

*Radiation is a language of nature –*

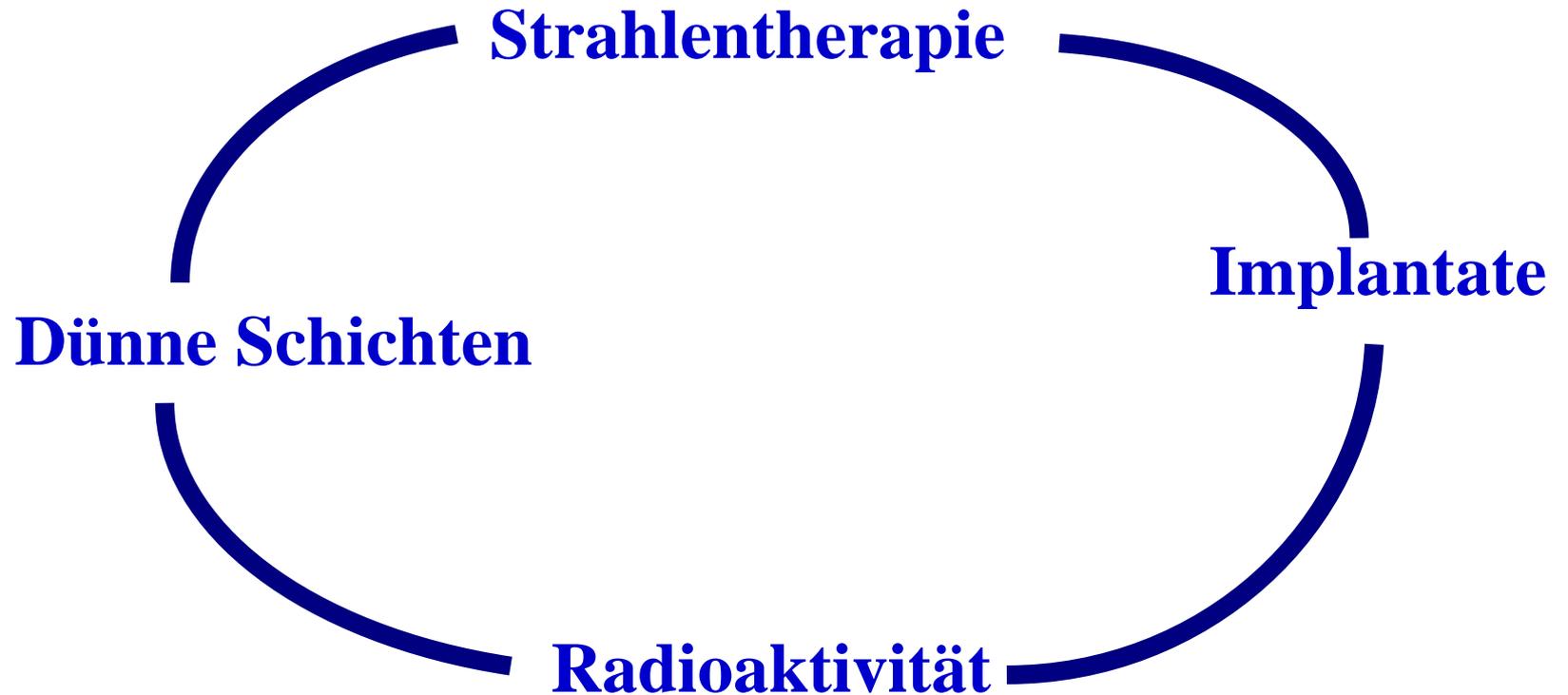
*sometimes it kills, sometimes it heals.*

PVD- und CVD-Verfahren zur Herstellung  $\beta$ -aktiver Oberflächen auf vaskulären und onkologischen Implantaten

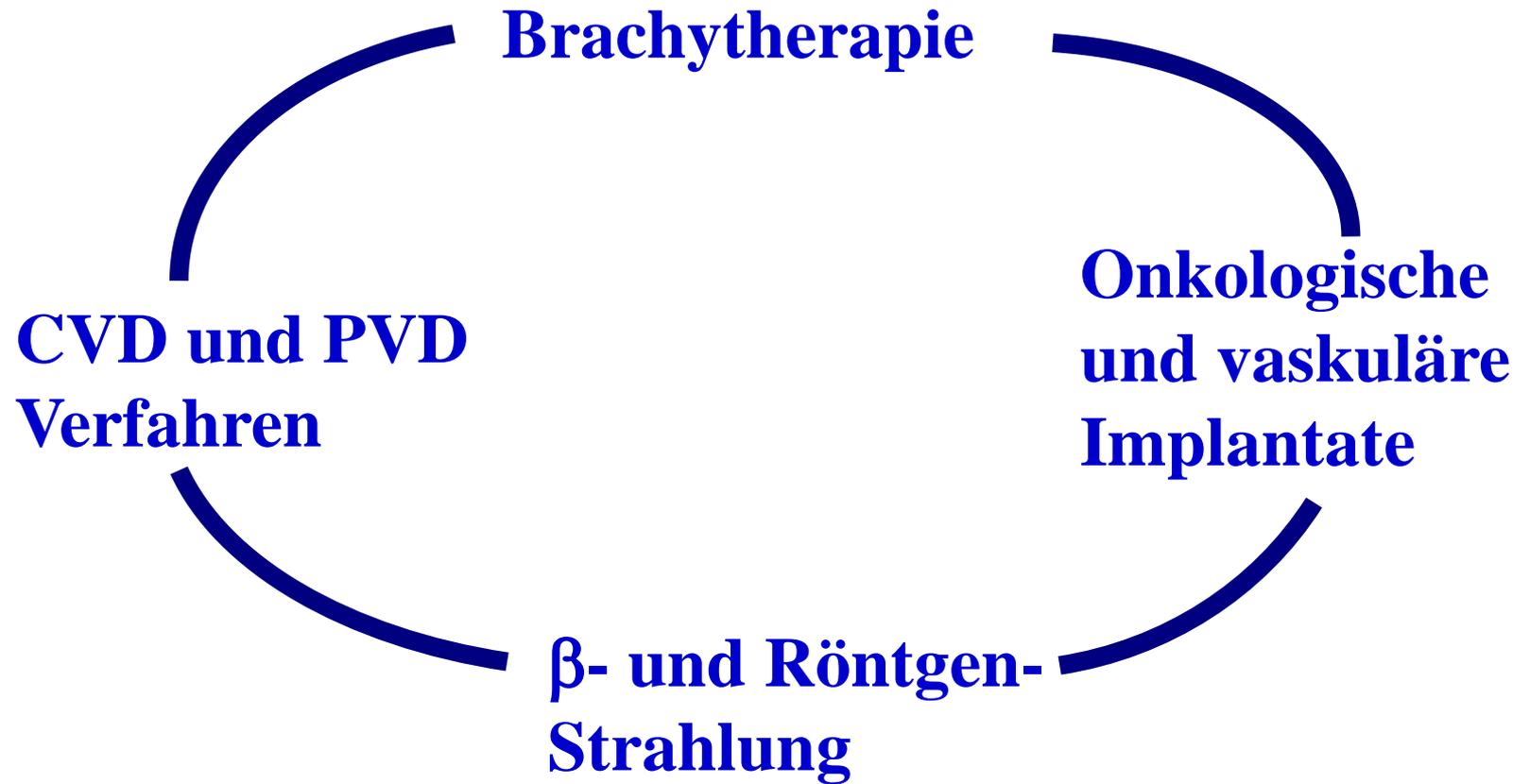
***Radioaktive***

***Implantate***

# Radioaktive Implantate



# Radioaktive Implantate



# 100 Jahre Strahlentherapie

- 1896      Erstmalige Behandlung mit Röntgenstrahlung  
          Karzinome, Hauterkrankungen
- 1900      Sarkome, Leukemie
- 1903      L. Freund „Grundriß der gesamten Radiotherapie für praktische Ärzte“
- 1912      Zeitschrift „Strahlentherapie“
- 1917/19    Behandlungen mit Radium (Gynäkologie)
- 1920      Kombinationstherapie Radium / perkutane X-ray Bestrahlung
- 1935      2.5 MeV Elektronenbeschleuniger zur Therapie mit schnellen e<sup>-</sup>
- .....
- ~ 1970     Aufschwung der Brachytherapie durch neue Applikationsverfahren,  
          neue Nuklide
- heute:     X-rays, β-, γ – Strahlung, Neutronen-, Protonen-, Elektronentherapie,  
          Schwerionentherapie (C-12) ...

# 100 Jahre Strahlentherapie

Figure 1 links: Skin Department, Melbourne, Australien **1905**. 5 Patienten halten ihre Applikatoren (Mund, Nase, Haut) in der richtigen Position.

Figure 2: Manchester **1928**. Oberflächenapplikation mit Radiumquellen.

Figure 1 unten: Ultraschallgeführte Brachytherapie mit Ir-192 bei Prostatakrebs **1990**.

# Strahlentherapie

Definition (Pschyrembel Klinisches Wörterbuch)

**Strahlentherapie:** Anwendung ionisierender Strahlung zur kurativen/palliativen Behandlung maligner/benigner Neoplasien.

- **Krebstherapie:**  
heilend / lindernd  
Bestrahlung von Tumoren / Schmerztherapie
- **Therapie gutartiger Erkrankungen:**  
Schmerztherapie, Hauterkrankungen, Furunkel  
Nachstarbehandlung, Gelenke
- **Kardiologie:** Restenosen

**Perkutan: Strahlung von außen**

**$\alpha$ , e,  $\gamma$ , X, n, p, HI(C-12)**

.

.

Vorteile / Nachteile ????

