

---

# Radioaktive Implantate für medizinische Anwendungen

Mario Schubert

---



München 2007



---

# **Radioaktive Implantate für medizinische Anwendungen**

**Mario Schubert**

---

Dissertation  
an der Fakultät für Physik  
der Ludwig–Maximilians–Universität  
München

vorgelegt von  
Mario Schubert  
aus München

München, den 16.02.2007

Erstgutachter: Prof. Dr. D. Habs

Zweitgutachter: Prof. Dr. P. Kneschaurek

Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2007

Für Berit



# Abstract

The long-term success of surgery is often diminished by excessive wound healing, which makes another intervention necessary. Locally applied radionuclides with short range radiation can prevent such benign hyperproliferation. As pure electron emitter with a half-life of 14.3 days and a mean energy of 694.9 keV ( $E_{max} = 1710.48$  keV)  $^{32}\text{P}$  is a suitable radionuclide which can be produced from the stable  $^{31}\text{P}$  by the capture of thermal neutrons ( $1 \cdot 10^{14}$  /s/cm<sup>2</sup>) in a nuclear reactor. After a typical irradiation time (14 days) the ratio of  $^{32}\text{P}$  to  $^{31}\text{P}$  is  $1.4 \cdot 10^{-5}$  to 1.

Implants made of polymer and/or bioabsorbable material functioning as a carrier of the radioactive emitter allow — as opposed to metallic implants — for new applications for this type of radiotherapy. In this thesis a manufacturing method for previously not available organic, radioactive implants has been developed and a corresponding dosimetry system has been established.

By means of ion implantation,  $^{32}\text{P}$  ions with up to 180 keV can be shot some 100 nm deep into organic implant materials. For a typical dose (15 Gy over 7 days, 1 mm distance from the implant) an activity of 75 kBq is needed corresponding to  $1.3 \cdot 10^{11}$   $^{32}\text{P}$  ions. The sputter ion gun, which has been optimized for this application, creates an ion beam with high beam current ( $>14$   $\mu\text{A P}^-$ ) and low emittance ( $<4 \pi$  mm mrad  $\sqrt{\text{MeV}}$ ). Because of the good beam quality also small implants ( $<1$  mm<sup>2</sup>) can be manufactured with high efficiency. The unintentionally co-implanted portion of molecules and nuclides of the same mass (e.g.  $^{31}\text{PH}$ ,  $^{16}\text{O}_2$  and  $^{32}\text{S}$ ) could be reduced from approximately 500 to 50 by an improvement of the isotope selection at  $^{32}\text{P}$  beam creation. Hence, in comparison with the best hitherto existing implantation methods, the radiation dose of the implant could be reduced by an order of magnitude.

With regard to the beta dosimetry of 1–2 MeV electrons, the challenge arises from the short range (few millimeters only) in the tissue and the resulting steep dose decay. Therefore a Monte Carlo Simulation has been developed, based on the library GEANT4. In this dose planning system, apart from the possibility of schematic geometry, calculations based on patients computer tomography data have been made possible. For the validation of this simulation, a system for three-dimensional dosimetric measurements has been developed by means of a plastic scintillator in a water phantom. The simulations could be reproduced within a deviation of 10 %.

Furthermore, to establish a quality control for each implant produced, an electron counter system has been developed to measure activity. The calibration has been carried out by liquid scintillation counting. Additionally, Monte Carlo Simulations have been performed to allow for calibration of implant materials, which can hardly be diluted such as the used materials silicone or nickel titanium alloys.

The measured changes of the material properties of silicone and the bioabsorbable polymer PLGA, which occur due to the production process, were reasonable, confirming the suitability as an implant material, in particular for the long-lasting fixation of the radionuclide.

The implants have been tested in the context of two preclinical studies: (i) Otorhinolaryngology faces problems with congested paranasal sinuses, which entail infections. By the implantation of a radioactive silicone stent with an irradiation time of 7 days, it has been shown that an artificially created opening can be kept open on a long-term basis. (ii) In the field of ophthalmology the glaucoma is a wide-spread disease, which can cause blindness, resulting from an elevated intra-ocular pressure. However, it can be treated by a surgical intervention. For the first time, a bioabsorbable, radioactive implant has been used that is suitable to keep the artificially created drainage open, and hence, is able to lower the intra-ocular pressure on a long-term basis.

As opposed to other applications described above, the sterilizing effect of *high* doses — not the effect of attenuating the wound healing process by *low* doses — has been tested in humans in a clinical study with patients suffering from metastasis bone disease in the lumbar spine. Spirals made of nickel titanium alloy and containing  $^{32}\text{P}$  have been placed inside the metastasis of an affected lumbar vertebra by a microsurgical intervention followed by an irradiation with approx. 100 Gy. The three patients, who have been treated by this method so far, are in good health and have shown a good tolerance of the implants.

Numerous new application fields for the radiotherapy of benign and malignant diseases are possible with the tools and methods developed and established in the course of this thesis.

# Zusammenfassung

Der Erfolg chirurgischer Eingriffe wird nicht selten durch überschießende Wundheilung zunichte gemacht, so daß ein erneuter Eingriff notwendig wird. Am Wundort lokal eingesetzte Radionuklide mit kurzreichweitiger Strahlung können solche gutartigen Wucherungen verhindern. Das Radionuklid  $^{32}\text{P}$  eignet sich als reiner Elektronenemitter mit einer Halbwertszeit von 14,3 Tagen und einer mittleren Energie von 694,9 keV ( $E_{max}=1710,48$  keV) für diese Aufgabe und kann durch den Einfang thermischer Neutronen ( $1 \cdot 10^{14}$  /s/cm<sup>2</sup>) im Kernreaktor aus dem stabilen  $^{31}\text{P}$  hergestellt werden. Nach einer typischen Bestrahlungszeit (14 Tage) beträgt der  $^{32}\text{P}$ -Anteil  $1,4 \cdot 10^{-5}$ .

Implantate aus Polymer bzw. bioresorbierbarem Material als Träger des radioaktiven Strahlers ermöglichen gegenüber metallischen Implantaten neue Anwendungen für diese Art der Strahlentherapie. In dieser Arbeit wurde eine Herstellungsmethode für bisher nicht verfügbare organische radioaktive Implantate entwickelt und ein dazugehöriges Dosimetriesystem aufgebaut.

Mittels Ionenimplantation können  $^{32}\text{P}$ -Ionen mit bis zu 180 keV einige 100 nm tief in organische Implantatmaterialien eingeschossen werden. Für eine typische Dosis (15 Gy in 7 Tagen in 1 mm Abstand zum Implantat) wird eine Aktivität von 75 kBq benötigt, dies entspricht  $1,3 \cdot 10^{11}$   $^{32}\text{P}$ -Ionen. Die dafür optimierte Zerstäubungsionenquelle ermöglicht einen Ionenstrahl mit hohem Strahlstrom ( $>14$   $\mu\text{A P}^-$ ) und geringer Emittanz ( $<4 \pi$  mm mrad  $\sqrt{\text{MeV}}$ ). Wegen der guten Strahlqualität können auch kleine Implantate ( $<1$  mm<sup>2</sup>) mit hoher Effizienz hergestellt werden. Durch eine Verbesserung der Isotopenselektion bei der Erzeugung des  $^{32}\text{P}$ -Strahls konnte der ungewollt mitimplantierte Anteil von Molekülen und Nukliden gleicher Masse (z. B.  $^{31}\text{PH}$ ,  $^{16}\text{O}_2$  und  $^{32}\text{S}$ ) von etwa 500 auf 50 reduziert werden und somit im Vergleich zu den besten bisherigen Implantationsmethoden die Strahlenbelastung des Implantates um eine Größenordnung verringert werden.

Bei der Betadosimetrie von 1–2 MeV Elektronen liegt die Herausforderung in der kurzen Reichweite (wenige Millimeter) im Gewebe und dem daraus folgenden starken Dosisabfall innerhalb dieses Bereichs. Dafür wurde eine Monte-Carlo-Simulation, basierend auf der Bibliothek GEANT4, entwickelt. In diesem Dosisplanungssystem wurde, neben der Möglichkeit schematischer Geometrien, neu die Möglichkeit geschaffen, Rechnungen auf Basis von CT-Daten eines Patienten durchzuführen. Zur

Überprüfung der Simulation wurde ein System für dreidimensionale dosimetrische Messungen mittels eines Plastiksintillators im Wasserphantom aufgebaut und die Simulationen innerhalb 10 % Abweichung reproduziert.

Für die Überprüfung der Aktivität jedes hergestellten Implantates im Rahmen der Qualitätssicherung wurde ein Elektronenzählersystem aufgebaut. Die Kalibration erfolgte neben der herkömmlichen Methode durch Flüssigszintillationszählung zusätzlich mit Monte-Carlo-Simulationen. Diese ermöglichen die Kalibration auch für Implantatmaterialien, die sich nur schwer in Lösung bringen lassen wie die hier verwendeten Materialien Silikon oder Nickel-Titan-Legierungen.

Die gemessenen, herstellungsbedingten Veränderungen der Materialeigenschaften von Silikon und dem bioresorbierbaren Polymer PLGA waren tolerierbar und bestätigten die Eignung als Implantatmaterial, insbesondere für die dauerhafte Fixierung des Radionuklids.

An zwei klinischen Problemstellungen wurden die Implantate im Rahmen einer präklinischen Studie erprobt. Im Bereich der Hals-Nasen-Ohren-Medizin gibt es immer wieder Probleme mit verschlossenen Nasennebenhöhlen, die Infektionen zur Folge haben. Durch den Einsatz eines radioaktiven Silikonstents mit einer Liegezeit von 7 Tagen wurde gezeigt, daß eine künstlich geschaffene Öffnung langfristig offen gehalten werden kann. Im Bereich der Augenheilkunde ist das Glaukom eine weit verbreitete Krankheit, die zur Erblindung führen kann. Diese durch einen übermäßigen Augeninnendruck erzeugte Krankheit kann mit Hilfe eines chirurgischen Eingriffs therapiert werden. Erstmals wurde ein bioresorbierbares radioaktives Implantat verwendet, welches geeignet ist, die künstlich geschaffene Abflußmöglichkeit offenzuhalten und so den Augeninnendruck langfristig zu senken.

In einer klinischen Studie am Menschen wurde, im Gegensatz zu den anderen oben beschriebenen Anwendungen, nicht die wundheilungsdämpfende Wirkung *geringer* Dosen, sondern die sterilisierende Wirkung *hoher* Dosen eingesetzt. In Metastasen im Bereich der Lendenwirbel wurden mikrochirurgisch  $^{32}\text{P}$ -haltige Spiralen aus einer Nickel-Titan-Legierung eingebracht und bestrahlten diese mit ca. 100 Gy. Die bis zur Fertigstellung dieser Arbeit behandelten drei Patienten sind wohlauf und haben eine gute Verträglichkeit gegenüber den Implantaten gezeigt.

Durch die im Verlauf dieser Arbeit geschaffenen Werkzeuge und Methoden können viele neue Anwendungsfelder für die Strahlentherapie benignen, aber auch malignen Erkrankungen erschlossen werden.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abstract</b>	<b>vii</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>ix</b>
<b>1 Einführung</b>	<b>1</b>
<b>2 Radioaktive Implantate</b>	<b>5</b>
2.1 Dosimetrische Grundbegriffe . . . . .	5
2.2 Modulation der Wundheilung durch ionisierende Strahlung . . . . .	5
2.3 Teletherapie und Brachytherapie . . . . .	7
2.4 Methoden der Brachytherapie . . . . .	8
2.5 Wahl des radioaktiven Strahlers . . . . .	10
2.6 Herstellung von $^{32}\text{P}$ . . . . .	12
2.7 Wahl der Herstellungsmethode . . . . .	14
2.8 Besonderheiten des Implantationsprozesses . . . . .	15
<b>3 Ionenbeschleuniger zur Implantation radioaktiver Ionen</b>	<b>19</b>
3.1 Anforderungen . . . . .	19
3.2 Komponenten des Ionenimplanters . . . . .	20
3.3 Raumladung . . . . .	21
3.4 Ionenquelle . . . . .	22
3.4.1 Karlsruher Elektronzyklotronresonanz-Ionenquelle . . . . .	23
3.4.2 Zerstäubungs-Ionenquelle für negative $^{32}\text{P}$ -Ionen . . . . .	24
3.5 Strahlführung . . . . .	28
3.6 Besonderheiten der Konstruktion und Steuertechnik . . . . .	30
3.6.1 Netzversorgung der Hochspannungsplattform . . . . .	30
3.6.2 Aktivitätsmessung in der Implantationskammer . . . . .	30
3.6.3 Umgang mit Radioaktivität . . . . .	31
3.6.4 Elektronik, Steuerung und Software . . . . .	31
3.6.5 Sicherheitssteuerung . . . . .	32
3.7 Betriebserfahrung mit dem Implanter . . . . .	34
3.7.1 Lebensdauer der Ionenquellenbestandteile . . . . .	34
3.7.2 Zerstäubungstarget für $^{32}\text{P}$ -Ionen . . . . .	35

3.7.3	Strahlausbeute . . . . .	37
3.7.4	Strahlreinheit bei Masse 32 . . . . .	38
3.8	Emittanzmessung . . . . .	42
3.9	Ergebnisse . . . . .	46
<b>4</b>	<b>Dosimetrie und Aktivitätsbestimmung</b>	<b>47</b>
4.1	Herausforderung Betadosimetrie . . . . .	47
4.2	Monte–Carlo–Simulation . . . . .	48
4.2.1	Monte–Carlo–Toolkit GEANT4 . . . . .	50
4.2.1.1	Struktur der Monte–Carlo–Bibliothek GEANT4 . . . . .	51
4.2.1.2	Parallelisierung . . . . .	51
4.2.2	Physikalisches Rechenmodell . . . . .	52
4.2.2.1	Prozesse . . . . .	52
4.2.2.2	Ablauf eines Rechenschrittes . . . . .	53
4.2.2.3	Wirkungsquerschnitte . . . . .	54
4.2.2.4	Nachverfolgungsschwelle oder Terminierungsenergie . . . . .	55
4.2.2.5	Prozesse für die dosimetrischen Rechnungen . . . . .	56
4.2.3	Dosimetrie . . . . .	57
4.2.4	Dosisplanung mit Computertomographie–Daten . . . . .	57
4.2.5	Berechnung von Kalibrierfaktoren . . . . .	59
4.2.6	Fehlerabschätzung . . . . .	59
4.2.7	Vergleich mit Monte–Carlo–System EGSnrc . . . . .	60
4.3	Dosismessung von Betastrahlen . . . . .	61
4.3.1	Kalorimetrische Messung . . . . .	61
4.3.2	Alanin–Dosimetrie . . . . .	62
4.3.3	Leitfähigkeitsdetektor . . . . .	62
4.3.4	Luftionisationskammer . . . . .	62
4.3.5	Lumineszenzdetektor . . . . .	63
4.3.6	Dosimetriediode . . . . .	63
4.3.7	Filmdosimetrie . . . . .	64
4.3.8	Plastikszintillator . . . . .	65
4.4	Dosimetrie mit Plastikszintillator . . . . .	66
4.4.1	Plastikszintillator BC–400 . . . . .	66
4.4.2	OPTIDOS <sup>®</sup> –Meßeinheit . . . . .	66
4.4.3	Wasserähnlichkeit . . . . .	68
4.4.4	Meßsystem mit Wasserphantom . . . . .	69
4.4.5	Fehlerbetrachtung . . . . .	69
4.4.6	Vergleich mit GEANT4–Rechnungen . . . . .	71
4.5	Aktivitätsbestimmung mit Flüssigszintillator . . . . .	72

---

4.6	Betatum — Aktivitätsmessung mit Halbleiterzähler . . . . .	74
4.7	Ergebnisse . . . . .	78
<b>5</b>	<b>Depotfunktion und Materialveränderung der Polymerimplantate</b>	<b>79</b>
5.1	Silikonimplantat . . . . .	79
5.2	Augenimplantat . . . . .	81
5.2.1	Betastrahlung . . . . .	82
5.2.2	Gammasterilisation . . . . .	82
5.2.3	Ionenimplantation . . . . .	84
5.2.4	Auswaschverhalten . . . . .	85
<b>6</b>	<b>Anwendung der Implantate</b>	<b>89</b>
6.1	Zellversuche . . . . .	89
6.2	Kieferhöhlen–Neoostium — präklinische Studie . . . . .	92
6.2.1	Klinische Fragestellung . . . . .	92
6.2.2	Dosimetrie . . . . .	94
6.2.3	Ergebnisse . . . . .	95
6.3	Glaukom — präklinische Studie . . . . .	96
6.3.1	Klinische Fragestellung . . . . .	96
6.3.2	Dosimetrie . . . . .	99
6.3.3	Ergebnisse . . . . .	99
6.4	Lendenwirbelmetastase — klinische Studie . . . . .	102
6.4.1	Klinische Fragestellung . . . . .	102
6.4.2	Qualitätssicherung im sterilen Bereich . . . . .	102
6.4.3	Dosimetrie mit CT-Daten . . . . .	104
6.4.4	Erste Ergebnisse . . . . .	104
<b>7</b>	<b>Ausblick</b>	<b>107</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>109</b>
	<b>Publikationsliste</b>	<b>121</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>125</b>



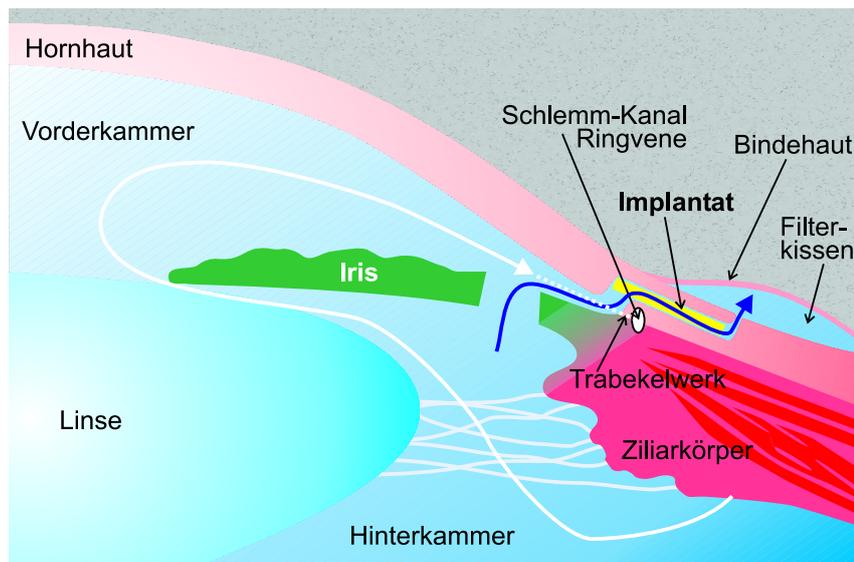
# 1. Einführung

Ionisierende Strahlung wird in der Medizin auch zur Behandlung von gutartigen (benignen) Erkrankungen, wie z. B. Ekzeme und Stenosen, eingesetzt. Dabei steht nicht die sterilisierende Wirkung hoher Dosen, sondern der entzündungs- und wachstumshemmende Effekt geringer Dosen im Vordergrund. Auch wenn die Strahlentherapie bösartiger (maligner) Erkrankungen, wie z. B. Karzinomen und Sarkomen, bekannter ist, spielt die Strahlentherapie benigner Erkrankungen in der täglichen Praxis eine wieder zunehmend bedeutende Rolle [1, 2, 3, 4]. Das Risiko, durch eine solche Behandlung eine maligne Erkrankung zu induzieren, liegt unter 0,006 % [5] und ist dem Risiko der Röntgendiagnostik vergleichbar. Wenn die ionisierende Strahlung von einem radioaktiven Implantat im Zentrum des zu bestrahlenden Volumens ausgeht, wie dies bei der sog. Brachytherapie geschieht, und die Strahlung eine räumlich stark begrenzte Wirkung hat, kann das Risiko noch weiter verringert werden. Das RadBioMat<sup>1</sup>-Projekt [6] hat sich zum Ziel gesetzt, radioaktive Implantate aus organischen und auch biodegradierbaren Materialien zu entwickeln, um so die Anwendungsmöglichkeiten der Strahlentherapie benigner Erkrankungen zu erhöhen. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich als essentieller Beitrag zu diesem Projekt auf die Herstellung der Implantate und die dazugehörige Dosimetrie.

Die Wundheilung nach einem operativen Eingriff kann über das notwendige und wünschenswerte Maß hinaus zu überschießender Narbenbildung führen. Insbesondere bei der Schaffung künstlicher Öffnungen gilt es solche Wucherungen zu unterbinden, da sonst der Erfolg des chirurgischen Eingriffs wieder zunichte gemacht werden kann. Am Beispiel der Glaukomtherapie sei diese Problemstellung veranschaulicht: Das Glaukom ist beim Menschen eine weit verbreitete Krankheit des Auges und mit weltweit 12,3 % [7] eine der häufigsten Erblindungsursachen. Dabei steigt der Augeninnendruck durch Überproduktion bzw. mangelnden Abfluß des Kammerwassers. Durch den Überdruck wird der Sehnerv nicht mehr ausreichend durchblutet und stirbt ab. Die Folge ist eine zunehmende Einschränkung des Gesichtsfeldes bis hin zur völligen Erblindung. Durch die oft starken Nebenwirkungen der Medikamente, mit der die Produktion von Kammerwasser reduziert werden soll, ist die Akzeptanz bei den Patienten gering. So wird schließlich eine operative Therapie notwendig. Dabei wird eine künstliche Öffnung am Auge geschaffen, die einen kontrollierten

---

<sup>1</sup> Radioaktive, Biokompatible und resorbierbare Materialien



**Abb. 1.1:** Im Auge wird aus dem Ziliarkörper Kammerwasser in die Hinterkammer abgegeben, um die Linse mit Nährstoffen zu versorgen. Das Kammerwasser umströmt die Linse in die Vorderkammer, um dort im Kammerwinkel durch das Trabekelwerk in den Schlemm-Kanal, eine Ringvene, abgepumpt zu werden. Funktioniert dieser Abtransportweg nicht mehr, steigt der Augeninnendruck und das Glaukom entsteht. Mit Hilfe einer Trabekulektomie wird ein künstlicher Abfluß (dunkelblau) geschaffen, der durch das eingelegte radioaktive Implantat (gelb) langfristig offengehalten wird.

Abfluß des Kammerwassers ermöglicht. Diese künstliche Öffnung kann sich im Zuge der Wundheilung wieder verschließen, so daß der Augeninnendruck wieder ansteigt und ein erneuter Eingriff notwendig wird. Um den Erfolg langfristig zu erhalten, wird beispielsweise während der Operation ein Zellgift (Zytostatikum) auf die Wunde aufgebracht. Pro Stunde wird im Auge ca. 2,2 ml Kammerwasser produziert, welches zum großen Teil, wie gewünscht, durch die neu geschaffene Öffnung abfließt. Dabei kann aber auch das dort aufgebrachte Medikament ausgewaschen und verteilt werden. Die dadurch bedingten Nebenwirkungen sind erheblich und können bis zum Verlust des Augenlichts führen. Der neuartige Ansatz des RadBioMat-Projektes ist, durch das Einlegen eines radioaktiven Implantates (s. Abb. 1.1) während der Operation die Wunde über einen ausreichenden Zeitraum mit einer niedrigen Dosisrate zu bestrahlen und damit die Wundheilung so zu modifizieren, daß die künstliche Öffnung langfristig erhalten bleibt. Da das Implantatmaterial in diesem Fall sogar bioresorbierbar ist, d. h. sich langsam auflöst, sind langfristige Fremdkörperreaktionen ausgeschlossen.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, neue Anwendungen der Strahlentherapie mit dem erstmaligen Einsatz von Polymeren als Träger für Radioaktivität zu ermöglichen. Um diese relativ empfindlichen Substrate herzustellen, gilt es einen geeigneten Her-

stellungsprozeß zu wählen. Mit Hilfe der Ionenimplantation kann die Radioaktivität in den Träger eingebracht werden, insbesondere wenn mit Hilfe einer hohen Strahlqualität die Strahlenbelastung minimiert wird. Mit dieser Zielsetzung wurde ein Ionenbeschleuniger zur Herstellung radioaktiver Implantate entwickelt, aufgebaut und charakterisiert. Ein weiteres wesentliches Ziel ist die Berechnung von Dosisverteilungen und Aktivitäten mit Hilfe von Monte–Carlo–Simulationen, ergänzt durch Aufbauten zur Messung von Dosisverteilungen und Aktivitäten. Insbesondere wurde die Dosimetrie für die präklinischen und klinischen Studien durchgeführt. Zusätzlich wurde durch Materialuntersuchungen die Auswirkungen der Herstellungsschritte auf die Implantate überprüft.

In Kap. 2 werden nach einer kurzen Einführung in dosimetrische Grundbegriffe sowie in die Physiologie der Wundheilung und deren Modulation zwei typische Anwendungsfälle der Brachytherapie vorgestellt: das Prostatakarzinom und die Restenoseprophylaxe nach einer Angioplastie. Dem folgen Überlegungen zur Wahl des radioaktiven Strahlers und der Herstellungsmethode der Implantate.

Am Forschungszentrum Karlsruhe existierte zu Projektbeginn bis Ende 2005 ein Ionenimplanter<sup>2</sup> für radioaktive Medizinprodukte. Dieser wurde für die Implantation von  $^{32}\text{P}$  in metallische Koronarstents entwickelt. Für die Implantation in Polymere hingegen war er wegen der hohen Materialbelastung der Implantate nur bedingt geeignet. Daher wurde in dieser Arbeit, aufbauend auf den Erfahrungen des Forschungszentrums Karlsruhe, ein neuer Implanter für die Herstellung radioaktiver Polymerimplantate konzipiert, errichtet und in seinen Eigenschaften überprüft (s. Kap. 3). Um noch vor der Fertigstellung des eigenen Implanters mit den Tierversuchen beginnen zu können, wurden die radioaktiven Implantate für diese Arbeit trotz der genannten Einschränkungen am Forschungszentrum Karlsruhe hergestellt.

Ein zentrales Thema jeder Art der Strahlentherapie ist die Dosimetrie: die Vorhersage und Überprüfung der zu erwartenden bzw. gewünschten Dosisverteilung und damit der Wirkung auf das Gewebe. Diese anspruchsvolle Aufgabe, die sich insbesondere durch die stark streuenden Elektronen kompliziert, wird zusammen mit den erzielten Ergebnissen in Kap. 4 dargelegt. Zum einen wurde eine Methode zur Berechnung von Dosisverteilungen mit Hilfe des Monte–Carlo–Prinzips erstellt und mit dosimetrischen Messungen verglichen. Zum anderen wurde ein Elektronenzähler–System mit Hilfe eines Halbleiterdetektors aufgebaut, da für die Qualitätssicherung des Herstellungsprozesses vor allem die angestrebte Aktivität der Implantate während und nach der Implantation mit  $^{32}\text{P}$  zu gewährleisten ist. Die Kalibration

---

<sup>2</sup> Der Begriff Implantation wird in dieser Arbeit in zweierlei Bedeutung verwendet. Zum einen werden Ionen mit einem Beschleuniger in ein Trägermaterial hineingeschossen, *implantiert*. Zum anderen wird der fertiggestellte Träger, das Implantat, bei einer Operation im Patienten appliziert, *implantiert*.

wird sowohl mit Hilfe von Flüssigszintillationsmessungen als auch mit Monte–Carlo–Simulationen durchgeführt.

Durch die verschiedenen Herstellungsschritte (u. a. Implantation und Gammasterilisation) werden die Implantate Strahlenbelastungen ausgesetzt. In Kap. 5 werden die Veränderungen der Materialeigenschaften untersucht, insbesondere die Fähigkeit des Materials, die Radioaktivität ausreichend lange zu fixieren und so ein Verteilen im Körper zu verhindern.

In Kap. 6 wird die erfolgreiche Anwendung der Strahlentherapie *benigner* Erkrankungen mit Hilfe der im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Implantate inklusive der dazugehörigen Dosimetrie vorgestellt. Im Vorfeld zu den beiden präklinischen Studien wurden Bestrahlungen an ausgewählten Zellkulturen durchgeführt, um den geeigneten Dosisbereich zu finden. Neben der bereits erwähnten Therapie des Glaukoms wurde eine Anwendung im Bereich der Hals–Nasen–Ohren–Medizin (HNO) im Tierversuch erprobt. Dabei wird im Bereich der Nasennebenhöhlen eine künstliche Öffnung (Neoostium) durch das Applizieren eines radioaktiven Stents aus Silikon offengehalten, die sich ansonsten durch überschießende Wundheilung häufig wieder verschließt. Abschließend wird eine mögliche Anwendung eines  $^{32}\text{P}$ –Implantats zur Therapie *maligner* Erkrankungen beschrieben. Im Rahmen einer klinischen Studie wurden metallische Implantate zur Bestrahlung kleinvolumiger Metastasen in der Nähe zum Rückenmark hergestellt und an ersten Patienten erfolgreich eingesetzt.

## 2. Radioaktive Implantate

In diesem Kapitel werden zuerst wichtige dosimetrische Begriffe erklärt. Nach der Beschreibung der menschlichen Wundheilung wird die Modulation durch ionisierende Strahlung erläutert. Danach werden kurz die herkömmlichen Methoden der Brachytherapie, insbesondere die typische Verwendung von Implantaten, vorgestellt. Nach der Beschreibung der neuartigen Implantate dieser Arbeit folgen Überlegungen zur Wahl des radioaktiven Isotops und der Herstellungsmethode.

### 2.1 Dosimetrische Grundbegriffe

Medizinisch vorgegeben für eine Strahlentherapie sind das Zielvolumen (Clinical Target Volume), die Dosierung und besonders vor Strahlung zu schonende Bereiche.

Die Strahlendosis ist durch die eingebrachte Energiedosis  $D$ , die pro Masse absorbierte Energie, mit der Einheit Gray,  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ , definiert. Typische Dosen für maligne Erkrankungen liegen bei 60–100 Gy, für die Prävention von benignen Wucherungen sind hingegen 10–25 Gy typisch. Liegt die Dosis dagegen unter 1 Gy können die Zellen zum Wachstum angeregt werden, die sog. adaptive response (auch Hormesis genannt).

Die verschiedenen Arten von ionisierender Strahlung haben bei gleicher Energiedosis eine unterschiedliche biologische Wirkung. Um diese zu beschreiben, wird die Energiedosis mit einem Qualitätsfaktor  $q$  gewichtet. Dieser Qualitätsfaktor folgt aus der relativen biologischen Wirksamkeit (RBW). Zur Bestimmung der RBW werden u. a. in Zellversuchen Überlebenskurven bestimmt. Die Faktoren sind international einheitlich festgelegt und in [8] und [9] beschrieben. Man erhält die Äquivalentdosis durch  $D_q = q \cdot D$  mit der Einheit Sievert (Sv). Der Qualitätsfaktor ist 1 für Elektronen und Photonen, 10 für  $\alpha$ -Teilchen und Protonen und 2–10 für Neutronen je nach Energie. Für Schwerionen ist der Faktor typischerweise 20.

### 2.2 Modulation der Wundheilung durch ionisierende Strahlung

Die normale Wundheilung ist eine komplexe Kaskade an bedingten und sich gegenseitig verstärkenden Vorgängen, die hier nur stark vereinfacht dargestellt wird (nach

[10, S. 80ff] und [11]). Die Wundheilung wird i. d. R. in drei Phasen eingeteilt, die zwar zeitlich nacheinander ablaufen, sich jedoch überlappen können:

- Exsudationsphase (Tag 1 bis 3)
- Proliferationsphase (Tag 4 bis 7)
- Reparationsphase (ab Tag 8)

Die exsudative Phase beginnt unmittelbar nach dem Trauma und dient der Reinigung der Wunde. Bei der Blutgerinnung bzw. Blutstillung (Hämostase) aggregieren Blutplättchen (Thrombozyten), und die Kaskade zur Erzeugung von Fibrin läuft ab.

Die dabei aktivierten Thrombozyten senden Wachstumsfaktoren aus. Diese sind u. a. PDGF (platelet-derived growth factor), IGF-1 (insulin-like growth factor), EGF (epidermal growth factor) und TGF- $\beta$  (transforming growth factor). Diese Botenstoffe (Cytokine) aktivieren den Zellteilungszyklus der lokalen Zellen und veranlassen außerdem Makrophagen, in das betroffene Gewebe zu migrieren. Diese Makrophagen setzen wiederum weitere Botenstoffe aus. Die verletzten Endothelzellen (die innerste Zellschicht aller Blutgefäße) setzen Botenstoffe aus, um Leukozyten anzuziehen. Mit der Entzündungsreaktion ist das Immunsystem aktiviert. Durch die ausgesandten Botenstoffe (u. a. Histamin und Serotonin) ziehen sich die verletzten Gefäße zusammen, um den Blutfluß zu minimieren. Umliegende Gefäße dagegen werden porös, um Zellen und Blutplasma ins verletzte Gewebe zu entlassen. Die hinzugekommenen Zellen senden wiederum Botenstoffe aus. Diese Kaskade wird durch Fremdkörperreize noch weiter verstärkt. Die Wunde ist nach der exsudativen Phase mit einer Fibrin-Matrix vorläufig gesichert.

