



Dr hab. Adam Kozela  
tel. 12 6628290  
NZ24 IFJ PAN

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr. Meysama Dadgara  
pt. „Feasibility study of lesion detection by means of Total-Body  
Jagiellonian Positron Emission Tomography scanner”

Rozprawa doktorska magistra Meysama Dadgara została złożona na Wydziale Fizyki, Astronomii i Informatyki Stosowanej Uniwersytetu Jagiellońskiego w październiku 2022 roku. Jest napisana w języku angielskim, składa się z ośmiu rozdziałów, jednego appendiksu, liczy 88 stron. Tematem pracy jest studium wykrywalności zmian nowotworowych przy pomocy budowanego na Uniwersytecie Jagiellońskim skanera pozytonowej tomografii emisyjnej. Promotorem pracy jest Prof. dr hab. Paweł Moskal.

Praca jest przyczynkiem do działalności grupy, która od lat zajmuje się budową urządzenia do przestrzennej rekonstrukcji pozycji anihilacji pozytonów, wykorzystującego względnie tani materiał scyntylicyjny. Z pewnością można powiedzieć, że projekt ten ma olbrzymie znaczenie społeczne. Jego sukces oznaczałby znaczną obniżkę kosztów urządzenia niezwykle cennego z punktu widzenia medycznej diagnostyki obrazowej. Skaner oparty o rekonstrukcję przestrzennego rozkładu anihilacji pozytonów pozwala nie tylko odwzorować szczegóły anatomiczne poszczególnych organów wewnętrznych człowieka, ale daje wgląd w tempo ich metabolizmu. To z kolei zwiększa możliwości diagnostyki różnicowej dla tkanki zdrowej i zmienionej nowotworowo, a w niektórych przypadkach daje możliwość wczesnego wykrycia tych zmian, jeszcze zanim uwidoczniły się one anatomicznie. Ukoronowaniem tego projektu jest budowa dużego tomografu, pozwalającego na jednoczesny skan całego ciała bez konieczności przesuwania pacjenta bądź skanera, co istotnie poprawia czułość metody, skraca czas całego badania, pozwala na zmniejszenie obciążenia radiacyjnego badanego, zmniejsza ryzyko artefaktów spowodowanych jego poruszeniem i oczywiście przyczynia się do poprawy jego komfortu. Zakres symulacji przeprowadzonych w celu optymalizacji skanera oraz charakteryzujących zoptymalizowane urządzenie został przedstawiony w rozdziale pierwszym. W rozdziale tym Autor prezentuje także swój dorobek publikacyjny, który należy określić jako znaczący, jak na tak wczesny etap kariery naukowej.

Rozdział drugi pracy magistra Dadgara dotyczy aspektów czysto medycznych, co jednak biorąc pod uwagę temat pracy, jest w pełni uzasadnione. Czytelnik znajdzie tu

podstawowe informacje dotyczące genezy, klasyfikacji oraz sposobów rozprzestrzeniania się zmian nowotworowych w organizmie. Szczególna uwaga poświęcona jest wątrobie, organowi na którym koncentruje się Autor w dalszej części pracy. Rozdział ten zawiera także porównanie obrazowania PET do innych popularnych narzędzi: Tomografii Komputerowej (CT) i Magnetycznego Rezonansu Jądrowego (NMR). Autor wskazuje na wady tych metod oraz podkreśla fakt, że tylko obrazowanie PET, poprzez wgląd w fizjologię tkanki, pozwala na rozróżnienie między łagodną a złośliwą zmianą. Lekarz klinicysta być może odczułby tu pewien niepokój z uwagi na brak jeszcze bardziej rozpowszechnionej metody diagnostycznej jaką jest USG, ale brak ten w niczym nie zmienia wniosku o szczególnie istotnej roli obrazowania PET.

W rozdziale trzecim Autor przedstawia podstawy działania obrazowania PET, opartego na detekcji dwóch kwantów gamma pochodzących z anihilacji pozytonów w tkance pacjenta. Zwraca przy tym uwagę na podstawowe parametry charakteryzujące jakość skanera: osiową długość pola widzenia (AFOV), jego czułość oraz pozycyjną zdolność rozdzielczą. Piątą achillesową istniejących urządzeń są pierwsze dwa z tych parametrów. Stosunkowo słaba wydajność oraz niewielkie pole widzenia przedłużają badanie, zmniejszają jego czułość oraz zwiększają narażenie radiacyjne pacjenta. Prostą metodą na znaczące poprawienie tych parametrów jest powiększenie osiowych rozmiarów urządzenia. Prowadzi to jednak do liniowego wzrostu i tak już dużych kosztów, i stanowi poważną barierę dla upowszechnienia się wydajnych skanerów całego ciała.