**Brachytherapie: „Nah“-therapie**

**X,  $\beta^-$ ,  $\gamma$**

# Brachytherapie

- Radioaktive Quelle in unmittelbarer Nähe des Zielvolumens platzieren
  - Hohe Dosen im Zielvolumen applizieren
    - Steiler Strahlungsabfall um Zielvolumen
      - Geringe Schädigung des umgebenden Gewebes

## Implantate

### Kurzzeit / Dauer

#### HDR

#### LDR

>12 Gy/hr    0.1 – 2 Gy/hr

~150 Gy/hr

# Brachytherapie

*abgelöst* **Alt (1960)**  
Radiumtherapie  
geringe Dosis  
24 h Behandlung

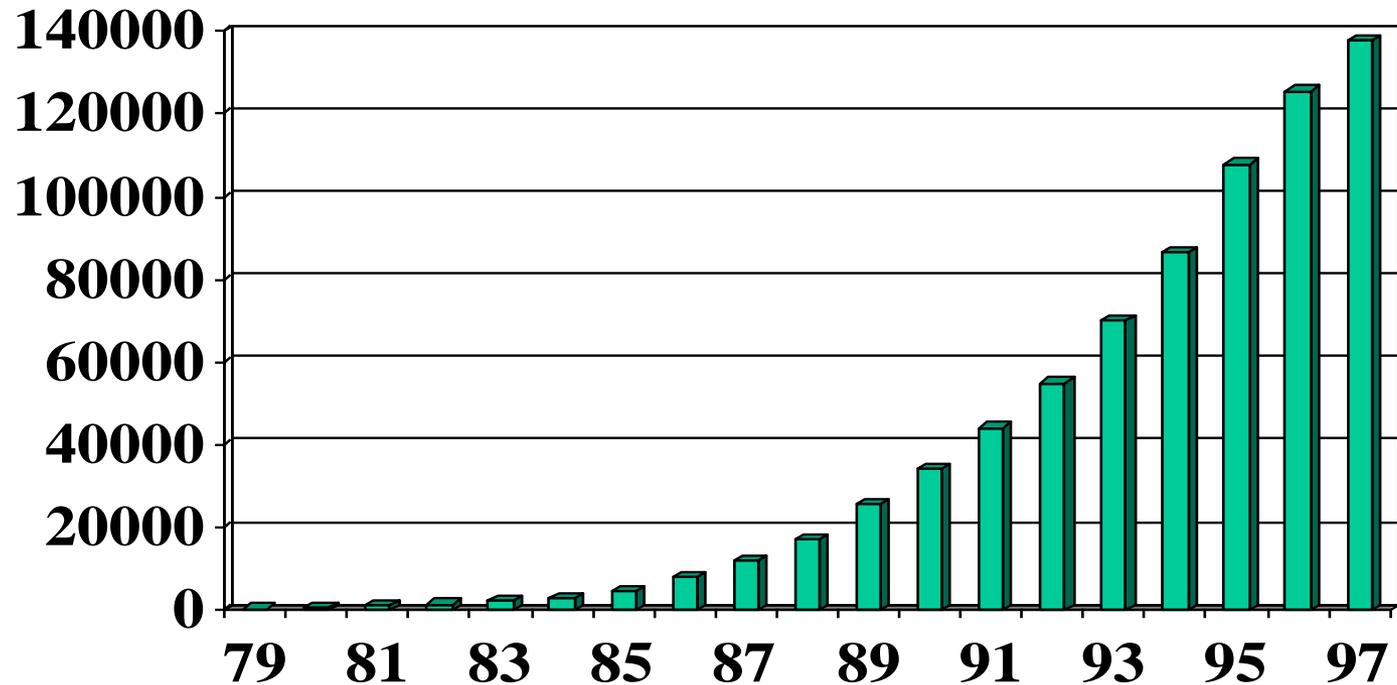
Neue Radionuklide  
HWZ  
Bildgebende Systeme  
Applikationsmethode  
Aftloader  
Minimalinvasive Eingriffe

**Brachytherapie !!!**

Hohe Dosis  
15-20 Min. Behandlung  
Tumorkontrolle  
Bestrahlung kleiner Zielvolumina  
Gute Erfolge  
Geringe Nebenwirkungen



# Vaskuläre Brachytherapie



Entwicklung der PTCA (50% mit Stent)

# Vaskuläre Brachytherapie

- **Bestrahlung krankhafter Gefäße**
  - **Stenosen / Restenosen**
    - **Afterloading / HDR**
      - **Radioaktive Implantate „Stents“**

# Radioaktivität

## Implantatherstellung

### Reaktorisotope / Zyklotronisotope

Radiochemie

Einbau in Matrix

Kapselung

*offene Aktivität*

Jodseeds I-125

Paladiumseed Pd-103

Stent P-32

Afterloaderquellen

# Brachytherapie

## Probleme

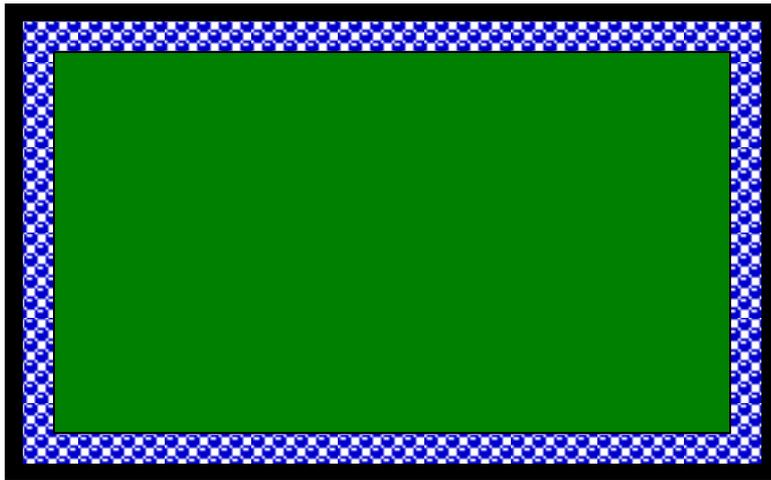
- **Umgang mit offener Radioaktivität**  
**Sicherheitsprobleme, Risiko für das Behandlungspersonal**
- **Herstellungsprozess**  
**aufwendige Naßchemie/Radiochemie,**  
**Sicherheitsauflagen, Strahlenschutz**
- **Kapselung**  
**Absorption, Dimensionen**

**Ziele** *keine  
offene Aktivität*

## **Das Implantat**

- ist Träger geeigneter therapeutischer radioaktiver Isotope (HWZ, Strahlungsart, Energie, Reichweite, Dosis);
- hat für die Therapie die richtigen Dimensionen;
  - ist leicht und „just in time“ herzustellen und damit
  - preiswert;
  - ist leicht handhabbar und bietet somit
  - ein geringes Risiko für Personal und Patient.

# Prinzip

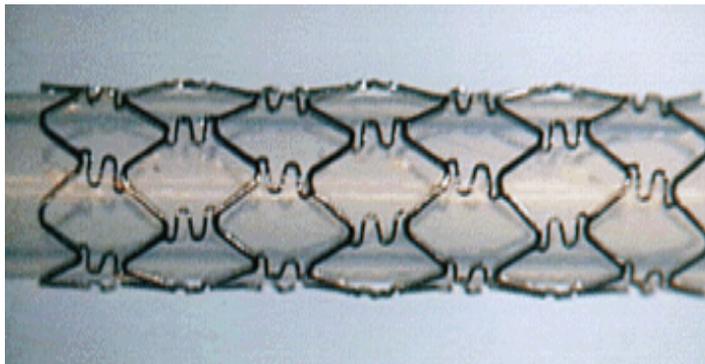


## Grundkörper

Materialauswahl bzgl.  
Verunreinigungen/aktivierbare  
Isotope

## Beschichtung

enthält aktivierbares Isotop

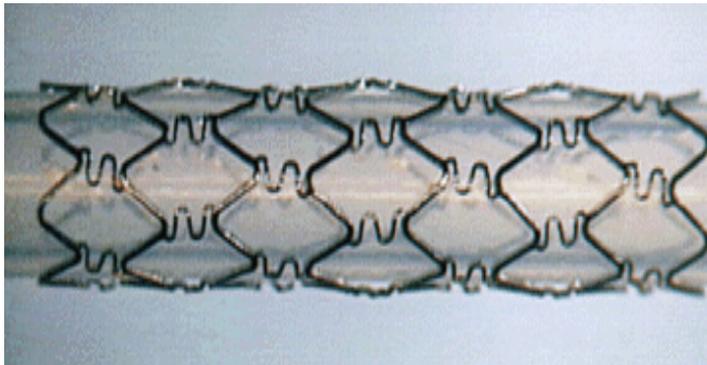


## Deckschicht

Biokompatible,  
diffusionshemmende  
(a:CH)