Die nun einsetzende Proliferationsphase dient dem Ersatz des zerstörten Gewebes und der Bildung von Granulationsgewebe zur Defektauffüllung. Die durch die ausgesandten Botenstoffe bereits aktivierten Fibroblasten teilen sich und migrieren in das Wundgebiet. Dort produzieren die Fibroblasten die Proteine, die die Zellen miteinander verbinden und stabilisieren. Die extrazelluläre Matrix entsteht neu. Das Protein Kollagen bildet stabile Fasern aus und ist damit das Fundament dieser Matrix. Im gleichen Zeitraum werden immer noch die Wundreste und das Fibrin durch die Makrophagen abgebaut. Diese Phase des Gewebeersatzes ist die mechanisch schwächste in der Wundheilung.

Bereits nach dem ersten Tag beginnt die Angiogenese. Dabei sprießen aus den intakten Gefäßen Kapillaren in das verletzte Gebiet. Dies ist ab dem 4. Tag sichtbar. Treffen diese Kapillaren auf solche von der anderen Wundseite, verbinden sie sich, und die Blutversorgung ist wieder hergestellt. In offenen oder unzureichend ge-

geschlossenen Wunden ist dies nicht möglich. Es entstehen Granulationen, d. h. stark mit Kapillaren durchsetztes Gewebe mit einer körnigen Struktur.

Durch die Botenstoffe werden auch Epithelzellen (Deck- und Drüsengewebe) zur Migration und Proliferation angeregt. Vom Rand der Wunde her wachsend schließen die Epithelzellen die Wunde.

In der Reparationsphase wird die provisorische Extrazellulärmatrix abermals ab- und aufgebaut. Bei dieser Reorganisation zwischen Fibroblasten und Kollagenfasern schrumpft die Wunde, dies ist die sog. Wundkontraktion. Dies kann aber auch funktionelle Einschränkungen nach sich ziehen, Kontrakturen oder Strikturen genannt.

Ist die Wunde geschlossen und die Blutversorgung wieder hergestellt, ist die Heilung abgeschlossen, und die Proliferation wird i. d. R. beendet.

Schreitet die Proliferation jedoch nach Abschluß der Wundheilung unvermindert fort, entstehen hypertrophe Narben und Keloide. Ursachen dafür können u. a. Wiederverletzungen, ein verlängerter Entzündungsprozeß oder genetische Veranlagung sein. Durch eine Modulation der Wundheilung wird versucht, diese Hyperproliferation zu unterdrücken. Ansatzpunkt für eine Reduktion des Überschießens der Wundheilung sind insbesondere die Makrophagen und der von diesen ausgeschüttete Wachstumsfaktor PDGF. Da Makrophagen im Vergleich zu anderen Zellarten besonders strahlenempfindlich sind, können sie durch Bestrahlung in ihrer Migration bzw. Proliferation und somit auch an der Ausschüttung von Wachstumsfaktoren behindert werden [12, 13, 14]. Da die Makrophagen sofort nach der Verletzung aktiviert werden, ist eine sofortige Bestrahlung am effektivsten. Bei einer Bestrahlung mit niedriger Dosisrate kann in der ganzen Hauptwirkungszeit der Makrophagen, d. h. während der ersten Woche, bestrahlt werden, außerdem werden die anderen Zellarten geringer belastet. Um das Immunsystem nicht im gesamten Körper zu behindern, sollte die Strahlung jedoch nur lokal appliziert werden.

Aus diesen Überlegungen läßt sich eine Kurzformel für die Strahlentherapie gutartiger Wucherungen ableiten: sofort, lokal und lang genug (ca. 1 Woche).

## 2.3 Teletherapie und Brachytherapie

Beim Einbringen der Strahlung in das zu therapierende Volumen (Zielvolumen) wird in der Strahlentherapie zwischen Teletherapie und Brachytherapie unterschieden. Bei der Teletherapie ( $\tau\tilde{\eta}\lambda\epsilon$  *gr.* = weit, fern) wird von außen durch die Haut (perkutan) hindurch eingestrahlt. Dabei wird die Strahlung von verschiedenen Richtungen eingegeben, wobei sich die Intensität im Zielvolumen kumuliert. So kann die Belastung des gesunden Gewebes verringert werden. Als Strahlung werden hauptsächlich Photonen und Elektronen mit der Energie von einigen MeV eingesetzt, meist mit

Hilfe eines Beschleunigers erzeugt. Aber auch hochenergetische Protonen und sogar Schwerionen werden vermehrt angewandt. Ein Problem der Teletherapie läßt sich prinzipbedingt trotz aller Optimierungen nicht verhindern: Die Strahlung muß erst durch gesundes Gewebe hindurch, um den gewünschten Zielort zu erreichen. Die notwendige Minimierung der Schädigung des gesunden Gewebes begrenzt so die maximal erreichbare Dosis im Zielvolumen.

Die Brachytherapie ( $\beta\rho\alpha\chi\acute{\upsilon}\varsigma$  *gr.* = kurz, klein) dagegen versucht, die Belastung des gesunden Gewebes zu minimieren, indem in kurzem Abstand, ausgehend vom Zielvolumen selbst, mit Hilfe radioaktiver Isotope bestrahlt wird. Das Einbringen des Strahlers geschieht entweder über bestehende Gefäße (intravaskulär) oder mittels Einstich ins Gewebe (interstitiell). Die ionisierende Strahlung wird hierbei aus dem radioaktiven Zerfall bestimmter Isotope mit geeigneten Halbwertszeiten und Zerfallsenergien gewonnen. Dabei werden bevorzugt Radioisotope mit Zerfällen niedriger Photonenenergie (z. B.  $^{125}\text{I}$ ,  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{131}\text{Cs}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ) oder (möglichst) reine Elektronenemitter (z. B.  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{106}\text{Rh}$ ,  $^{32}\text{P}$ ), abhängig von der gewünschten Wirkreichweite, eingesetzt. Wird ein hochaktiver Strahler nur kurzzeitig in Schritten durch das Zielvolumen gefahren, meist im sog. Afterloading-Verfahren, ist dies eine Therapie mit hoher Dosisrate (HDR = High Dose Rate,  $>12$  Gy/h). Bei den sog. Seeds dagegen, z. B. bei der Behandlung des Prostata tumors, verbleiben die kleinen, radioaktiven Nadeln als Strahlungsquellen im Körper. Hier handelt es sich um eine Therapie mit niedriger Dosisrate (LDR = Low Dose Rate,  $<2$  Gy/h). Insbesondere bei der Strahlentherapie gutartiger Wucherungen, der häufig mit einer gewissen Zurückhaltung begegnet wird, ist die Brachytherapie mit einem kurzreichweitigen Strahler das Mittel der Wahl. Das gesunde Gewebe wird so am besten geschont.

## 2.4 Methoden der Brachytherapie

Anhand der Therapie des Prostatakarzinoms einerseits und der Therapie der überschießenden Wundheilung nach einer Gefäßerweiterung (Angioplastie) andererseits werden verschiedene Varianten der Brachytherapie beschrieben.

Für die Strahlentherapie von Prostata tumoren werden in zunehmendem Maße sog. Seeds implantiert. Seeds bestehen typischerweise aus dünnen Titanröhren, die mit  $^{125}\text{I}$ -haltigen Kügelchen gefüllt sind. Dieser niederenergetische (27–35 keV) Gammastrahler zerfällt mit einer Halbwertszeit von 59,40 Tagen. Dies hat eine relativ kurzreichweitige Strahlentherapie zur Folge. Insbesondere wird die strahlenempfindliche Blase im Gegensatz zur perkutanen Strahlentherapie geschont. Die Seeds verbleiben im Körper. Es wird üblicherweise eine Dosis von ca. 160 Gy verabreicht. Dies entspricht einer niedrigen Dosisrate von ca. 1 Gy/h zu Beginn der Bestrahlung

und im Mittel ca. 0,01 Gy/h über die gesamte angenommene Bestrahlungsdauer von 10 Halbwertszeiten.

Eine weitere Methode der Brachytherapie des Prostatatumors ist das sog. Afterloading. Bei dieser Therapie mit hoher Dosisrate werden zuerst kleine Führungsschläuche in passenden Abständen in das Zielvolumen, die Prostata, eingebracht. Durch jeden dieser Schläuche wird dann an der Spitze eines Führungsdrahtes eine hochaktive, radioaktive Quelle (z. B.  $^{192}\text{Ir}$ ) geschoben. Die Verweildauer bzw. die Fahrgeschwindigkeit der Quelle wird so gewählt, daß sich im Zielvolumen die gewünschte Dosisverteilung ergibt. Die gesamte Bestrahlung mit üblicherweise ca. 70 Gy ist innerhalb von mehreren Minuten abgeschlossen. Dies entspricht einer Dosisrate von ca. 25 Gy/h.

Es wurde eine Vielzahl vergleichender Studien über die verschiedenen Methoden der Prostatatherapie durchgeführt. Die Varianten sind u. a. die chirurgische Entnahme (Prostatektomie), Teletherapie und Brachytherapie. Alle Methoden sind bei der richtigen Anwendung in der Lage, eine gute Tumorkontrolle zu gewährleisten. Es ergibt sich aber leider kein klares und einheitliches Bild [15]. Die größten Unterschiede bestehen in den Nebenwirkungen, z. B. Inkontinenz, Impotenz und Darmfunktionsstörung. Die Brachytherapie scheint bei den Nebenwirkungen leicht günstiger zu sein [16, 17], jedoch bleibt es immer mehr dem informierten Patienten überlassen, die Behandlungsmethode zu wählen und sich so für die ihn am wenigsten belastende Kombination von Nebenwirkungen zu entscheiden.

Im Gegensatz zur Therapie maligner Tumoren versucht die Therapie gutartiger Wucherungen, die Zellen nicht zu sterilisieren, sondern nur im Wachstum und in der Migration zu dämpfen. Dadurch kann der biochemische Reiz zur Proliferation gezielt gedämpft werden (s. Kap. 2.2). Ein lehrreiches Fallbeispiel ist die Restenoseprophylaxe von verschlossenen und dann erweiterten Herzkranzgefäßen.

Bei der Erweiterung der Herzkranzgefäße (Koronarangioplastie) wird die Engstelle des fast verschlossenen Gefäßes mit Hilfe eines Ballons (0,8–1,2 MPa) aufgedehnt. Um ein eventuelles Wiederzusammenziehen des Gefäßes zu verhindern, wird ein speziell geformter Drahtkäfig, der sog. Stent, eingesetzt. Diese zunächst überzeugende Methode wird in ihrer langfristigen Wirksamkeit öfter durch einen erneuten Verschuß (Restenose) im Bereich der Behandlung eingeschränkt. Verursacht durch die Verletzung des Gefäßes bei der Angioplastie selbst und zusätzlich durch den Fremdkörperreiz des eingesetzten Metallstents kann es zu einer unverminderten Zellteilung (Hyperproliferation) kommen. Durch diese sog. In–Stent–Restenose wird das Gefäß wieder verschlossen. Mit verschiedenen Ansätzen wird versucht, diesen Effekt zu verhindern. Einer davon ist die Brachytherapie mittels eines radioaktiven, mit  $^{32}\text{P}$  beladenen Stents. Nach erfolgreichen Tierversuchen trat auch in klinischen Studien ein signifikant geringerer Prozentsatz an In–Stent–Restenosen auf. Allerdings wur-

den nun häufig Stenosen an den Stentenden beobachtet [18]. Sie wurden mit dem zu raschen Dosisabfall an den Enden erklärt, wodurch verletzte Bereiche des Gefäßes bei sehr niedrigen Dosen abheilen. Hier kann als unerwünschter Bestrahlungseffekt die Proliferation sogar angeregt werden, ein Effekt, der bei jeder Brachytherapie beachtet werden muß. Durchaus erfolgversprechende Versuche, diesen Effekt zu vermeiden, wurden leider vollständig aufgegeben, als die Ergebnisse der RAVEL-Studie 2002 veröffentlicht wurden: Bei einem mit dem Zytostatikum Sirolimus beladenen Stent wurden innerhalb von 6 Monaten keine Restenosen mehr beobachtet. Daraufhin wurden von den führenden Stent-Herstellern eine ganze Reihe solcher “drug eluting stents” entwickelt, für die inzwischen 4 Jahre klinische Erfahrung vorliegen. In Übereinstimmung mit früheren Studien (z. B. [19]) berichtet die BASKET-LATE Studie im Mai 2006 [20] allerdings über ein systematisches Problem dieses Ansatzes: Durch die Zytostatika wird zwar ein wucherndes Einwachsen des Stents verhindert, doch andererseits liegen Metallteile des Stents auf Dauer frei und können eine spätere tödliche Thrombose verursachen, wenn nicht lebenslang blutverdünnende Medikamente gegeben werden.

Auch die Methode, nach dem Setzen des Stents den Bereich der Verletzung mit hoher Dosisrate zu bestrahlen, stellt eine Alternative dar. Dabei wird mit Hilfe eines Katheters z. B. eine  $^{188}\text{Re}$ -Quelle eine definierte Zeit im Bereich der Verletzung gehalten. Insbesondere wird ein größerer Randbereich (einige mm) bestrahlt, um Randeffekte zu vermeiden. Die Dosis liegt bei ca. 22 Gy in 0,5 mm Abstand von der Quelle. Mit einer Restenoserate von 19 % hat sich auch diese Methode bewährt, solange keine Verengungen mit dickem Belag bestrahlt wurden, da die Reichweite der Betastrahlung begrenzt ist [21].

## 2.5 Wahl des radioaktiven Strahlers

Für die Brachytherapie eignen sich nur wenige Strahler, da mehrere Eigenschaften zur Therapie passen müssen. Dazu zählen Halbwertszeit, Strahlart (Elektronen- und/oder Photonenemitter), Energie der Zerfallsprodukte und schließlich Herstellbarkeit. In Tab. 2.1 sind die wichtigsten Eigenschaften der hauptsächlich verwendeten Radioisotope aufgeführt.

Die Halbwertszeit entscheidet zunächst, ob der Strahler für dauerhafte Implantate überhaupt geeignet ist. Sie sollte im Bereich von Tagen oder darunter liegen, damit die Therapie zeitlich begrenzt ist. Sie sollte aber auch nicht zu kurz ( $<5$  Tage) sein, da sonst der logistische Aufwand für die Herstellung und den Transport deutlich größer wäre. Für Afterloading-Systeme und Kalibrierquellen ist dagegen eine lange Halbwertszeit von Vorteil, damit die Quelle nicht zu oft getauscht werden muß.

Isotop	Zerfallsart/ Strahlung	$T_{1/2}$	mittlere (maximale) $e^-$ -Energie [keV]	$\gamma$ -Energie(n) [keV]
$^{32}\text{P}$	$\beta^- \rightarrow e^-$	14,262 d	694,9 (1710,48)	—
$^{60}\text{Co}$	$\beta^- \rightarrow e^-, \gamma$	1925,28 d	95,77 (318,2)	1332,492, 1173,228
$^{90}\text{Sr}$	$\beta^- \rightarrow e^-$	28,90 a	195,8 (546,0)	—
$^{90}\text{Y}$	$\beta^- \rightarrow e^-, \gamma$	64,00 h	933,7 (2280,1)	<1 % Intensität
$^{125}\text{I}$	$\varepsilon \rightarrow e^-, \gamma$	59,400 d	<35	3,77 – 35,4922
$^{188}\text{Re}$	$\beta^- \rightarrow e^-, \gamma$	17,0 h	795,41 (2120,4)	8,91 – 632,98
$^{192}\text{Ir}$	$\beta^-, \varepsilon \rightarrow e^-, \gamma$	73,827 d	209,9 (675,1)	7,24 – 612,4621

**Tab. 2.1:** Die wichtigsten Eigenschaften der üblichen Strahlenquellen in der Brachytherapie [22].

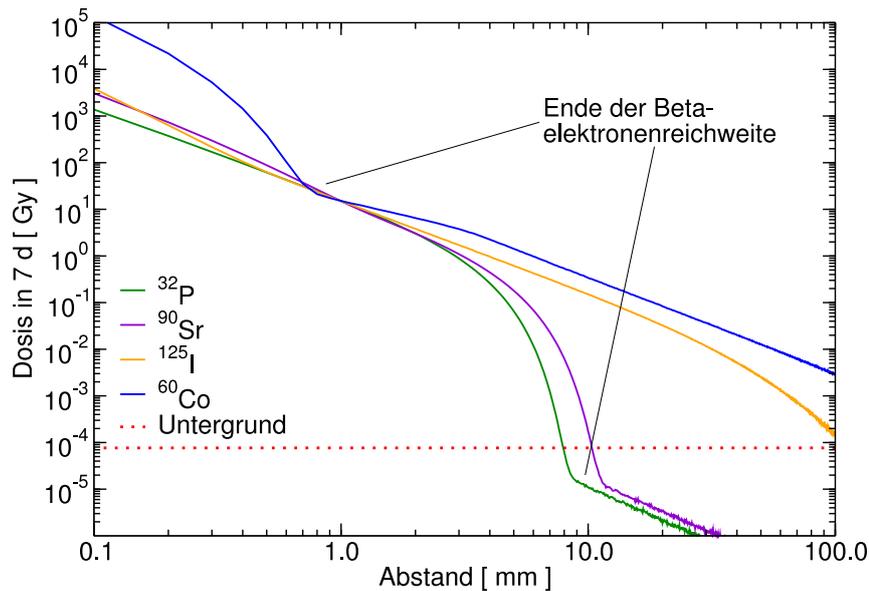
Die Energie der Strahlung und ihre Art ( $\gamma$ - und/oder  $\beta^-$ -Strahlung) sind entscheidend für die Reichweite im Körper. Bei Gammastrahlern sollte die Energie eher klein (<100 keV) sein, da sonst die Reichweite zu groß wird und der Vorteil gegenüber der Teletherapie verschenkt wird. Bei Elektronen dagegen ist eine Energie über 1 MeV wünschenswert, damit die Wirkreichweite im Bereich von Millimetern liegt. Elektronenstrahler eignen sich aufgrund der geringen Reichweite nicht für die Bestrahlung großer Volumina, daher werden z. B. bei der Therapie des Prostatakarzinoms niederenergetische Gammastrahler eingesetzt. Soll aber ein besonders kleines Volumen, wie z. B. eine Gefäßwand, bestrahlt werden, sind Elektronenemitter zu bevorzugen.

In Abb. 2.1 sind die Reichweiten bzw. Dosisverläufe verschiedener üblicher Radionuklide in Wasser als Punktquellen angetragen. Der starke Dosisabfall mit der begrenzten Reichweite der Elektronenstrahler ist deutlich zu erkennen. Die weiterreichende Komponente des reinen Elektronenemitters  $^{32}\text{P}$  ist durch die erzeugte Bremsstrahlung und deren Sekundärteilchen begründet, dieser Anteil ist aber vernachlässigbar, da die durch die unvermeidbare Hintergrundstrahlung deponierte Dosis bereits erheblich größer ist. Die Gammastrahler dagegen haben einen schwachen Abfall mit großer Reichweite.

Schließlich muß sichergestellt sein, daß das gewählte Isotop mit vertretbarem Aufwand herzustellen ist, z. B. müssen die Einfangsquerschnitte bzw. Wirkungsquerschnitte groß genug sein (s. u. mehr).

In dieser Arbeit werden die beiden Radionuklide  $^{32}\text{P}$  und  $^{90}\text{Sr}$  aus folgenden Überlegungen eingesetzt. Die dazugehörigen Energiespektren der Zerfallselektronen von  $^{32}\text{P}$ ,  $^{90}\text{Sr}$  und  $^{90}\text{Y}$  sind in Abb. 2.2 dargestellt.

$^{90}\text{Sr}$  wird wegen seiner langen Halbwertszeit ( $T_{1/2} = 28,90$  Jahre) [22, 23] in dieser Arbeit als Kalibrierquelle benutzt. Es sei bemerkt, daß die höherenergetischen



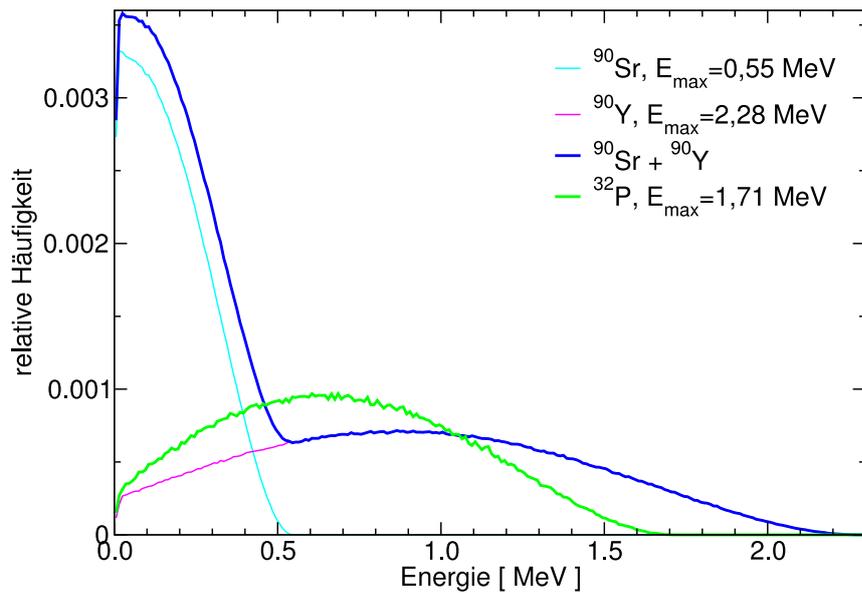
**Abb. 2.1:** Dosisabfall für Punktquellen in Wasser für die Strahlung verschiedener üblicher Radioisotope. Die Aktivität der Punktquellen wird so gewählt, daß in 1 mm Abstand zur Quelle in 7 d eine Dosis von 15 Gy deponiert wird. Zum Vergleich ist die Dosis angetragen, die in 7 d durch die natürliche und durch die medizinische Diagnostik hervorgerufene Strahlenbelastung (ca. 4 mSv/a) deponiert wird. Im Bereich mit stärkerem Dosisabfall ist die Dosisdeposition elektronendominiert, z. B. 0–1 mm für  $^{60}\text{Co}$  oder 0–10 mm für  $^{32}\text{P}$ . Die Bereiche mit flacherem Abfall dagegen sind photonendominiert. Die Berechnungen wurden mit der in Kap. 4 beschriebenen Monte-Carlo-Simulation durchgeführt.

Zerfallsprodukte vom kurzlebigen ( $T_{1/2} = 64,00$  h) Tochternuklid  $^{90}\text{Y}$  stammen.  $^{90}\text{Sr}$  wird bei der Wiederaufbereitung von Kernbrennstoffen gewonnen. Die sog. therapeutische Reichweite von  $^{90}\text{Sr}$  liegt bei ca. 3 mm bei einer maximalen Reichweite der Elektronen in Wasser von 12 mm.

Für die Brachytherapie in dieser Arbeit wird das Radioisotop  $^{32}\text{P}$  genutzt, ein reiner Elektronenemitter, der mit  $T_{1/2} = 14,262$  d zum stabilen  $^{32}\text{S}$  zerfällt (s. Abb. 2.3) [22, 24, 25]. Die Erzeugung von  $^{32}\text{P}$  ist mit vertretbarem Aufwand möglich (s. Kap. 2.6). Die Halbwertszeit von zwei Wochen ist kurz genug für dauerhafte Implantate, wobei der logistische Aufwand für die termingerechte Herstellung handhabbar bleibt. Die sog. therapeutische Reichweite von  $^{32}\text{P}$  liegt bei 2 mm, die maximale Reichweite der Elektronen in Wasser umfaßt 10 mm.

## 2.6 Herstellung von $^{32}\text{P}$

In einem Kernreaktor kann das radioaktive  $^{32}\text{P}$  über zwei verschiedene Reaktionen erzeugt werden (siehe auch den Ausschnitt aus der Nuklidkarte in Abb. 2.3). Dies ist zum einen die Reaktion schneller Neutronen (ca. 1 MeV) mit dem stabilen  $^{32}\text{S}$



**Abb. 2.2:** Die Energiespektren der Zerfallselektronen von  $^{32}\text{P}$ ,  $^{90}\text{Sr}$  und dessen Tochter nuklid  $^{90}\text{Y}$ .

gemäß  $^{32}\text{S}(n,p)^{32}\text{P}$  mit einem Wirkungsquerschnitt von ca. 2,5 b [26]. Danach kann das radioaktive  $^{32}\text{P}$  vom verbliebenen Schwefel chemisch getrennt werden. Diese Variante hat den Vorteil, daß  $^{32}\text{P}$  mit hoher spezifischer Aktivität vorliegt. Dieses radiochemische Verfahren ist jedoch sehr aufwendig in der Umsetzung [27] und somit für die Herstellung in geringen Stückzahlen ungeeignet.

Cl30	Cl31 150 ms	Cl32 298 ms 1+	Cl33 2.511 s 3/2+	Cl34 1.5264 s 0+ *	Cl35 75.77 3/2+	Cl36 3.01E+5y 2+	Cl37 24.23 3/2+	Cl38 37.24 m 2- *
S29 187 ms 5/2+	S30 1.178 s 0+	S31 2.572 s 1/2+	S32 95.02 0+ β <sup>-</sup>	S33 0.75 3/2- β <sup>-</sup>	S34 4.21 0+	S35 87.51 d 3/2+	S36 0.02 0+	S37 5.05 m 7/2- β <sup>-</sup>
P28 270.3 ms 3+	P29 4.140 s 1/2+	P30 2.498 m 1+	P31 100 1/2+	P32 14.262 d 1+ β <sup>-</sup>	P33 25.34 d 1/2+	P34 12.43 s 1+	P35 47.3 s 1/2+	P36 5.6 s β <sup>-</sup>
Si27 4.16 s 5/2+	Si28 92.23 0+	Si29 4.67 1/2+	Si30 3.10 0+ β <sup>-</sup>	Si31 157.3 m 2+ β <sup>-</sup>	Si32 172 y 0+	Si33 6.18 s β <sup>-</sup>	Si34 2.77 s 0+	Si35 0.78 s β <sup>-</sup>

**Abb. 2.3:** Ausschnitt aus der Nuklidkarte um die Masse 32 herum [28].

Zum anderen kann der Einfang thermischer Neutronen ( $< 100$  meV) mit der Reaktion  $^{31}\text{P}(n,\gamma)^{32}\text{P}$  genutzt werden.  $^{31}\text{P}$  ist das einzige stabile Phosphor-Isotop. Der geringe Einfangsquerschnitt von 0,17 b erfordert einen hohen Fluß an thermischen Neutronen, wie ihn z. B. der Forschungsreaktor München II aufweist. Bei einem Fluß von  $1 \cdot 10^{14}$  /s/cm<sup>2</sup> thermischer Neutronen kann in 14 Tagen ein Anteil von  $1,4 \cdot 10^{-5}$   $^{32}\text{P}$  vom stabilen Phosphor erbrütet werden. Dies entspricht 50 % der Sät-

tigungsaktivierung bei dem eben genannten Neutronenfluß. Nachteilig ist die geringe spezifische Aktivität des so erzeugten  $^{32}\text{P}$ .

Unabhängig von der Art der Erzeugung entsteht durch den radioaktiven Zerfall von  $^{32}\text{P}$  das stabile  $^{32}\text{S}$ , welches mit vertretbarem Aufwand durch eine Massenseparation nicht von  $^{32}\text{P}$  getrennt werden kann.

## 2.7 Wahl der Herstellungsmethode

Polymere sind in der Regel strahlenempfindliche Materialien, insbesondere bei Belastung durch intensive ionisierende Strahlung. Daher ist die Wahl einer geeigneten Herstellungsmethode für radioaktive Implantate aus Polymeren von entscheidender Bedeutung. Zum einen soll die Biokompatibilität der Materialien nicht beeinträchtigt werden, zum anderen die eingebrachte Wirksubstanz, der radioaktive Strahler, am Ort fixiert bleiben und nicht durch die biologische Umgebung aus- bzw. abgewaschen werden. Da verschiedene Materialien eingesetzt werden sollen, muß das Verfahren eine ausreichende Flexibilität bzw. Materialunabhängigkeit besitzen. Wichtig ist die Flexibilität der Methode in Bezug auf Wechsel des Strahlers und des Implantatmaterials. Im Folgenden werden die verschiedenen, möglichen Herstellungsmethoden mit ihren Vor- und Nachteilen vorgestellt. Bei der Wahl stand die Herstellung für Forschung und Entwicklung im Vordergrund.

Phosphorhaltige Materialien, d. h. stabiles  $^{31}\text{P}$ , können direkt im Kernreaktor durch Kernreaktionen aktiviert werden. Da das gesamte Material aktiviert wird, ist die Materialwahl eingeschränkt, weil dadurch auch unerwünschte Strahler entstehen können. Die Reinheit der Materialien muß sehr hoch sein, da selbst Spuren eines Isotops bei großem Wirkungsquerschnitt hohe Aktivitäten erzeugen können. Darüber hinaus sind wegen der hohen Temperaturen und sehr hohen Flüssen von Gammastrahlung, Elektronen und Neutronen im Kernreaktor die Materialien extremen Belastungen ausgesetzt. Diese Belastung kann zur vollständigen Zerstörung des Materials führen. Außerdem steht zu vertretbaren Kosten der Neutronenbestrahlung nur ein geringes Volumen (ca.  $\varnothing 2$  cm, 10 cm Länge) zur Verfügung. Aus diesen Gründen wurde dieses Verfahren für die Herstellung von Implantaten in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt. Nur Strahlungsquellen für Zellbestrahlungsversuche wurden mit dieser Methode hergestellt (siehe Kapitel 6.1).

Eine andere Methode zur Produktion von radioaktiven Biomaterialien ist die radiochemische Beschichtung. Hierbei wird ein nicht-aktiver Träger mit einer radioaktiven Deckschicht versehen. Eine große Herausforderung ist die Haftung der Beschichtung auf dem Träger unter Erhaltung der Materialflexibilität. Aufgrund dieser Haftungsprobleme und unter Betrachtung des enormen Aufwands für den Be-

trieb eines Labors zum Umgang mit flüssiger Radioaktivität wurde dieses Verfahren in dieser Arbeit nicht angewandt.

Eine weitere Methode besteht darin, die Aktivität bereits bei der Herstellung des Polymers unterzumischen, d. h. eine radiochemische Polymerisation. Dies hat den Vorteil, daß die gesamte Aktivität im Träger gleichmäßig verteilt ist und nur ein Teil auf bzw. in der Oberfläche liegt. Aber auch diese Methode bringt den Umgang mit flüssiger Radioaktivität mit sich, wie eben erläutert. Diese Methode wurde in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt.

Ein weiteres Verfahren ist die Ionenimplantation<sup>1</sup>. Dabei werden Ionen mit einem Beschleuniger (Ionenimplanter) bei einer kinetischen Energie von z. B. 60–180 keV in einen Träger hineingeschossen (implantiert). Dabei bleiben die Ionen aufgrund ihrer Energie nicht an der Oberfläche hängen, sondern dringen in das Material ein. Diese in der Halbleiterindustrie übliche Methode zur Dotierung läßt sich auch zur Implantation von radioaktiven Ionen abwandeln. Der große Vorteil dieser Methode ist ihre Flexibilität. Es ist möglich, aus (fast) jedem Element einen Ionenstrahl zu erzeugen. Auch der Träger ist beliebig, allerdings kann der Beschuß mit Ionen das Trägermaterial modifizieren. Insbesondere für die Entwicklung von Prototypen schien die Ionenimplantation das geeignete Verfahren zu sein.

## 2.8 Besonderheiten des Implantationsprozesses

Die Eindringtiefe bei verschiedenen Implantationsenergien läßt sich mit dem Programm SRIM abschätzen [29, 30]. Bei dieser Monte-Carlo-Methode wird das Streuen der Ionen über binäre Stöße an abgeschirmten Coulombpotentialen der Targetatome und eines kontinuierlichen elektronischen Energieverlustes simuliert. So berechnete Tiefenprofile sind in Abb. 2.4 dargestellt.

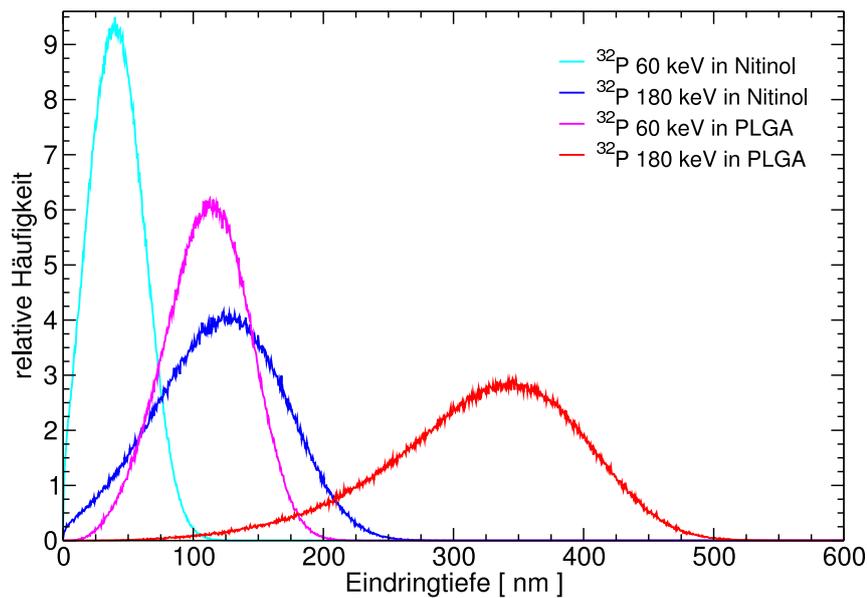
Beim bioresorbierbaren Polymer PLGA (s. Kap. 5.2) als Träger und einer Implantationsenergie von 60 keV bzw. 180 keV wird <sup>32</sup>P in eine mittlere Tiefe von 110 nm bzw. 338 nm mit einer mittleren Streuung von  $\pm 32$  nm bzw.  $\pm 77$  nm deponiert.