Remedium na powyższe problemy stanowi zaproponowana i rozwijana w Instytucie Fizyki Uniwersytetu Jagiellońskiego przez Prof. Pawła Moskala konstrukcja J-PET, którą mgr Dadgar przedstawia w rozdziale czwartym. Jakościowa różnica w stosunku do standardowych urządzeń PET polega na rezygnacji z osiowej granulacji scyntylatorów, na korzyść pojedynczego modułu z dwustronnym odczytem, oraz użyciem tanich scyntylatorów plastikowych w miejsce będących w standardowym użyciu drogich kryształów scyntylacyjnych. Taka konstrukcja pozwala na drastyczną redukcję kosztów tak materiałowych jak i elektroniki odczytu. Do rekonstrukcji pozycji interakcji fotonu z anihilacji z materiałem scyntylatora J-PET wykorzystuje różnice czasu detekcji impulsów z obu końców długiego scyntylatora. Różnica czasu detekcji dwóch fotonów pozwala z kolei wnioskować o miejscu anihilacji pozytonu na linii łączącej miejsca detekcji tych fotonów.

Zwiększenie osiowych rozmiarów skanera umożliwia detekcję fotonów wyemitowanych pod większymi kątami w stosunku do jego osi. To z jednej strony szansa na poprawienie czułości metody, poprzez zwiększenie wydajności detekcji fotonów emitowanych izotropowo z miejsca anihilacji, jednak z drugiej strony wprowadza zwiększony błąd wynikający z paralaksy. Podstawowym zadaniem magistra Dadgara było przeprowadzenie symulacji pozwalającej ocenić oba efekty i znaleźć optimum, czyli maksymalny kąt polarny dla akceptacji linii łączących miejsca detekcji fotonów. Kolejnym problemem do rozwiązania było rozważenie modyfikacji detektora, zmniejszającej efekt paralaksy poprzez, zwiększenie granulacji długich elementów scyntylacyjnych w kierunku prostopadłym do osi skanera. Ostatecznym efektem symulacji powinno być określenie minimalnej zmiany wykrywalnej z użyciem konstruowanego skanera J-PET.

Rozdziały czwarty i piąty opisują zastosowane przez Autora narzędzia i metody. Obok wiernego modelu detektora oraz prostych geometrycznych modeli symulujących rozpraszanie i absorpcję w ciele pacjenta, zastosował on całkowicie realistyczny cyfrowy model człowieka XCAT, odtwarzający nie tylko anatomię ale także podstawowe funkcje jak oddychanie, czy bicie serca. Odpowiednia zmiana parametrów modelu pozwala kontrolować płeć, wzrost, wagę, wiek jak również wprowadzać zmiany nowotworowe o określonej wielkości i aktywności w wybrane organy człowieka.

Poza wspomnianymi wcześniej podstawowymi charakterystykami skanera, czyli jego pozycyjną zdolnością rozdzielczą oraz wydajnością detekcji, Autor zwraca uwagę na istotną rolę zdarzeń tła, nierozzerwalnie związanego z pomiarem PET. W tym celu wprowadza klasyfikację zdarzeń na cztery grupy, do których obok niezaburzonych koincydencji dwóch fotonów z anihilacji pozytonu zalicza zdarzenia dla których jeden z fotonów uległ rozproszeniu w materiale detektora, w ciele pacjenta (lub fantomu), oraz koincydencje przypadkowe, związane z różnymi aktami anihilacji.

Wyniki symulacji magister Dadgar prezentuje w rozdziale szóstym. Można je podzielić na dwie grupy. W pierwszej, z wykorzystaniem fantomów geometrycznych, Autor pokazuje jak zarejestrowane zdarzenia dwu-fotonowe rozkładają się na wspomniane wcześniej cztery grupy dla różnych wartości maksymalnego kąta akceptacji. W oparciu o te zależności, oraz o obserwowaną pozycyjną zdolność rozdzielczą, głównie w kierunku osiowym argumentuje, że optymalnym wyborem maksymalnego kąta akceptacji jest kąt  $45^\circ$ . Symulacji z użyciem fantomu geometrycznego Autor użył także do badania efektywności skanera o zwiększonej granulacji w kierunku radialnym. Wydajność tego rozwiązania okazała się być identyczna ze skanerem standardowym. Także zgodnie z oczekiwaniem dodatkowa granulacja poprawiła znacząco pozycyjną zdolność rozdzielczą w kierunku osiowym, nieomal zbliżając się do zdolności rozdzielczej osiągananej w standardowym skanerze przy założeniu maksymalnego kąta akceptacji zdarzeń  $45^\circ$ . Ponieważ koszt realizacji takiego rozwiązania byłby wielokrotnie większy od standardowego, w dalszych rozważaniach Autor skupił się na standardowej wersji skanera J-PET.