# Prinzip

Therapeutisch wirksames radioaktives Isotop entsteht



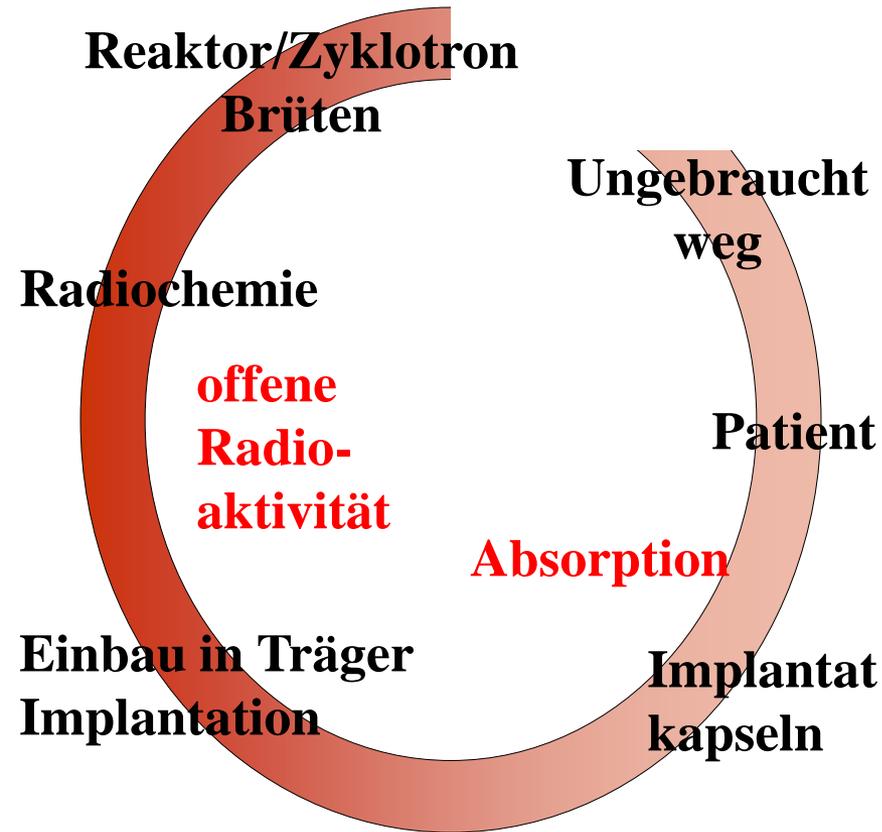
**Fluß thermischer Neutronen**

$$1.0 \cdot 10^{14} \text{ N/sec} \cdot \text{cm}^2$$

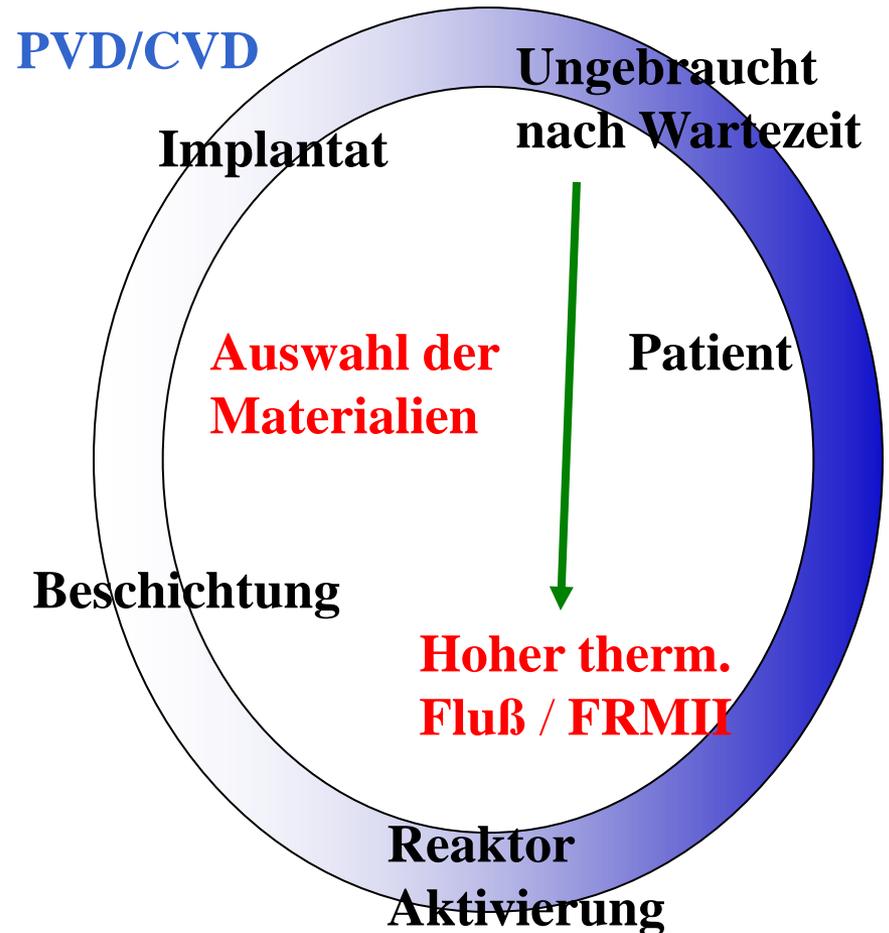
**schnelle Neutronen um  
Faktor 10.000 unterdrückt**

**idealer Reaktor  
FRMII  
Garching bei München**

# Vergleich



**Aktivität nimmt ab**



# Beispiel: Pd Seed

## Heute:

- Radioaktives Material in Titankapsel 0.8X4.5 mm  
(Radiochemie, offene Aktivität, Absorption)

## Neu:

- Inaktives Isotop in/als Kapsel
- CVD/PVD:  
Deckschicht (a:CH) als Diffusionssperre, körperverträglich
- Herstellung auf „Halde“
- bei Bedarf komplettes Seed in Reaktor

# Radioaktivität

## Isotopenreaktion

### Reaktorisofope

Einfang thermischer Neutronen am Kernreaktor

$E_n < 0.6 \text{ eV}$

$\text{P-31} + n \rightarrow \text{P32}$

$\text{Xe-124} + n \rightarrow \text{Xe-125}$

### Spaltung

Aufarbeitung der Brennelemente (Sr)

### Zyklotronisotope

Beschuß mit geladenen Teilchen

p, d,  $\alpha$  ....

$\text{O-18} + p \rightarrow \text{F-18} + n$  bei 11 MeV p

# Radioaktivität

Radionuklid	Halbwertszeit	Zerfallsarten	β-Energie (MeV)		Ph-Energie (MeV)	
			mittl.	max.	mittl.	max.
<sup>32</sup> P	14.3 Tage	β <sup>-</sup>	0.69	1.71		
<sup>90</sup> Sr/Y	28.6 Jahre	β <sup>-</sup>	0.17	0.55		
<sup>90</sup> Y	64.1 Stunden	β <sup>-</sup>	0.92	2.27		
<sup>103</sup> Pd	17.0 Tage	Ph			0.020	0.021
<sup>125</sup> I	59.4 Tage	Ph			0.032	0.035
<sup>188</sup> W/Re	69.4 Tage	β <sup>-</sup> , Ph	0.16	0.35	0.21	0.29
<sup>188</sup> Re	16.9 Stunden	β <sup>-</sup> , Ph	0.77	2.12	0.16	0.93
<sup>192</sup> Ir	73.8 Tage	β <sup>-</sup> , Ph	0.17	0.67	0.37	1.06

# Neue Seeds für die Therapie von Prostatakarzinomen

- Herkömmliche Seeds bestehen aus kleinen Titankapseln, die in aufwendigen Arbeitsschritten mit radioaktivem Jod oder Palladium gefüllt werden.
- Die neuen Seeds werden zunächst nicht-radioaktiv hergestellt und erst im letzten Schritt im Reaktor aktiviert.
- Produktion von preiswerten Seeds möglich!

# Radioaktive Stents

Herstellung und Geschichte

# PTCA

(Percutane Transluminale Coronar Angioplastie)



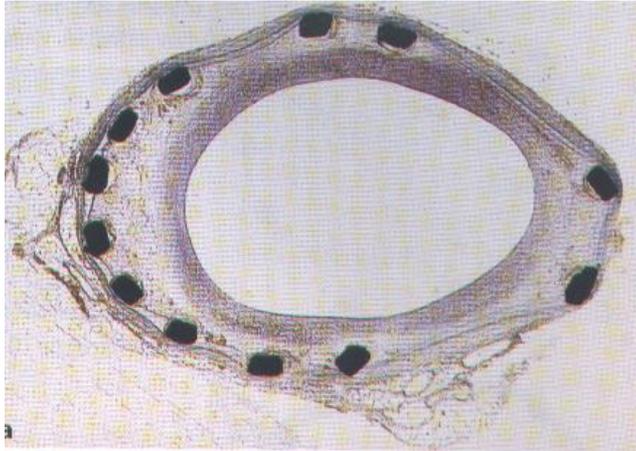
Stent (Restenoserate ca. 30%)



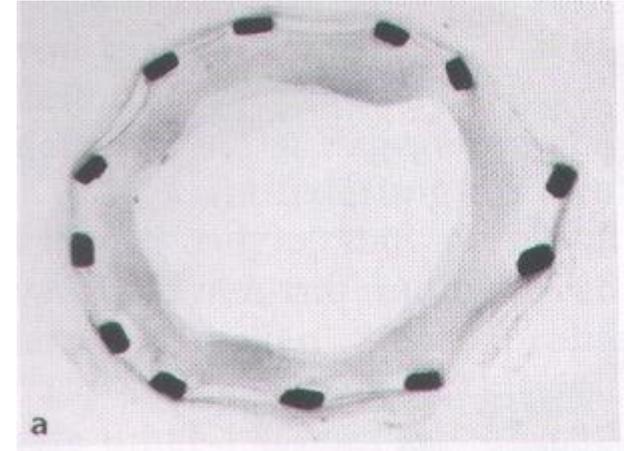
# Die Anfänge

- 1991 Fischell: US-Patent für Radioaktiven Stent
- 1992 Hehrlein, Heidelberg  
wollte radioaktive Stents -> Tierversuche
- 1994 Liermann, Frankfurt  
Behandlung von Beinarterien mit  
 $^{192}\text{Ir}$  – Afterloader
- 1995 Connado, Venezuela  
 $^{192}\text{Ir}$  – Afterloader (manuell)

# Radioaktiver Stent im Tierversuch



Ohne Strahler



Mit Strahler



$^{32}\text{P}$

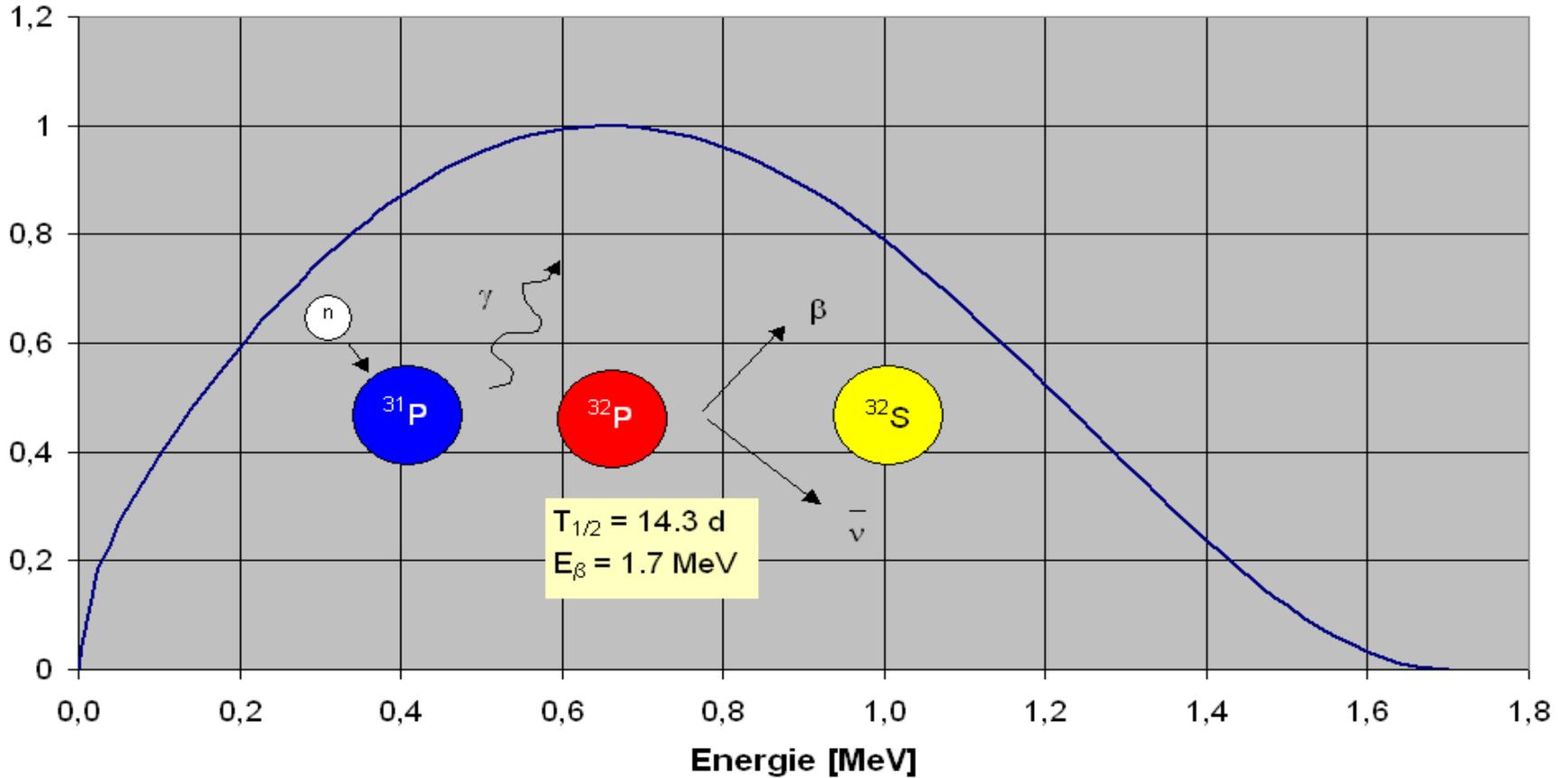
$^{55}\text{Co}$

# Radioisotope

- **1 Tag < Halbwertszeit < 3 Wochen**
- Strahlung für Brachytherapie mit Stents
  - **Reichweite um 2-5 mm**
  - $\gamma$ -Strahlung geringer Energie
  - $\beta$ -Strahlung hoher Energie
  - Keine  $\alpha$ -Strahlung  
(erreicht das Zielgebiet nicht und richtet zu viel Schaden in der unmittelbaren Umgebung an)
  - Keine durchdringende  $\gamma$ -Strahlung  
(Strahlenschutzprobleme)