Bei der Nickel-Titan-Legierung Nitinol als Träger und einer Implantationsenergie von 60 keV bzw. 180 keV wird <sup>32</sup>P dagegen in eine mittlere Tiefe von 42 nm bzw. 120 nm mit einer mittleren Streuung von  $\pm 20$  nm bzw.  $\pm 47$  nm deponiert.

Es zeigt sich ein Vorteil der Verwendung von Polymeren gegenüber Metallen: Durch die geringere Kernladungszahl  $Z$  der Trägeratome ergibt sich ein geringeres

---

<sup>1</sup> Der Begriff Implantation wird in dieser Arbeit in zweierlei Bedeutung verwendet. Zum einen werden Ionen mit Beschleunigern in ein Trägermaterial hineingeschossen, also *implantiert*. Zum anderen wird der fertiggestellte Träger, das Implantat, bei einer Operation im Patienten appliziert, also *implantiert*.



**Abb. 2.4:** Berechnete Tiefenprofile von implantierten  $^{32}\text{P}$ -Ionen mit den Energien 60 und 180 keV. Es sind jeweils die gleiche Anzahl an Ionen implantiert bzw. gerechnet worden. Die Materialien PLGA und Nitinol wurden in dieser Arbeit als Träger verwendet.

Bremsvermögen und damit eine höhere Eindringtiefe. Auch die Streuung ist relativ zur Eindringtiefe niedriger. Außerdem ist eine Rückstreuung der Phosphorionen kinematisch ausgeschlossen. Die Implantation in Polymere erfolgt so tief, daß, insbesondere bei 180 keV, eine inaktive Deckschicht über dem implantierten radioaktiven Phosphor erhalten bleibt und es sich somit um eine sog. geschlossene radioaktive Quelle handelt. Diese Eigenschaft hat Vorteile beim Umgang mit der Quelle und den dazugehörigen Genehmigungen.

Bei Nitinol dagegen reicht wegen der geringeren Eindringtiefe und der größeren Streuung der implantierte Phosphor bis an die Oberfläche. Daher ist bei der Herstellung immer ein Waschvorgang notwendig, um den leicht löslichen oberflächlichen Phosphor abzuwaschen [31]. Die mögliche Rückstreuung an den im Vergleich zu Phosphor schwereren Metallatomen spielt aufgrund ihres geringen Wirkungsquerschnittes keine Rolle.

Mit der in Kap. 4 vorgestellten Methode wird die Stärke der Aktivität berechnet, die benötigt wird, um die gewünschte Dosis bzw. deren Verteilung zu erhalten. Um in 7 Tagen eine Dosis von 15 Gy in 1 mm Abstand vom Silikonstent zu erreichen, ist eine Aktivität von 75 kBq zum Zeitpunkt der Operation notwendig. Für diese Aktivität sind  $1,3 \cdot 10^{11}$   $^{32}\text{P}$  Atome notwendig. Da die Herstellung einige Tage vor der Operation stattfindet, muß je nach Vorhaltdauer bis zur doppelten Menge aufgebracht werden. Bei einer angenommenen Verunreinigung der Masse 32 bei der Implantation um den Faktor 500 (s. Kap. 3.7.4) werden ca.  $1,3 \cdot 10^{14}$  Ionen implan-

tiert. Bei einer implantierten Fläche des Silikonstents von  $0,38 \text{ cm}^2$  entsteht eine Fluenz von  $3,5 \cdot 10^{14}$  Ionen/ $\text{cm}^2$ .

Für die Augenimplantate aus dem bioresorbierbaren Material PLGA soll in 7 Tagen eine Dosis von 15 Gy in 1 mm Abstand vom Implantat eingebracht werden. Dazu ist eine Aktivität von 45 kBq zum Zeitpunkt der Operation notwendig. Diese Aktivität entspricht  $8,0 \cdot 10^{10}$   $^{32}\text{P}$  Atomen. Mit dem o. g. Aufschlag für Vorhaltung und Unreinheit der Masse 32 ergibt sich für eine Implantatfläche von  $0,039 \text{ cm}^2$  eine Fluenz von  $2,2 \cdot 10^{15}$  Ionen/ $\text{cm}^2$ .

Durch den Beschuß von Ionen werden aus dem implantierten Träger auch Atome herausgeschlagen, das sog. Zerstäuben (engl. sputtern). Die Anzahl der im Mittel pro eindringendem Ion zerstäubten Atome wird Zerstäubungsrate genannt. Sie ist sowohl von der kinetischen Energie und der Masse des Ions als auch vom beschossenen Material abhängig. Für Metalle ist die Zerstäubungsrate bei Beschuß im keV-Bereich i. d. R. unter 1, d. h. bei einer Fluenz von  $2,2 \cdot 10^{15}$  Atomen/ $\text{cm}^2$  werden nicht mehr als zwei Atomlagen abgetragen. Für Metalle ist dieser Effekt somit vernachlässigbar.

Für Silikon und PLGA sind keine Literaturwerte für die Zerstäubungsrate verfügbar. Das besonders strahlenempfindliche Plexiglas (PMMA), welches in der Struktur dem PLGA ähnelt, hat bei Beschuß mit Ar bei einer Energie von 1 keV eine Zerstäubungsrate von 19 [32]. Dieser Wert wird für die folgende Schätzung angenommen. Die maximale Fluenz beträgt  $2,2 \cdot 10^{15}$  (für eine angenommene Verunreinigung der Masse 32 um den Faktor 500). Bei einer Zerstäubungsrate von 20 würden nun  $4,3 \cdot 10^{16}$  Atome abgetragen. Dies entspricht 43 Atomlagen und kann bei einer mittleren Eindringtiefe von 110 nm (60 keV) vernachlässigt werden.

Die Veränderung des Materials durch die Ionenimplantation und weitere Herstellungsschritte werden in Kap. 5 vorgestellt.

Im Folgenden wird der Strahlstrom abgeschätzt, den die Ionenquelle des Ionenimplanters liefern sollte, um die Implantate in kurzer Zeit herzustellen. Für die Herstellung der Polymerimplantate sind bis zu  $2,6 \cdot 10^{11}$   $^{32}\text{P}$  Ionen einzubringen. Bei einer gewünschten Herstellungsdauer von 10 Minuten entspricht dies einem Strahlstrom für  $^{32}\text{P}$  von 0,07 nA. Da sich bei einer Anreicherung im thermischen Neutronenfluß nur ca.  $1,4 \cdot 10^{-5}$   $^{32}\text{P}$  zu  $^{31}\text{P}$  (50 % der Sättigung bei  $1 \cdot 10^{14}$  Neutronen /s/ $\text{cm}^2$ ) erreichen läßt, erfordert dies einen Strahlstrom für das stabile  $^{31}\text{P}$  von 5,1  $\mu\text{A}$ .

Für die Nitinol-Spiralen ist wegen der Anwendung in der Tumorthherapie eine erheblich höhere Aktivität von ca. 1 MBq notwendig. Dies ergibt mit Vorhalten  $3,6 \cdot 10^{12}$  zu implantierende  $^{32}\text{P}$  Ionen. Für eine Implantationsdauer von 20 Minuten ist ein  $^{32}\text{P}$ -Strahlstrom von 0,48 nA bzw. ein  $^{31}\text{P}$ -Strahlstrom von 34  $\mu\text{A}$  notwendig.



# 3. Ionenbeschleuniger zur Implantation radioaktiver Ionen

Ausgehend von der medizinischen Zielsetzung geht es nun im Folgenden darum, die Anforderungen an die Herstellung von Implantaten mit Hilfe der Ionenimplantation zu definieren, die gewählten Lösungswege zu beschreiben, die Konstruktion und Steuerung der Anlage vorzustellen, von den ersten Betriebserfahrungen zu berichten und schließlich die erzielten Meßergebnisse zur Charakterisierung der gebauten Anlage darzulegen.

## 3.1 Anforderungen

Wie in Kapitel 2 erläutert, soll das Radionuklid  $^{32}\text{P}$  als Strahlenquelle eingesetzt werden. Dieses Nuklid soll in einen organischen Träger eingebracht werden, indem es mit einem Ionenimplanter in das Material hineingeschossen wird. Dieses bereits bestehende Verfahren wurde für die Produktion von radioaktiven, organischen Implantaten verfeinert und optimiert. Dabei wurden auch die Erfahrungen mit der Implantation radioaktiver Ionen am Forschungszentrum Karlsruhe einbezogen [33, 34].

Folgende Kriterien wurden der Implanterneuentwicklung zugrunde gelegt:

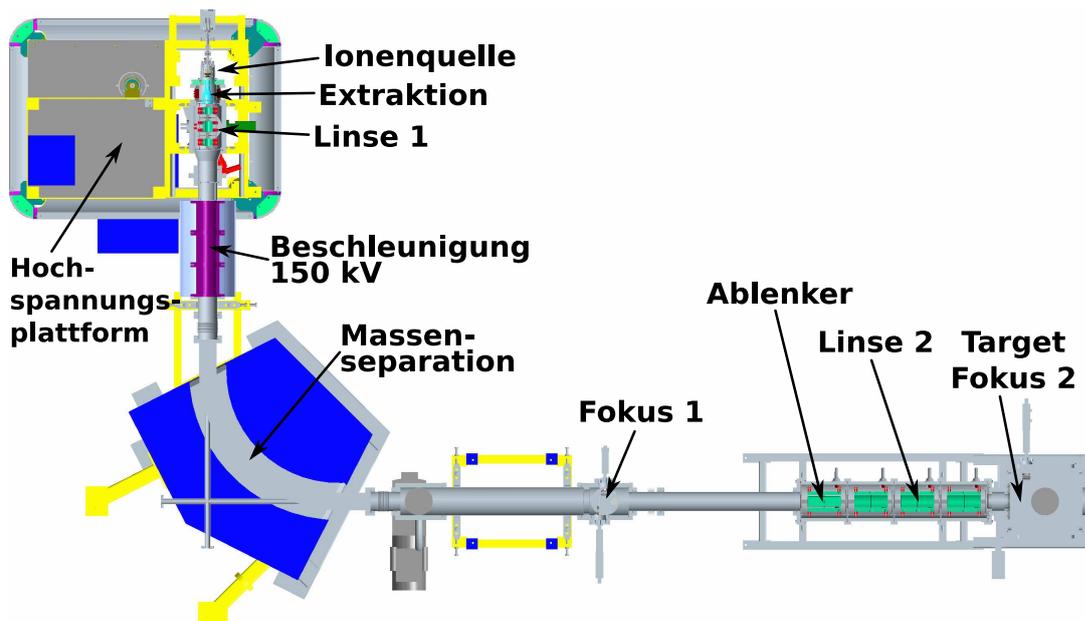
- Um die Materialbelastung durch den Ionenbeschuß zu minimieren, soll der Ionenstrahl der Masse 32 möglichst nur  $^{32}\text{P}$  enthalten.
- Das Auswaschverhalten soll durch eine höhere Eindringtiefe verbessert werden. Dazu ist eine höhere Implantationsenergie von 180 keV notwendig.
- Mit einer kleinen Emittanz ist es möglich, einen kleinen Fokus zu erreichen. So können auch sehr kleine Objekte, wie z. B. Fäden, effizient mit Radioaktivität versehen werden. Eine Emittanz besser als  $5 \pi \text{ mm mrad } \sqrt{\text{MeV}}$  ist erstrebenswert.
- Ein hoher Strahlstrom ermöglicht, die Implantationszeiten kurz zu halten. Der stabile  $^{31}\text{P}$ -Strahlstrom sollte über  $5 \mu\text{A}$  und für die Hochdosisimplantate über  $34 \mu\text{A}$  liegen. Hierbei ist zu beachten, daß hoher Strahlstrom und geringe Emittanz korrelierte, aber konträre Eigenschaften sind.

- Durch eine flexible Strahlablenkung soll es möglichst wenig Einschränkungen bei der Form der zu implantierenden Objekte geben.

## 3.2 Komponenten des Ionenimplanters

Aus Kostengründen wurde ein vorhandener, allerdings überdimensionierter Ablenkmagnet verwendet. Wegen seines Gewichts von über 4 t und des großen Ablenkradius wurde davon abgesehen, diesen Magneten auf die Hochspannungsplattform zu setzen. Daher wurde die im Folgenden beschriebene übliche [35] Anordnung für den Implanter gewählt.

Der Ionenimplanter besteht zunächst aus einem Hochvakuumsystem: dem Ionenquellenbereich, der Beschleunigung und Massenseparation und schließlich der Implantationskammer mit vorgeschalteter Ionenoptik (s. Abb. 3.1). Die Sektionen sind durch Schieber abgetrennt.



**Abb. 3.1:** Darstellung des Implanteraufbaus mit den wichtigsten Komponenten von der Ionenquelle bis zum Implantationstarget.

Startpunkt des Ionenstrahls ist die Ionenquelle. Hier werden Atome in einen geladenen Zustand versetzt und auf eine Energie von 6 keV beschleunigt. Diese Komponente ist für die Strahlqualität sehr wichtig, denn hier werden die Emittanz und die Reinheit einer Masse festgelegt (s. Kap. 3.4). Sodann wird der Strahl aus der Ionenquelle extrahiert und auf eine Energie von 30 keV beschleunigt. Die nun folgende Linse 1 dient dazu, den Strahl für verschiedene Beschleunigungsspannungen auf den Fokus der Massenseparation zu fokussieren. Die bisher genannten Kompo-

menten sind alle auf einer 150 kV–Hochspannungsplattform installiert, um die Ionen auf eine Energie von bis zu 180 keV beschleunigen zu können.

Nach der Beschleunigungsröhre wird der Ionenstrahl durch einen doppelt fokussierenden Dipolmagneten nach der Masse aufgetrennt und fokussiert. Die Massentrennung erfolgt im Fokus 1 durch eine Lochblende. Es folgen eine zweite Linse mit integriertem  $x/y$ –Ablenker und schließlich die Implantationskammer.

### 3.3 Raumladung

Raumladungseffekte beeinflussen die Qualität eines Ionenstrahls. Durch abstoßende Coulombkräfte zwischen den Ionen kann der Strahl so aufgeweitet werden, daß dies nicht durch Fokussieren kompensiert werden kann, die Emittanz wird erhöht. Die Wirkung ist abhängig von der kinetischen Energie und der jeweiligen Stromdichte. Im Folgenden wird der Einfluß der Raumladung für die Strahlführung des Implanters abgeschätzt. Die maximale Raumladung  $j_0$  für die Extraktion von geladenen Teilchen ergibt sich nach Child–Langmuir [36] für einen laminaren Strahl mit homogener Ladungsverteilung:

$$j_0 = \frac{4\epsilon_0}{9} \sqrt{\frac{2q}{m}} \frac{U^{\frac{3}{2}}}{d^2} \quad (3.1)$$

$\epsilon_0$ : Dielektrizitätskonstante

$q$ : Ladung der Teilchen

$m$ : Masse der Teilchen

$U$ : Extraktionsspannung

$d$ : Strecke der Extraktion

Für einen kreisförmigen Strahl mit Radius  $r$  und Strom  $I = \pi r^2 j_0$  ist die Perveanz  $K$  eines Ionenstrahls

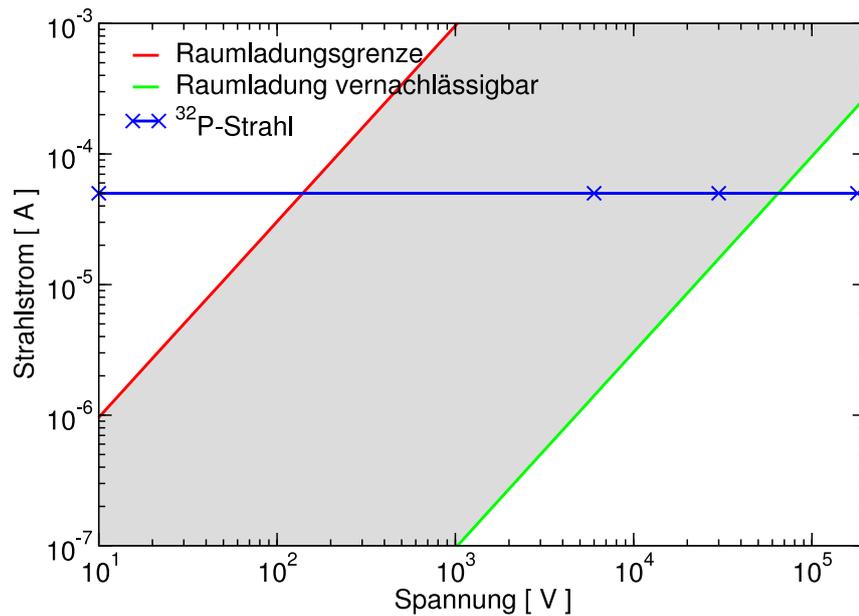
$$K = \frac{I}{U^{\frac{3}{2}}} = \frac{4\epsilon_0}{9} \sqrt{\frac{2q}{m}} \frac{\pi r^2}{d^2} = 3,0 \cdot 10^{-8} \frac{A}{V^{\frac{3}{2}}}. \quad (3.2)$$

Für den raumladungsbegrenzten Strahlstrom ergibt sich

$$I = K \cdot U^{\frac{3}{2}}. \quad (3.3)$$

Die Perveanz ist nur durch die Teilchenart und die Geometrie der Extraktion definiert.

In Abb. 3.2 ist der Bereich (grau) markiert, in dem die Raumladung beachtet werden sollte. Oberhalb der Raumladungsgrenze (rot) ist der Theorie zufolge keine Extraktion möglich. Unterhalb der grünen Linie ( $10^{-4} \cdot K$ ) ist der Einfluß der Raumladung vernachlässigbar.



**Abb. 3.2:** Die Abbildung zeigt drei Bereiche für die Raumladung. Oberhalb der Raumladungsgrenze (rot) kann kein Ionenstrahl aus einer Ionenquelle extrahiert werden. Im grau markierten Bereich muß die Raumladung beachtet werden. Im Bereich unterhalb davon kann der Einfluß der Raumladung auf den Ionenstrahl vernachlässigt werden. Für einen  $^{32}\text{P}$ -Strahl mit  $50\ \mu\text{A}$  (blau) sind die wichtigsten Zustände markiert: Zerstäubung (10 V), erste (6 kV) und zweite (30 kV) Stufe der Extraktion und nach der Beschleunigung (180 kV).

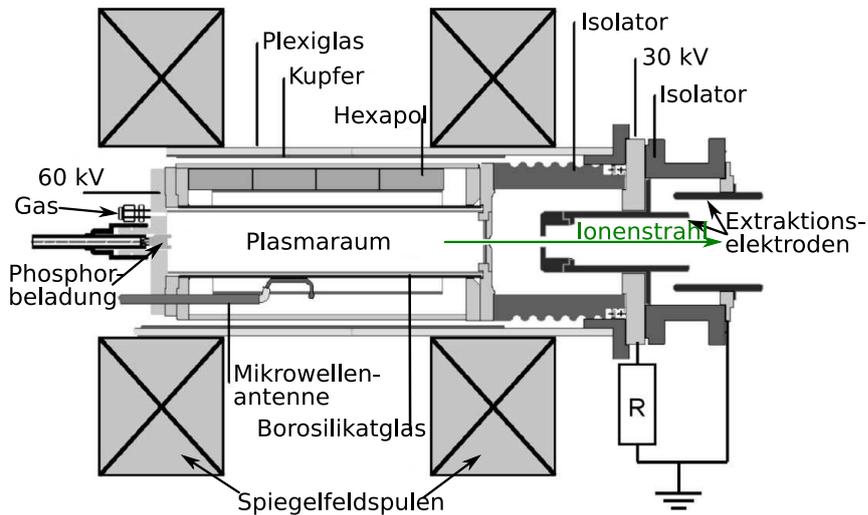
Für einen angestrebten  $^{32}\text{P}$ -Strahlstrom von  $50\ \mu\text{A}$  (blau) ist der Bereich in der Ionenquelle ( $<30\ \text{kV}$ ) durch die Raumladung beeinflusst. Dabei ist jedoch zu beachten, daß der negative Phosphorstrom durch den positiven Cäsiumstrom teilweise kompensiert wird. Nach der Beschleunigung des Strahls auf eine Energie von 180 keV ist kein Einfluß der Raumladung auf den Strahl zu erwarten.

### 3.4 Ionenquelle

Um die eben genannten Anforderungen zu erfüllen, ist die Wahl einer geeigneten Ionenquelle von entscheidender Bedeutung. Im Gegensatz zum Karlsruher Implanter, bei dem eine ECR-Ionenquelle (**E**lectron **C**yclotron **R**esonance) verwendet wurde, wird in dieser Arbeit eine Zerstäubungsionenquelle (Sputter Ion Source) erprobt, da sie Vorteile verspricht, die im Folgenden erläutert werden.

### 3.4.1 Karlsruher Elektronzyklotronresonanz–Ionenquelle

In einer ECRIS (ECRIS=Electron Cyclotron Resonance Ion Source, s. Abb. 3.3) wird in einer Gasatmosphäre (z. B. Wasserstoff) mit wenigen hPa Druck mit Hilfe intensiver Mikrowellenstrahlung ein Plasma erzeugt.



**Abb. 3.3:** Axialer Querschnitt durch die Karlsruher ECRIS für  $^{32}\text{P}$ . Die Extraktion des Ionenstrahls erfolgt in zwei Stufen, um eine Penningentladung im Beschleunigungsspalt zu verhindern [34].

Durch Abstimmung der Frequenz der Mikrowellenstrahlung (2,45 GHz) auf die Zyklotronresonanz der Elektronen in einem Magnetfeld (87,5 mT) werden die Elektronen stark beschleunigt und damit auch das Plasma aufgeheizt. Dies hat eine besonders effiziente Ionisation des Plasmas zur Folge. Durch die Spiralbahnen der Elektronen ist die Ionisierungswahrscheinlichkeit erhöht. Die Mikrowellenfrequenz von 2,45 GHz eignet sich besonders für die Erzeugung einfach geladener Ionen. Durch ein sog. magnetisches Spiegelfeld mit einem Spulenpaar in Helmholtz-anordnung wird das Plasma axial eingeschlossen. Ein überlagertes, magnetisches Hexapolfeld, meist mit Permanentmagneten aufgebaut, schließt das Plasma radial ein. Mit elektrostatischen Feldern werden die Ionen auf einer Seite axial extrahiert.

Durch die intensive, großvolumige Ionisation eignet sich eine ECRIS für die Extraktion hoher Strahlströme. Die Karlsruher ECRIS liefert typisch  $30\ \mu\text{A}\ ^{31}\text{P}$  Strom [34].

Die Karlsruher ECRIS erzeugt positiv geladene Ionen mit verschiedenen Ladungszuständen. Die Intensität nimmt mit steigendem Ladungszustand ab. Durch die Wahl einer höheren Mikrowellenfrequenz und eines höheren Magnetfeldes lassen sich auch höhere Ladungszustände dominant erzeugen.

Beim Betrieb mit Wasserstoff als Plasmagas wird das angebotene, aktivierte Phosphorpulver über eine chemische Reaktion in einen gasförmigen Zustand über-

führt. Dieses Gas wird dann ionisiert. Phosphor, der sich am Gehäuse abgelagert hat, wird durch diese chemische Reaktion wieder in das Plasma zurückgeführt. Dies erhöht die Effizienz der ECRIS auf 20 % für  $^{31}\text{P}^+$ . Es ist aber etwa  $7,1 \cdot 10^5$  mal mehr  $^{31}\text{P}$  als  $^{32}\text{P}$  in der Ionenquelle vorhanden, so daß auch die Bildung von  $^{31}\text{PH}$  möglich ist. Im Plasma werden nicht alle Phosphorverbindungen dissoziiert. Dadurch ist der Ionenstrahl bei Masse 32 nur zu geringem Teil  $^{32}\text{P}$ . Daher wird die Karlsruher ECRIS mit Deuterium betrieben, welches sich chemisch gleich verhält. Ein Wasserstoffanteil im Plasma läßt sich trotzdem nicht ganz vermeiden. Durch den großen Überschuß an  $^{31}\text{P}$  ist im Strahlstrom der Masse 32 in der Regel 500 mal mehr  $^{31}\text{PH}$  als  $^{32}\text{P}$  enthalten [34]. Dies führt zu einer 500 mal höheren Strahlenbelastung, als eigentlich zur Belegung des Implantates mit Radioaktivität notwendig wäre.

Die Extraktionsöffnung hat einen Durchmesser von  $\varnothing 2,5$  mm. Durch die hohe transversale Energie der extrahierten Ionen ist die Emittanz relativ groß. Sie beträgt bei der Karlsruher ECRIS  $11 \pi$  mm mrad  $\sqrt{\text{MeV}}$  bei einem Strahlstrom von  $30 \mu\text{A}$  [34, 37, 38, 39]. Soll eine flächige Implantation stattfinden, ist es möglich, mit Hilfe einer großen Extraktionsöffnung oder gar eines Extraktionsgitters sehr hohe Strahlströme zu extrahieren, dies hat aber auch eine zusätzlich starke Vergrößerung der Emittanz zur Folge.

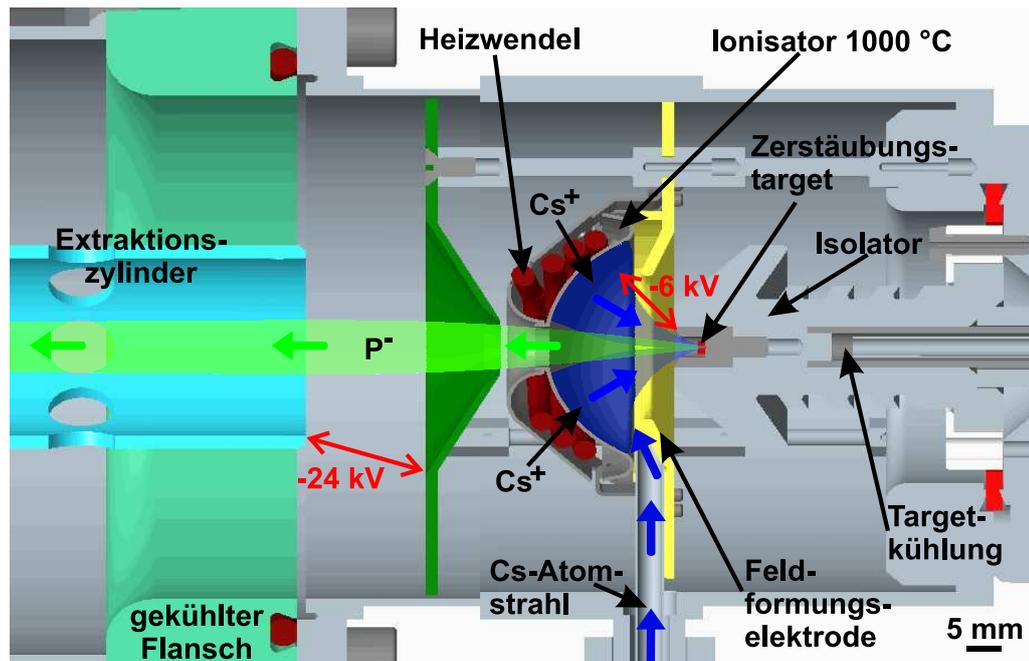
Im Vergleich dazu hat eine kommerzielle, auf Phosphor optimierte ECRIS eine Effizienz von 14 %  $^{31}\text{P}^+$  bei einer Strahlenergie von 18,5 keV. Die Emittanz beträgt  $7,48 \pi$  mm mrad  $\sqrt{\text{MeV}}$  bei einem Strahlstrom von  $183 \mu\text{A}$  [40]. Mit größeren Plasmaionenquellen sind auch Strahlströme im mA-Bereich realisierbar.

### 3.4.2 Zerstäubungs-Ionenquelle für negative $^{32}\text{P}$ -Ionen

In einer Zerstäubungsionenquelle (s. Abb. 3.4) wird ein Cäsiumatomstrahl aus einem Ofen über ein kleines, heißes Röhrchen direkt auf einen Ionisator geleitet. An einer heißen, glühenden Oberfläche aus Tantal mit einer Temperatur von ca.  $1000^\circ\text{C}$  wird das Cäsium ionisiert. Durch eine Spannung von -6 kV wird das einfach positiv ionisierte Cäsium auf das Zerstäubungstarget beschleunigt. Das Cäsium zerstäubt beim Auftreffen das Target. Dabei entstehen positiv geladene und neutrale Atome. Die positiven werden durch die Spannung festgehalten, die neutralen verteilen sich in der Ionenquelle. Das Cäsium wird aber auch durch Ionenstrahldeposition auf dem Zerstäubungstarget aufgetragen und bildet so eine dünne Deckschicht. Diese Schicht ermöglicht ein Umladen der zerstäubten Atome zu negativen Ionen, da Cäsium ein guter Elektronendonator ist. Um diese Schicht dicker und damit das Umladen wahrscheinlicher zu machen, wird das Zerstäubungstarget gekühlt. Die so entstandenen negativen Ionen werden mit demselben Feld vom Zerstäubungstarget wegbeschleu-

nigt, mit dem das  $\text{Cs}^+$  auf das Target beschleunigt worden ist. Durch eine weitere Spannung von  $-24\text{ kV}$  werden die negativen Ionen aus der Ionenquelle extrahiert.

Mit der eben beschriebenen Methode lassen sich prinzipiell positive und negative Ionenstrahlen erzeugen, je nach dem mechanischen Aufbau und der Polarität der elektrostatischen Felder. Besonders an Tandembeschleunigern werden Zerstäubungionenquellen zur Erzeugung negativer Ionen eingesetzt [41, 42].



**Abb. 3.4:** Schnittbild der Zerstäubungionenquelle mit Erläuterung der wichtigsten Komponenten.

Die Verwendung von Cäsium ist nicht zwingend, es eignen sich im allgemeinen alle Alkalimetalle als Elektronendonatoren. Cäsium benötigt mit  $3,89\text{ eV}$  die geringste Energie zur Ionisation, ist also am effizientesten bei der Oberflächenionisation und der Umladung der zerstäubten Atome zu negativen Ionen. Die entscheidende Größe für die Wahl von Cäsium ist jedoch die höhere Zerstäubungsrate aufgrund der höheren Masse [43].

Durch einen entsprechenden Aufbau lassen sich sowohl aus einer ECRIS als auch aus einer Zerstäubungionenquelle Ströme über  $1\text{ mA}$  extrahieren, aber nur mit einer entsprechenden Zunahme der Emittanz. Zerstäubungionenquellen mit niedriger Emittanz liefern je nach Element typischerweise  $10\text{ }\mu\text{A}$ , es sind aber auch Ströme von über  $100\text{ }\mu\text{A}$  möglich [44].

Die ECRIS liefert eine Ladungsverteilung positiver Ionen. Da aber nur *ein* Ladungszustand genutzt werden kann, wird die Anlage unnötig kontaminiert. Die in dieser Arbeit verwendete Zerstäubungionenquelle dagegen liefert nur einfach negativ geladene Ionen. Mehrfach negativ geladene Ionen gibt es nicht.

Eigenschaft	Zerstäubungsionenquelle	ECRIS
Strahlstrom	$\oplus\oplus$	$\oplus\oplus$
Ladungszustände	1- (oder 1+, 2+, ...)	1+, 2+, 3+, ...
Strahlreinheit (z. B. $^{31}\text{PH}$ )	$\oplus$	$\ominus$
Emittanz	$\oplus$	$\ominus$
Kontamination	$\odot$	$\oplus$
Kosten	$\oplus$	$\odot$
Beladung	$\oplus$	$\oplus$
Aufwendigkeit in Bau und Betrieb	$\oplus$	$\ominus$

**Tab. 3.1:** Eine Übersicht über die verschiedenen Eigenschaftentypen und deren Bewertung hinsichtlich der Eignung für einen Implanter radioaktiver Ionen insbesondere für  $^{32}\text{P}$ .

In einer Zerstäubungsionenquelle ist in der Regel Wasserstoff nur als Verunreinigung oder im Zerstäubungstarget vorhanden, da der Betrieb im Hochvakuum stattfindet. Dies verspricht die Molekülbildung von  $^{31}\text{PH}$  besser zu vermeiden als bei der ECRIS.

Bei der Zerstäubungsionenquelle kann zum einen durch geeignete Ausbildung des Zerstäubungsstrahls eine kleine Startfläche ( $<0,8 \text{ mm}^2$ ) der Ionen erreicht werden. Zum anderen ist die transversale, kinetische Startenergie der Ionen geringer als 10 eV. Dies ermöglicht eine kleine Emittanz des extrahierten Strahls ohne den Strahlstrom zu beschneiden.

