

Cel projektu: Pozytonowa tomografia emisyjna (PET) jest metodą obrazowania molekularnego szeroko stosowaną w praktyce klinicznej. Jednak konwencjonalne obrazowanie PET jest w stanie uchwycić informacje fizjologiczne tylko w oparciu o pomiar stężenia radiofarmaceutyków poprzez rejestrowanie dwufotonowej anihilacji pozytonów. Z drugiej strony mechanizm anihilacji pozytonu niesie informacje o mikrośrodkowisku tkankowym i zachodzących w tkance procesach fizjologicznych. Jednak ta dodatkowa możliwość pomiarów fizjologicznych poprzez pomiar anihilacji *wielofotonowych* i czasu życia *pozytonium* (stanu związanego pozyton-elektron) nie została zbadana i nie jest stosowana ze względu na ograniczenia w rejestrowaniu fotonów i niskiej czułości konwencjonalnych skanerów PET. Rozwój detektorów PET doprowadził ostatecznie do wprowadzenia w klinikach skanerów PET z długim osiowym polem widzenia (LAFOV) o wysokiej czułości rejestrowania fotonów. W Europie pierwszy LAFOV PET (Siemens Biograph Vision Quadra) o długości 106 cm został zainstalowany na Uniwersytecie w Bernie. W ramach tego projektu zostanie on zmodernizowany pod kątem możliwości detekcji *wielofotonowej*, umożliwiając w ten sposób obrazowanie czasu życia *pozytonium*. Krakowska grupa zademonstrowała niedawno pierwsze obrazy pozytonium ludzkiego mózgu za pomocą pierwszego *wielofotonowego* demonstratora J-PET. W tym projekcie polsko-szwajcarska współpraca ma na celu wykonanie pierwszego obrazowania czasu życia *pozytonium* za pomocą certyfikowanego klinicznie LAFOV PET na Uniwersytecie w Bernie.

Drugim głównym wyzwaniem dla obrazowania czasu życia *pozytonium* jest wysoka złożoność rekonstrukcji obrazu i niska statystyka potrójnych koincydencji. W tym przypadku, rekonstrukcja i kwantyfikacja stają się coraz trudniejsze, a konwencjonalne metody są mniej wydajne. W celu zwiększenia wydajności i dokładności obrazowania zostanie wykorzystana *sztuczna inteligencja (AI)*. W szczególności opracowane zostanie głębokie uczenie oparte na znajomości procesów fizycznych w celu zaimplementowania wiedzy z fizyki *pozytonium* w głębokiej sieci neuronowej. Pozwoli to na zwiększenie solidności i wiarygodności opracowanych metod sztucznej inteligencji. Komplementarne kompetencje Krakowa (fizyka i biologia) oraz Berna (*AI*) zapewnią kolejną wyjątkową okazję do zwiększenia potencjału na dokonanie przełomowych badań. Oprócz rozwoju metodologicznego, projekt ten ma na celu systematyczne scharakteryzowanie fizjologii leżącej u podstaw obrazowania czasu życia *pozytonium* poprzez badanie właściwości *pozytonium* w hodowlach komórek nowotworowych o różnych stopniach złośliwości. W celu zbadania wpływu czynników fizjologicznych na obrazowanie czasu życia *pozytonium* wykonane zostaną również badania histopatologiczne zarówno pacjentów, jak i gryzoni.

Powody podjęcia tematyki projektu: (1) Pomimo znanych zasad opisujących czas życia *pozytonium* w materiałach, jego zastosowanie w klinice wymaga znacznego rozwoju metodologicznego i optymalizacji, dlatego proponowane zmiany mogą przynieść kilka przełomów metodologicznych. (2) Opracowanie obrazowania czasu życia *pozytonium* może znacznie zwiększyć przepustowość obrazowania PET, dostarczając dodatkowych informacji fizjologicznych. Może to przynieść nowe możliwości poprawy diagnozowania chorób i rokowania dla pacjentów, a w konsekwencji może przynieść korzyści pacjentom. (3) Pomimo stosowania w rutynowej praktyce klinicznej, PET jest kosztowną metodą obrazowania medycznego z narażeniem pacjenta na promieniowanie. Poprawiona przepustowość obrazowania PET wraz z uzyskaniem dodatkowych informacji fizjologicznych zmniejszy koszty badań i narażenie na promieniowanie. (4) LAFOV PET jest nowym instrumentem. Sukces tego projektu zapewni pierwsze kliniczne obrazowanie *pozytonium raka prostaty*, co przyniesie nową aplikację dla nowatorskiego skanera. (5) Wspólny polsko-szwajcarski program badawczy stwarza wyjątkową okazję do integracji uzupełniającej się wiedzy eksperckiej obu współpracujących grup w celu osiągnięcia zamiany paradygmatu w prowadzonych interdyscyplinarnych badaniach.

Opis badań: Projekt ten skupi się na przypadku obrazowania PET 68Ga-PSMA *raka prostaty*, który został dobrze ugruntowany w praktyce klinicznej, w celu rozwoju metodologicznego i weryfikacji koncepcji obrazowania *pozytonium* za pomocą klinicznego skanera PET. Akwizycja, rekonstrukcja i korekcja sygnału obrazowania *wielofotonowego* na wyżej wymienionych skanerach LAFOV PET zostanie zoptymalizowana w oparciu o symulację Monte-Carlo i pomiary fantomowe. Rozwijane będą dwie metody głębokiego uczenia oparte na fizyce, w tym „transfer domen” i głębokie sieci neuronowe. Metody głębokiego uczenia będą trenowane na symulacjach Monte-Carlo i pomiarach pacjentów. Walidacja opracowanych metod na dwóch różnych skanerach LAFOV PET zwiększy potencjał ich uogólnienia. Badania *pozytonium* w komórkach i organoidach komórkowych, a także obrazy *pozytonium* wykonane na zwierzętach i pacjentach, w połączeniu z wynikami badań histopatologicznych pozwolą na interpretację diagnostyczną obrazów *pozytonium*.

Spodziewane efekty: (1) Zostanie opracowany protokół akwizycji obrazowania *wielofotonowego* na klinicznych skanerach LAFOV PET. (2) Opracowane zostaną metody obrazowania *wielofotonowego*, w tym obrazowania *pozytonium*. (3) Opracowana zostanie solidna i godna zaufania metoda głębokiego uczenia się (*AI*) oparta na fizyce w celu skutecznej rekonstrukcji i kwantyfikacji obrazowania *pozytonium*. (4) Osiągnięte zostanie pierwsze kliniczne obrazowanie *pozytonium* raka gruczołu krokowego. (5) Uzyskana zostanie dogłębna wiedza na temat patofizjologii leżącej u podstaw obrazowania *pozytonium in vivo*.