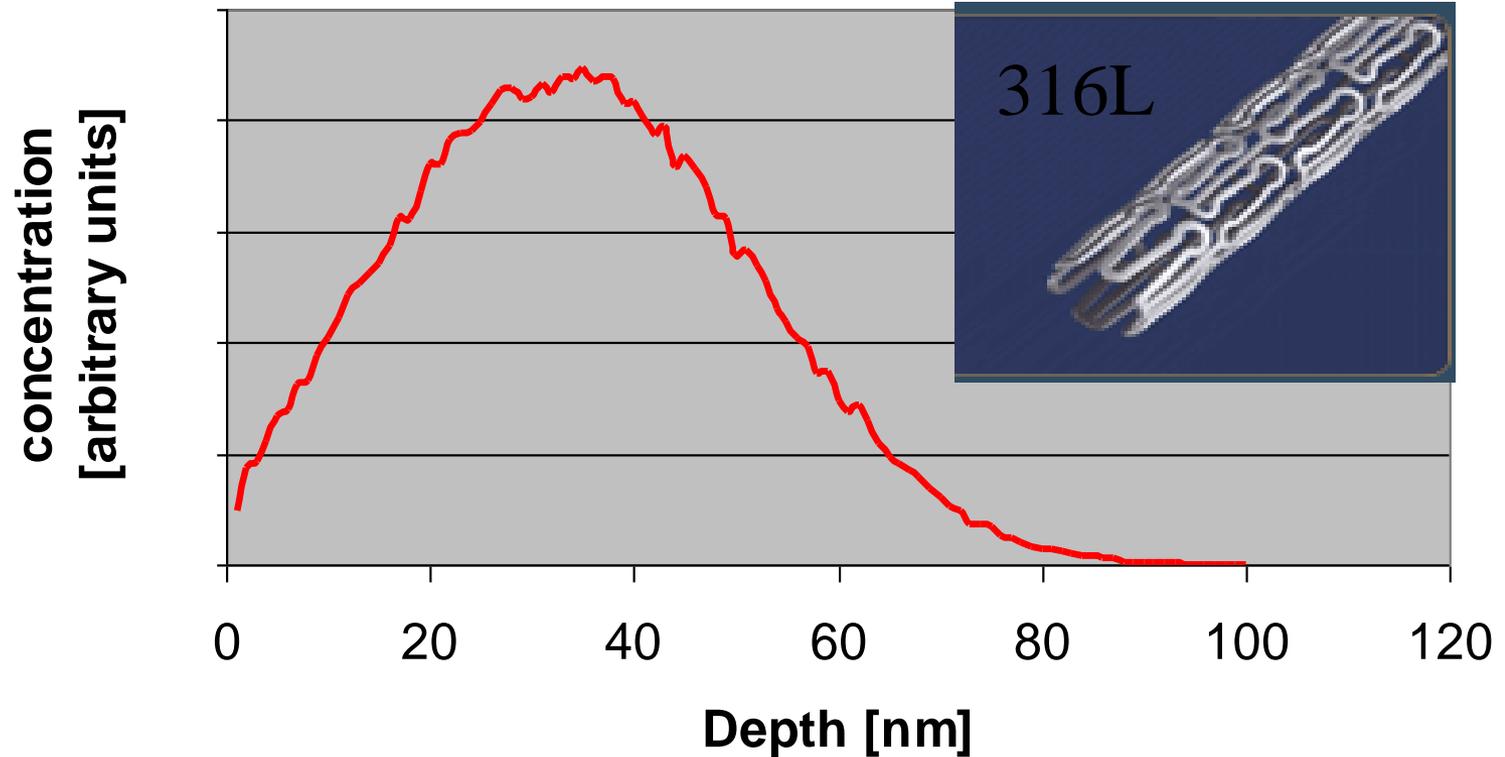
# Phosphor -32

Elektronenspektrum von Phosphor 32



# Schwerionen Implantation

## Depth distribution of implanted P-32



Ionenquelle

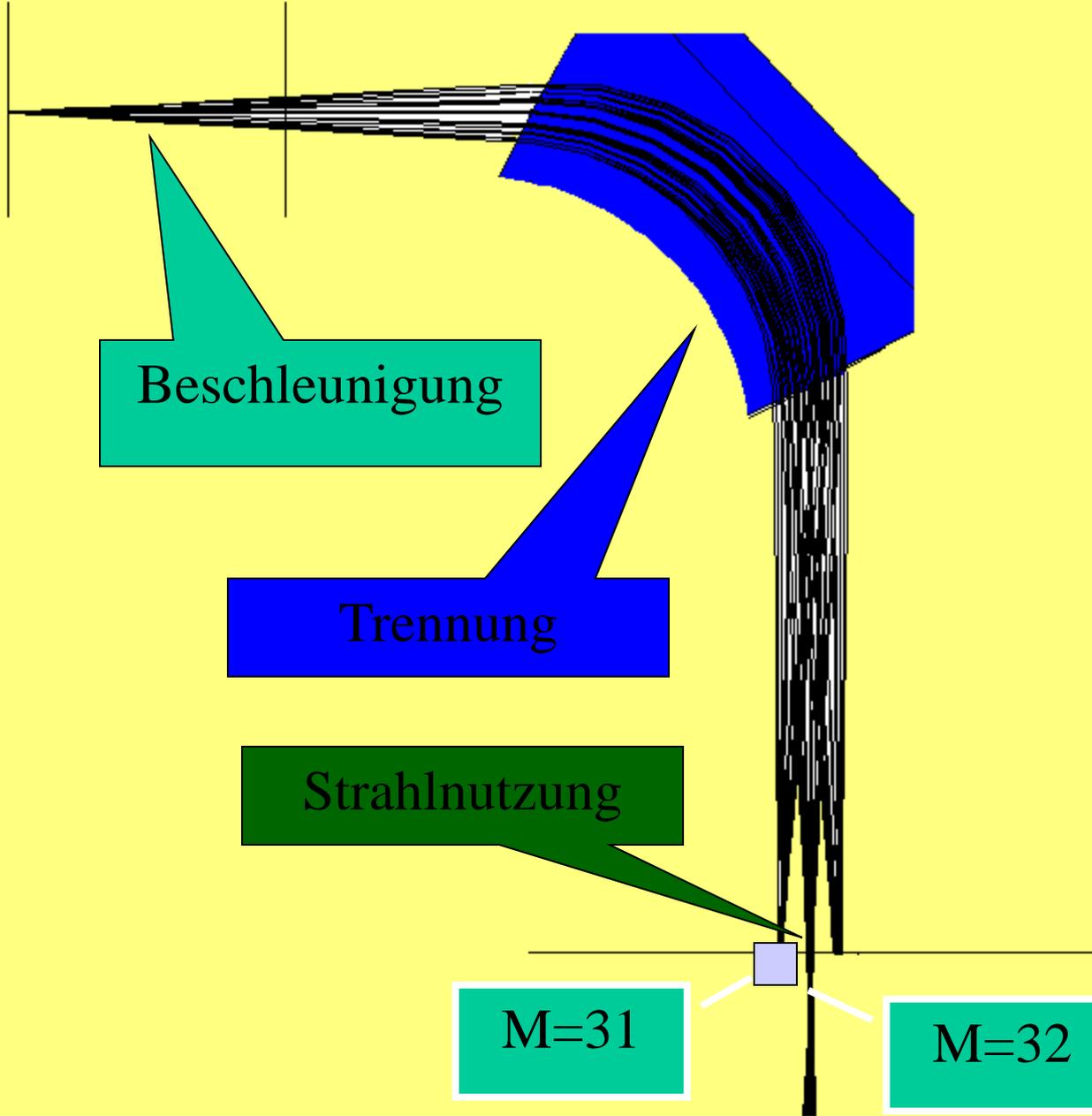
Beschleunigung

Trennung

Strahlnutzung

M=31

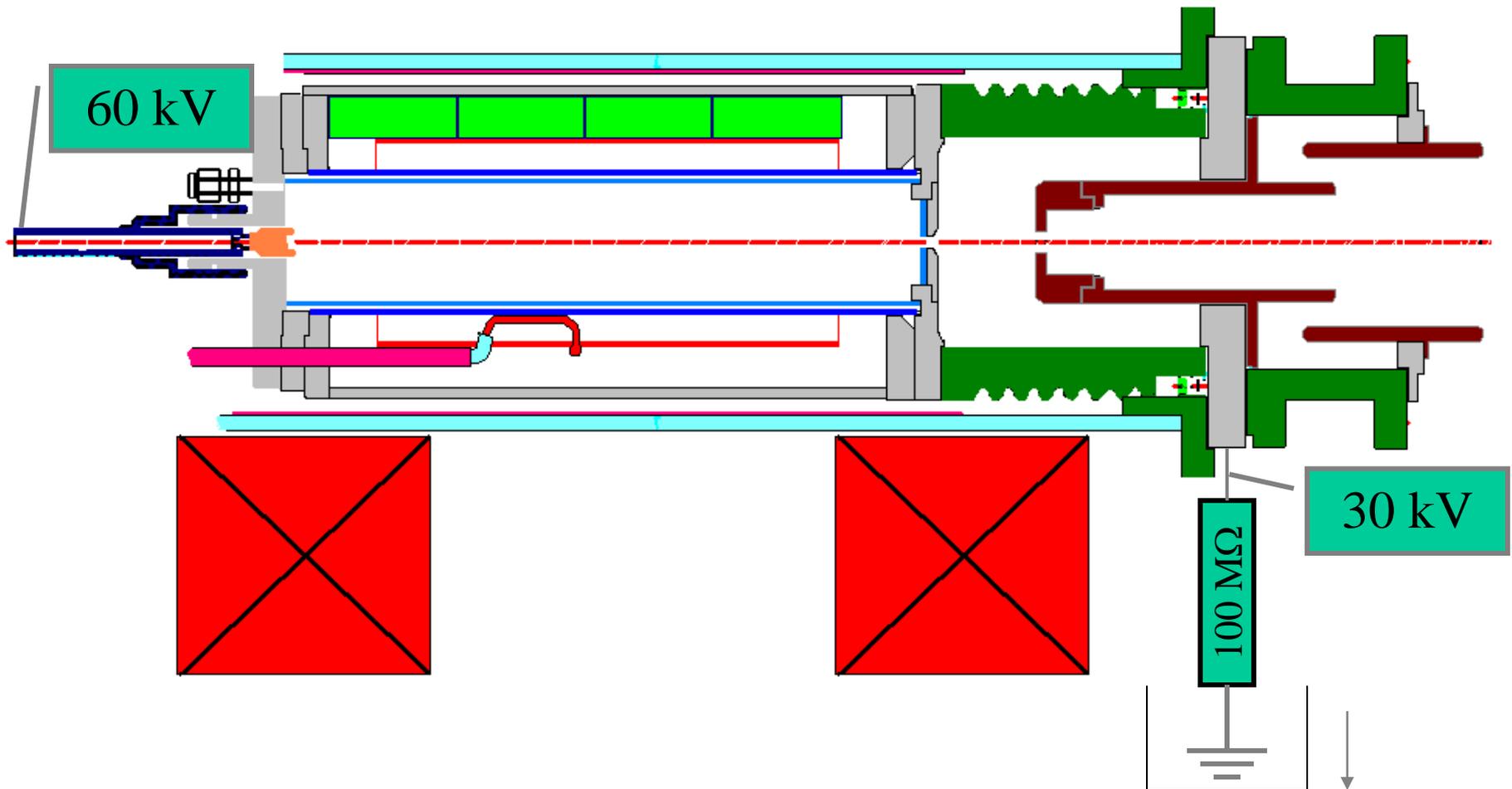
M=32



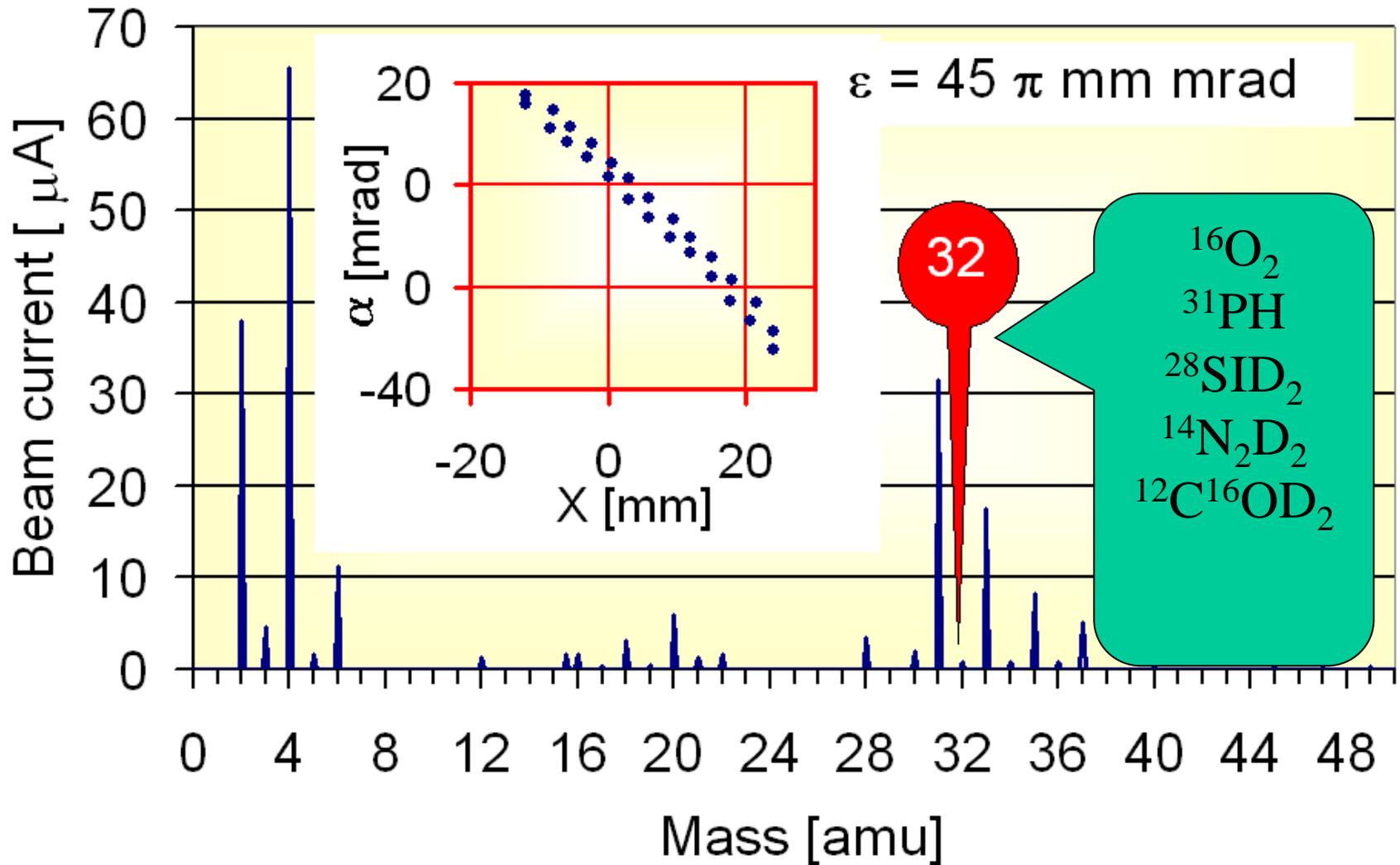
# Vorstufe zum Plasma ist Gas

- Roter Phosphor sublimiert bei ca. 440°C (pfui!)
- $\exists$  eine gasförmige Verbindung:  $\text{PH}_3$  (Phosphin)
- Phosphin ist sehr giftig
  - $\text{MAK} = 0,1 \text{ ml/m}^3 = 1/10$  Geruchschwelle (Knoblauch)