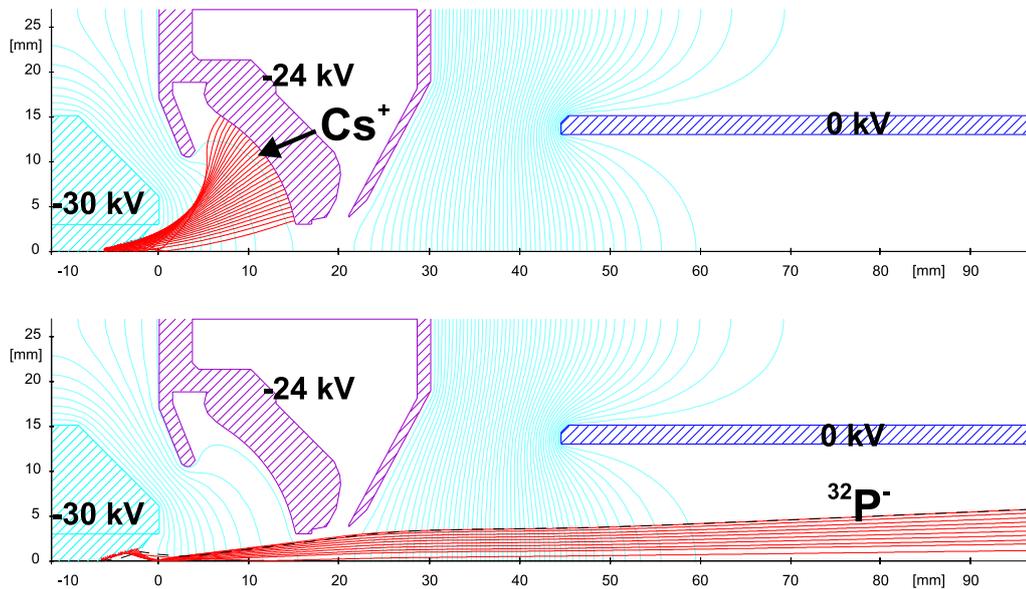
In Tab. 3.1 sind die Kriterien für die Ionenquellenauswahl aufgeführt. Aufgrund der eben genannten Abwägungen wurde in dieser Arbeit eine spezielle Zerstäubungsionenquelle entwickelt und erprobt. Um eine möglichst effiziente, brillante und langlebige Ionenquelle zu erhalten, wurden verschiedene bekannte Optimierungen mit den Erfahrungen am Münchner Beschleunigerlaboratorium kombiniert. Im Folgenden wird auf konstruktive Besonderheiten eingegangen.

Eine auf schwache Wärmekopplung ausgelegte, mechanische Aufhängung des Ionisators soll ungewollten Wärmeabfluß zum Gehäuse minimieren. Dieses erhitzt sich bei üblichem Betrieb nicht über  $200 \text{ }^\circ\text{C}$ , während der Ionisator ca.  $1000 \text{ }^\circ\text{C}$  heiß ist. Dies verringert die notwendige Heizleistung und die Materialbelastung der restlichen Ionenquellenkomponenten.

Das aus einem Reservoir heraus verdampfte Cäsium wird mit Hilfe eines heißen Rohres direkt zum Ionisator geführt. Zusätzlich ist der Raum zwischen Ionisator und Zerstäubungstarget möglichst geschlossen ausgeführt, um das ungeladene Cs-Gas mit hoher Wahrscheinlichkeit zu ionisieren und somit zum Zerstäuben zu nutzen. Entwichenes Cäsium schlägt sich jedoch wegen seines geringen Dampfdruckes nur auf

kühlen Flächen nieder. Dies sind insbesondere die kühlen Stellen von Außenflächen und Isolatoren der Ionenquelle.

Um die Feldverteilungen und die Bahnen der Ionen zu verstehen, wurden verschiedene Formen der Elektroden mittels Simulationsrechnungen modelliert. Auch wurden die Spannungen der verschiedenen Elektroden optimiert, um einen möglichst kleinen, scharf begrenzten Cs-Fokus und damit eine geringe Emittanz zu erhalten. Für die Rechnungen wurde das Programm IGUN [45, 46, 47] eingesetzt, da es auch die Raumladung des Ionenstrahls berücksichtigt. Es ist jedoch nicht möglich, den positiven Cäsiumstrom und den negativen Phosphorstrom gleichzeitig zu berechnen. Dies wäre für den Zentralbereich der Zerstäubung interessant, da sich hier die positiven und negativen Ionen gegenseitig beeinflussen. Daher werden die positiven und negativen Ionen getrennt berechnet, wie in Abb. 3.5 dargestellt.



**Abb. 3.5:** Oben: Die Bahnen der positiven Cs-Ionen in der Zerstäubungionenquelle. Unten: Die Extraktion der negativen  $^{32}\text{P}^-$ -Ionen aus der Ionenquelle. Der Abstand der Feldlinien entspricht einer Spannung von 0,5 kV.

Mit Hilfe einer Feldformungselektrode wird die Fokussierung des Cs-Strahls verbessert [48]. Durch den sphärischen Ionisator liegen die Startorte der Cs-Ionen auf einer natürlichen Äquipotentialfläche [49, 50, 51, 52]. Dies hat einen schärferen und kleineren Fokus des Cs-Strahls auf dem Zerstäubungstarget zur Folge.

Die Optimierung der Elektrodenspannungen auf eine geringe Emittanz ergibt ein Verhältnis von 6 kV Zerstäubungsspannung und 24 kV Extraktionsspannung. Dies wurde auch im Experiment nachvollzogen und bestätigt.

Bei negativen Ionenquellen wird neben den Ionen auch eine große Anzahl von Elektronen extrahiert. Werden diese nicht rechtzeitig herausgefiltert, sondern beschleunigt, entsteht durch Bremsstrahlung bis zu 180 keV Röntgen-Strahlung, die

aufwendig abgeschirmt werden muß. Um die Elektronen aus dem Strahl zu filtern, wird mit Permanentmagneten am Extraktionszylinder ein schwaches Dipolfeld mit maximal 10 mT aufgebaut, welches die Elektronen auf ein Prallblech ablenkt, die Ionen hingegen in ihrer Bahn nicht beeinflusst. So entsteht nur Röntgenstrahlung mit maximal 30 keV Energie, die kaum nach außen durchdringen kann.

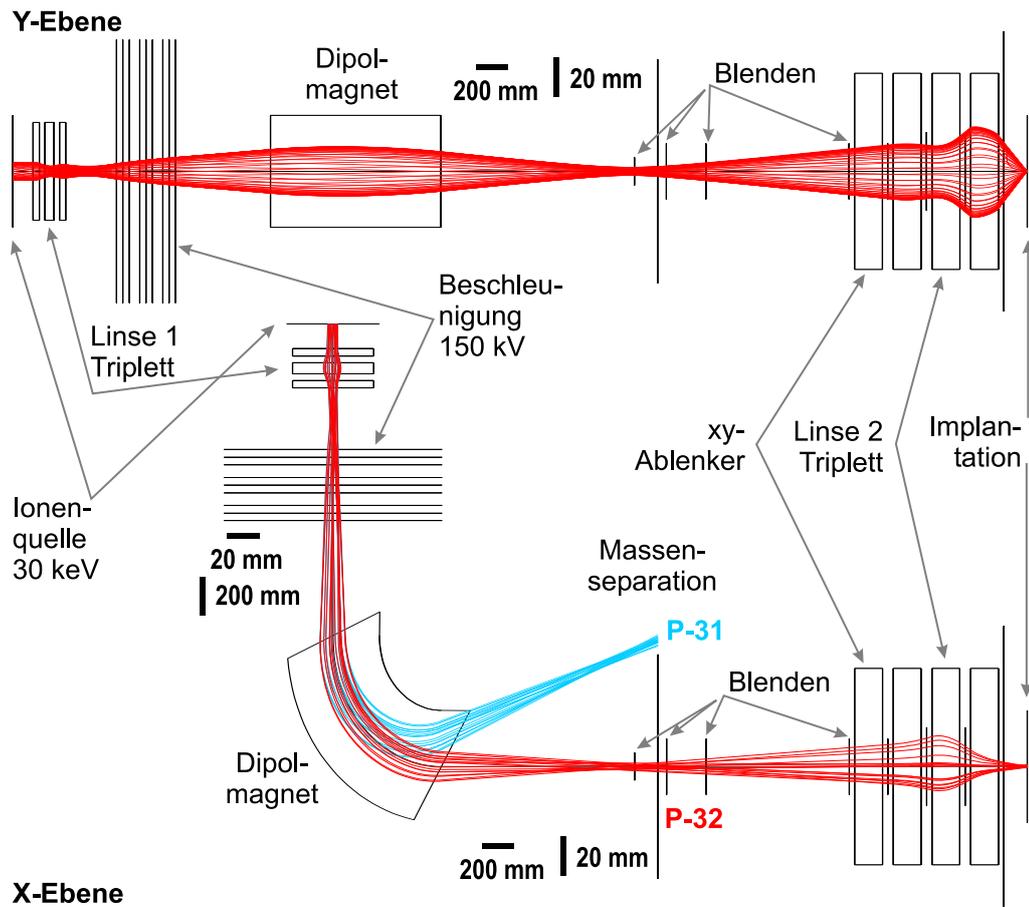
## 3.5 Strahlführung

Um die Strahlführung unter den gegebenen Randbedingungen zu optimieren, wurde das Programm COSY-INFINITY [53] als Hilfsmittel verwendet (siehe Abb. 3.6). Dieses Programm berechnet analytisch die Veränderung des Phasenraumes durch die ionen-optischen Elemente. Dabei werden zwar Randfelder, aber keine Raumladungseffekte behandelt. Diese sind, wie in Kap. 3.3 abgeschätzt, jedoch vernachlässigbar. Weiter können verschiedene Parameter, wie z. B. Abstände und Fokussierungsstärken, anhand selbstdefinierter Kriterien automatisch optimiert werden. Ziel der Optimierungen war eine saubere Massentrennung, ein kleiner Strahlfokus zur Implantation, ein möglichst kompakter Aufbau und die Flexibilität für verschiedene Implantationsenergien.

Nach der Extraktion aus der Ionenquelle wird der Strahl, der nun ca. 30 keV Energie hat, mit einem elektrostatischen Quadrupoltriplett fokussiert. Mit einem Dublett kann nur ein stark elliptischer Fokus erreicht werden, ein Tripletts dagegen ermöglicht die freie Wahl des Verhältnisses von horizontaler und vertikaler Ausdehnung des Strahls. Dies erlaubt den Strahlfokus an die jeweilige Implantationsaufgabe anzupassen. Elektrostatische Linsen haben gegenüber magnetischen Linsen bei niedrigen Energien den Vorteil der kompakteren Bauform.

Kurz nach dem Fokus dieser Linse beginnt die elektrostatische Beschleunigung mit einer Spannung von bis zu 150 kV. Der Strahl wird in einer sog. Beschleunigungsröhre in vielen definierten Teilstücken beschleunigt. Dieses Hochspannungspotential wird entlang der Beschleunigungsröhre mit einem hochohmigen Spannungsteiler in 33 kurze Beschleunigungsstrecken mit dem gleichen Spannungsabfall eingeteilt. Dies erhöht die Hochspannungsstabilität und verhindert ein Defokussieren durch Einzel-linseneffekte.

Der Strahl wird nun mit ca. 180 keV in einen doppelt fokussierenden Dipolmagneten mit dem Radius 700 mm in der Masse separiert. Die Energie und der Ladungszustand aller Ionen ist gleich. Im Fokus des Magneten (nach 1400 mm) haben die Massen 31 und 32 einen transversalen Abstand von 45 mm. Dies ermöglicht zum einen eine saubere Massentrennung und zum anderen die Beobachtung der Masse 31 bei gleichzeitiger Verwendung der Masse 32 zur Implantation. Eine simultane Überwachung der Funktion der Ionenquelle ist somit durch die Messung des Strahlstroms



**Abb. 3.6:** Schema der Strahlführung für P-Ionen der Masse 31 (blau) und 32 (rot) von der Ionenquelle über die Massenseparation bis zur Implantation. Der Darstellungsmaßstab ist longitudinal und transversal vom Strahl unterschiedlich.

der Masse 31 mit Hilfe eines Faraday-Cups leicht möglich. Der Strahl hat hier einen Durchmesser von ca.  $\varnothing 4,5$  mm.

Die im Faraday-Cup auftreffenden Ionen schlagen einige bis viele Elektronen aus dem Metall heraus. Diese Sekundärelektronen verfälschen die Strommessung erheblich. Um dies zu unterbinden, wurde eine sog. Suppressionsspannung von z. B. -100 V an einen vom Faraday-Cup elektrisch isoliert montierten Ring angelegt.

Um die Fokussiereinstellungen zu optimieren, wurde vor dem Faraday-Cup eine 4-Sektorblende zur Strahlformdiagnose eingebaut. Zudem kann ein Quarzglas in den Strahl gefahren werden, dessen Szintillationslicht von einer CCD-Kamera aufgenommen wird. Ein Cu-Strahl mit typisch 150 keV Energie und mindestens  $0,5 \mu\text{A}$  Strahlstrom kann als schwaches bläuliches Licht erkannt werden. Dadurch kann die Form des Strahlfokus einfach überprüft werden. Durch die Strahlenschäden der Implantation des Strahls wird die Struktur des Glases so verändert, daß die Lichtausbeute immer geringer wird und das Quarzglas leider schnell blind wird.

Daher kann der Quarz bei Strahlströmen über  $5\ \mu\text{A}$  nur für kurze Überprüfungen eingesetzt werden.

Nach einer Driftstrecke folgt eine modular aufgebaute Kombination aus 3 Quadrupolen und einer Ablenkeinheit. Diese flexibel in der Reihenfolge wechselbaren Module ermöglichen eine gute Anpassung an die jeweilige Implantationsaufgabe. Der elektrostatische XY–Strahlableiter ermöglicht durch Abrastern lineare, flächige oder gar strukturierte Implantationen. Danach fokussiert ein elektrostatisches Quadrupoltripllett den Strahl mit kurzer Brennweite zur endgültigen Implantation. Diese Anordnung soll die Implantation von Fäden bis zu Flächen von  $50 \times 50\ \text{mm}$  ermöglichen. Hier kann der Strahl auf ca.  $\varnothing 0,7\ \text{mm}$  fokussiert werden.

## **3.6 Besonderheiten der Konstruktion und Steuertechnik**

### **3.6.1 Netzversorgung der Hochspannungsplattform**

Auf den verschiedenen Hochspannungsplattformen genügt normale Netzspannung zur Versorgung der verschiedenen elektrischen Geräte. Die dafür notwendige Energie wird mechanisch auf das  $150\ \text{kV}$ –Potential transportiert, da die induktive Übertragung bei Spannungen über  $100\ \text{kV}$  teuer ist und nur eine geringe Lebensdauer aufweist. Die Hochspannungsisolation läßt in ihrer Spannungsfestigkeit mit der Zeit immer mehr nach. Für eine mechanische Energieübertragung sind ein Elektromotor und Generator entsprechender Leistung notwendig. Dazu kommt noch die nicht leitende Kraftübertragung und ein isolierendes Gestell.

Zu diesem Zwecke wurde eine Motor–Generator–Kombination zur mechanischen Energieübertragung entwickelt. Statt der bisher üblichen Verbindung über eine rotierende Welle aus nicht leitendem Material, z. B. Plexiglas, wurde ein kostengünstiger Zahnriemen gewählt, der nicht mit Stahlseilen, sondern statt dessen mit nicht leitenden Aramid–Fasern armiert ist [54]. Dies ermöglicht einen wesentlich einfacheren und kompakteren Aufbau. Zudem ist die Justage weniger aufwendig und Lebensdauer beeinflussend als bei der rotierenden Welle, insbesondere ist kein Auswuchten notwendig.

Der rotierende Spezialriemen hat sich beim Dauereinsatz über zwei Jahre bisher bestens bewährt.

### **3.6.2 Aktivitätsmessung in der Implantationskammer**

Bei der Implantation ist es nicht ausreichend, den Strahlstrom nur zu messen, um so die aufgebrachte Aktivität zu erschließen, da der Strahl i. d. R. nicht nur  $^{32}\text{P}$  enthält

(s. Kap. 3.7.4). Auch kann, insbesondere bei kleinen Trägern, nur ein Teil des Ionenstrahls auf das Implantat gelangen. Daher wird mit einem Halbleiterdetektorsystem, ähnlich dem in Kap. 4.6 näher beschriebenen, die sich durch die Implantation aufbauende Aktivität gemessen. Die Zählrate des Detektors wird mittels Flüssigszintillationszählung (s. Kap. 4.5) oder Simulationsrechnungen (s. Kap. 4.2) auf Aktivität kalibriert. Dies ermöglicht eine bedarfsgerechte Produktion.

### 3.6.3 Umgang mit Radioaktivität

Nach der Inbetriebnahme des Implanters mit Radioaktivität ist er kontaminiert und alle Wartungsarbeiten, die einer Öffnung des Vakuumsystems bedürfen, sind mit besonderem Aufwand verbunden oder gar aus Strahlenschutzgründen erst nach einer gewissen Abklingzeit möglich. Durch die Halbwertszeit von 14,3 Tagen halten sich aber die Abklingzeiten in vertretbaren Grenzen. Um diese Wartezeiten dennoch so gering wie möglich zu halten, wurde auf die Verteilung der Radioaktivität geachtet. Spezielle Prallbleche vor Teilen der Vakuumkammer, die geöffnet werden müssen, lassen nur den gewünschten Strahl passieren. So kann die Kontamination von wartungsbedürftigen Bauteilen verringert werden. Für die Ionenquellenbeladung wurde ein abschirmendes Wechselsystem entwickelt, das gleichzeitig ein Vorvakuum beim Wechsel des Zerstäubungstargets ermöglicht und damit zusätzlich die Lebensdauer der Ionenquelle verlängert.

Für einen Ionenquellenwechsel wurde ein Verfahren entwickelt, um die Kontamination einzuschließen und abzuschirmen. Dabei werden sog. Doppeltüten eingesetzt, die ein Entweichen von Radioaktivität verhindern. Auch für die weiteren Einbauten wurden Wechselmöglichkeiten vorgesehen.

Gasförmige Aktivität wird durch das Vakuumsystem abtransportiert. Daher wurden dauergeschmierte Turbomolekularpumpen und trockenlaufende Kolbenverdichtervorpumpen gewählt. Dies verhindert den Austausch von kontaminierten Schmiermitteln. Bei einem Ausfall wird die ganze Pumpe ausgetauscht. Die defekte Pumpe kann dann nach einer kurzen Abklingzeit — die erwartete Kontamination ist gering — zur Wartung freigemessen werden. Die Abluft wird von einem geeigneten Filtersystem gereinigt, welches auf Kontamination geprüft wird.

### 3.6.4 Elektronik, Steuerung und Software

Um diese komplexe Anlage steuern zu können, wurde ein hierarchisches Steuerkonzept entworfen. Die digitalen und analogen Ein-/Ausgänge wurden mittels sog. Busklemmen dezentral angeschlossen (s. Abb. 3.7). Diese dienen nur der Digitalisierung bzw. Analogwandlung der elektrischen Signale (AD/DA-Wandlung), haben aber keine eigene Steuer- oder Regelfunktion. Die Busklemmen wurden über den in-

dustriellen Feldbus PROFIBUS [55] mit einer speicherprogrammierbaren Steuerung (SPS) verbunden. Die Potentialunterschiede der Hochspannungsplattformen wurden über Lichtleiterstrecken mit entsprechenden Konvertern überbrückt. Die SPS sammelt die Daten der Busklemmen und steuert deren Ausgänge an. Auf der SPS läuft ein Programm, das die grundlegenden Funktionen der Anlage überwacht und bei Fehlern entsprechend reagiert, damit die Anlage keinen Schaden erleidet oder Radioaktivität freigesetzt wird. Die SPS wiederum wird von einem PC über ETHERNET [56] gesteuert. Hier ist auch die Benutzerschnittstelle implementiert.

### 3.6.5 Sicherheitssteuerung

Die verschiedenen Hochspannungen, in der Summe von bis zu 190 kV, können bei ungünstiger Entladung über den menschlichen Körper tödlich sein. Daher wurde im Rahmen einer Mechatronik–Diplomarbeit [57] ein Sicherheitssystem entwickelt und implementiert, das alle gängigen industriellen Sicherheitsnormen erfüllt.

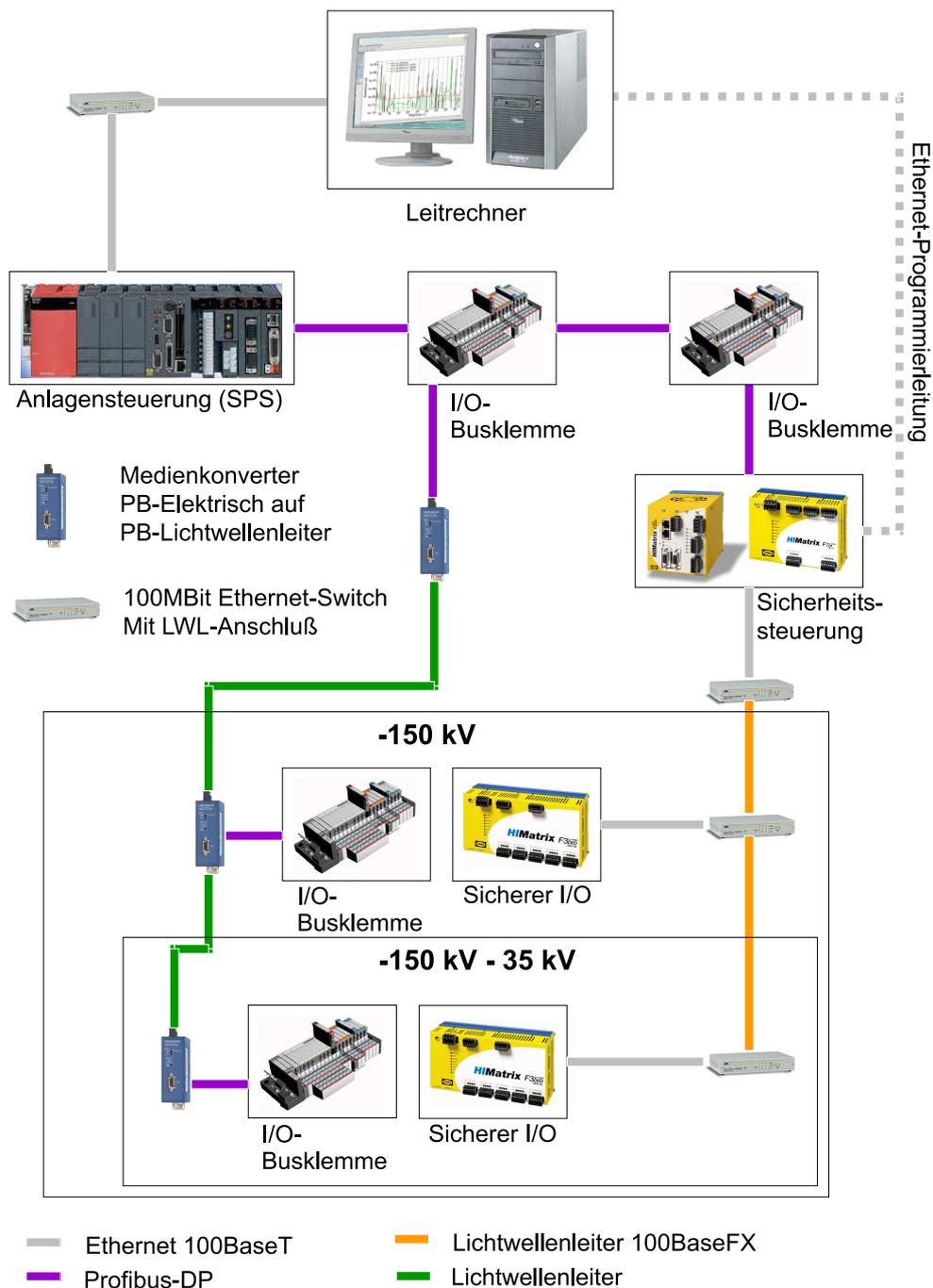
Dazu wurde mit Hilfe der Vorgehensweise FMEA (engl. failure mode and effects analysis [58]) eine Risikoabschätzung für die verschiedenen sicherheitsrelevanten Komponenten durchgeführt und daraus entsprechende Maßnahmen abgeleitet.

Es wurden mechanische, elektrische, optische und akustische Komponenten zu einem Sicherheitssystem zusammengefügt, welches sicherstellt, daß es nicht möglich ist, eine Hochspannung einzuschalten, während sich eine Person im Gefahrenbereich aufhält. Dieses in Abb. 3.8 dargestellte System wird mittels einer sicherheitsgerichteten<sup>1</sup> SPS gesteuert und agiert unabhängig vom normalen Steuerungssystem. Durch eine definierte Schnittstelle werden jedoch Zustandsdaten und Befehle ausgetauscht. Diese Steuerung hat dezentrale Komponenten auf verschiedenen Hochspannungspotentialen. Die interne Kommunikation läuft über ETHERNET. Für die Trennung der Hochspannungspotentiale werden Lichtleiterstrecken eingesetzt (s. Abb. 3.7).

Die Programmierung des Sicherheits–SPS stellt sicher, daß erst Hochspannung angelegt werden kann, wenn die Tür zum Sicherheitsbereich verschlossen ist, und durch einen Tastendruck des Bedieners bestätigt wurde, daß sich keine Person mehr im Gefahrenbereich aufhält. Zusätzlich ermöglicht eine Wartezeit von 10 Sekunden mit entsprechenden akustischen und optischen Warnsignalen einer versehentlich eingeschlossenen Person die Betätigung eines der Hochspannungs–Not–Aus–Taster. Schließlich erfolgt vor der endgültigen Hochspannungsfreigabe ein Funktionstest des automatischen Erders.

---

<sup>1</sup> Die elektronischen Schaltungen einer sicherheitsgerichteten Elektronik sind so ausgelegt, daß interne und externe Fehler der Schaltung und der Verdrahtung erkannt werden. So werden z. B. generell Schaltkreise geöffnet, wenn der sichere Zustand verlassen wird. Weiter sind die Signale individuell getaktet, um Masse–, Quer– und Spannungsschlüsse zu erkennen.



**Abb. 3.7:** Schematische Darstellung der Steuer- und Leittechnik.

Die Hochspannung kann jederzeit durch die Betätigung eines der, sowohl innerhalb als auch außerhalb des Schutzzaunes installierten, Hochspannungs-Not-Aus-Taster ausgeschaltet werden. Der durch die Betätigung erzeugte Fehlerzustand muß durch eine spezielle Bedieneingabe quittiert werden, bevor die Hochspannung wieder eingeschaltet werden kann.

Bevor sich die Tür wieder öffnen läßt, werden durch die sicherheitsgerichtete SPS die Hochspannungsversorgungen primärseitig ausgeschaltet und die Hochspannung

vom Erder kurzgeschlossen. Das korrekte Schließen des Erders wird durch einen induktiven Endlagenmelder sichergestellt.

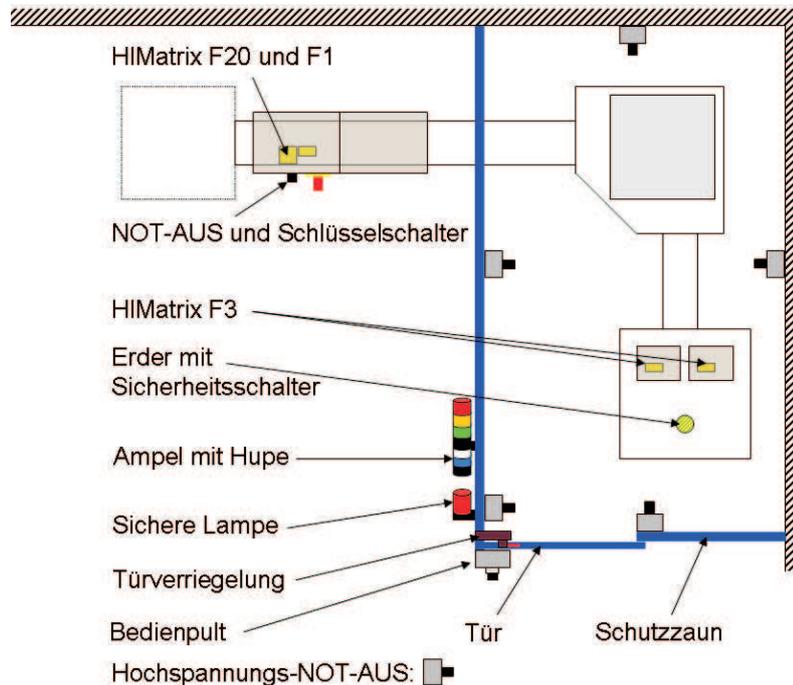


Abb. 3.8: Schematische Darstellung des Sicherheitssystems.

## 3.7 Betriebserfahrung mit dem Implanter

### 3.7.1 Lebensdauer der Ionenquellenbestandteile

Die Oberflächen der Ionenquelle werden durch Cäsium und neutral zerstäubte Atome belegt. Dies begrenzt die Lebensdauer der Ionenquelle, da durch eine leitende Bedampfung die zum Betrieb nötige Hochspannung nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Um die Auswirkungen der Bedampfung des Isolators zu minimieren, wird dieser möglichst groß und mit Hinterschneidungen gefertigt. Als Material wird Bornitrid (HDBN bzw. HeBoSint® D [59]) eingesetzt [60, 61], da andere bearbeitbare Keramiken (z. B. Macor, Vitronit) die Kombination von Hochspannung und Hitze nicht aushalten und in kürzester Zeit leitend werden, vermutlich wird der organische Binder karbonisiert. Dadurch geht auch die mechanische Stabilität verloren, und der Isolator bricht auch ohne mechanische Belastung. Bornitrid hat sich trotz seiner kreideähnlichen Konsistenz im Dauereinsatz bewährt.

Um die Hochspannungsisolation der Extraktionsspannung vor einer leitenden Bedampfung zu schützen, wird ein gekühlter Schutzzyylinder eingebaut [60, 61].

Ein weiteres lebensdauerbegrenzendes Element ist der Heizdraht für den Ionisator. Dieser ist ein Tantal- oder Wolframdraht, der mit  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Perlen isoliert wird. Durch die Einhausung des Heizdrahtes in den Tantalionisator und die geringe Heizspannung ( $<40$  V) ist Bedampfung der  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Perlen auch im Dauerbetrieb kein Problem. Das thermisch bedingte Kristallisieren dagegen macht Tantal und Wolfram so spröde, daß bei Auskühl- und Heizzyklen der Draht leicht bricht. Dies wird durch eine geeignete Drahtführung mit Ausgleichsstrecken verhindert.

### 3.7.2 Zerstäubungstarget für $^{32}\text{P}$ -Ionen

Ein Zerstäubungstarget für die entwickelte Ionenquelle hat einen Durchmesser von  $\varnothing 6$  mm und typischerweise eine Länge von 10 mm. Mit einem angebrachten Gewinde wird dieses an einen wassergekühlten Stab angeschraubt, mit dem das Target in die Ionenquelle eingeführt wird. Das Zerstäubungstarget kann entweder aus einem einzigen metallischen Material (z. B. Kupfer) bestehen oder aus einem metallischen Träger mit einer Füllung (s. Abb. 3.10).

Ziel der Entwicklung ist eine an den Cs-Strahlfokus angepaßte Beladung des Zerstäubungstargets mit Radioaktivität, da nur der von Cs-Ionen getroffene Teil in den Ionenstrahl überführt wird. Dies verringert das radioaktive Inventar in der Ionenquelle, ohne den nutzbaren Strahlstrom zu vermindern.

Um den Umgang mit der Aktivität zu minimieren, wird ein Verfahren gesucht, bei welchem das Zerstäubungstarget im ganzen aktiviert wird und nicht nur die Füllung, die ansonsten bereits aktiviert in das Zerstäubungstarget geladen werden müßte. Es wird daher nicht Phosphor in der gering reaktiven, roten Modifikation in Pulverform im Kernreaktor aktiviert und dann anschließend radioaktiv in ein leeres Zerstäubungstarget gepreßt, sondern das Zerstäubungstarget wird im nicht aktiven Zustand komplett fertiggestellt und erst anschließend im Kernreaktor aktiviert.

Die Wahl des Trägermaterials wird durch eine gute Wärmeleitfähigkeit und eine gute Kernreaktortauglichkeit (geringe Einfangsquerschnitte) bestimmt. Kupfer wird im Rahmen von Quellentests eingesetzt, eignet sich aber wegen des großen Einfangsquerschnitts von  $^{63}\text{Cu}(n,\gamma)^{64}\text{Cu}$  (4,5 b) nicht als Träger. Aluminium dagegen mit dem einzigen stabilen Isotop  $^{27}\text{Al}$  hat mit  $4 \cdot 10^{-7}$  b einen sehr geringen Einfangsquerschnitt und auch die Kernreaktion  $^{27}\text{Al}(n,\alpha)^{24}\text{Na}$  mit  $<0,13$  b hat nur ein kurzlebigen (ca. 15 h) Produkt ohne weitere Tochterzerfälle.

Durch die Füllung von Aluminiumträgern mit aus Pulver gepreßten Zylindern ( $\varnothing 3$  mm, Länge ca. 3 mm) kann das komplette Zerstäubungstarget im nicht aktiven Zustand gefertigt werden. Dazu wird Pulver aus Aluminiumphosphid (AlP) unter Zugabe von Al-Pulver bei einem Druck von 990 MPa in eine Zylinderform gepreßt. Dieser Zylinder wird dann in einen Aluminiumträger hineingedrückt. Durch das

Element	AIP + Al [%]	Ti + P [%]	Element	AIP + Al [%]	Ti + P [%]
H	28,6	9,4	Si	—	0,4
C	0,4	0,3	P	1,8	8,8
N	0,2	0,1	S	—	0,1
O	42,9	17,9	Cl	—	0,1
Na	—	1,2	Ca	—	0,2
Mg	0,1	0,1	Ti	—	60,0
Al	26,0	0,2	Fe	—	1,2

**Tab. 3.2:** Die atomaren Anteile verschiedener Elemente der gepreßten Pillen für die Ionenquellenbeladung. Diese Messungen wurden mit der Ionenstrahlanalytik ERDA durchgeführt.