Druga część wyników dotyczy badania wykrywalności zmian nowotworowych w wątrobie. Tym razem Autor użył realistycznego fantomu XCAT, pozwalającego w prawidłowy sposób uwzględnić absorpcję fotonów w ciele pacjenta. W badaniu, prócz wielkości samego nowotworu, Autor sprawdził wpływ otyłości pacjenta, scharakteryzowany standardowym indeksem masy ciała. Zakładając typowy stosunek aktywności nowotworu do zdrowej tkanki na poziomie 8:1 Autor wykazał, że standardowa wersja J-PET jest w stanie wykryć nawet niewielkie 5 mm zmiany u pacjentów bez nadwagi, a zastosowanie maksymalnego kąta akceptacji  $45^\circ$  oraz iteracyjnej metody poprawy obrazu poprawia czułość skanera i pozwala wykryć takie zmiany także u pacjentów o dużym stopniu otyłości.

W mojej opinii praca napisana jest dobrym, a w każdym razie dla mnie zrozumiałym językiem angielskim. Natknąłem się na bardzo nieliczne błędy, których nie warto wymieniać. Pewną uciążliwością jest tendencja do powtarzania tych samych treści. Strona graficzna pracy prezentuje się także dobrze: liczne rysunki wraz z bogatą literaturą (93 pozycje), znakomicie ułatwiają czytelnikowi zrozumienie prezentowanych treści. Wyjątkiem są tu rysunki 35 i 42, gdzie w interpretacji przeszkadza brak skali.

Dysertację magistra Dadgara przeczytałem z dużą przyjemnością i uważam za bardzo ciekawą. Z obowiązku recenzenta poniżej przytaczam parę pytań, które po jej lekturze mi się nasunęły.

Jest oczywiste, że dokładność pomiaru czasu impulsu jest kluczowa dla uzyskania dobrej zdolności rozdzielczej tego skanera. Jako fizyk eksperymentator chętnie dowiedziałbym się trochę więcej na ten temat. W szczególności bardzo interesujące byłoby pokazanie otrzymanywanych eksperymentalnie rozkładów różnic czasowych, z których wnioskujemy o pozycji oraz dyskusja metod poprawiających pomiar czasu.

W opisie konstrukcji skanera pojawia się wzmianka o warstwie wave-length-shiftera pomiędzy dwoma modułami scyntylatora. Z pracy nie wynika jaka jest rola tej warstwy.

Autor pisze o użyciu jedynie zdarzeń o zdeponowanej przez foton energii powyżej 200 keV, przy czym nie jest jasne, czy dotyczy to pojedynczego scyntylatora, czy klastra obejmującego sąsiednie scyntylatory. Dla ciasno upakowanych scyntylatorów należy się liczyć z efektem tak zwanego cross-talku, gdy całkowita energia elektronu zdeponowana jest w sąsiednich elementach. Uwzględnienie tych zdarzeń powinno poprawić wydajność detekcji, a poprzez lepszą lokalizację (w pobliżu krawędzi scyntylatora) może nawet poprawić pozycyjną zdolność rozdzielczą skanera.

Reasumując, przedstawiona mi do recenzji praca dotyczy problemu o fundamentalnym znaczeniu dla diagnostyki medycznej wykorzystującej pozytonową tomografię emisyjną. Nie ulega dla mnie wątpliwości, że magister Meysam Dadgar opanował i osiągnął dużą biegłość w posługiwaniu się wszystkimi dość złożonymi metodami pozwalającymi na przeprowadzenie symulacji istotnych z punktu widzenia konstrukcji skanera J-PET. Osiągnął także zamierzone cele, a wyniki zaprezentował w sposób bardzo przekonujący. Biorąc pod uwagę także społeczne znaczenie rozwoju badanego urządzenia oceniam, że praca jest bardzo wartościowa, a Autor spełnia kryteria stawiane kandydatom w Ustawie - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2020r. poz 85) oraz wnioskuję o dopuszczenie go do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków, 07.11.2022

Adam Kordek