- Radiotoxizität
  - Einatmen von  $1 \text{ m}^3$  Luft ( $^{32}\text{P}/^{31}\text{P}$ ) =  $1/1000$  ergibt:  
Effektive Folgedosis  $> 5 \text{ Sv}$  entspricht  $\text{LD}_{50}$  (pfui!, pfui!)
- Also machen wir nur soviel Phosphin, dass die Ionenquelle gerade gefüllt ist. (0,5l bei  $10^{-4}\text{mbar}$ )
- $\text{H}\cdot + \text{P} \rightarrow \text{PH}\cdot$       bzw.     $\text{H}^+ + \text{P} \rightarrow \text{PH}^+$  usw. zum  $\text{PH}_3$

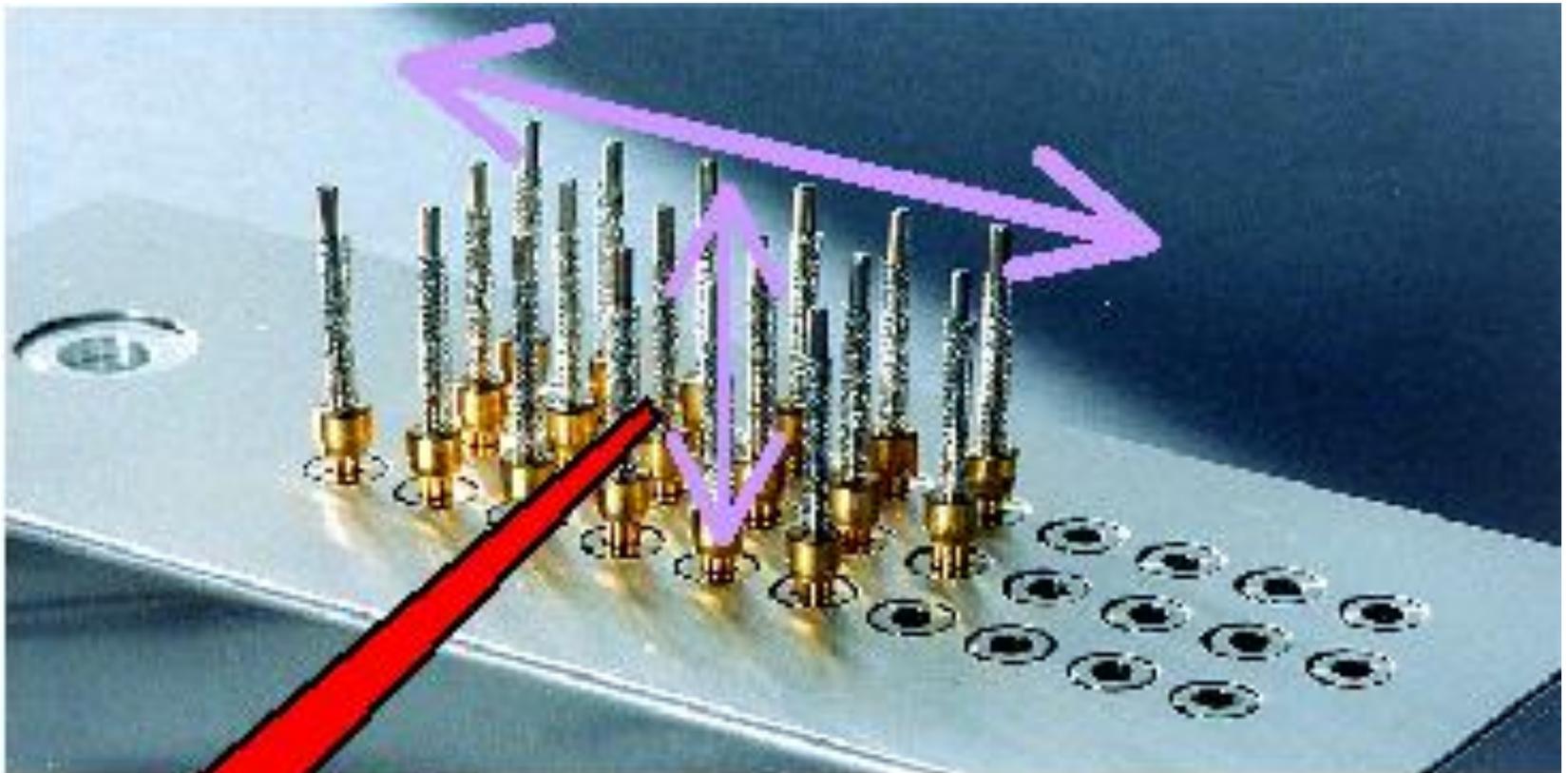
# ECRIS – mit zweistufiger Extraktion und gläsernem Plasmagefäß