Vorpressen ist das Pulver so stark kompaktiert, daß es fest verbunden ist und auch unter Belastung keine Körner mehr abfallen.

Aluminiumphosphid ist hygroskopisch. Bei der Lagerung und dem Umgang von Aluminiumphosphid ist darauf zu achten, den Kontakt mit Feuchtigkeit zu vermeiden, da ansonsten giftiges Phosphin ausgast. Mit dieser Eigenschaft findet Aluminiumphosphid seinen Hauptverwendungszweck: als Bestandteil von Rattengift. Die pro Zerstäubungstarget eingesetzten Mengen von einigen mg stellen im chemischen Sinn jedoch keine Gefahr dar.

Bei der nun folgenden Aktivierung mit thermischen Neutronen erreicht man bei  $^{32}\text{P}$  in 14 Tagen 50 % der Sättigungsaktivierung. Diese liegt bei einem Fluß von  $1 \cdot 10^{14} \text{ cm}^{-2}$  bei  $2,8 \cdot 10^{-5} \text{ }^{32}\text{P}$  zu  $^{31}\text{P}$ . Dies entspricht bei einem Zerstäubungstarget mit 45 mg Phosphor ( $\varnothing 3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ ) einer Aktivität von 6,9 GBq. Ein solches Zerstäubungstarget liefert ca. einen Tag lang ausreichend Strahl für Implantationen.

Dieses Verfahren wurde, bis auf die Aktivierung selbst, erfolgreich umgesetzt. Auch die Strahlströme aus den gefüllten Zerstäubungstargets erfüllen mit  $>14 \mu\text{A}$   $^{31}\text{P}$ -Ionen die Anforderung.

Eine Alternative, die ebenso erprobt wurde, ist die Mischung von Phosphorpulver in der roten Form mit Titanpulver. Die verschiedenen Titanisotope erzeugen durch Kernreaktionen mit Neutronen keine Isotope, die in ihrer Lebensdauer und Häufigkeit beachtet werden müßten. Der  $^{31}\text{P}$ -Strahlstrom mit Ti+P-Füllung ist mit  $1,7 \mu\text{A}$  geringer als bei der AIP+Al-Füllung.

Mit der im nächsten Abschnitt beschriebenen ERDA-Methode wird die Elementzusammensetzung der beiden erprobten Zerstäubungstargets ermittelt. In Tab. 3.2 sind die atomaren Elementanteile für die beiden Füllungstypen aufgeführt. Es ist dabei zu beachten, daß die AIP+Al-Probe ein aufgeschnittenes, gebrauchtes Zerstäubungstarget war. Außerdem war diese Pille, wie nachträglich festgestellt wurde,

durch einen Ausfall der Gasreinigungsanlage der Argon-Lageranlage längere Zeit mit Feuchtigkeit in Kontakt, bevor sie in der Ionenquelle eingesetzt werden konnte. Dies ist am hohen Anteil von Wasserstoff zu erkennen. Der niedrige Anteil von Phosphor liegt wahrscheinlich am Ausgasen von Phosphin durch den Kontakt mit Wasser. Der hohe Sauerstoffanteil, der ebenso unerwünscht ist, entsteht zum einen durch die Bindung von Wasser, als auch durch die oberflächliche Oxydation des feinkörnigen Pulvers.

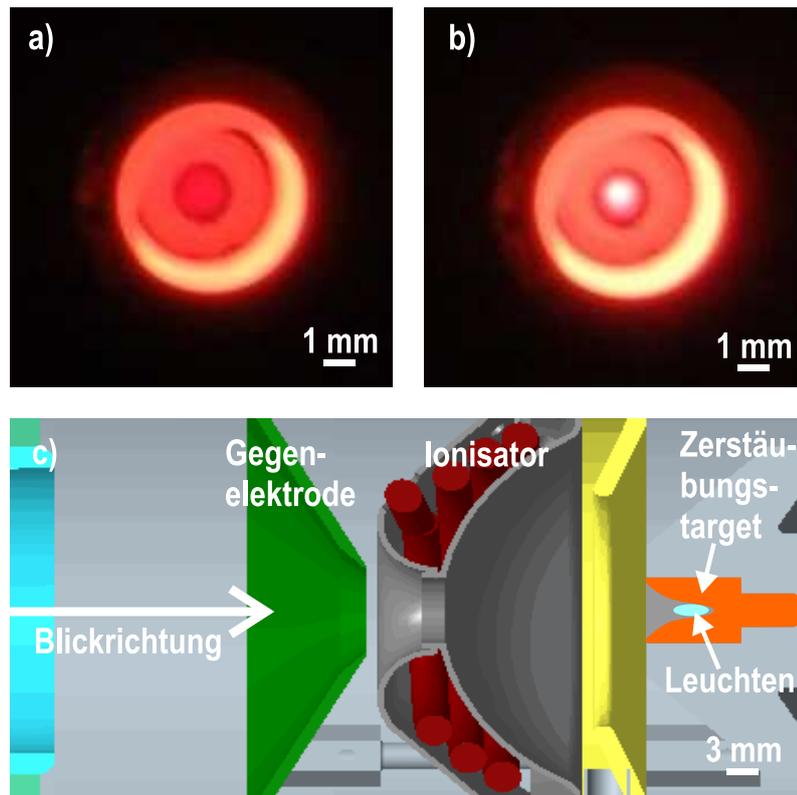
Für die Vermessung der Ti+P-Pille wird eine frische, im Vakuum gelagerte Pille aus derselben Charge, wie in der Ionenquelle verwendet, eingesetzt. Diese ist in ihrem Wasserstoff- und Sauerstoffanteil deutlich besser. Durch die vielen anderen Verunreinigungen ist diese Pulvercharge jedoch nicht für eine Aktivierung im Kernreaktor geeignet. Dies kann aber durch die Verwendung von hochreinem Titanpulver deutlich verbessert werden.

### 3.7.3 Strahlausbeute

In Abb. 3.9 c) wird die Geometrie der Photographien a) und b) skizziert. Der Blick auf den Bereich der Zerstäubung unter normalen Betriebsbedingungen mit und ohne angelegte Zerstäubungsspannung wird gezeigt. Die Betrachtungsrichtung ist dem extrahierten Ionenstrahl entgegengesetzt. Der Betrachtungswinkel wird durch die Gegenelektrode eingeschränkt. Das sichelförmige Leuchten des Ionisators rührt von einem leichten Versatz zwischen Ionisator und Gegenelektrode beim hier abgebildeten ersten Ionenquellenprototypen her, ermöglicht aber, den ansonsten kaum sichtbaren Ionisator zu beobachten. So war auch eine Messung der Ionisatortemperatur mit einem Pyrometer möglich. Es wurde eine Temperatur von ca. 1000 °C am Ionisator gemessen.

Das in der jeweiligen Bildmitte (Abb. 3.9 a und b) gezeigte Kupfertarget leuchtet nicht selber, da es gekühlt wird, sondern wird vom glühenden Ionisator beleuchtet. Die typische Temperatur eines Zerstäubungstargets beträgt an der Spitze ca. 50 °C. Die innerste ringförmige Struktur rührt von der lokal begrenzten Abtragung durch den gut fokussierten Cäsiumstrahl her (s. Abb. 3.10). Deutlich zu sehen ist das durch Stoßionisation angeregte Leuchten b). Dies bestätigt den erwarteten kleinen Cs-Fokus von ca.  $\varnothing$ 1 mm.

In Abb. 3.10 sind zwei Zerstäubungstargets abgebildet, die nach einem Strahlbetrieb von über 6 h aufgeschnitten wurden. Die stark fokussierte Abtragung durch den scharfen Cs-Fokus ist deutlich zu erkennen. Die Füllung der Zerstäubungstargets ist nicht vollständig abgetragen. Dies legt nahe, den Durchmesser der Füllung zukünftig geringer auszuliegen. Insbesondere verringert dies bei radioaktiven Targets eine unnötige hohe Aktivität.

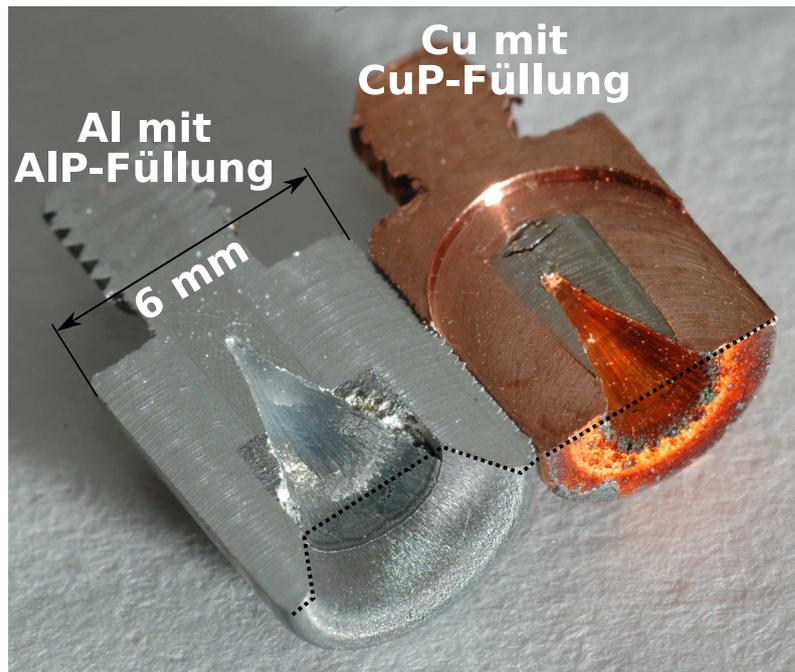


**Abb. 3.9:** Photographie in die betriebene Ionenquelle hinein. a) Ionenquelle nur geheizt. b) Ionenquelle im vollen Betrieb mit aktiver Zerstäubung und extrahiertem Strahl. Deutlich zu sehen ist das durch Stoßionisation angeregte Leuchten. c) Schematische Darstellung der Betrachtungsgeometrie (Details siehe Text).

Durch Wiegen eines Zerstäubungstargets vor und nach dem Strahlbetrieb, bei gleichzeitiger Messung des Strahlstroms, wurde bestimmt, welcher Anteil des Zerstäubungstargets in den massenseparierten, beschnittenen und nutzbaren Ionenstrahl überführt wird und welcher Anteil in der Ionenquelle und beim Strahltransport verloren geht. Dies wurde an einem Zerstäubungstarget aus Kupfer durchgeführt. Dabei wird eine Effizienz von 1,7 % für  $^{63}\text{Cu}^-$  bestimmt. Die Elektronenaffinität von Kupfer (1,228 eV) ist größer als die von Phosphor (0,747 eV) [44]. Für Phosphor wird daher eine Effizienz von etwa 1 % erwartet.

### 3.7.4 Strahlreinheit bei Masse 32

Wie in Kapitel 3.1 erwähnt, ist es — im Gegensatz zu Metallen — für die Implantation in organische Materialien von zentraler Bedeutung, die Ionendosis zu minimieren, um die Schädigung der empfindlichen Träger möglichst gering zu halten. Daher ist darauf zu achten, daß der Ionenstrahl nur das gewünschte Isotop enthält. Ionen mit anderer Masse als die Masse 32 werden durch die starke Dispersion des 700 mm Dipolmagneten sicher abgetrennt. Wie in Kap. 2.8 erläutert, liegt



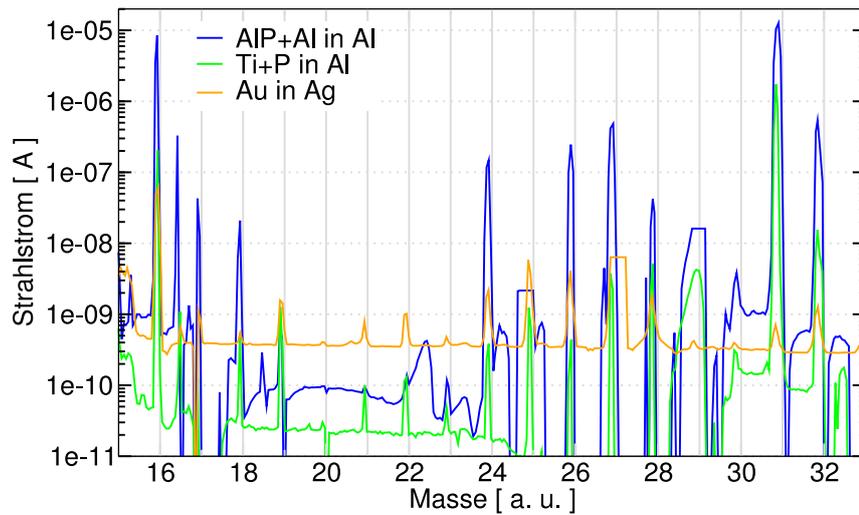
**Abb. 3.10:** Ein Al-Zerstäubungstarget mit AIP+Al-Füllung (links) und ein Cu-Target mit CuP-Füllung. Die lokal begrenzte Abtragung durch die Cs-Zerstäubung ist gut zu sehen. Die gestrichelte Linie zeigt die Kontur bei Beladung der Ionenquelle an.

aufgrund der geringen spezifischen Aktivität von  $^{32}\text{P}$  der typische  $^{32}\text{P}$ -Strahlstrom bei lediglich 0,1–0,5 nA ( $^{31}\text{P}$ : 5–34  $\mu\text{A}$ ).

Isobare der Masse 32 sind neben dem gewünschten  $^{32}\text{P}$  das häufigste stabile Schwefelisotop  $^{32}\text{S}$  (s. Abb. 2.3).  $^{32}\text{S}$  kann als Zerfallsprodukt von  $^{32}\text{P}$  nicht vermieden werden. Die durch Zerfall entstehende Menge an  $^{32}\text{S}$  ist i. d. R. dieselbe wie die von  $^{32}\text{P}$ , kann daher toleriert werden. Deswegen darf das Zerstäubungstargetmaterial aber vor der Aktivierung keinen Schwefel enthalten. Die Überlegung, mittels Laserionisation spezifisch nur  $^{32}\text{S}^-$  zu neutralisieren und dann im Dipolmagneten abzutrennen, während  $^{32}\text{P}^-$  erhalten bleiben muß, scheitert leider an der geringeren Bindungsenergie (0,747 eV) des  $^{32}\text{P}^-$ -Ions im Vergleich zu 2,077 eV beim  $^{32}\text{S}^-$ -Ion [44].

Eine weitere Möglichkeit, die Masse 32 zu erreichen, ist Molekülbildung. Folgende Moleküle mit der Masse 32 können erwartet werden:  $^{16}\text{O}_2$ ,  $^{31}\text{PH}$ .

Um zunächst zu überprüfen, wie stark die Ionenquelle Elemente aus Niederschlägen vom früheren Betrieb speichert, wird eine mehrere Monate benutzte Ionenquelle mit einem Zerstäubungstarget aus reinem Gold geladen. Mit Hilfe von Massenspektren (s. Abb. 3.11) wird der Strahlstrom bei Masse 32 zu mehreren Zeitpunkten gemessen. Da das Zerstäubungstarget aus Gold selbst keine makroskopischen Mengen an Phosphor, Schwefel oder Sauerstoff enthält, kann so festgestellt werden, ob die Ionenquelle in nennenswerter Menge bereits zuvor geladene Elemente speichert.



**Abb. 3.11:** Massenverteilungen für verschiedene Zerstäubungstargets aus Gold, AIP+Al und Ti+P. Nur die Massen 16, 31 und 32 sind für die Strahlreinheit von Bedeutung. Die ungewöhnlich geformten Peaks (z. B. Masse 22,5 oder 29) sind meßtechnische Artefakte und spielen wegen der Massentrennung keine Rolle.

Zerstäubungstarget	$^{16}\text{O}$ [A]	$^{31}\text{P}$ [A]	Masse 32 [A]
Au in Ag	$6,12 \cdot 10^{-8}$	$2,42 \cdot 10^{-10}$	$5,78 \cdot 10^{-10}$
AIP+Al in Al	$1,07 \cdot 10^{-5}$	$1,40 \cdot 10^{-5}$	$5,51 \cdot 10^{-7}$
Ti+P in Al	$2,84 \cdot 10^{-7}$	$1,74 \cdot 10^{-6}$	$1,53 \cdot 10^{-8}$
Al voll ( $^{27}\text{Al}$ : $1,31 \cdot 10^{-6}$ A)	$1,54 \cdot 10^{-8}$	$7,45 \cdot 10^{-10}$	$8,90 \cdot 10^{-11}$
Cu in Al ( $^{63}\text{Cu}$ : $3,23 \cdot 10^{-5}$ A)	$6,85 \cdot 10^{-8}$	$1,22 \cdot 10^{-9}$	$1,90 \cdot 10^{-9}$

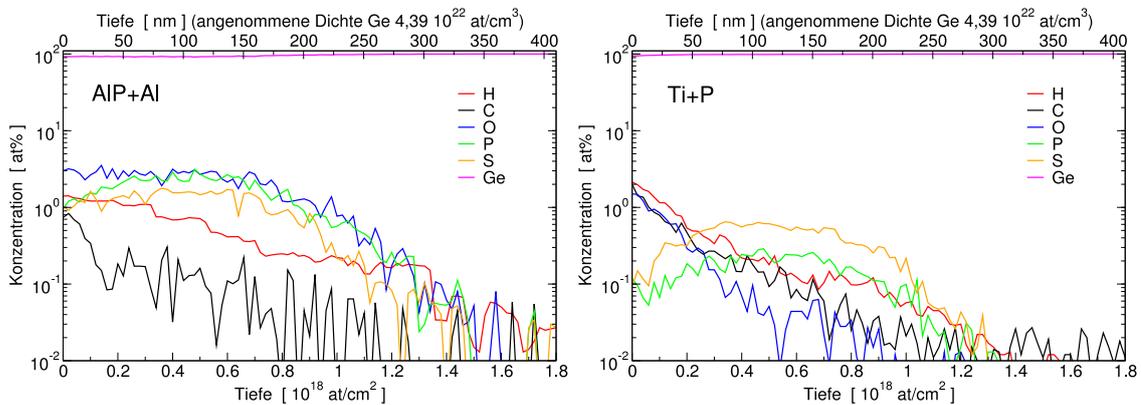
**Tab. 3.3:** Die Strahlströme aus verschiedenen Zerstäubungstargets für verschiedene Massen.

Der Strahlstrom bei Masse 32 ist zunächst 2,4 nA, nach 5 h Betrieb aber bereits auf unter 0,6 nA gesunken. Der zugehörige Strahlstrom von  $^{197}\text{Au}$  ist zuerst 60  $\mu\text{A}$  und sinkt nach 5 h auf 31  $\mu\text{A}$ . Der Strom bei Masse 32 ist gering und in der Größenordnung des zu erwartenden  $^{32}\text{P}$  Stromes, außerdem verschwinden die Ionenquellenverunreinigungen mit der Zeit.

Danach wird ein Zerstäubungstarget mit AIP+Al-Füllung und schließlich eines mit Ti+P-Füllung geladen und jeweils einen Tag betrieben, um die Herkunft der Verunreinigung bei Masse 32 zu überprüfen. Der hohe Strahlstrom bei Masse 16 zeigt, daß sowohl in der AIP+Al als auch in der Ti+P-Füllung sehr viel Sauerstoff enthalten ist. Dies kann zum einen von oxydiertem Metallpulver und zum anderen von aufgenommenem Wasser herrühren.

Der Strahl bei der Masse 32 wird jeweils für beide Füllungen mit ca.  $8 \cdot 10^{15} - 5 \cdot 10^{16}$  Ionen/ $\text{cm}^2$  in reine Germaniumplättchen implantiert. Diese Proben werden anschließend mit der ERDA-Methode [62, 63] analysiert. Bei der **E**lastic **R**ecoil

**Detection Analysis (ERDA)** wird die zu analysierende Probe mit hochenergetischen Ionen, z. B. Goldionen der Energie 200 MeV, unter einem flachen Winkel beschossen. Diese Ionen schlagen aus der Probe Ionen heraus, die in einem Proportionalgaszähler detektiert werden. Dieser Zähler mißt auf einer gewissen Strecke  $\Delta x$  den Energieverlust  $\Delta E$  und danach die restliche Energie  $E_{rest}$ . Da der Energieverlust  $\Delta E/\Delta x$  elementabhängig ist, können durch die Auftragung von  $\Delta E$  über  $E_{rest}$  Elemente getrennt werden. Die Summe von  $\Delta E$  und  $E_{rest}$  ergibt die kinetische Energie der jeweiligen Ionen. Über den bekannten Energieverlust kann auf den Startpunkt des herausgeschlagenen Ions in der Probe zurückgerechnet werden [64]. Das Ergebnis dieser Analyse ist eine Tiefenverteilung für jedes Element. Diese Methode ist besonders geeignet für die Analyse von leichten Elementen, wie z. B. Kohlenstoff und Sauerstoff.



**Abb. 3.12:** Die Tiefenprofile von Germaniumplättchen, die mit einem Ionenstrahl der Masse 32 aus zwei verschiedenen Zerstäubungstargets implantiert werden. Links: Al-Träger mit AIP+Al-Füllung. Rechts: Al-Träger mit Ti+P-Füllung. Für die Berechnung der Tiefe im Material in nm wird eine Dichte von  $4,39 \cdot 10^{22}$  Atome/cm<sup>3</sup> im Germanium angenommen.

In Abb. 3.12 sind die ausgewerteten Tiefenprofile der Implantation bei Masse 32 aus den beiden Füllungen dargestellt. Durch die Form der Tiefenprofile lassen sich Oberflächenverunreinigungen von implantierten Bestandteilen unterscheiden. Kohlenstoff liegt bei beiden Proben als oberflächliche Verunreinigung vor. Sauerstoff hingegen ist bei der AIP+Al-Füllung implantiert, bei der Ti+P-Füllung jedoch liegt hauptsächlich eine Oberflächenverunreinigung vor. Schwefel, Phosphor und Wasserstoff sind bei beiden Proben implantiert.

Zur quantitativen Betrachtung muß die erreichte <sup>31</sup>P-Fluenz beachtet werden, da diese in einem festen Verhältnis zur erreichbaren <sup>32</sup>P-Fluenz ( $1,4 \cdot 10^{-5} : 1$ , <sup>32</sup>P:<sup>31</sup>P nach einer 14-tägigen Neutronenaktivierung) steht. Die berechneten Werte sind in Tab. 3.4 aufgeführt. Es zeigt sich zwar ein Vorteil für die Ti+P-Füllung hinsichtlich

	AIP+Al	Ti+P
$^{31}\text{P}$	$6,94 \cdot 10^{19} / \text{cm}^2$	$6,94 \cdot 10^{19} / \text{cm}^2$
$^{32}\text{P}$ (erwartet)	$1,94 \cdot 10^{15} / \text{cm}^2$	$1,94 \cdot 10^{15} / \text{cm}^2$
H	$8,57 \cdot 10^{15} / \text{cm}^2$	$2,84 \cdot 10^{16} / \text{cm}^2$
O	$3,63 \cdot 10^{16} / \text{cm}^2$	$6,60 \cdot 10^{15} / \text{cm}^2$
P	$3,23 \cdot 10^{16} / \text{cm}^2$	$3,81 \cdot 10^{16} / \text{cm}^2$
S	$1,89 \cdot 10^{16} / \text{cm}^2$	$8,73 \cdot 10^{16} / \text{cm}^2$
implantierte Verunreinigungen	$9,61 \cdot 10^{16} / \text{cm}^2$	$1,60 \cdot 10^{17} / \text{cm}^2$
Verhältnis Verunreinigung: $^{32}\text{P}$	49,5	82,6

**Tab. 3.4:** Die Flächenbelegung im Germaniumträger nach der Implantation aus zwei verschiedenen Füllungen normiert auf eine  $^{31}\text{P}$ -Fluenz von  $6,94 \cdot 10^{19}$  ( $\cong 1 \text{ C}$ ). Die mit Hilfe einer gleichzeitigen Strahlstrommessung bestimmte  $^{31}\text{P}$ -Fluenz ist  $3,09 \cdot 10^{19} / \text{cm}^2$  (AIP+Al) bzw.  $2,73 \cdot 10^{18} / \text{cm}^2$  (Ti+P). Die erwartete  $^{32}\text{P}$ -Fluenz ist über das typische Verhältnis von  $^{32}\text{P}:^{31}\text{P}$  ( $1,4 \cdot 10^{-5} : 1$ ) nach einer 14-tägigen Neutronenaktivierung berechnet.

der Sauerstoffverunreinigung, die jedoch durch erhöhte andere Verunreinigungen überkompensiert wird.

Generell läßt sich sagen, daß die Verwendung von Pulvern für Zerstäubungstargets geeignet ist. Es ist jedoch auf eine hohe Reinheit, geringe Oxydation und wasserfreie Lagerung zu achten, um die Verunreinigung weiter zu minimieren. Im Vergleich mit dem Karlsruher Ionenimplanter kann der Überschuß der Verunreinigungen am Strahl der Masse 32 um eine Größenordnung von 500 [34] auf 49,5 (s. Tab. 3.4) reduziert werden. Die Verwendung reinerer Pulver bei einer besseren Lagerung verspricht eine weitere Reduktion der Verunreinigungen.

### 3.8 Emittanzmessung

Die Emittanz ist ein Maß für die Qualität eines Ionenstrahls. Je kleiner die Emittanz ist, desto besser kann der Strahl fokussiert werden.

Die Gesamtheit der einzelnen Ionen eines Ionenstrahls spannen durch ihre Orte und Impulse im 6-dimensionalen Phasenraum ein Volumen auf. Dieses Volumen wird Emittanz genannt. Nach dem Satz von Liouville bleibt das Volumen des Phasenraumes konstant, solange nur konservative Kräfte wirken. Die Form dagegen kann sich ändern. Die typischerweise zeitlich konstanten, elektrostatischen und magnetischen Felder dieser Strahlführung erfüllen diese Eigenschaft. Wechselwirkungen zwischen den Ionen sind in diesem Sinne nicht konservativ.

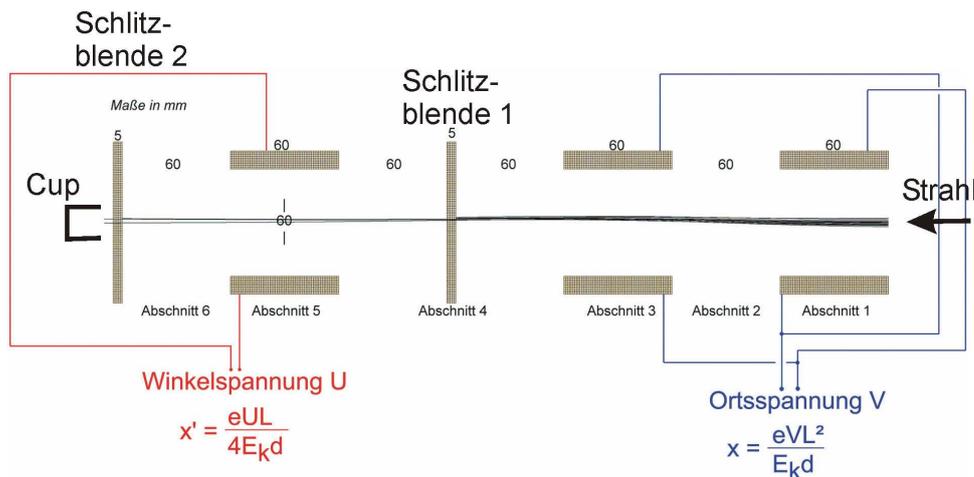
Die beiden transversalen Raumrichtungen ( $x$ ,  $y$ ) sowie die longitudinale Raumrichtung ( $z$ ) sind entkoppelt, so daß die transversalen Emittanzen jeweils einzeln

betrachtet werden können. Die longitudinale Emittanz ist nur bei gepulsten Strahlen relevant. Da der Impuls meßtechnisch nicht so leicht zu erfassen ist, wird üblicherweise neben dem Ort der Winkel gemessen. Diese Kleinwinkelnäherung ist erlaubt, da die transversalen Impulse i. d. R. weit kleiner sind als der longitudinale Impuls. Die Emittanz  $\varepsilon$  ist definiert als die Fläche im Ort–Winkel–Raum geteilt durch  $\pi$ . Die Einheit ist  $\pi$  mm mrad. Die Emittanz skaliert linear mit der Geschwindigkeit der Ionen. Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Ionenquellen zu ermöglichen, ist es bei Ionenquellen üblich, ihre Emittanz mit der Wurzel aus der kinetischen Energie zu normieren. Die Einheit ist dann dementsprechend  $\pi$  mm mrad  $\sqrt{\text{MeV}}$ . Die im Bereich der Beschleuniger übliche Normierung nach dem relativistischen Impuls ist für Ionenquellen nicht notwendig.

Um zu überprüfen, ob in dieser Arbeit die gewünschte Strahlqualität erreicht wird, ist eine Messung der Emittanz notwendig. Dazu wurde eine vorhandene Apparatur [65] überarbeitet. Dabei wurden die ungenaue und fehlerhafte Elektronik neu aufgebaut und die Steuerungssoftware neu geschrieben. Außerdem wurde die maximale Spannung für die Ablenkplatten um 40 % auf 10 kV erhöht, um auch bei etwas höheren Strahlenergien einen ausreichenden Meßbereich zur Verfügung zu haben. Diese Meßapparatur wurde gleich nach dem Fokus des Dipolmagneten an das Vakuumsystem montiert. Dabei wird die Emittanz in  $x$  ( $\varepsilon_x$ ) und  $y$  ( $\varepsilon_y$ ) nacheinander durch eine  $90^\circ$ -Drehung der inneren Meßapparatur vermessen. Der Strahl wird nun im Ort und im Winkel abgerastert (s. Abb. 3.13). Dazu wird mit zwei gegenläufig geschalteten Plattenablenkerpaaren der Strahl im Ort versetzt. Nach der Passage der Schlitzblende 1 (80 x 0,1 mm) wird der beschnittene Strahl durch ein weiteres Plattenablenkerpaar im Winkel verstellt. Schließlich wird nach der Schlitzblende 2 (80 x 0,1 mm) der restliche noch passierende Strahlstrom gemessen. Als Ergebnis erhält man den Phasenraum  $x \cdot x'$  bzw.  $y \cdot y'$ .

Es werden Messungen für verschiedene Ionenarten bei unterschiedlichen Spannungen am Implanter durchgeführt. Zum Vergleich wird die Ionenquelle auch am Ionenquellenteststand des Beschleunigerlaboratoriums betrieben und auch dort Emittanzmessungen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tab. 3.5 zusammengefaßt.

