrowane z innymi technikami obrazującymi”

Autor: Michał Gonet

Streszczenie

Elektronowy rezonans paramagnetyczny (EPR – ang. *Electron Paramagnetic Resonance*) jest techniką pozwalającą na detekcję i charakterystykę substancji zawierających niesparowany elektron. Spektroskopia EPR stała się bardzo przydatnym narzędziem w różnych dziedzinach: od fizyki ciała stałego przez chemię, aż do badań układów biologicznych. Rozwój aparatury sprawił, że oprócz spektroskopii, możliwe jest również obrazowanie techniką EPR (EPRI – ang. *EPR imaging*), dzięki czemu prócz detekcji i charakterystyki substancji paramagnetycznych możliwa jest również ich przestrzenna lokalizacja. W ostatnich latach w wielu publikacjach wykazano, że EPRI żywych zwierząt może dostarczyć bardzo ważnych, nowych i unikalnych informacji na temat fizjologii, patofizjologii i farmakologii. Do jednych z najbardziej udanych aplikacji EPRI *in vivo* należą nieinwazyjne pomiary obrazowania tlenu, stanu redoks czy pH, mające szerokie spektrum zastosowania w takich dziedzinach jak onkologia, kardiologia, neurobiologia czy toksykologia. Jednakże, mimo wielu zalet i możliwości, jakie dostarcza EPRI *in vivo*, technika ta nie jest tak popularnym narzędziem jak obrazowanie jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI), które znalazło szerokie zastosowanie w praktyce klinicznej. EPRI organizmów żywych pozostaje nadal w domenie badań akademickich, głównie ze względu na trudności wynikające z bardzo małej ilości naturalnie występujących substancji paramagnetycznych w organizmach żywych oraz ograniczonym dostępem do aparatury umożliwiającej rejestrację sygnałów EPR. W niniejszej pracy przedstawiono wyzwania, jakie stawiane są współczesnym badaczom, chcącym wykorzystać technikę EPRI w warunkach *in vivo* oraz sposoby ich pokonania.

Wstęp zawiera obszerny opis podstaw teoretycznych obrazowania CW EPR, jak również przykłady podstawowych procedur, związanych z analizą sygnałów EPR oraz rekonstrukcją obrazów techniką filtrowanej projekcji wstecznej. W załączniku pracy zamieszczono szereg skryptów umożliwiających wykonanie podstawowych analiz przetwarzania sygnałów w środowisku Matlab.

Druga część pracy skupia się na rozwoju oprogramowania umożliwiającego w prosty sposób przeprowadzenie rekonstrukcji obrazów 3D i 4D uzyskanych na tomografie EPR firmy Bruker. W rozdziale tym wyjaśniono procedurę rekonstrukcji metodą filtrowanej projekcji wstecznej, jak również optymalizację parametrów rekonstrukcji i ich wpływ na jakość uzyskiwanego obrazu EPR. Rozdział 1 oraz rezultaty z rozdziału 2 stanowią rodzaj przewodnika postępowania podczas eksperymentów EPRI *in vivo* oraz rekonstrukcji uzyskiwanych obrazów.

Wyniki prezentowane w rozdziale trzecim tej pracy uzyskano przy użyciu komercyjnych tomografów EPR: Elexsys E540L firmy Bruker i ERI TM600 firmy Novilet. Pomiary wykonywane były na mysich modelach nowotworów lub u zdrowych myszy. Uzyskane wyniki stanowią odpowiedź na współczesne wyzwania i wymagania stawiane przez obrazowanie metodą elektronowego rezonansu paramagnetycznego metodą fali ciągłej w organizmach żywych. W badaniach zastosowano analizę multiharmoniczną w celu podniesienia jakości sygnałów EPR. W drugim eksperymencie zaimplementowano technikę Rapid Scan, umożliwiającą bezpośrednią detekcję absorpcji sygnału w bardzo krótkim czasie, co w rezultacie pozwoliło wykonać dynamiczne obrazowanie 3D ciała myszy z rozdzielczością czasową poniżej 5 sekund.

W ostatnim podrozdziale części eksperymentalnej zademonstrowano korejstrację obrazów EPR z obrazami ultrasonograficznymi uzyskanymi u tego samego zwierzęcia. Dzięki temu ultrasonografia po raz pierwszy została wykorzystana jako technika uzupełniająca obrazy EPR o strukturę anatomiczną.

Abstract

Electronic paramagnetic resonance (EPR) is a technique that allows the detection and characterization of substances containing an unpaired electron. EPR spectroscopy has become a very useful tool in various fields, from solid-state physics, through chemistry, to the study of biological systems. Since current EPR spectroscopy may be performed in 3D (EPRI), it is possible to obtain three-dimensional maps of paramagnetic properties. In the last few years, many publications have demonstrated that EPR measurements in living animals can provide very significant new insights to physiology, pathophysiology, and pharmacology. The most successful applications of *in vivo* EPR have been non-invasive measurements of oxygen, redox state, and pH with applications in oncology, cardiology, neuroscience, and toxicology. However, despite the many advantages and possibilities offered by *in vivo* EPR imaging, the technique is not as popular as nuclear magnetic resonance imaging (MRI), which has found wide application in clinical practice. EPRI of living organisms is still an academic domain, mainly due to the limited access to equipment or contrast agents called spin probes. This work is a description of contemporary problems related to EPR imaging of small animals and an attempt to face the challenge posed by EPRI *in vivo*.


Chapter 1 of this work contains a comprehensive description of the theoretical basis of continuous wave (CW) EPRI as well as examples of basic procedures related to the analysis of EPR signals and image reconstruction using the filtered back-projection technique.

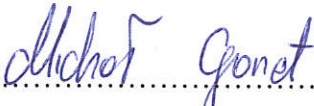
Chapter 2 of the thesis focuses on the development of software that allows to reconstruct easily 3D and 4D images obtained on a commercial EPR tomograph. This chapter explains the filtered back-projection reconstruction procedure as well as the optimization of the reconstruction parameters and their impact on the quality of the obtained EPR image.

The results presented in chapter 3 were acquired using commercial EPR scanners: Elexsys E540L from Bruker and ERI TM600 from Novilet. Measurements were made in mouse tumour models or healthy mice. The obtained results are a response to contemporary challenges and requirements posed by CW EPRI in living organisms. The multi-harmonic analysis was used to increase the signal to noise ratio of EPR signals *in vivo*. In the second experiment, the Rapid Scan technique was implemented, enabling direct detection of the signal absorption in a very short time, which in turn allowed to perform dynamic 3D imaging of the mouse body with a time resolution of less than 5 seconds. In the last subsection of the chapter 3, an experiment, in which it was possible to correctly correlate EPR and ultrasound images on the same animal, was demonstrated. As a result, ultrasound was used for the first time as a technique

supplementing EPR images with the anatomical structure. Conclusions were collected after each sub-section of the experimental part in the form of a bulleted list and can be a kind of guide to conduct *in vivo* EPR imaging experiments.

Chapter 4 includes summary and future plans in EPR imaging field. The appendix of the thesis includes several scripts enabling the performance of basic analyzes of signal processing in the Matlab environment.


.....
podpis promotora


.....
podpis autora rozprawy doktorskiej