# Mass Spectrum



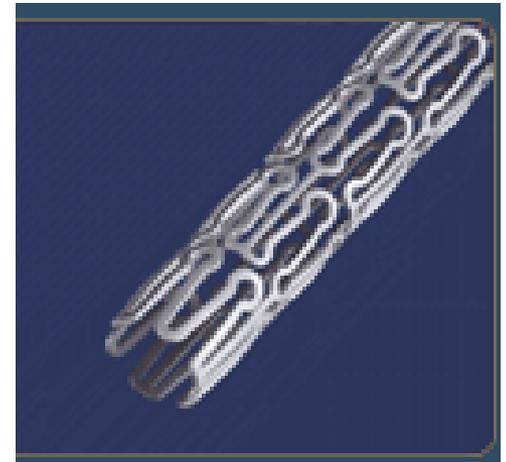
# Irradiation platform



Beam

# Retention of Activity

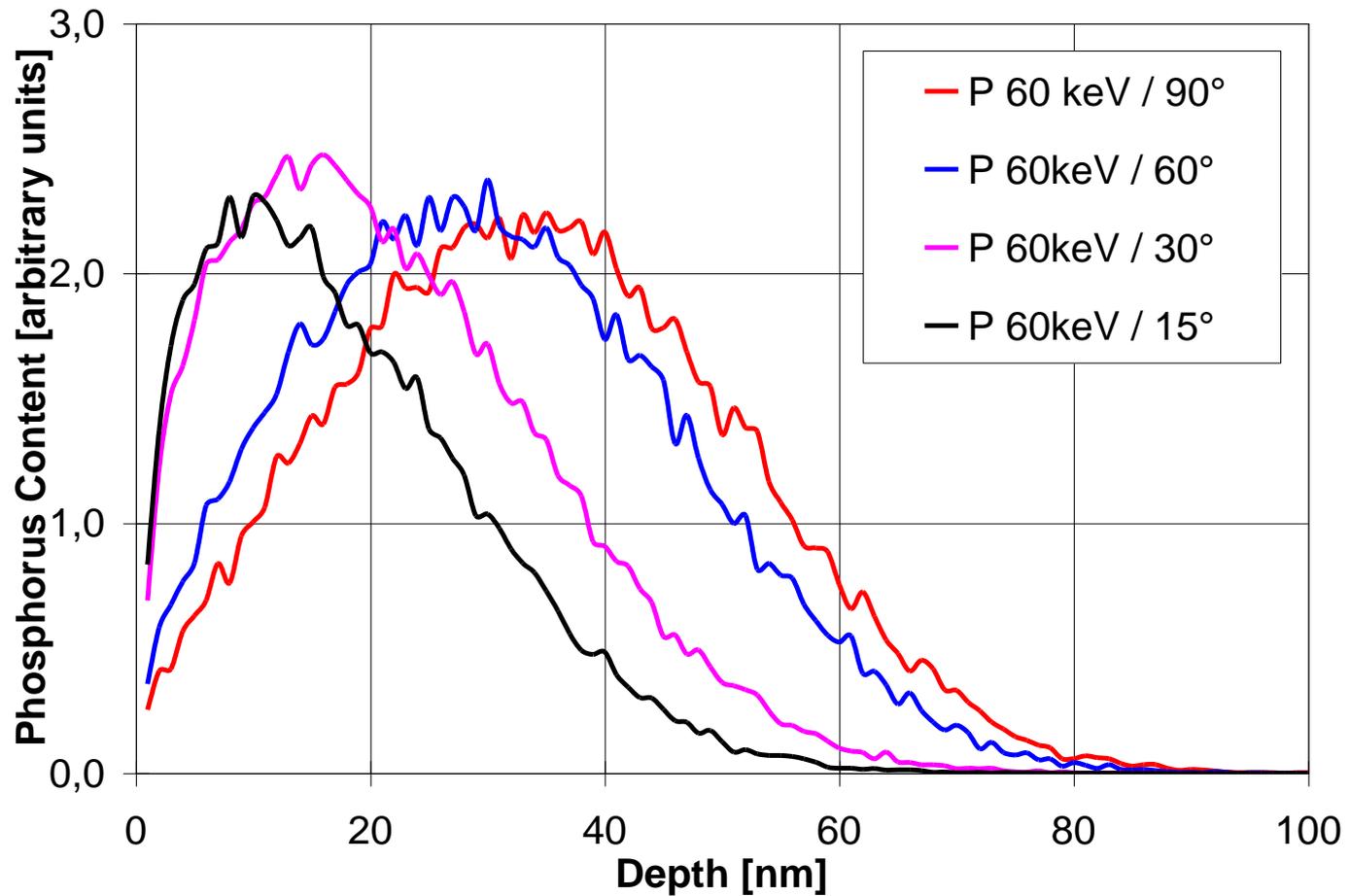
- systematic investigation of flat samples
  - *one big batch of metal sheets was electropolished*
  - *the angle of incidence can be controlled*
  - *they are cheap*
- how to test ?
- ultrasonic washing in saline
- ultrasonic cleaning is a common technique
- saline = isotonic NaCl – solution (0.9 %)



# Test Program

- energy (30-60 keV)
- angle of incidence
- total ion dose
  
- time dependence of washout

# TRIM (Biersack and Ziegler (IBM)) for different angles



# Radioonkologie

- Zellschäden durch ionisierende Strahlung
- Perkutan  
von außen / 8 – 16 achsige Bestrahlung  
(Co60) um gesundes Gewebe zu schonen

# Brachytherapie

- Intrakavitär
  - Rad. Strahler wird in großer Nähe an Gewebe gebracht
- Interstitiell
  - Rad. Strahler wird in das (Tumor) – Gewebe eingebracht
- Permanent oder zeitl. limitiert

# Bestrahlungsplanung

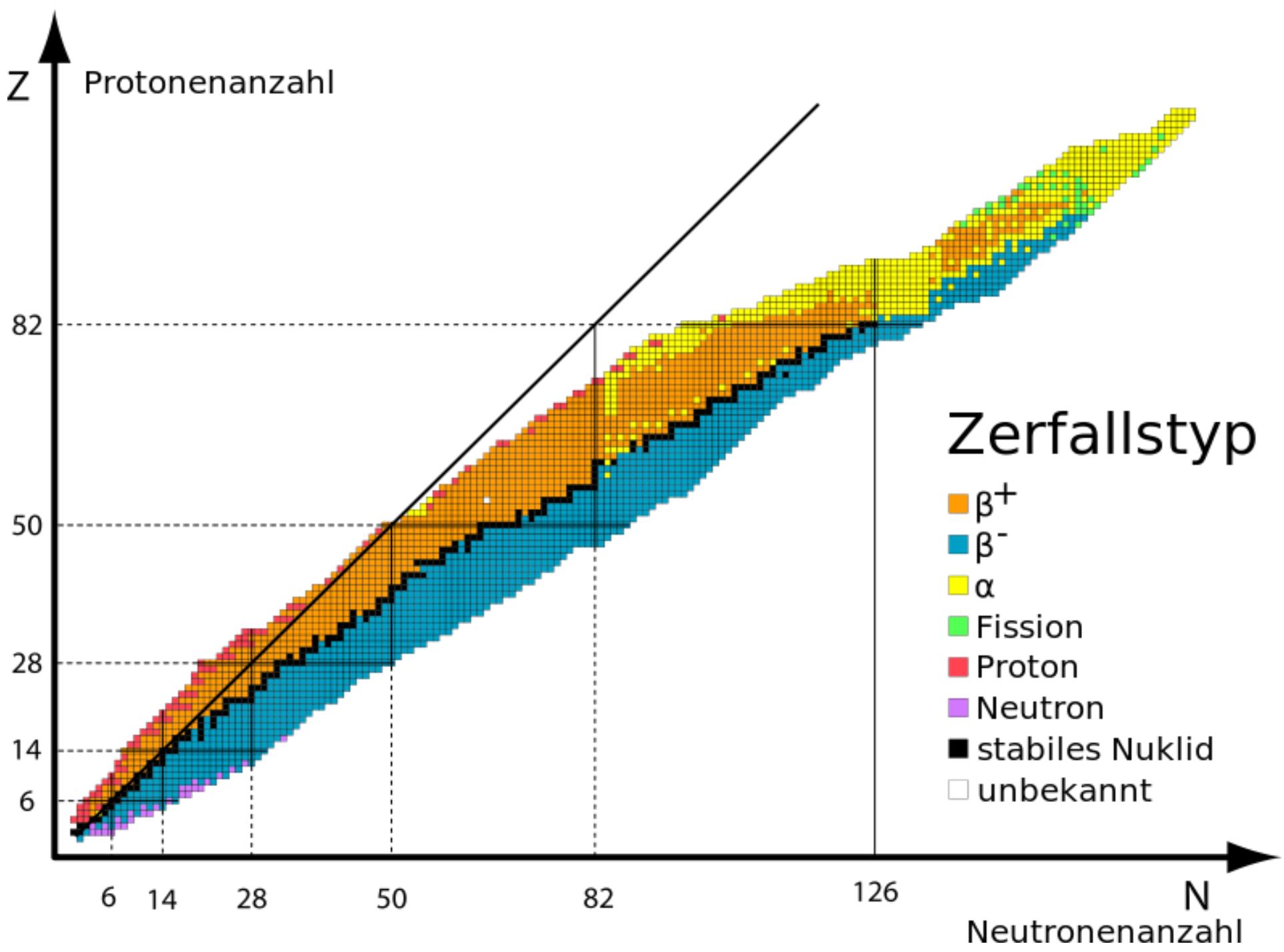
- Kurzreichweite Strahler ( bis zu einigen mm)
- Kurze Halbwertszeit (Tage bis Wochen)
- Extrem wichtig Planung der Dosisleistung an jedem Ort, Lage der Implantate, Diagnosemethoden mit höchster Auflösung