Typische Meßergebnisse für einen 25 keV  $^{63}\text{Cu}$ -Strahl sind in Abb. 3.14 oben dargestellt. In Abb. 3.15 ist die Emittanz für verschieden große Anteile am Gesamtstrahlstrom zu sehen. Die Fläche, die 90 % des Strahlstromes beinhaltet, wird üblicherweise als Meßwert für die Emittanz angegeben. Unerwartet ist ein unterschiedliches Ergebnis der Emittanzmessung für verschiedene Fokussierungen. Ist der Strahl ca. 500 mm vor der ersten Schlitzblende fokussiert und somit divergent und stärker räumlich ausgedehnt, wird eine Emittanz von  $5,14 \pi$  mm mrad  $\sqrt{\text{MeV}}$  ermittelt. Wird der Fokus dagegen auf die Schlitzblende gelegt und so der Strahl konvergent mit kleiner räumlicher Ausdehnung eingestellt, wird eine Emittanz von



**Abb. 3.13:** Das Prinzip der Emittanzmessung durch Abrasterung des Strahls im Ort und im Winkel.

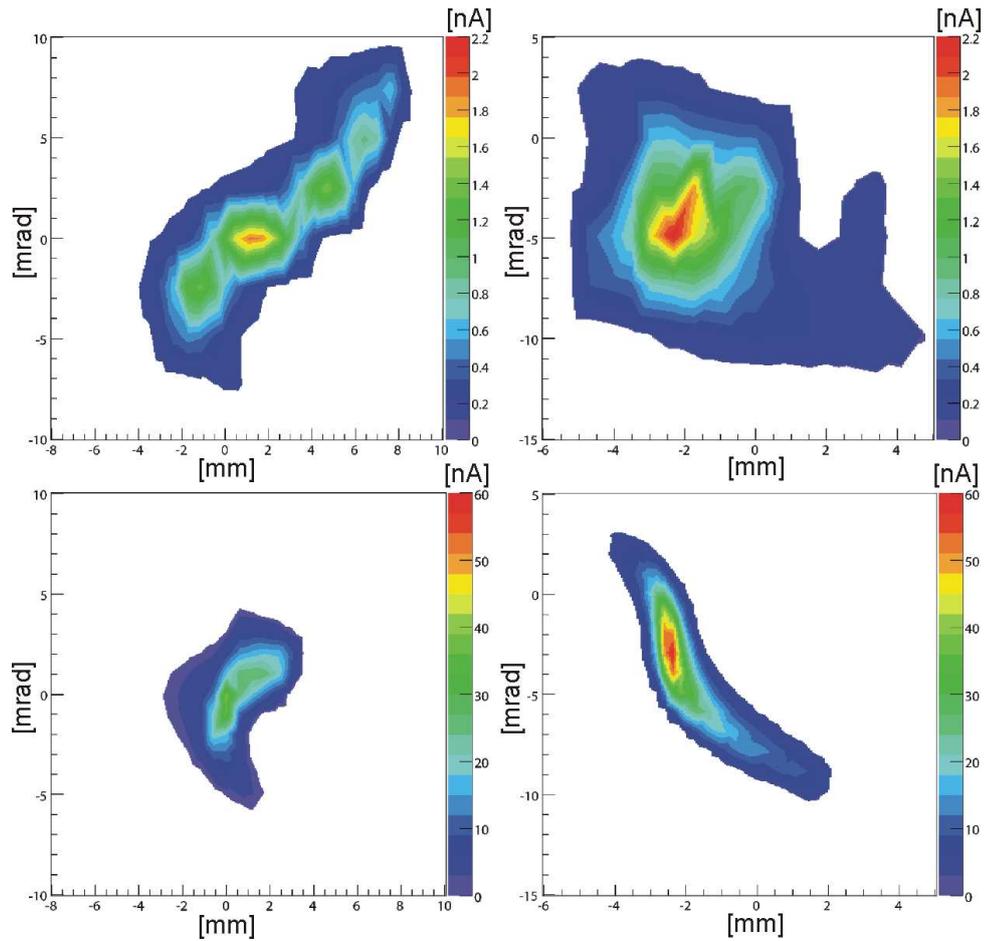
Strahl	$E$	$I$	$\varepsilon$	Bemerkung
$^{27}\text{Al}$	150,0	1,3	4,0	Zerstäubung: 6 kV, Extraktion: 24 kV
$^{27}\text{Al}$	150,0	0,3	4,0	Zerstäubung: 5 kV, Extraktion: 25 kV
$^{27}\text{Al}$	150,0	0,2	4,0	Zerstäubung: 4 kV, Extraktion: 26 kV
$^{27}\text{Al}$	100,0	1,5	3,5	
$^{63}\text{Cu}$	150,0	12	2,6	
$^{63}\text{Cu}$	150,0	6,0	2,1	$\varnothing 1$ mm Cu in Al
$^{63}\text{Cu}$	110,0	31	3,4	$\varnothing 1$ mm Cu in Al
$^{63}\text{Cu}$	25,5	0,3	5,1	am Ionenquellenteststand
$^{63}\text{Cu}$	25,5	7	1,6	am Ionenquellenteststand

**Tab. 3.5:** Eine Übersicht über die verschiedenen Emittanzmessungen. Die Energie  $E$  ist in keV, der Strahlstrom  $I$  in  $\mu\text{A}$  und die Emittanz  $\varepsilon$  für 90 % des Strahlstroms in  $\pi$  mm mrad  $\sqrt{\text{MeV}}$  angegeben. Am neuen Ionenimplanter wurde bei 100–150 keV gemessen. Vergleichsmessungen mit derselben Ionenquelle wurden am Ionenquellenteststand des Beschleunigerlaboratoriums bei 25,5 keV durchgeführt.

1,56  $\pi$  mm mrad  $\sqrt{\text{MeV}}$  gemessen. Dieser Effekt legt nahe, daß die Emittanzmeßanlage selbst einen Einfluß auf das Meßergebnis hat, wenn die Ausleuchtung größer ist. Im Fall der hohen Energien (100-150 keV) sind die zur Ablenkung notwendigen Felder größer und so auch die störenden Randfelder. Dies kann aber nur zu größeren Emittanzen führen. Somit ist der gemessene Wert eine Obergrenze für die wahre Emittanz.

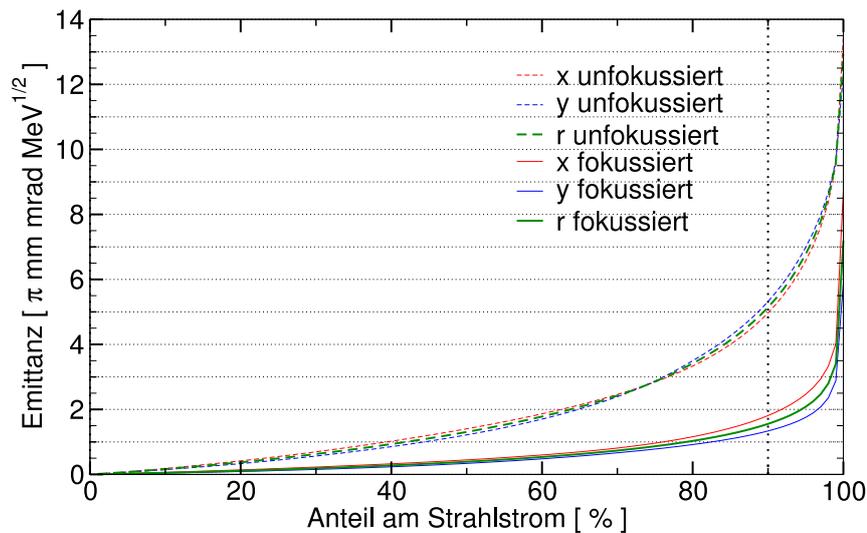
Durch den mechanischen Aufbau der Zerstäubungsionquelle und Strahlführung wird eine geometrische Emittanz kleiner als 10  $\pi$  mm mrad  $\sqrt{\text{MeV}}$  erwartet. Dabei wird ein Durchmesser der Zerstäubungsfläche von  $\varnothing 1$  mm bei einem Öff-

nungswinkel von 181 mrad angenommen. Die Energie nach der Ionenquelle beträgt üblicherweise 30 keV. Die mit IGUN (s. Kap. 3.4.2) berechnete Emittanz ist mit  $0,87 \pi \text{ mm mrad } \sqrt{\text{MeV}}$  etwas kleiner als die gemessene. Dies liegt vermutlich an der ungenauen Berechnung der Raumladung im Bereich der Zerstäubung in der Ionenquelle. Am Karlsruher Implanter wurde im Vergleich dazu bei  $^{31}\text{P}$ -Strahl mit  $30 \mu\text{A}$  eine Emittanz von  $7,79 \pi \text{ mm mrad } \sqrt{\text{MeV}}$  gemessen [34].



**Abb. 3.14:** Die Ergebnisse der Emittanzmessungen für einen 25 keV  $^{63}\text{Cu}$ -Strahl bei 90 % des Gesamtstrahlstroms. Links:  $x$ -Richtung, Rechts:  $y$ -Richtung, Oben: Fokussiert auf Cup 500 mm vor Meßstelle, Unten: Direkt in Meßstelle hineinfokussiert.

Bestätigt wird die Emittanzmessung auch, wenn die Zerstäubungstargets nach längerem Betrieb aufgeschnitten werden. Wie in Abb. 3.10 zu erkennen ist, werden die Zerstäubungstargets hauptsächlich in einem kleinen Bereich ( $\varnothing < 1 \text{ mm}$ ) abgetragen. Schließlich kann durch den Aufbau des Zerstäubungstargets die Emittanz verbessert werden, indem eine kleinere Füllung ( $< 1 \text{ mm}$ ) mit dem gewünschten Implantationsisotop gewählt wird. So lassen sich auch kleinste Träger effizient implantieren.



**Abb. 3.15:** Die  $x$ - und  $y$ -Emittanzen für einen  $100\text{ keV }^{63}\text{Cu}$ -Strahl in Abhängigkeit zum dazugehörigen Anteil vom Gesamtstrahlstrom.

### 3.9 Ergebnisse

Es konnte somit nachgewiesen werden, daß die neu entwickelte Zerstäubungsionenquelle die Eigenschaften, die für die Herstellung von radioaktiven, organischen Implantaten notwendig sind, erfüllt. Durch den einfachen Aufbau kann die Ionenquelle im Fehlerfall leicht gewechselt werden. Es ist nur die Beladung mit  $^{32}\text{P}$  in der Größenordnung von  $10\text{ GBq}$  zu beachten. Es wäre günstig, die geringe Effizienz von  $1,5\%$  der Ionenquelle zu verbessern, um die Lebensdauer der Ionenquelle zu verlängern und den Aufwand durch den Strahlenschutz beim Ionenquellenwechsel zu minimieren. Dies scheint durch Optimierung der Betriebsparameter und der Geometrie der Zerstäubungstargets möglich. Die kleine Emittanz von unter  $4\pi\text{ mm mrad } \sqrt{\text{MeV}}$  ermöglicht auch kleine Implantate effizient herzustellen. Bei der Herstellung von Implantaten für die Bestrahlung gutartiger Wucherungen ist der erreichte Strahlstrom von  $14\text{ }\mu\text{A}$  weit über dem geforderten Strom von  $5\text{ }\mu\text{A}$ . Für die Therapie von bösartigen Wucherungen verdoppelt sich die geplante Herstellungszeit von  $20\text{ min}$  auf  $40\text{ min}$ . Dies ist für die Erprobung dieser Therapie ausreichend. Durch die Reduktion der Verunreinigungen der Masse 32 um eine Größenordnung im Vergleich zum Karlsruher Ionenimplanter kann der Strahlenschaden an den Polymerimplantaten erheblich verringert werden.

# 4. Dosimetrie und Aktivitätsbestimmung

Die deponierte Energie bzw. Dosis und deren Verteilung ist das Maß für den Strahlenmediziner, um die Wirkung der Therapie zu bestimmen. Die Aufgabe des Physikers ist es, die gewünschte Dosisverteilung im Rahmen der physikalischen und technischen Möglichkeiten zu erreichen. Dazu ist es notwendig, die Entstehung der Dosisverteilung zu verstehen. Mit *Simulationsrechnungen* werden Dosisverteilungen zu einer gegebenen Aktivität und Wirkungsdauer berechnet. Durch einen Vergleich mit *Messungen* kann entweder die Aktivität der gemessenen radioaktiven Quelle oder die Übereinstimmung von gerechneter und gemessener Dosisverteilung bestimmt werden.

Auch das Verhalten von Detektoren für ionisierende Strahlung kann mit Simulationsrechnungen studiert werden.

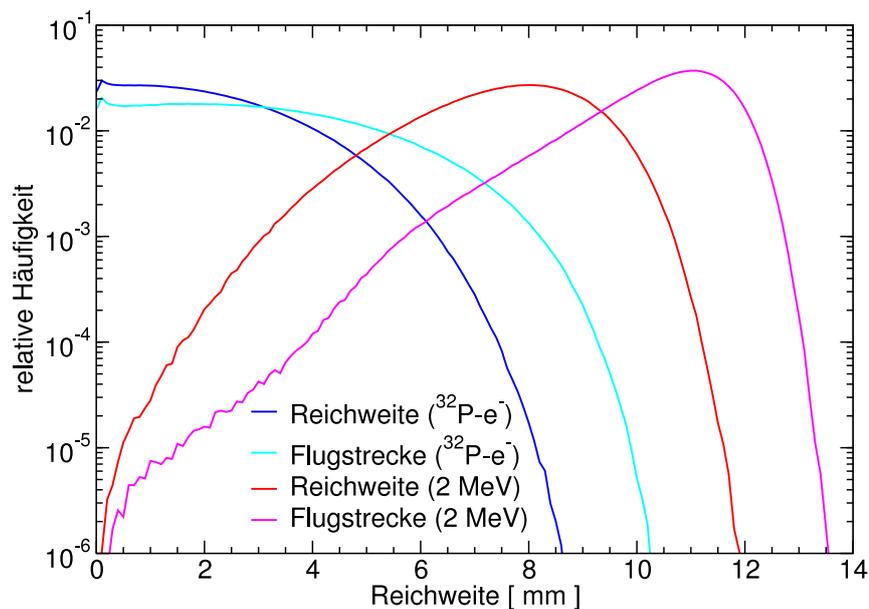
Im Folgenden werden Methoden zur *Berechnung* von Dosisverteilungen und Detektoren sowie Methoden zur *Messung* von Dosisverteilungen und Aktivitäten vorgestellt. Diese werden dann zueinander in Beziehung gesetzt. Verbunden mit Vergleichen zu externen Referenzen werden ein Dosimetriesystem und ein Aktivitätsmeßsystem etabliert, um die in Kap. 6 beschriebenen Anwendungen zu ermöglichen.

## 4.1 Herausforderung Betadosimetrie

Elektronen mit Energien von ca. 1–2 MeV wie z. B. aus dem Betazerfall von  $^{32}\text{P}$  oder  $^{90}\text{Sr}$  erfahren beim Abbremsen in Materie viele Streuungen mit großen Winkeln. Dadurch unterscheiden sich Reichweite und tatsächlich zurückgelegte Flugstrecke erheblich, wie in Abb. 4.1 dargestellt.

Dieses Streuverhalten ist insbesondere in inhomogenen Materialien mit großen Dichteunterschieden, wie z. B. im menschlichen Körper, für die Verteilung der deponierten Energie relevant.

Durch das rasche Abbremsen ist der Abfall in der Dosisverteilung sehr stark. In Wasser z. B. fällt die Dosis von 1 mm Abstand zu 2 mm Abstand um 80 % ab. Dies ist insbesondere für die Messung wichtig, für die der Detektor eine entsprechende Ortsauflösung im Millimeterbereich ausweisen muß. Auch darf das Detektormaterial



**Abb. 4.1:** Die Verteilung der Reichweiten im Vergleich zur Verteilung der tatsächlich zurückgelegten Flugstrecken für primäre Elektronen aus dem Zerfall von  $^{32}\text{P}$  in Wasser. Die Reichweiten bzw. Flugstrecken der erzeugten Sekundärteilchen ist hier nicht betrachtet. Die Startenergie der Elektronen ist entweder 2 MeV oder gemäß dem  $^{32}\text{P}$ -Betaspektrum verteilt.

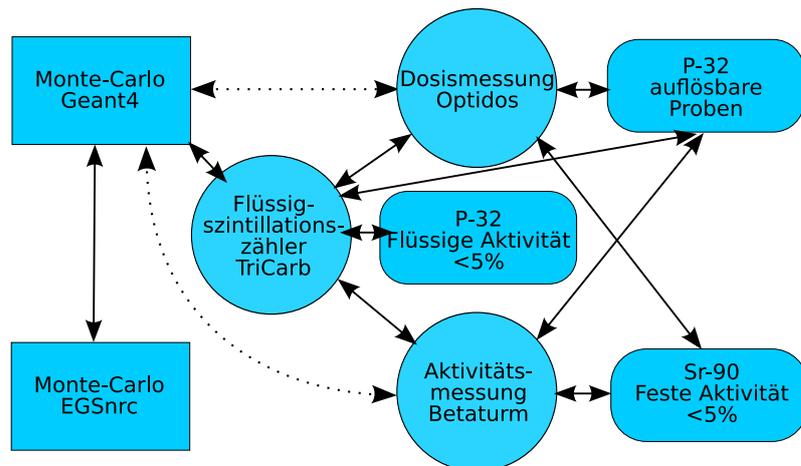
die Dosisverteilung nicht beeinflussen. Die Methoden zur dreidimensionalen Messung von Dosisverteilungen sind in Kap. 4.3 dargelegt.

Zu Beginn dieser Arbeit war kein kommerzielles Dosisplanungssystem verfügbar, welches Dosisverteilungen für Elektronen des Betazerfalls von  $^{32}\text{P}$  korrekt berechnet. Daher wurde ein experimentelles Dosisplanungssystem im Rahmen dieser Arbeit entwickelt. Insbesondere die Verarbeitung von Computertomographiedaten ist hierfür essentiell.

Mit der Verifikation von Messung und Rechnung untereinander und mit externen Referenzen wurde ein Dosimetriesystem aufgebaut. Dieses ist in Abb. 4.2 skizziert.

## 4.2 Monte–Carlo–Simulation

Monte–Carlo–Rechnungen benötigen die Berechnung von vielen Ereignissen, um statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu liefern. Dies hat lange Rechenzeiten zur Folge. Daher wurden für spezielle Anwendungen Optimierungen entwickelt. Dies ist z. B. das Prinzip der Superposition vieler gleicher Punktquellen, die mit Monte–Carlo–Methoden vorberechnet wurden [66], zur Simulation ausgedehnter Brachytherapiequellen. Derartige Methoden liefern für Photonen schnell genaue Ergebnisse, sind aber wegen der starken Streuung nicht geeignet für Elektronen niedriger Energie,



**Abb. 4.2:** Die verschiedenen Komponenten des Dosimetrie- und Aktivitätsmeßsystems und ihre Verbindungen.

insbesondere in inhomogenen Materialien [67].<sup>1</sup> Da in dieser Arbeit hauptsächlich Elektronenemitter niedriger Energie ( $^{32}\text{P}$  und  $^{90}\text{Sr}$ ) als Strahlenquelle in inhomogenen Materialien verwandt werden, wird zur Berechnung von Dosisverteilungen das Monte-Carlo-Prinzip ohne weitere Optimierungen gewählt.

Für die Simulation von ionisierender Strahlung in Materie wurden bereits viele Monte-Carlo-Systeme entwickelt. Dazu zählen u. a. GEANT4 [68], EGS4/EGSnrc [69, 70], MCNP4 [71] und PENELOPE [72]. Aus diesen muß eines ausgewählt werden, um als Basis für weitere Entwicklungen zu dienen.

Die Wahl fiel aus mehreren Gründen auf GEANT4, welche im Folgenden erläutert werden.

- Die verschiedenen Systeme unterscheiden sich in Aufbau, Flexibilität und physikalischen Modellen [73]. Bei den physikalischen Modellen zur Bestimmung der Wechselwirkungswahrscheinlichkeit und zur Berechnung des Zustands nach einer Wechselwirkung werden entweder theoretische, parametrisierte oder auf Datentabellen aufbauende Modelle verwandt. GEANT4 ist, im Gegensatz zu den anderen Systemen, nicht auf ein Modell festgelegt, sondern erlaubt die Zusammenstellung eines für die Fragestellung passenden physikalischen Modells aus verschiedenen Teilmodellen.
- Die Erweiterung des physikalischen Modells zu niedrigeren Energien von bis zu 250 eV ermöglicht auch die genauere Behandlung niederenergetischer Elektronen.

<sup>1</sup> Auf die Methode des “Pencil Beam” wird hier nicht näher eingegangen, da diese nur für reine Photonenstrahlung gute Ergebnisse liefert. Diese optimierte Methode ist für die perkutane Strahlentherapie mit Photonen das Standardwerkzeug.

- Bei GEANT4 handelt es sich um ein komplexes Monte-Carlo-System der neuesten Generation, in das die langjährigen Erfahrungen vieler Physiker eingeflossen sind. Dieses System wird aktiv von einer großen Nutzergemeinde vieler unterschiedlicher, physikalischer Richtungen genutzt und gepflegt.
- Die verwendete Programmiersprache C++ ist bezüglich Struktur und Verständlichkeit dem heute noch oft verwendeten Fortran weit überlegen.
- Durch den objektorientierten Entwicklungsansatz sind Erweiterungen leichter möglich, ohne das darauf basierende System zu beschädigen.
- Insbesondere der Umgang mit Geometrien und Materialien ist mit GEANT4 weit einfacher und trotzdem mit größerer Flexibilität zu lösen als mit den anderen Systemen.

### 4.2.1 Monte-Carlo-Toolkit Geant4

Als Basis für eigene Entwicklungen wird die Softwarebibliothek GEANT4 (**G**eometry **a**nd **t**racking in der 4. Generation) [74] verwendet. Die Entwicklung von GEANT wurde am CERN initiiert, um Detektoreigenschaften verständlich zu machen und so für Experimente geeignete Detektoren zu entwickeln. In der vierten Generation wurde mit dem Wechsel von Fortran zu C++ die Bibliothek unter Verwendung der objektorientierten Entwicklungsmethode (siehe z. B. [75, 76]) von Grund auf neu entwickelt. Diese Architektur ermöglicht nun eine flexible Erweiterbarkeit des Systems. Die aktuelle Entwicklung von GEANT4 wird in einer weltweiten Kollaboration durchgeführt. Aber auch Erweiterungen durch weitere Anwender von GEANT4 werden in die allgemeine Distribution integriert. Durch diesen regen Austausch wurden die ursprünglichen Anwendungsmöglichkeiten von GEANT4 stark erweitert. Dies ist in vielen ausführlich dokumentieren Beispielen anschaulich demonstriert, die auch im Quelltext vorliegen. Diese Beispiele erstrecken sich von sehr einfachen Rechnungen, die die Arbeitsweise von GEANT4 erläutern, bis zu komplexen und vollständigen Simulationen von aufwendigen Experimenten.

Auch die Kommunikation mit den Entwicklern ist schnell und unkompliziert. So wurde bei ersten Vergleichen eine Diskrepanz im Bremsvermögen von Elektronen in Wasser mit den Literaturwerten um einen Faktor 2 festgestellt, nach einem kurzen Informationsaustausch wurde der Fehler schnell gefunden und behoben.

Die für die Dosimetrie wichtigste Erweiterung ist die Ergänzung der physikalischen Prozesse zu niedrigen Energien hin [77]. Sie dehnte den Energiebereich für zuverlässige Teilchenverfolgung bis hinunter zu 250 eV aus. Alle anderen Monte-Carlo-Systeme haben ihre Grenze bei 1 keV oder höher. Dies ermöglicht eine bessere Ortsauflösung, und es können Schaleneffekte auch für niedrigere Kernladungszahlen

Z beachtet werden. So war bisher  $_{11}\text{Na}$  die untere Grenze, welche nun bis zum  $_6\text{C}$  gesenkt werden kann. Dies ist insbesondere für organische Materialien günstig.

#### 4.2.1.1 Struktur der Monte–Carlo–Bibliothek Geant4

Das objektorientierte Modell von GEANT4 strukturiert sich in hierarchisch organisierte Modulgruppen:

- Geometrie und Materialien
- Teilcheninteraktion in Materie, eine Auswahl verschiedener physikalischer Modelle
- Teilchenverfolgung
- Digitalisierung und Trefferhandhabung
- Handhabung von Ereignissen und Bahnen
- Visualisierung und Visualisierungsrahmenwerk
- Benutzerschnittstelle

Aus Teilen dieser Module wird die eigentliche Anwendung zusammengestellt und so den eigenen Anforderungen angepaßt. Durch die offene Architektur können einzelne Funktionalitäten durch Reimplementieren der einzelnen Klassen bzw. Methoden ergänzt und/oder ersetzt werden, ohne die Gesamtstruktur zu beeinflussen oder aufwendig anpassen zu müssen. Weiter ermöglicht der offene, ausführlich dokumentierte Quelltext jederzeit, die Funktionalitäten bis ins Detail zu ergründen. Dies erleichtert die Verifikation und die Beurteilung von Abweichungen.

#### 4.2.1.2 Parallelisierung

Um die Rechenzeit zu verkürzen, wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Rechencluster mit 25 Doppelprozessorknoten aufgebaut. Dieser verfügt über zwei dedizierte Netzwerke, eines speziell für die Interprozeßkommunikation und das andere für den weniger geschwindigkeitsrelevanten, meist gepufferten Datenverkehr. Eine solche Rechnerarchitektur wird MIMD (engl. Multiple Instruction Multiple Data) genannt. Zur einfacheren Wartung sind die Knoten ohne eigene Festplatten aufgebaut und beziehen die Daten von einem zentralen Dateiserver.

Die Parallelisierung von GEANT4 erfolgt durch Verteilung von einzelnen Startereignissen auf die verschiedenen Prozessoren. Dies reduziert den Kommunikationsaufwand auf ein Minimum. Für jeden verfügbaren Prozessor wird die gesamte Anwendung gestartet, wobei jede für sich die Histogramme in getrennte Dateien

füllt. Diese werden nach der Rechnung zusammengeführt. Da jede Anwendung ein unabhängiges, statistisches Ensemble berechnet, ermöglicht dies auch eine Abschätzung des statistischen Fehlers (siehe Abschnitt 4.2.6).

Die einzelnen Anwendungen erhalten von einem Steuerprogramm für jedes Startereignis eine Zufallszahl als Anfangswert für den Zufallszahlengenerator. Dieses Konzept ermöglicht eine reproduzierbare Simulation selbst bei unterschiedlicher Zahl rechnender Prozessoren. Für die Kommunikation zwischen den Prozessoren wurde die Bibliothek LAM/MPI [78] verwendet, die den Interprozeßkommunikationsstandard MPI (**M**essage **P**assing **I**nterface) [79] implementiert.

## 4.2.2 Physikalisches Rechenmodell

Im Sprachgebrauch von GEANT4 werden physikalische Wechselwirkungen als sog. Prozesse abgebildet. GEANT4 ermöglicht die Zusammenstellung eines physikalischen Modells über die Auswahl der zu berechnenden Prozesse pro Teilchentyp. Im Folgenden wird nur das verwendete physikalische Modell erläutert, welches eine Kombination von Standardprozessen, Zerfallsprozessen und der Niederenergieerweiterung ist.

Um die konkreten Teilchenbahnen zu berechnen, werden Weglängen und Wechselwirkungen anhand von totalen und differentiellen Wirkungsquerschnitten ausgewürfelt. Mit den totalen Wirkungsquerschnitten wird bestimmt, welche Wechselwirkung an welchem Ort stattfindet. Dann wird mit Hilfe der differentiellen Wirkungsquerschnitte festgelegt, wie die ausgewählte Wechselwirkung stattfindet.

In GEANT4 werden alle Teilchen definiert, die als Wechselwirkungspartner vorkommen. Dann werden für jedes Teilchen die zu berechnenden Prozesse definiert. Details zur Auswahl und zu Berechnungsmethoden der Prozesse sind im Physics Reference Manual zu finden [80]. Im Folgenden wird auf die eingesetzten Prozesse näher eingegangen.

Die Korrektheit dieser Auswahl wurde durch Vergleichsrechnungen und Vergleichsmessungen überprüft, die später in diesem Kapitel ausführlich vorgestellt werden.

### 4.2.2.1 Prozesse

GEANT4 verfolgt den Weg der simulierten Teilchen in Rechenschritten für kurze Weglängen (nm bis mm je nach Wechselwirkung) und benutzt für die Abbildung von physikalischen Wechselwirkungen auf simulierte Prozesse ein flexibles Modell von drei Prozessarten:

**Diskrete Prozesse** bilden Wechselwirkungen ab, die an einem bestimmten Ort stattfinden, z. B. Comptonstreuung.

**Kontinuierliche Prozesse** bilden Wechselwirkungen ab, die entlang einer Wegstrecke stattfinden, z. B. die Erzeugung von Cherenkov-Licht. Aber auch Näherungen, die viele Ereignisse mit geringer Wirkung zusammenfassen, um die Rechenzeiten zu minimieren, werden als kontinuierliche Prozesse berechnet, z. B. Vielfachstreuung von Elektronen.

**Ruheprozesse** bilden Wechselwirkungen ab, die sich beim Erreichen des Stillstandes eines Teilchens ( $E_{kin} = 0$ ) ereignen, z. B. Annihilationsstrahlung von Elektron-Positron-Paaren<sup>2</sup>.

Ein Prozeß kann auch mehrere dieser drei Arten gleichzeitig verwenden, um die physikalische Wechselwirkung abzubilden. So nutzt z. B. der Ionisationsprozeß sowohl die kontinuierliche als auch die diskrete Prozeßart. Positronenannihilation und radioaktiver Zerfall z. B. werden dagegen durch einen diskreten und einen Ruheprozeß abgebildet.

#### 4.2.2.2 Ablauf eines Rechenschrittes

1. Berechnung der Teilchengeschwindigkeit zu Schrittbeginn.
2. Alle aktiven diskreten und kontinuierlichen Prozesse berechnen eine konkrete (nicht die mittlere) Weglänge, basierend auf der abzubildenden Wechselwirkung. Die kürzeste dieser berechneten Weglängen bestimmt den für diesen Rechenschritt dominanten Prozeß (siehe Abb. 4.3).
3. Die kürzeste Entfernung zu einer geometrischen Grenzfläche wird berechnet. Ist diese kürzer als die eben (siehe Nr. 2) bestimmte physikalische Weglänge, wird die durch die Geometrie vorgegebene verwandt.
4. Alle aktiven kontinuierlichen Prozesse werden ausgeführt. Dabei wird die kinetische Energie des Teilchens erst nach Ausführung aller kontinuierlichen Prozesse angepaßt. Die Änderung der kinetischen Energie ist die Summe der Änderungen durch die einzelnen kontinuierlichen Prozesse.
5. Wurde das Teilchen durch die kontinuierlichen Prozesse gestoppt ( $E_{kin} = 0$ ), wird ein vorhandener Ruheprozeß ausgeführt. Der Rechenschritt ist in diesem Fall beendet.
6. Die kinetische Energie, die Position und die Zeit werden aktualisiert.

---

<sup>2</sup> Die  $\gamma$ -Energien mancher benutzter Quellen (z. B.  $^{90}\text{Sr}$ ) reicht für Paarbildung aus, dies wird von GEANT4 korrekt berechnet, ist aber für die Dosisberechnungen dieser Arbeit i. d. R. vernachlässigbar.

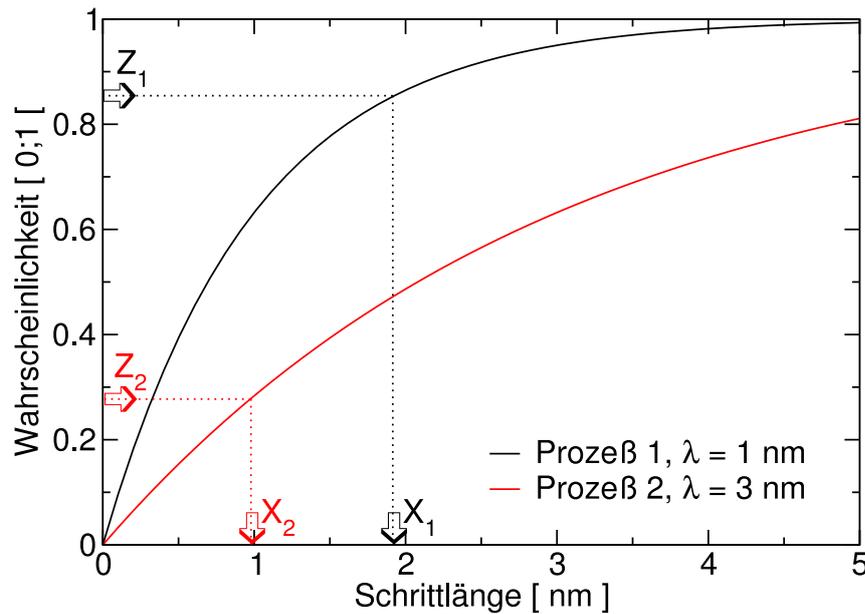
7. Der diskrete Prozeß der in Nr. 2 ausgewählt wurde, wird ausgeführt. Danach wird die kinetische Energie aktualisiert und die erzeugten Sekundärteilchen in einer Warteliste zur späteren Berechnung zwischengespeichert. Der endgültige Energieverlust nach einem Rechenschritt ist die Summe der Energieverluste der kontinuierlichen Prozesse und des Energieverlusts durch den diskreten Prozeß.
8. Es wird überprüft, ob das Teilchen durch den diskreten Prozeß gestoppt wurde ( $E_{kin} = 0$ ). Ein vorhandener Ruheprozeß wird ausgeführt. Der Rechenschritt ist in diesem Fall beendet.
9. Falls die Schrittlänge des Teilchens durch eine geometrische Grenzfläche bestimmt war, wird das Teilchen in das entsprechende nächste Volumen verschoben.
10. Ausführen von benutzerspezifischen Methoden ermöglicht die genaue Beobachtung und Aufzeichnung der Rechnung.
11. Aktualisierung der mittleren freien Weglänge des diskreten Prozesses.
12. Falls das Teilchen nicht gestoppt wurde, wird mit Nr. 1 der nächste Schritt begonnen.

#### 4.2.2.3 Wirkungsquerschnitte

Die totalen Wirkungsquerschnitte dienen der Bestimmung der Wechselwirkungslänge. Die differentiellen Wirkungsquerschnitte hingegen werden für die Berechnung des Endzustandes (Impulsänderung, Sekundärteilchen, deponierte Energie) nach einem Wechselwirkungsschritt verwendet. Die Wirkungsquerschnitte werden entweder aus theoretischen Modellen (wie bei den Standardprozessen von GEANT4) oder aus der Interpolation von umfangreichen Datentabellen, wie es die Niederenergieprozesse von GEANT4 durchführen, bestimmt. Diese Datentabellen sind die EADL (Evaluated Atomic Data Library), EEDL (Evaluated Electron Data Library) und die EPDL (Evaluated Photon Data Library) vom Lawrence Livermore National Laboratory [81, 82]. Evaluierete Datensätze werden mittels kritischer Vergleiche, Auswahl, Renormalisierung und Mittelwertbildung existierender Experimente zusammengestellt. Wenn möglich werden darüberhinaus Modellrechnungen verwendet.

Da die Datenbibliotheken die Wirkungsquerschnitte für diskrete, einfallende Energien enthalten, wird der totale Wirkungsquerschnitt zu einer gegebenen Energie  $E$  mittels Interpolation ermittelt.

Zusätzlich wird die Datenbank ENSDF (Evaluated Nuclear Structure Data File) [83] verwendet, um Zerfälle radioaktiver Isotope zu simulieren. Es werden die Halbwertszeit, nukleare Niveaustuktur von Mutter und Tochterkern, Verzweigungsraten



**Abb. 4.3:** Die Graphen zeigen die Wahrscheinlichkeit zweier verschiedener Prozesse, daß innerhalb einer Strecke  $x$  der Prozeß mit  $\lambda$  eintritt. Für Prozeß 1 wird  $Z_1$  gewürfelt und unabhängig davon  $Z_2$  für Prozeß 2. Es wird dann in diesem Schritt der Prozeß ausgeführt dessen Weglänge kürzer ist, in diesem Beispiel Prozeß 2, da  $x_2 < x_1$ . Prozesse, die häufiger Ereignisse haben, würfeln im Mittel kürzere Weglängen aus als seltenere Prozesse, die in der Regel längere Weglängen haben.

des Zerfalls und Energie des Zerfallsprozesses der Datenbank entnommen. Falls der Tochterkern eines Zerfalls ein angeregtes Isomer ist, wird auch die nukleare Abregung simuliert.

#### 4.2.2.4 Nachverfolgungsschwelle oder Terminierungsenergie

In GEANT4 wird, anders als in den oben genannten Systemen, jedes Teilchen so lange verfolgt bzw. berechnet, bis die kinetische Energie den Gültigkeitsbereich des physikalischen Modells (bei der Niederenergieerweiterung i. d. R. 250 eV, für Bremsvermögen jedoch unter 10 eV) verläßt. Es wird keine Energieschwelle vorgegeben, unter der das Teilchen gestoppt und die Restenergie deponiert wird. Nicht nur Primärteilchen, sondern auch Sekundärteilchen und deren Sekundärteilchen werden verfolgt und somit die gesamte Kaskade berechnet.

Eine Schwelle für die Nachverfolgung dagegen verhindert die Verfolgung von Sekundärteilchen unterhalb einer bestimmten Energieschwelle, wobei die verbleibende Energie als Energieverlust deponiert wird. Der Wert dieser Schwelle wird vom Benutzer mittels einer Reichweite vorgegeben, die intern für jedes Material und jede Teilchenart in eine Energieschwelle umgerechnet wird. Diese Schwelle kann für Regionen in der Geometrie individuell vorgegeben werden. Sie kann also entsprechend

der gewünschten, räumlichen Auflösung vom Benutzer vorgegeben werden. Diese Vorgabe durch eine gewünschte Ortsauflösung ist bei Verwendung einer Vielzahl von Materialien bzw. Dichten von Nutzen. Bestimmte Prozesse ignorieren diese Schwelle, wenn erzeugte Teilchen durch Umwandlung weiter reichen können, als von der ursprünglichen Energie ermöglicht. Damit werden Fluchteffekte vermieden. Ein Positron wird somit immer verfolgt, da es später annihiliert und die erzeugten Photonen erheblich weiter reichen können.

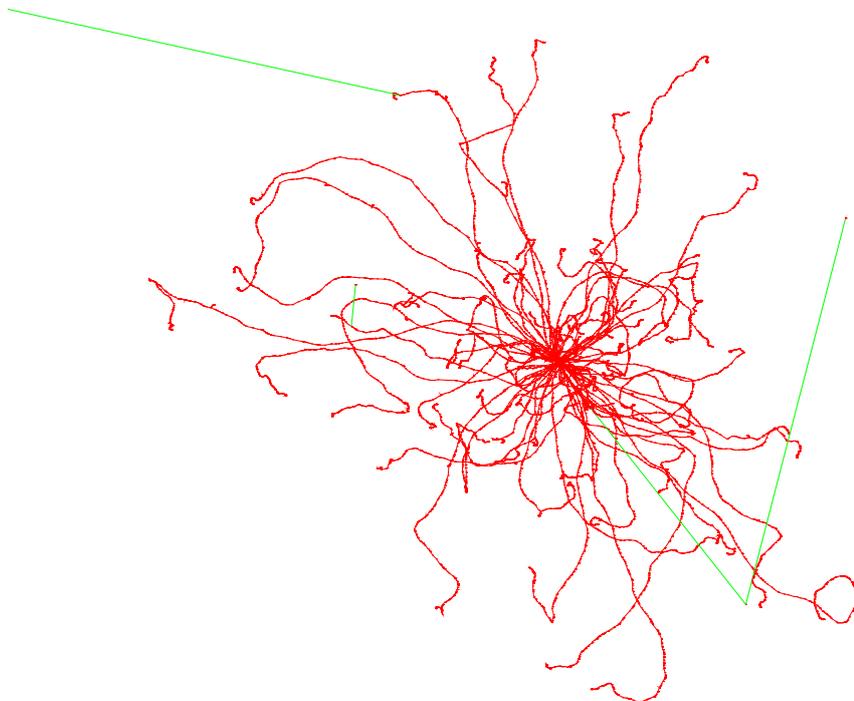
#### 4.2.2.5 Prozesse für die dosimetrischen Rechnungen

**Photonen:** Rayleigh–Streuung, Compton–Streuung, photoelektrischer Effekt, Paarbildung, Gammakonversion

**Elektronen:** Ionisation mit Anregung, Fluoreszenz und Augereffekt, Bremsstrahlung, Vielfachstreuung, Cherenkov–Licht

**Positronen:** Ionisation mit Anregung, Fluoreszenz und Augereffekt, Bremsstrahlung, Vielfachstreuung, Annihilation, Cherenkov–Licht

**Ionen:** Vielfachstreuung, Ionisation mit Anregung, radioaktiver Zerfall



**Abb. 4.4:** Darstellung der Bahnen von Elektronen (rot) und Photonen (grün) in Wasser aus 75 Zerfällen von  $^{32}\text{P}$ .

### 4.2.3 Dosimetrie

Für jeden Rechenschritt wird die deponierte Energie bestimmt. Diese ist der Energieverlust abzüglich der für die erzeugten Sekundärteilchen aufgewendete Energie. Das Volumen ist durch die Einteilung des jeweiligen Histogramms bestimmt. Aus lokaler Dichte und Volumen wird die Masse berechnet, und mit der deponierten Energie zusammen die Dosis gebildet und aufgezeichnet. Dadurch wird die nicht triviale Beziehung zwischen Aktivität und Dosisverteilung bestimmt.

Wenn die mittlere freie Weglänge der berechneten Teilchen größer ist als die Histogrammeinteilung, erfolgt keine Mittelung über viele Ereignisse, was keine ausreichende Statistik zur Folge hätte und zu Artefakten führen würde. Die mittlere freie Weglänge von Elektronen aus dem  $^{32}\text{P}$ –Zerfall in Wasser liegt bei ca. 50  $\mu\text{m}$ . Bei Histogrammeinteilungen von i. d. R. 0,1 mm, die für die Bestimmung der Dosiskonturen genügen, ist eine ausreichende Mittelung gegeben, und somit sind keine Artefakte zu erwarten.

### 4.2.4 Dosisplanung mit Computertomographie–Daten

Für die korrekte Berechnung von Dosisverteilungen im menschlichen Körper ist die Kenntnis der exakten Geometrie und der dazugehörigen Materialien (Elementzusammensetzung und Dichte) wichtig, um die vielen Variationen im menschlichen Körperbau zu erfassen. In der Strahlentherapie mit Photonenstrahlung ist es üblich, die Daten aus Computertomographieuntersuchungen (CT  $\hat{=}$  Computertomographie) für die Berechnung der Dosisverteilung zu nutzen. Die CT–Daten dienen dabei für die räumlich aufgelöste Bestimmung der Materialart bzw. Gewebeart und der dazugehörigen Dichte. Da in GEANT4 keine Funktion zum Einbinden von CT–Daten in GEANT4–Simulationen vorhanden war, wurde ein solches Modul entwickelt.

CT–Daten liegen in der Regel im DICOM<sup>3</sup>–Format vor. Dieses wird mit der frei verfügbaren Softwarebibliothek DCMTK [85] dekodiert und ausgelesen. Die Daten der einzelnen Schichten der CT–Aufnahmen liegen als Pixelbilder in den sog. Hounsfieldeinheiten  $HU$  vor. Diese nach dem Erfinder des CT benannten, dimensionslosen Einheiten sind ein Maß für die Schwächung der Röntgenstrahlen im Material. Dabei wird der gemessene Schwächungskoeffizient (manchmal auch linearer Absorptionskoeffizient genannt)  $\mu_{\text{Gewebe}}$  für monochromatische Röntgenstrahlung (beim CT meist 100–140 keV) mit dem Schwächungskoeffizienten von Wasser  $\mu_{\text{Wasser}}$  verglichen [86]:

$$HU(\mu_{\text{Gewebe}}) := \frac{\mu_{\text{Gewebe}} - \mu_{\text{Wasser}}}{\mu_{\text{Wasser}}} \cdot 1000 \quad (4.1)$$

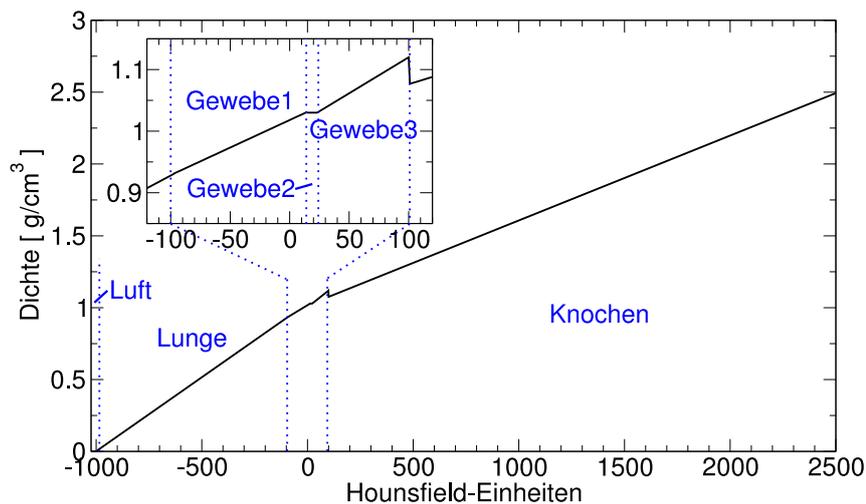
<sup>3</sup> DICOM  $\hat{=}$  **D**igital **I**maging and **C**ommunications in **M**edicine [84] ist ein offener Standard für den Datenaustausch von medizinischen Daten, z. B. CT–Bilder inklusive der Metadaten, die u. a. die Aufnahmebedingungen beinhalten.

Wasser liegt nach der Definition bei 0 und Luft bei  $-1000$  Hounsfield-Einheiten. Je höher die Zahl, desto größer ist die Absorption. Knochen liegen je nach Dichte bei 500 bis 1000 Hounsfield-Einheiten. Die theoretisch nach oben offene Skala wird durch die üblicherweise benutzte 12-bit Auflösung auf  $-1024$  bis 3071 begrenzt.

Aus der Kombination der Metadaten für Schichtdicke, Auflösung in der Schicht in  $x$  und  $y$  und vielen zusammengehörigen Schichten wird ein Raum von gleich großen Volumina aufgespannt. Für jedes Volumenelement, auch Voxel genannt, ist die Hounsfield-Einheit bekannt.

Die Aufgabe an Hand der Hounsfield-Einheiten den Materialtyp und die dazugehörige Dichte zu bestimmen, wird Segmentierung genannt. Sie wurde in vielen Arbeiten mit theoretischen Überlegungen und Testreihen bestimmt [87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95]. Diese sind jedoch auf Elektronendichten oder Bremsvermögenswerte einer bestimmten Strahlung kalibriert. Für die Umsetzung in dieser Arbeit wird daher die Segmentierung von Schneider [96] verwendet, da sie eine Beziehung zwischen Hounsfield-Einheit und Elementzusammensetzung mit dazugehöriger Dichte bestimmt. Dies hat den Vorteil der leichten Übertragbarkeit auf andere Monte-Carlo-Systeme. Zudem ist die Kalibration unabhängig von der zu simulierenden Strahlung.

Die Skala der Hounsfield-Einheiten wird in sechs Bereiche eingeteilt, die bestimmten Materialien bzw. Elementzusammensetzungen zugeordnet werden (siehe Abb. 4.5). In diesen Bereichen wird die Dichte an Hand der Hounsfield-Einheit bestimmt. Die Materialtypen sind Luft, Lungen- und Fettgewebe, sowie drei verschiedene Arten von weichem Gewebe und schließlich Knochen.



**Abb. 4.5:** Die Umsetzung von Hounsfield-Einheiten auf die Dichte innerhalb der Bereiche verschiedener Materialien.

Der Anwesenheit von metallischen Implantaten ist besondere Aufmerksamkeit zu schenken, da durch Röntgenbeugung Artefakte entstehen und damit die korrekte Materialzuordnung in diesen Fällen fehlschlägt und so Abweichungen von geplanter

zu gemessener Dosis von bis zu 40 % auftreten können [97, 98]. Durch die kleineren Volumina bei der Brachytherapie mit Elektronenstrahlern können die Folgen dieses Problems meist vernachlässigt werden. Die Option Implantate aus beliebigen Materialien innerhalb der computertomographisch gewonnenen Geometrie zu plazieren, wurde im Rahmen der Erfordernisse für diese Arbeit entwickelt.

Außerdem wurde zur Verringerung der Anzahl der Volumina ein Verfahren zur Zusammenfassung von Volumina gleichen Materials entwickelt.

### 4.2.5 Berechnung von Kalibrierfaktoren für Betatum und Implantationskammer

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit von GEANT4 ist die Berechnung von Kalibrierfaktoren für eine Aktivitätsmessung mit Hilfe eines Halbleiterzählers. Dieser Meßaufbau wird in Kapitel 4.6 ausführlich erläutert.

Bei dieser Art der Rechnung wird die deponierte Energie in einem Detektorvolumen für ein Startereignis und alle seine Tochterteilchen (die ganze Kaskade) kumuliert. Diese Summe wird dann aufgezeichnet, und man erhält so das Spektrum der deponierten Energie. Dies entspricht der Aufzeichnungsart der Messung selbst und ermöglicht einen direkten Vergleich zwischen dem Spektrum der Messung und dem der Rechnung. Um das übliche Rauschen einer elektronischen Signalverarbeitung in die Simulation miteinzubeziehen, kann die im Detektor kumulierte Energie zusätzlich verrauscht bzw. verbreitert werden.

Um einen Bezug zwischen gerechneter und gemessener Aktivität zu erhalten, wird die Probenaktivität mit Hilfe der Flüssigszintillationszählung (s. Kap. 4.5) bestimmt.

### 4.2.6 Fehlerabschätzung

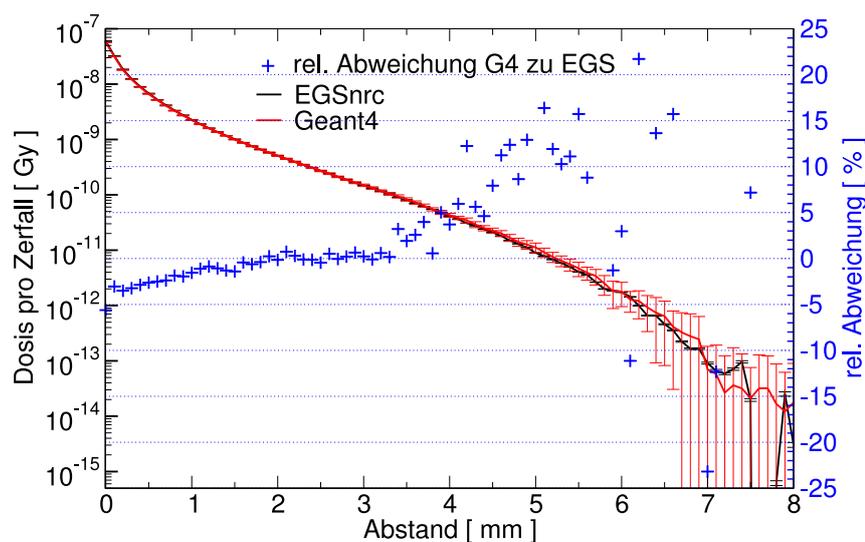
Um den statistischen Fehler der einzelnen Punkte einer Dosisverteilung abzuschätzen, wird das Verfahren der parallelisierten Rechnung genutzt. Jede Teilrechnung der parallelisierten Simulation summiert die Dosis für ein statistisch unabhängiges Ensemble auf. Beim Zusammenfassen der Ergebnisse der verschiedenen Rechnungen wird die Standardabweichung über die Teilrechnungen berechnet und so der statistische Fehler abgeschätzt. Die Anzahl der statistisch unabhängigen Rechnungen ist in dieser Arbeit meist 48 oder 128, je nach verfügbarer Rechenzeit. Ein Verfahren, den Fehler für jedes Ereignis zu berechnen [99], wird nicht eingesetzt, da der statistische Fehler damit eher unterschätzt wird, wie dies ist z. B. in Abb. 4.6 (EGSnrc) zu sehen ist. Die eingezeichneten Fehler der EGSnrc-Rechnung sind kleiner als das sichtbare statistische Schwanken.

### 4.2.7 Vergleich mit Monte-Carlo-System EGSnrc

Um die Korrektheit der Rechenmethode in den benötigten Anwendungsfällen zu überprüfen, werden Vergleichsrechnungen mit einem anderen etablierten Monte-Carlo-Softwarepaket durchgeführt. Es wird EGSnrc gewählt, da dieses Programm etabliert und weit verbreitet ist. Insbesondere wurde es bereits in zahlreichen wissenschaftlichen Publikationen überprüft.

EGSnrc [70] ist eine Monte-Carlo-Software, um **Elektronen-Gamma-Schauer** in einem Energiebereich von 1 keV– 10 GeV zu berechnen. EGSnrc wird vom **National Research Council of Canada (NRC)** weiterentwickelt. Die ursprüngliche Version EGS4 [69, 100, 101] wurde vom Stanford Linear Accelerator Center (SLAC) herausgegeben. GEANT4 bietet im Vergleich zu EGSnrc eine größere Auswahl physikalischer Prozesse, die insbesondere einen erweiterten Gültigkeitsbereich haben. Des Weiteren ist die Handhabung unterschiedlicher Geometrien und Materialien flexibler. Ein detaillierter Vergleich findet sich in [73].

Zum Vergleich wird eine Punktquelle  $^{32}\text{P}$  in Wasser ( $\text{H}_2\text{O}$ ) gerechnet und deren radiale Dosisverteilung aufgezeichnet. Dabei wird eine mittlere Abweichung von unter  $\pm 4\%$  erreicht. Deutlichere Abweichungen gibt es nur im Bereich direkt um die Quelle und im Außenbereich der Dosisverteilung (s. Abb. 4.6). Der Grund für die Abweichung am Quellpunkt konnte noch nicht geklärt werden. Im Außenbereich dagegen zeigt sich der Abschneideeffekt von EGSnrc bei 1 keV, zuerst eine leicht höhere Dosisdeposition und dann weiter außen eine niedrigere.



**Abb. 4.6:** Die radiale Dosisverteilung von  $^{32}\text{P}$  in Wasser, gerechnet mit EGSnrc und GEANT4.

## 4.3 Dosismessung von Betastrahlen

Ziel der Betadosimetrie ist die dreidimensionale Vermessung von Dosisverteilungen. Die bloße Aktivitätsbestimmung bzw. Überprüfung von Quellen ist für die Betadosimetrie nicht die primäre Zielsetzung.

Bei  $^{32}\text{P}$ -Strahlung z. B. ist der Dosisabfall in Wasser innerhalb eines Millimeters ca. 80 %. Die Messungen von Dosisverteilungen dienen der Bestimmung der dreidimensionalen Verteilung der deponierten Energie im menschlichen bzw. tierischen Gewebe. Für Messungen werden sog. Phantome aus Ersatzmaterialien verwendet, die in Dichte und mittlerer Kernladung möglichst gewebeäquivalent sind. Dies können spezielle Polymere oder einfach Wasser sein. Es soll die deponierte Energie in einem gegebenen Detektorvolumen gemessen werden. Dieses Volumen bestimmt gleichzeitig die mögliche Ortsauflösung des Detektors. Gehäuseform, Eintrittsfenster und Totschichten sind vernachlässigbar, solange sie ebenfalls aus gewebeäquivalentem Material bestehen. Auch sollte das eigentliche Detektionsvolumen gewebeäquivalent sein, damit die Verteilung nicht durch die Messung beeinflusst wird. Dieses Detektorvolumen sollte kleiner als das auszumessende Strahlungsfeld sein. Wird der Detektor definiert bewegt und die Dosis an vielen verschiedenen Stellen gemessen, kann ein räumliches Abbild der Dosisverteilung bestimmt werden. Im Idealfall wird das Bestrahlungsfeld genau so beeinflusst wie durch das Phantommaterial. Idealerweise ist die Effizienz des Meßsignals unabhängig vom Elektronenspektrum, welches in das Detektionsvolumen einstrahlt, da sich dieses Spektrum innerhalb der Dosisverteilung stark ändert. Des weiteren muß beachtet werden, daß auch die Zuleitungen zum Detektor bestrahlt werden.

Für die dosimetrische Messung von Betastrahlung können im Prinzip die gleichen Methoden verwendet werden wie für ionisierende Photonenstrahlung. Durch die begrenzte Reichweite und die steilen Dosisgradienten ist jedoch nicht jede Methode gleich geeignet. Im Folgenden werden die möglichen Meßmethoden auf ihre Eignung für die dreidimensionale Betadosimetrie anhand der eben genannten Kriterien überprüft.

### 4.3.1 Kalorimetrische Messung

Bei der kalorimetrischen Methode wird die Temperaturerhöhung in einem definierten Wasservolumen aufgrund der deponierten Energie gemessen. Diese Methode ist Grundlage für das Primärnormal-Wasserkalorimeter der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt. Das Detektionsvolumen ist ein Zylinder ( $\varnothing 100$  mm, 40 mm Höhe), der mit hochreinem Wasser gefüllt ist. Dieser Detektor ist mit zwei hochempfindlichen Temperatursensoren ausgestattet und in ein auf  $4^\circ\text{C}$  temperiertes Wasserphantom eingebracht. Zur Bestrahlung des Detektors wird eine  $^{60}\text{Co}$ -Quelle eingesetzt.

Eine Energiedosis von 1 Gy bewirkt eine Temperaturerhöhung im Wasser von ca. 0,24 mK.

Für die Betadosimetrie scheidet diese Methode jedoch wegen meßtechnischer Aufwendigkeit und mangelnder Ortsauflösung aus. Das Primärnormal–Wasserkalorimeter wird hauptsächlich zur Kalibration von Sekundärnormalen und weiteren Meßmethoden eingesetzt.

### 4.3.2 Alanin–Dosimetrie

Bei der Alanin–Dosimetrie werden durch ionisierende Strahlung in der Aminosäure Alanin Radikale gebildet. Die Anzahl der Radikale wird dann durch ein Elektron–Spin–Resonanz–Spektrometer bestimmt. Die Aminosäure wird in Paraffin o. ä. gebunden. Die Detektoren werden üblicherweise in Tablettenform (z. B.  $\varnothing$ 5 mm, Dicke 0,2–10 mm) verwendet.

Alanin–Dosimeter sind in Dichte und mittlerer Kernladungszahl sehr wasserähnlich.

Mit Hilfe dieser Methode lassen sich Dosen von 100 Gy bis 200 kGy messen.

Diese Hochdosis–Dosimeter sind sehr gut für die Überwachung von Sterilisations–Bestrahlungsanlagen geeignet, weniger hingegen für Brachytherapie mit Dosen im mGy–Bereich.

### 4.3.3 Leitfähigkeitsdetektor

Leitfähigkeitsdetektoren messen den Strom durch einen unter elektrischer Spannung gesetzten Isolator. Durch ionisierende Strahlung erzeugte freie Elektron–Loch–Paare bilden einen meßbaren Strom aus. Ein oft eingesetztes Material ist Diamant. Dieses ist insbesondere auch für hohe Dosen verwendbar. Die einfache Handhabung und Auslese spricht für diesen Detektortyp.

Da aber nur 0,3 % aller Diamanten als Detektor geeignet sind und dies erst nach der Fertigung überprüft werden kann, ist dieser Detektortyp sehr teuer. Auch ist das Detektorvolumen nach Angaben des Herstellers in der Regel unbekannt. Um die bestmögliche Genauigkeit zu erreichen, müssen die Detektoren außerdem vorbestrahlt werden.

Aus diesen Gründen wurden keine Leitfähigkeitsdetektoren eingesetzt.

### 4.3.4 Luftionisationskammer

Luftionisationskammern sind die Standarddetektoren zur Dosimetrie und Qualitätssicherung bei der Teletherapie mit Photonen. Es wird der Strom gemessen, der zwi-

schen zwei unter Spannung stehenden Elektroden durch die Detektorfüllung (üblicherweise Luft) fließt.

Die Handhabung und Auswertung von Meßergebnissen ist durch die Strommessung einfach.

Die geringe mittlere Ionisation der Detektorluft bedingt eine Größe des Detektors im Bereich von mehreren Millimetern. Die Ortsauflösung von Ionisationskammern ist für die normalerweise homogenen Felder der externen Bestrahlung gut geeignet, jedoch für Betastrahlen ungeeignet. Zusätzlich wird durch den großen Dichteunterschied zwischen Luft und Wasser die Dosisverteilung stark durch die Messung selbst beeinflusst.

Es wurden daher in dieser Arbeit keine Luftionisationskammern eingesetzt.

### 4.3.5 Lumineszenzdetektor

Lumineszenzdetektoren nutzen die Umwandlung von Ionisations- und Anregungsergebnissen in Licht. Bei Fluoreszenz (s. u.) wird das Licht prompt emittiert, bei Phosphoreszenz hingegen verzögert. Bei den Thermolumineszenzdetektoren (TLD) wird ein Teil der angeregten Elektronen in sog. Elektronenfallen bei Raumtemperatur stabil gefangen. TLDs bestehen z. B. aus LiF oder CaF<sub>2</sub> in Tablettenform oder Pulver. Zur Messung des gespeicherten Lichtes wird der Detektor definiert aufgeheizt, wobei durch die thermische Anregung die gefangenen Elektronen unter Aussendung von Licht rekombinieren. Die Menge des ausgesandten Lichtes entspricht der absorbierten Dosis. Durch Abfahren einer speziellen Temperaturkurve (bis zu 400 °C) werden die TLDs gelöscht und sind anschließend wiederverwendbar.

Der Dosismessbereich liegt zwischen wenigen  $\mu\text{Gy}$  und einigen Gy. Die Ortsauflösung ist durch die Größe der verwendeten TLDs gegeben. Typischerweise werden Personendosimeter mit TLDs ausgestattet, da die Dosis auch über längere Zeiträume kumuliert und gespeichert werden kann.

Da jeder Meßpunkt einen eigenen Detektor benötigt, ist das TLD-Verfahren zur Messung von räumlichen Dosisprofilen sehr aufwendig und wurde daher in dieser Arbeit nicht eingesetzt.

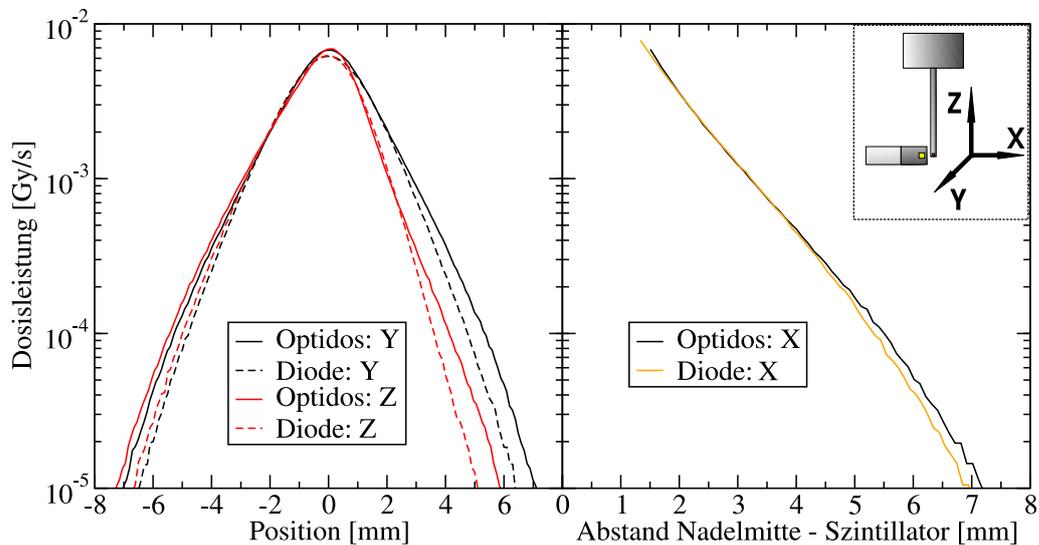
### 4.3.6 Dosimetriediode

Halbleiterdetektoren, oft aus Silizium hergestellt, werden als Diode aufgebaut. In der Verarmungszone werden durch die ionisierende Strahlung Elektron-Loch-Paare erzeugt. Der dadurch ausgelöste Strom wird gemessen.

Durch die erheblich geringere Bandlücke im Vergleich zu Leitfähigkeitsdetektoren werden mehr Ladungsträger erzeugt. Dies erlaubt genauere und empfindlichere Messungen. Das Detektionsvolumen wird durch die Dicke der Verarmungszone eines

p–n–Diodenübergangs bestimmt. Dadurch kann zumindest in einer Raumrichtung eine hohe Ortsauflösung erreicht werden, durch geeignete Segmentierung im Prinzip auch in drei Dimensionen. Das hohe Ansprechvermögen macht Dioden als Überprüfungsdetektoren auch für schwache Quellen gut geeignet.

Die mangelnde Wasserähnlichkeit wird zum Teil durch die Dünne des Detektors ausgeglichen, zumindest für hochenergetische Elektronen. Die gemessene Dosis ist erheblich stärker abhängig vom eingestrahlten Energiespektrum als bei Plastiksintillatoren (s. u.). Dadurch wird die Dosis im Außenbereich einer Punktquelle (niedrige Elektronenenergien  $< 100$  keV) unterschätzt (s. Abb. 4.7). Vergleichsmessungen mit Plastiksintillatoren zeigten eine Dosisunterschätzung von bis zu 30 % [102].



**Abb. 4.7:** Vergleich zwischen Dosimetriediode und Plastiksintillator (OPTIDOS®) durch Messung an einer  $^{90}\text{Sr}$ -Kalibriernadel. Links: Dosisquer- ( $y$ -Achse) und Dosislängsprofil ( $z$ -Achse). Rechts: Dosisabstandskurve ( $x$ -Achse).

Um unbekannte Dosisverteilungen zu messen, ist die Dosimetriediode aufgrund der Energieabhängigkeit nicht geeignet.

### 4.3.7 Filmdosimetrie

Statt klassischer Röntgenfilme werden bei der Filmdosimetrie inzwischen häufig radiochrome Filme eingesetzt. Diese Filme bestehen aus einem transluzenten, farblosen Gel, welches sich unter Einwirkung von ionisierender Strahlung blau verfärbt. Dieses Gel wird dünn zwischen zwei Trägerfolien aufgetragen. Nach der Bestrahlung ist keine Entwicklung nötig, aber auch keine Fixierung möglich. Gegenüber normalem Raumlicht sind die Filme unempfindlich, aber bei längerer Lagerung an Licht werden die Filme deutlich dunkler.

Durch ihre gute Gewebeähnlichkeit wird die Dosisverteilung dadurch nicht modifiziert. Die Ortsauflösung wird durch die Schichtdicke (z. B. 32  $\mu\text{m}$  oder 6,5  $\mu\text{m}$ ) und durch die Auslesevorrichtung bestimmt. Die einfache LED-Durchlichtmessung erreicht ein paar Millimeter. Ein Diascanner bietet hohe Auflösung bei schneller Auslese [103]. Mit einem Laserscanner hingegen sind lateral 50  $\mu\text{m}$  [104] erreichbar, ausreichend genaue Positionierung des Filmes vorausgesetzt.

Ein Problem dieser Filme ist die Gleichmäßigkeit der Dicke des Gels. In der Literatur wird eine homogene Vorbestrahlung inklusive Auswertung vorgeschlagen [105], die dann nach der eigentlichen Bestrahlung von der aktuellen Messung subtrahiert wird. Dies stellt einen beträchtlichen Aufwand dar. Insbesondere muß die technische Möglichkeit einer homogenen Vorbestrahlung gegeben sein. Auch muß der zeitliche Abstand zwischen Bestrahlung und Auswertung möglichst gleich bleiben, da die Filme innerhalb von Stunden deutlich nachdunkeln.

Es wurden einige Vergleichsmessungen mit den Typen GAFCHROMIC<sup>®</sup> MD-55 und HD-810 durchgeführt, aber wegen geeigneterer, weniger aufwendiger Methoden nicht weiter nachverfolgt.

### 4.3.8 Plastikszintillator

Die zweite Art der Lumineszenzdetektoren sind die Szintillatoren, die über Fluoreszenz die absorbierte Dosis direkt und prompt in Licht umwandeln. Dabei können sowohl anorganische als auch organische Szintillatoren eingesetzt werden. Wird der Szintillator mit einem Photomultiplier im nicht-gepulsten Modus ausgelesen, ist der gemessene Strom proportional zur absorbierten Dosis. Aktuelle Entwicklungen nutzen dünne Szintillatorplatten, die mittels CCD-Kameras ausgelesen werden, um eine zweidimensional aufgelöste Dosimetrie von komplexen Bestrahlungsfeldern (IMRT<sup>4</sup>) bei perkutaner Strahlentherapie durchzuführen [106].

Die organischen Szintillatoren (Plastikszintillatoren) sind in Dichte und mittlerer Kernladungszahl gut wasserähnlich, was für die Betadosimetrie sehr vielversprechend ist. Die Energieabhängigkeit für Elektronen und Photonen ist weitgehend linear (s. Abb. 4.8).