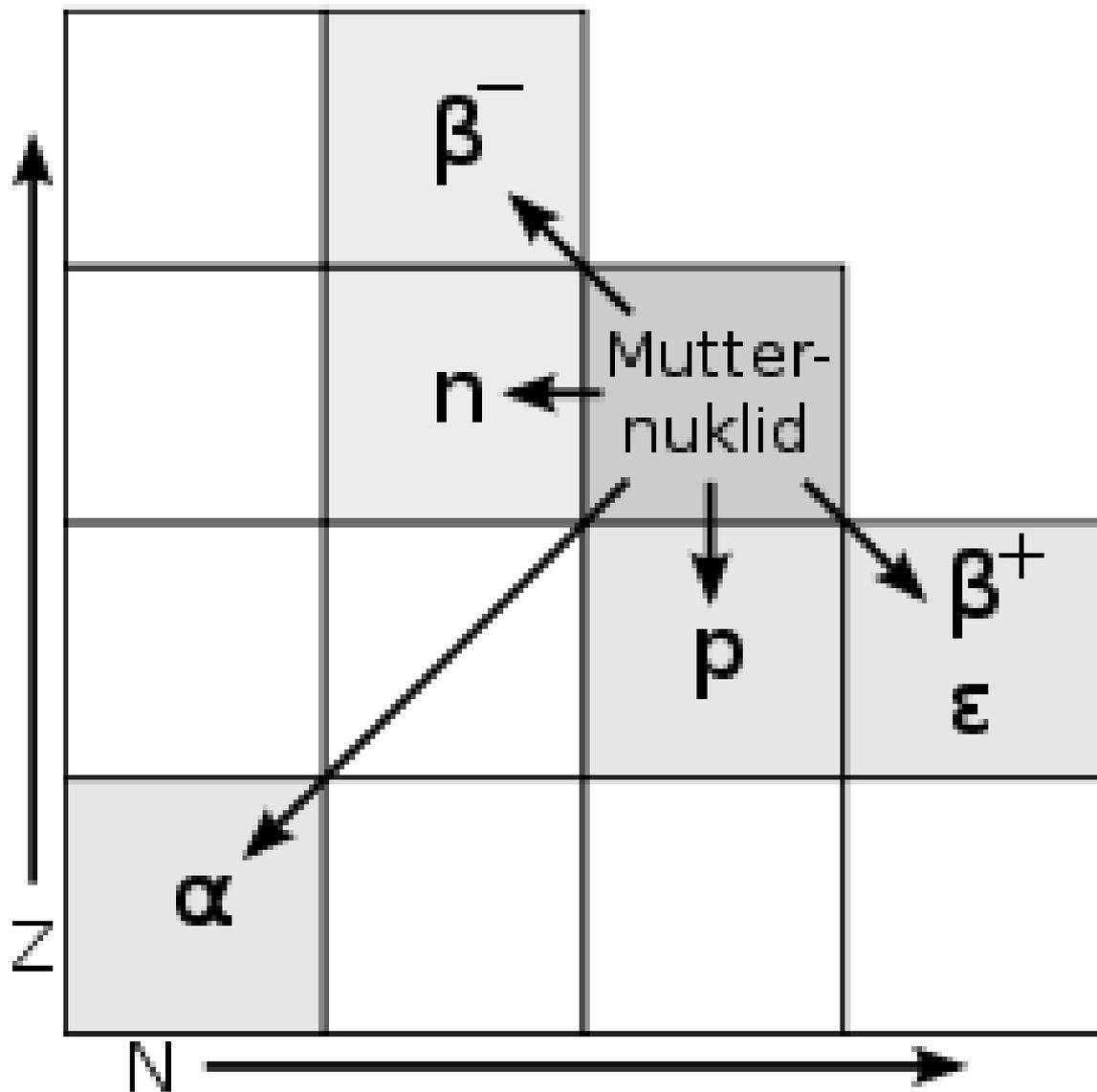
# Benigne Gewebe

- Verhinderung von Wucherungen
- Modifizierung des Zellwachstums
  
- Beispiele
  - Stents: Verhinderung der Wucherung um den Stent (Intimahyperplasie)
  - Narbenbildung

# Aufgaben

- Suche nach neuen geeigneten Strahlern
  - Limitiert durch die endliche Anzahl an Isotopen)
  - Methoden, diese zu erzeugen/anzureichern
- Optimierung der Diagnose und Behnadlungskontrolle(Geräteauflösung)
- Betsrahlungsplanung (GEANT):  
Rechnerleistung/Simulation/Modelle

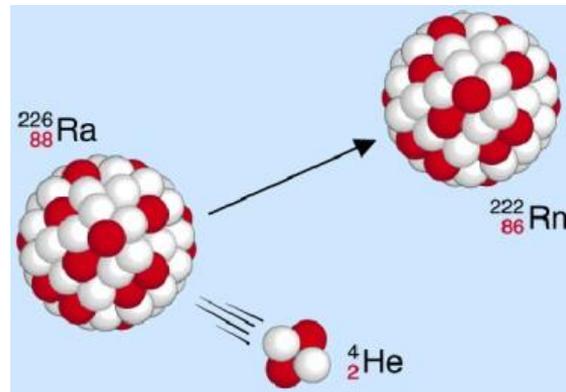




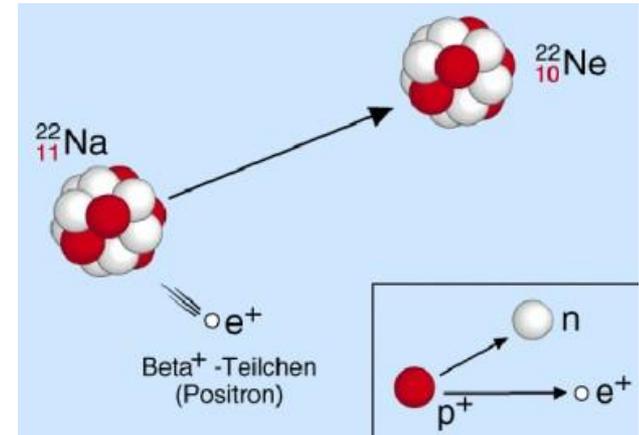
# Alpha Strahlung

He-4 Kernes.

• reduziert Massenzahl um 4 und Kernladungszahl um 2.  
neue Elemente meist ebenfalls radioaktiv

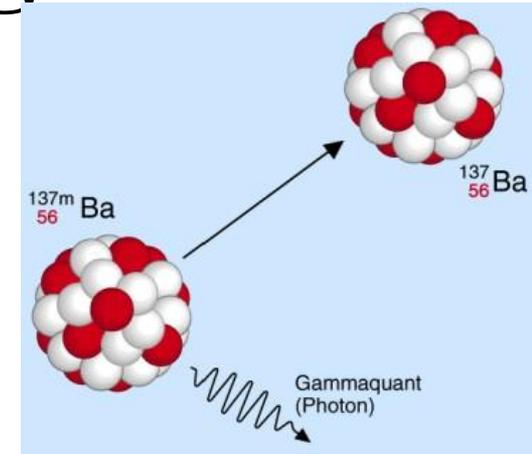


# Strahlung

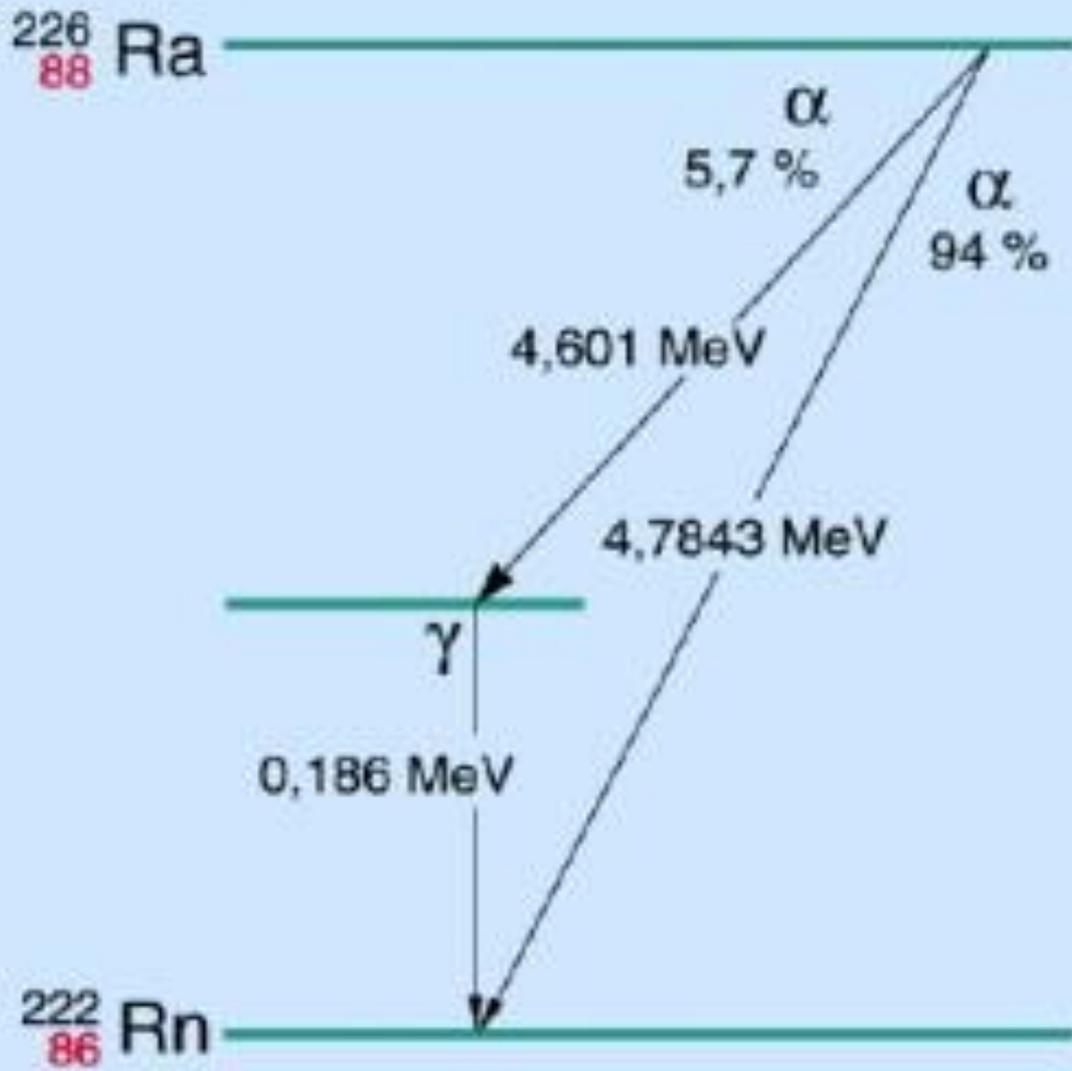


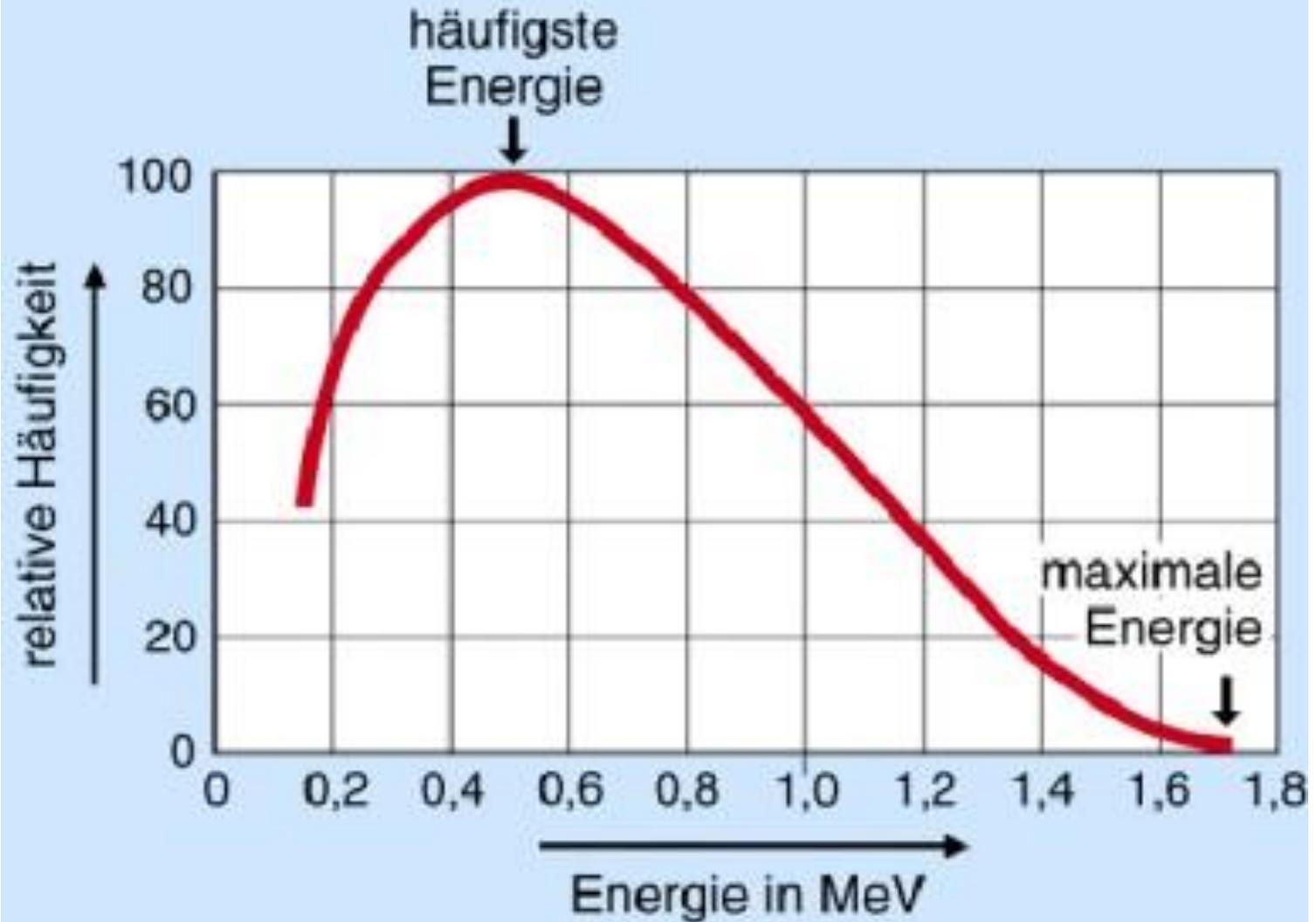
- Elektron aus Kern  $\beta$  Teilchen
- Geschwindigkeit kann zwischen fast Null und fast Lichtgeschwindigkeit variieren.
- Neutron wandelt sich unter Aussendung eines Elektrons in ein Proton um.
- Massenzahl gleich
- Kernladungszahl +1
- Beta<sup>+</sup>- oder Positronenstrahlung
- Genau wie beim Beta<sup>-</sup>-Zerfall ändert sich die Massenzahl nicht.

# Gamma-Strahlung



- Gamma-Strahlung ist elektromagnetische Strahlung mit für den jeweiligen Atomkern charakteristischen Energie
- in vielen Fällen begleitend zum Alpha- bzw. Beta-Zerfall auf





- Anzahl der Zerfälle / sec Bq
- Halbwertszeit = Zeit in der die Anzahl der Zerfälle auf die Hälfte abgesunken ist
- Reichweite  $\mu\text{m}$  (alpha) , mm ( $\beta$ ) , cm und mehr (gamma).
- Energie durch Streuprozesse ( $\beta$ ) oder Photo und Compton Effekte
- Ionisation/ Molekülbruch /Radikalbildung schädigen Zellen
- Wärme nicht
- Dissoziation des Wassers
- DNA Schädigung => Zelltod
- Abstimmung der Dosis, des Strahlers (HWZ) auf Tumor Charakteristik und Wachstumszeit
- Kombination mit anderen Therapien erhöht wirksamkeit (z.B. Hyperthermie)

# Der "Photoeffekt"

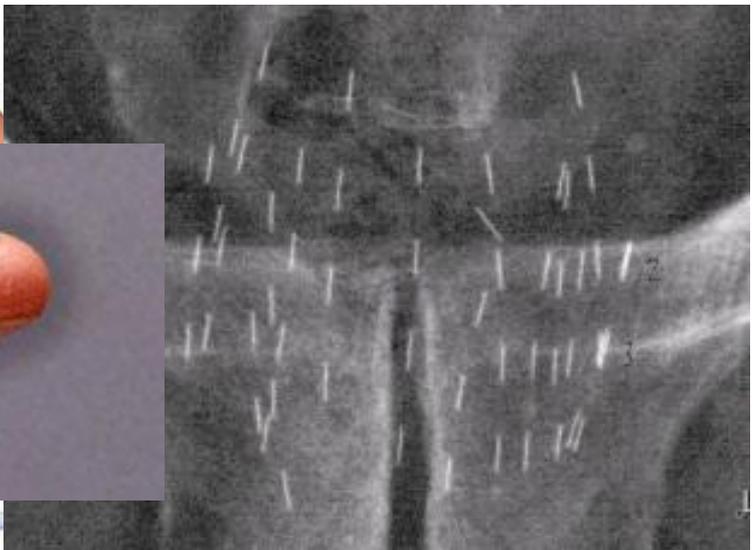
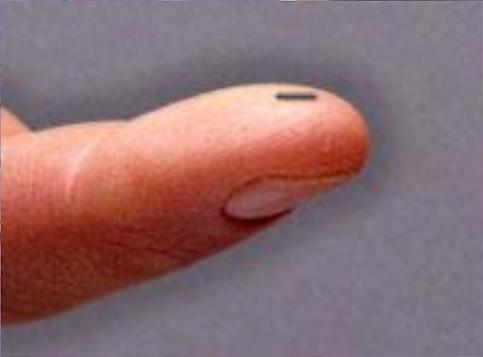
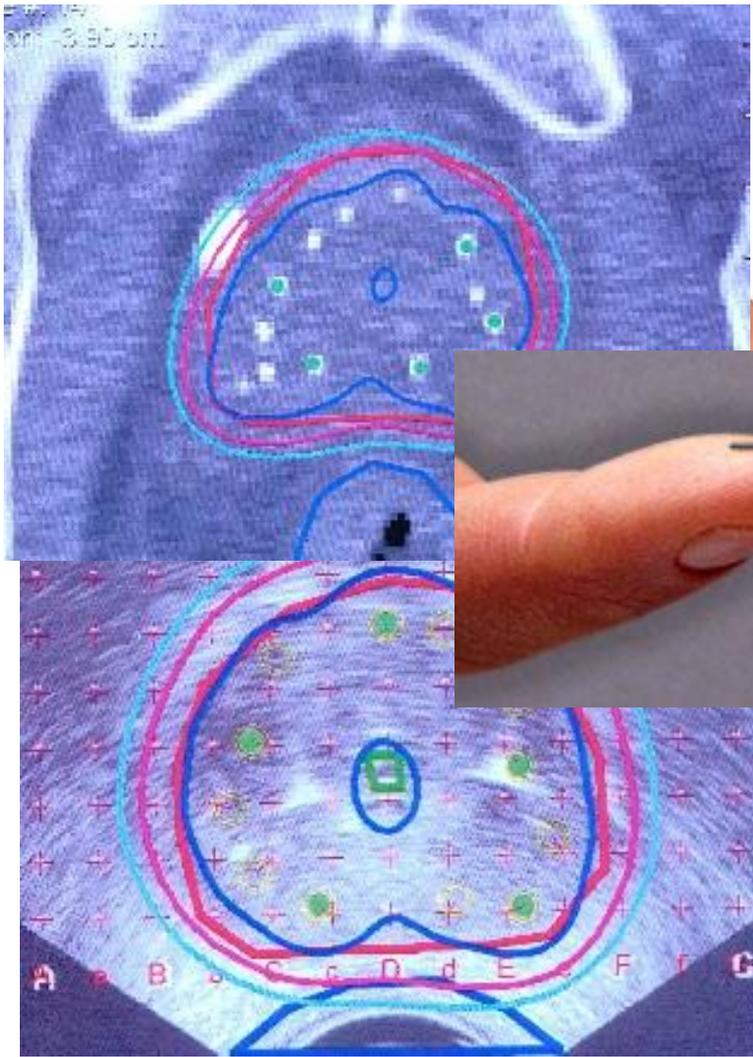
Beim Photoeffekt wird die ganze Energie eines  $\gamma$ -Quants auf ein Elektron in der Hülle des Atoms übertragen. Dieses wird dort durch die Energie "x" gehalten.

Die Differenz aus diesen beiden Energien ist die kinetische Energie (die Bewegungsenergie) des Elektrons.

Außerdem ist noch anzumerken, dass das  $\gamma$ -Quant nach diesem Prozess verschwunden ist und dass das Elektron mit der Zeit seine Energie verliert.

# Der "Comptoneneffekt"

- Beim Comptoneneffekt verschwindet das  $\gamma$ -Quant nicht direkt. Dennoch handelt es sich auch bei diesem Prozess um eine Art des Energieabsorbierungsprozesses. Dadurch, dass das vom  $\gamma$ -Quanten getroffene Elektron seine Energie wieder verliert entsteht ein neues  $\gamma$ -Quant. Dieser Prozess kann man als Kreislauf bezeichnen





- **Ophthalmic**
- **Eckert & Ziegler BEBIG** offers a series of reliable products for temporary brachytherapy of eye cancers. The company is the exclusive manufacturer of Ru-106 (Ruthenium-106) Eye Applicators used to treat uveal melanoma and retinoblastoma.

# dosimetrie

Größe	SI	Name	Alte Einheit	Umrechnung
Aktivität	Bq = 1/s	Bequerel	Ci	1Ci=37GBq
Energiedosis	Gy=J/kg	Gray	Rd	1 Gy = 100 rd
Äquivalentdosis	Sv = J/kg	Sievert	Rem	1 Sv = 100 rem
Energiedosisleistung	Gy/s = W/kg			

# Radionuklide

Nuklid	HWZ	Zerfall	Mittl. E (MeV)	Max. E (MeV)
32P	14,4 d	β-	0,69	1,71
90Sr/Y	28,6 y	β-	0,17	0,55
90Y	64,1 h	β-	0,92	2,27
103Pd	17 d	Ph	0,02	0,023
125I	59,4 d	Ph	0,032	0,035
188/Re	69,4 d	β-, Ph	0,16 0,21	0,35 0,29
188Re	16,9 h	β-, Ph	0,77 0,16	2,12 0,93
192Ir	73,8 d	β-, Ph	0,17 0,37	0,67 1,06
226Ra	1602 y	alpha, Ph	4,6 0,19	4,78 0,19

# Mittlere Reichweiten / HWD in Wasser

MeV	Alpha $\mu\text{m}$	$\beta$ mm	Gamma cm
0.1	1,39	0,14	4,1
0.5	3,6	1,71	7,2
1	5,88	4,32	9,8
5	37	22	23

# Herstellung Nuklide

- Brüten in Reaktoren (n-Einfang)
- Zerfallsketten (Anreicherung)
- Mutter / Tochterkerne
- Nat. rad. Isotope Separation
- Aktivierung durch Beschuß von alpha, gamma, p, d,

# Herstellung Implantate

- Teile oder ganz im Reaktor erbrüten
- Implantation
- Implantation der Mutterkern und Reaktor
- Anreicherung / Sepataion und Verkapselung