Durch die Möglichkeit der direkten Auslese mittels eines Photomultipliers und der Wasserähnlichkeit wurde ein Plastikszintillatorsystem eingesetzt. Die Bewertung der verschiedenen Meßmethoden in Bezug auf die Anforderungen dieser Arbeit sind in Tabelle 4.1 zusammengefaßt.

---

<sup>4</sup> Intensity Modulated Radiation Therapy

Dosimetrie- typ	Meß- bereich	Wasser- ähnlichkeit	Orts- auflösung	Handhabung/ Aufwendigkeit
Plastikszintillator	⊕	⊕⊕	⊙	⊕⊕
Filmdosimetrie	⊕	⊕⊕	⊕	⊙
Dosimetriediode	⊕⊕	⊙	⊕	⊕⊕
Lumineszenzdetektor	⊕⊕	⊕	⊙	⊖⊖
Luftionisationskammer	⊕⊕	⊖⊖	⊖	⊕⊕
Leitfähigkeitsdetektor	⊕	⊖	⊙	⊕
Alanin-Dosimetrie	⊖⊖	⊕⊕	⊙	⊖⊖

**Tab. 4.1:** Übersicht über die Bewertung der verschiedenen Dosimetriesysteme in der Reihenfolge der Tauglichkeit zur dreidimensionalen Betadosimetrie für die Anwendung in dieser Arbeit.

## 4.4 Dosimetrie mit Plastikszintillator

Im Folgenden werden die Eigenschaften des entwickelten Meßsystems mit einem Plastikszintillator erläutert.

### 4.4.1 Plastikszintillator BC-400

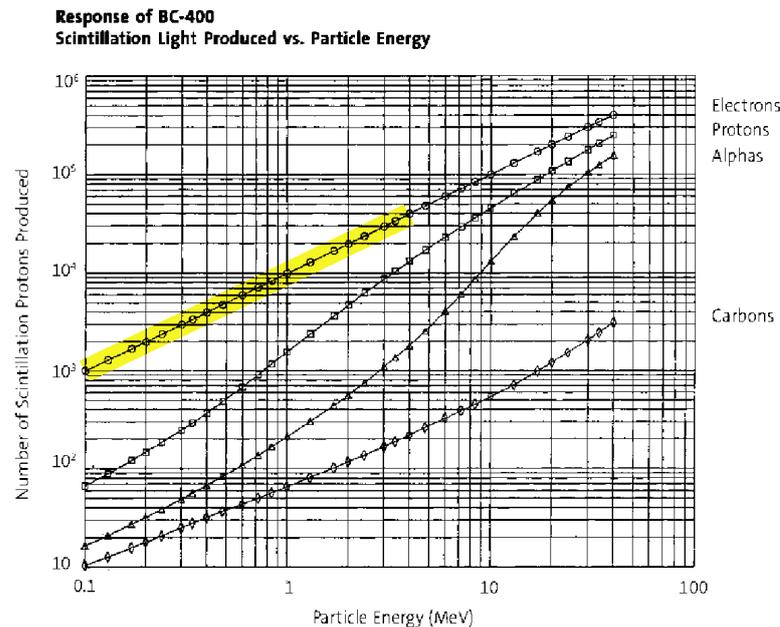
Die Energieabhängigkeit der Lichtausbeute zur deponierten Energie ist beim Polymerszintillator Bicron BC-400 für Photonen und Elektronen über weite Bereiche linear (s. Abb. 4.8). Dadurch ist der gemessene Lichtstrom des Szintillators ab einer Energie von 100 keV proportional zur deponierten Dosis. Auch weicht das Stoßbremsvermögen des Szintillators im Bereich von 10 keV bis 4 MeV um weniger als 1,5 % von Wasser ab [107]. Alle in der Brachytherapie verwendeten Betastrahler emittieren Elektronen in diesem Energiebereich.

Nichtlinearitäten unter 100 keV führen nach Angaben des Detektorherstellers zu Korrekturfaktoren. Für  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  ist dieser Faktor 1,03, für  $^{32}\text{P}$  0,97 [108].

Die Verringerung der Lichtausbeute durch die Strahlenschäden im Plastikszintillator wird vom Hersteller mit ca. 2 % pro 1000 Gy angegeben [109]. Eine Bestrahlung mit  $10^5$  Gy reduziert (nach einer Erholungszeit von 23 Tagen) die Lichtausbeute auf 61 % [110]. Dieser langfristige Effekt kann durch regelmäßige Messungen an einer  $^{90}\text{Sr}$ -Kalibrierquelle vor jeder Meßreihe korrigiert werden.

### 4.4.2 Optidos<sup>®</sup>-Meßeinheit

Durch die Verbindung des Szintillators über einen Lichtleiter mit einem Photomultiplier entsteht ein flexibles Meßsystem [111]. In dieser Arbeit wird das OPTIDOS<sup>®</sup>



**Abb. 4.8:** Daten des Herstellers zur Konvertierungsrate des Plastiksintillators BC-400 für verschiedene Strahlungsarten in Abhängigkeit zur kinetischen Energie. Der für diese Arbeit relevante Energiebereich für Elektronen ist gelb markiert.

System der Firma PTW-Freiburg [112] verwendet, welches für die Überprüfung von betastrahlenden Afterloading-Quellen [113] entwickelt wurde.

Das eingesetzte Meßsystem besteht aus einem zylindrischen Polymersintillator (Bicron BC-400) mit  $\varnothing 1$  mm und 1 mm Länge ( $0,8 \text{ mm}^3$  Volumen). Dieser ist in einem lichtdichten Gehäuse ( $\varnothing 5$  mm) aus verschiedenen Polymeren verbaut, deren Dichte nicht mehr als 40 % von Wasser abweicht. Der Szintillator beginnt knapp 0,4 mm hinter der Stirnseite des Detektorgehäuses, dies limitiert bei einem Sicherheitsabstand von 0,1 mm die minimale Annäherung an eine Probe auf 0,5 mm. Über einen Polymerlichtleiter ist der Szintillator mit einem Photomultiplier verbunden. Es werden keine einzelnen Lichtpulse vermessen, sondern der gemittelte Lichtstrom. Dies begrenzt die meßbare Dosisleistung nach unten auf ca. 0,4 mGy/s. Unter Inkaufnahme eines größeren, statistischen Fehlers als 0,5 % können noch Dosisleistungen bis zu zwei Größenordnungen niedriger erfaßt werden. Durch die Sättigung des Photomultipliers ist die meßbare Dosisleistung auf ca. 0,5 Gy/s nach oben begrenzt. Dadurch ist z. B. der Einsatz an einem Linearbeschleuniger der Teletherapie nicht möglich, da diese einen gepulsten Strahl erzeugen. Dies wurde im Rahmen dieser Arbeit bestätigt.

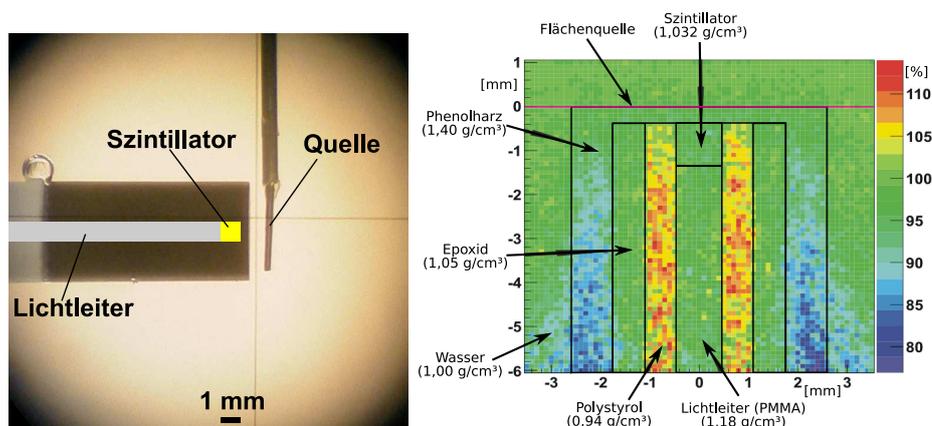
Durch den Cherenkoeffekt kann durch die Betastrahlung auch im Lichtleiter Licht entstehen, welches vom Photomultiplier ebenso gemessen wird. In Testaufbauten wurden zwei Lichtleiter nebeneinander montiert, wobei nur einer mit Szintillator

bestückt wurde [107, 114]. Dabei wurde festgestellt, daß der Anteil von Cherenkovlicht, welches im Lichtleiter durch die ionisierende Strahlung erzeugt wird, unter 2 % beträgt. Für diese Messung wurde  $^{106}\text{Ru}/^{106}\text{Rh}$ -Strahlung mit einer Maximalenergie von 3,63 MeV verwendet. Da die Lichtausbeute des Cherenkoveffektes quadratisch von der Teilchengeschwindigkeit abhängt, ist dieser Effekt für  $^{32}\text{P}$ -Quellen ( $E_{max} = 1,71$  MeV) und  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ -Quellen ( $E_{max} = 2,28$  MeV) vernachlässigbar. In weiteren umfangreichen Vergleichsmessungen [115] wurde die Praxistauglichkeit dieses Meßprinzips belegt.

Vor jedem Meßeinsatz wird das System mit Hilfe einer mitgelieferten  $^{90}\text{Sr}$ -Kalibrierquelle überprüft und somit ein interner Korrekturfaktor neu bestimmt. Somit wird die Alterung des Szintillators, die Dämpfung im Lichtleiter durch Biegung und Lichtverlust an der Steckverbindung vom Lichtleiter zum Auslesegerät ausgeglichen.

#### 4.4.3 Wasserähnlichkeit

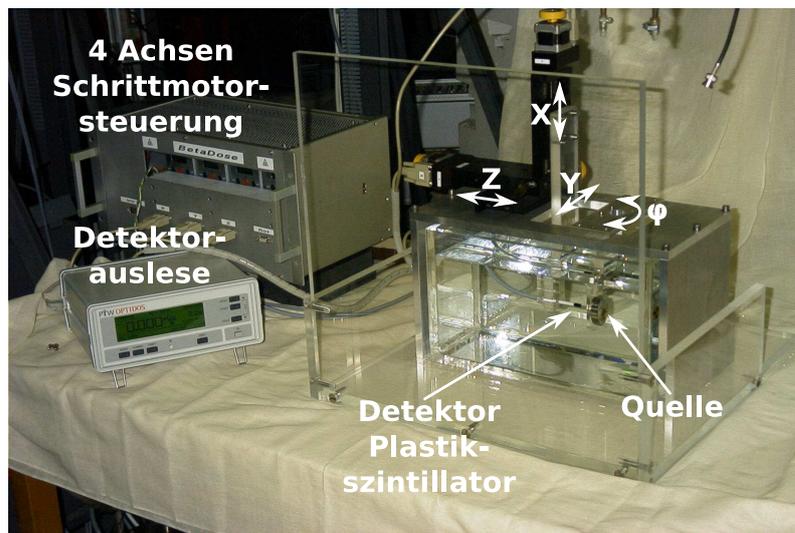
Plastikszintillatoren sind annähernd gewebeäquivalent. Dies ermöglicht, Dosisverteilungen zu messen ohne Beeinflussung durch die Meßsonde selbst. Mit einer GEANT4-Rechnung wird die Wasserähnlichkeit überprüft. Dazu wird die Dosisverteilung in Wasser einer stirnseitig angebrachten Flächenquelle (0–3 MeV) mit einer Dosisverteilung in Wasser ohne Detektor verglichen. Dies ist in Abb. 4.9 mit einer Skizze des Detektors dargestellt. Deutlich ist die höhere Absorption in der äußeren Schicht aus Phenolharz ( $1,40\text{ g/cm}^3$ ) am stärkeren Dosisabfall als in Wasser zu sehen. Der umgekehrte Fall tritt bei der niedrigeren Absorption in Polystyrol ( $0,94\text{ g/cm}^3$ ) auf. Die Abweichungen sind aber mit unter 5 %, insbesondere bei stirnseitiger Anwendung tolerierbar.



**Abb. 4.9:** Links: Der Aufbau des OPTIDOS<sup>®</sup>-Detektors während einer Messung. Ebenso zu sehen ist das zur Abstandsmessung notwendige Fadenkreuz des Justierfernrohres. Rechts: Die Modulation der Dosisverteilung durch den OPTIDOS<sup>®</sup>-Detektor selbst im relativen Vergleich zu Wasser bei Bestrahlung mit einer Flächenquelle (0–3 MeV).

#### 4.4.4 Meßsystem mit Wasserphantom

Die dreidimensionale Messung einer Dosisverteilung kann zum einen in einem Phantom aus sog. *festem Wasser* (z. B. RW3, ein mit TiO angereichertes Polystyrol) verwendet werden. Jedoch muß hierbei für jeden Meßpunkt das Phantom umgebaut werden. Zum anderen kann Wasser als Phantommaterial verwendet werden. Wegen der einfacheren Handhabbarkeit wird für die Messung von Dosisverteilungen ein Wasserphantom entwickelt, in dem die Quelle rotiert und der Detektor in 3 Achsen gefahren werden kann (s. Abb. 4.10).



**Abb. 4.10:** Das Wasserphantom zur Messung von Dosisverteilungen in Wasser mit dem OPTIDOS<sup>®</sup>-Detektor und der Kalibrierquelle als Testquelle.

Der Detektor kann in x, y und z um 52 mm in 1  $\mu\text{m}$  Schritten gefahren werden. Optional kann die zu vermessende Quelle um 360° in 0,11° Schritten gedreht werden.

#### 4.4.5 Fehlerbetrachtung

Das OPTIDOS<sup>®</sup>-System wurde für die Qualitätssicherung von <sup>90</sup>Sr- und <sup>32</sup>P-Afterloadingquellen entwickelt. Für diese Quellen ist OPTIDOS<sup>®</sup> in einem festen Abstand von 2 mm in einem Plexiglasphantom kalibriert. Diese Kalibration ist auf NIST-Standards rückführbar. Die Genauigkeit des Kalibrierfaktors bei Messungen an diesen beiden Afterloadingquellen im Referenzabstand beträgt 2–3 % [116]. Diese Genauigkeit ist nur zu erreichen, wenn OPTIDOS<sup>®</sup> für eine Quellgeometrie eigens kalibriert wird. Für <sup>90</sup>Sr-Quellen (Afterloading Source Trains) wurde ein totaler Meßfehler von 5,8 % bestimmt [117].

Für Messungen an einer beliebigen Geometrie wird der Fehler des Kalibrierfaktors vom Hersteller mit 16 % beziffert. Im Folgenden wird der zu erwartende Meßfehler des OPTIDOS<sup>®</sup>-Meßsystems bei Messungen im Wasserphantom abgeschätzt.

Der statistische Fehler kann in der Regel bei ausreichender Dosisleistung durch eine geeignete Meßzeit pro Meßpunkt unter 0,5 % gehalten werden. Bei den Messungen dieser Arbeit waren die Bedingungen für den geringen statistischen Fehler gegeben, wenn nicht explizit anders angegeben.

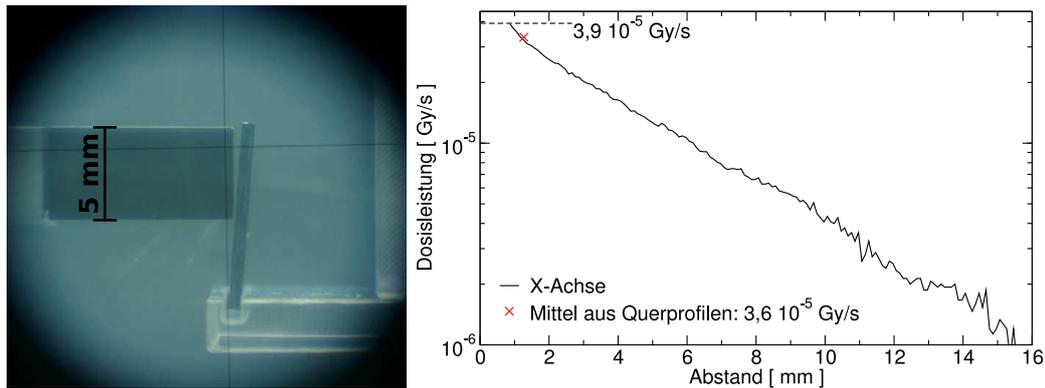
Neben dem statistischen Fehler ist der Einfluß einer Reihe systematischer Fehler zu beachten: Die Alterung des Detektors durch Strahlenschäden beträgt ca. 2 % pro 1000 Gy [109]. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Dosisleistungen im Bereich von einigen mGy/s vermessen, wobei eine Messung in der Regel einige Minuten dauert. Innerhalb einer Meßreihe kann dieser Effekt also vernachlässigt werden. Die langfristige Alterung wird, wie in Kap. 4.4.1 beschrieben, mit Hilfe einer  $^{90}\text{Sr}$ -Kalibrierquelle korrigiert.

Wird der Lichtleiter, der den Plastiksintillator mit dem Photomultiplier verbindet, gebogen, so verändert sich die Effizienz der Transmission im Lichtleiter. In einer Untersuchung dieses Effektes wurde festgestellt, daß zwischen vollkommen geradem und eng gekrümmtem ( $r < 3 \text{ cm}$ ) Lichtleiter ein Unterschied von ca. 6 % besteht. Wird der vom Hersteller angegebene Mindestbiegeradius von 15 cm eingehalten, ist keine Abweichung zum gestreckten Lichtleiter feststellbar. Daher wird bei den Messungen darauf geachtet, diesen Mindestradius nicht zu unterschreiten. Der Fehler durch die Krümmung des Lichtleiters wird mit 0,5 % abgeschätzt.

Die Größe des Fehlers durch die Ungenauigkeit in der Abstandsmessung zwischen Probe und Detektor ist von der Steilheit des Dosisabfalls abhängig. Zur Abschätzung des Fehlers wird eine Punktquelle angenommen, da in dieser Geometrie der stärkste Abfall zu erwarten ist. Somit wird die Obergrenze des Fehlers abgeschätzt. Der Dosisabfall einer punktförmigen  $^{90}\text{Sr}$ -Quelle in Wasser beträgt im Mittel ca. 5 % pro 0,05 mm. Mit Hilfe des Fadenkreuzes des Justierfernrohres (s. Abb. 4.9) kann der Abstand zwischen Probe und Detektor auf 0,05 mm genau bestimmt werden. Für eine allgemeine Abschätzung des Dosisfehlers durch die Ungenauigkeit der Ortsbestimmung wird ein Wert von 5 % angenommen. Schwankungen unabhängiger Messungen an derselben Probe liegen unter 4 % und somit innerhalb dieser Abschätzung.

Anfänglich höhere Abweichungen (über 5 %) konnten auf eine mangelnde Zugentlastung des Lichtleiters und damit leichte Verbiegung des Detektorhalters zurückgeführt werden, da die Meßwerte eine Abhängigkeit von der Fahrriechtung des Detektors zeigten. Durch eine passende mechanische Fixierung wird diese Fehlerquelle nachweislich ausgeschlossen.

Die in Tab 4.2 zusammengestellten Fehlerquellen ergeben eine Abschätzung von 17 % für den totalen Meßfehler. Mit einer Ungenauigkeit der Aktivität der Kalibrierquelle von 5 % ergibt sich eine tolerierbare Abweichung zwischen Messung und Rechnung von 18 %.



**Abb. 4.11:** Links: Blick durch das Justiersystem mit Detektor, Fadenkreuz und Probe (Siliziumplättchen,  $1 \text{ cm}^2$ ) auf Halter. Rechts: Messung eines Siliziumplättchens

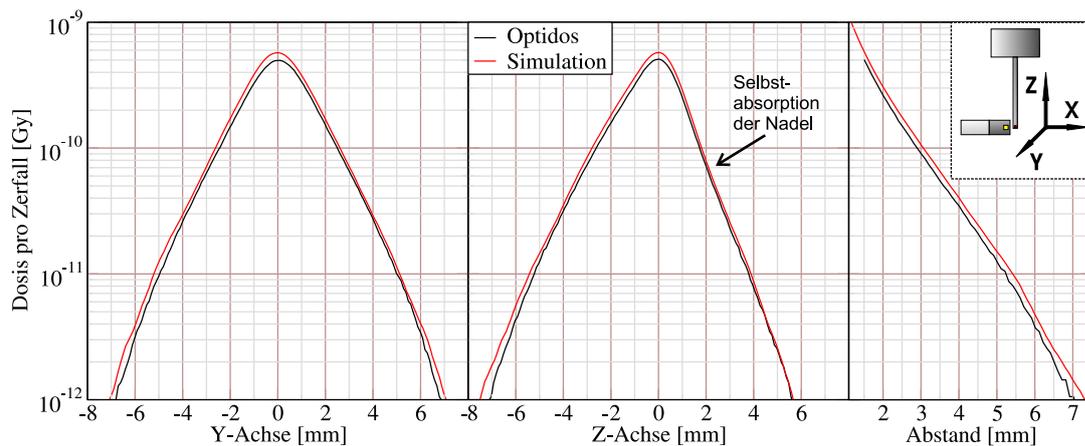
Fehlerart	absolut	relativ
Statistischer Fehler (Optimalfall)		0,5 %
Krümmung des Lichtleiters		0,5 %
Positioniergenauigkeit Detektor	$\pm 1 \mu\text{m}$	—
Abstandsmessung Detektor/Quelle	$\pm 25 \mu\text{m}$	ca. 5 %
Absolutkalibrierung Detektor		16 %
<b>Meßfehler Optidos<sup>®</sup></b>		<b>17 %</b>
Aktivität der Vergleichsquelle		5 %
<b>Vergleich Optidos<sup>®</sup>–Geant4</b>		<b>18 %</b>

**Tab. 4.2:** Fehlerabschätzung für das OPTIDOS<sup>®</sup>–System im Wasserphantom und für den Vergleich mit GEANT4.

#### 4.4.6 Vergleich mit Geant4–Rechnungen

Im Folgenden werden Messungen mit dem Plastiksziintillator im Wasserphantom mit GEANT4–Dosisrechnungen verglichen. Diese werden mit einer speziell für diese Arbeit gefertigte  $^{90}\text{Sr}$ –Kalibriernadel im Wasserphantom durchgeführt. Die Aktivität ist auf 5 % genau angegeben. Ebenso ist der geometrische Aufbau mit den verwendeten Materialien, insbesondere die Verteilung der Aktivität in der Quelle, bekannt. Der Vergleich zwischen Rechnung und Messung ist in Abb. 4.12 dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, daß die Messung stets eine geringere Dosis anzeigt als die Rechnung.

In der Abb. 4.13 sind weitere detailliertere Messungen und Vergleiche dargestellt. Die Messungen mit dem Plastiksziintillator werden mit zwei verschiedenen OPTIDOS<sup>®</sup>–Exemplaren durchgeführt. Die Messung des ersten Gerätes liegt 12,5 % (9,7–16 %) unter der Rechnung. Das zweite Gerät liegt 15,7 % (11–20 %) unter der Rechnung. Dies ist knapp innerhalb des oben abgeschätzten Fehlers von 18 %. Die



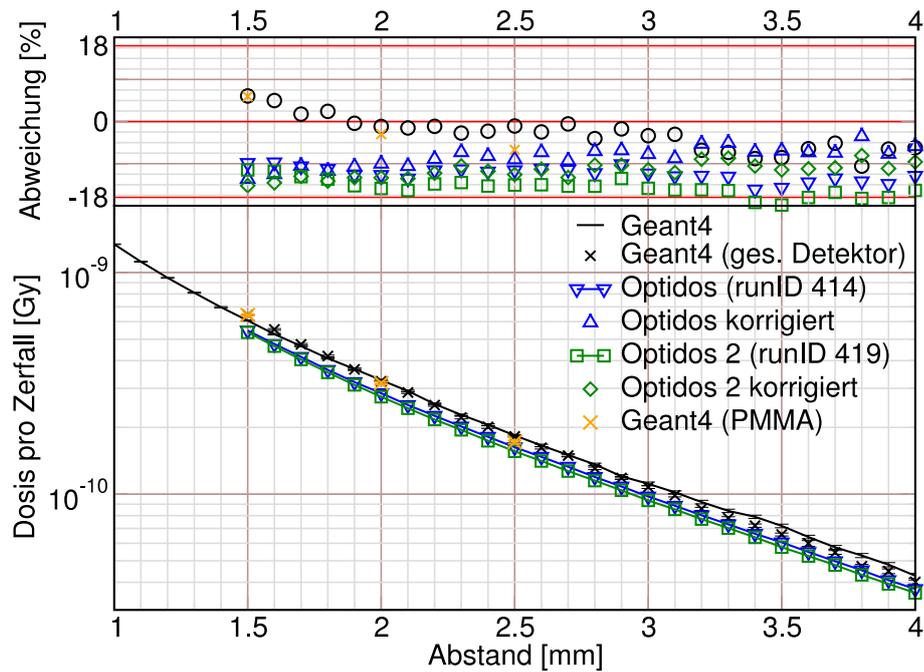
**Abb. 4.12:** Die Messung einer  $^{90}\text{Sr}$ -Kalibriernadel im Vergleich mit GEANT4-Rechnung im Wasserphantom.

Punkte geben stets die Dosis am Ort der geometrischen Mitte an. Da der OPTIDOS<sup>®</sup>-Detektor eine Länge von 1 mm hat, wird die Dosis in diesem Volumen gemittelt. Die Rechnung für das Wasserphantom hat eine simulierte Detektorlänge von 0,1 mm. Der Vergleich mit der Rechnung des gesamten Detektors zeigt eine mittlere Abweichung von  $-2,9\%$  ( $-10,6 - +6,1\%$ ). Diese Abweichung liegt am starken, nicht-linearen Dosisabfall im Detektor. Des Weiteren ist der Detektor vom Hersteller für ein Plexiglasphantom kalibriert. Durch die stärkere Absorption von Plexiglas im Vergleich zu Wasser wird in einem Abstand von 2 mm zwischen Quellenmitte und Detektormitte eine um  $1,9\%$  geringere Dosis gemessen. Unter Beachtung dieser beiden Effekte können die Meßergebnisse korrigiert werden. Dies verringert die Dosisunterschätzung der Messung auf  $8,3\%$  ( $3,5-14\%$ ) bzw.  $11,7\%$  ( $8,0-15\%$ )

Dieser Vergleich betätigt die Übereinstimmung von Messung und Rechnung im Rahmen der Meßgenauigkeit. Durch die Erkenntnisse der Simulationsrechnung kann die Abweichung zum Teil erklärt und die Detektorkalibration verbessert werden.

## 4.5 Aktivitätsbestimmung mit Flüssigszintillator

Bei der Flüssigszintillationsmessung wird i. d. R. die zu messende Probe mit Hilfe eines passenden Lösungsmittels aufgelöst und dann mit dem Flüssigszintillator vermischt. Diese Mischung wird in kleinen Glasfläschchen (ca. 20 ml) zwischen zwei große Photomultiplier (ca.  $\varnothing 60$  mm) gefahren, die einzelne Pulse erfassen. Der Rest der Meßkammer ist mit Lichtreflektoren ausgekleidet, so kann fast das gesamte emittierte Licht erfaßt werden. Durch ein dickes Bleigehäuse um die Meßzelle und die Messung in Koinzidenz wird die Hintergrundstrahlung unterdrückt. In Abb. 4.14 ist der Aufbau schematisch dargestellt. Das verwendete Verfahren lehnt sich an Erfah-



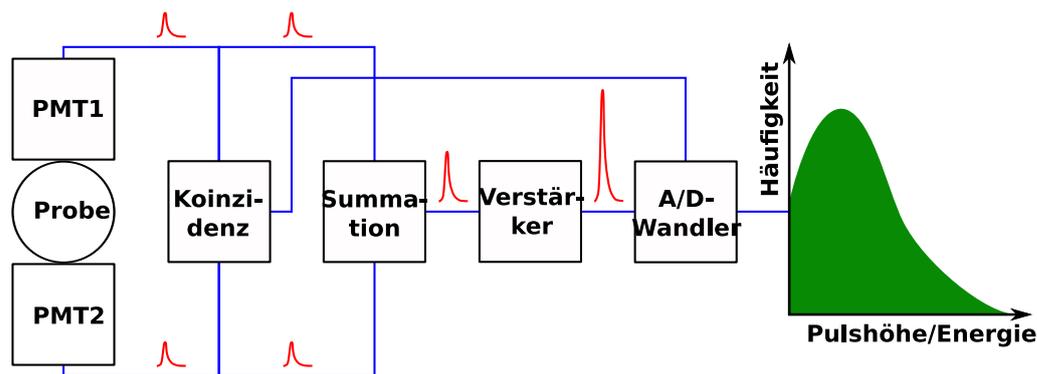
**Abb. 4.13:** Vergleich zwischen Rechnung (schwarz) und Messung (blau/grün). Die Rechnung wird sowohl im Wasserphantom (schwarze Linie) als auch einzeln mit voller Simulation des Detektors im entsprechenden Abstand (schwarze Punkte) durchgeführt. Zum Vergleich werden auch einige Abstände mit Plexiglas statt Wasser als Phantom simuliert (orange). Im oberen Teil ist die Abweichung zur Rechnung im Wasserphantom ohne Detektor dargestellt.

rungen des NIST<sup>5</sup> an [118]. In dieser Arbeit wurde der Flüssigszintillator ULTIMA GOLD XR [119] verwendet.

Der gemessene Untergrund mit Szintillator beträgt  $0,531 \pm 0,005$  Bq bei einer Nachweiseffizienz von 1,018. Die Messung ist bis zu einer Zählrate von 20 kBq linear, bei höheren Aktivitäten überlagern sich die Pulse einzelner Zerfälle und werden somit nicht mehr einzeln erfaßt. Auch kann das Lösungsmittel die Ausbeute des Szintillators verringern (chemischer Quench) oder eine Trübung/Färbung das Szintillationslicht absorbieren (Farb-Quench). Daher ist für jedes aufzulösende Material eine Messung des Quenchverhaltens nötig. Die Messung wird durch Zugabe einer bekannten Aktivität in einer Meßreihe durchgeführt. Liegt keine Meßreihe vor, ist ein großer Fehler zu erwarten.

Eine andere Variante dieser Methode ist die Messung ohne Zugabe von Szintillator. Dabei wird das Cherenkov-Licht der Elektronen erfaßt. Dies ist besonders bei routinemäßigen Auswaschversuchen von Vorteil, da das Auswaschgut ohne weitere Behandlung vermessen werden kann. Die Nachweiseffizienz ist mit 0,565

<sup>5</sup> National Institute of Standards and Technology, USA



**Abb. 4.14:** Schematische Darstellung des Flüssigszintillationszählers. Der Analog-Digital-Wandler (ADC) digitalisiert den am Verstärkerausgang anliegenden Impuls nur, wenn zeitgleich ein Puls der Koinzidenzstufe anliegt. Ein im Gerät eingebauter PC mit Vielkanalanalysatorkarte und entsprechender Software ermöglicht die Auswertung der Meßdaten.

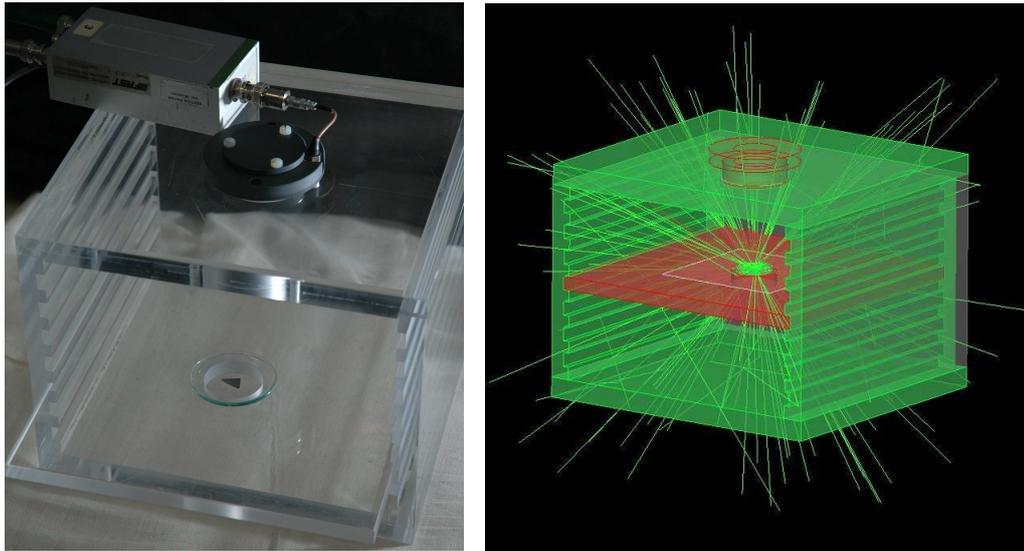
geringer als bei Messungen mit Szintillator. Der gemessene Untergrund beträgt  $0,292 \pm 0,003$  Bq.

## 4.6 Betatum — Aktivitätsmessung mit Halbleiterzähler

Um eine zerstörungsfreie Meßmethode für die Aktivität zu erhalten, wurde eine spezielle Anordnung (Betatum) mit einem Halbleiterdetektor entwickelt (s. Abb. 4.15) [120]. Der Detektor ist ein PIPS-Detektor (**P**assivated **I**mplanted **P**lanar **S**ilicon) mit einer Dicke der aktiven Schicht von  $700 \mu\text{m}$ . Diese Dicke reicht nicht aus, um alle Elektronen des Betaspektrums von  $^{32}\text{P}$  vollständig zu stoppen. Daher ist eine Energiemessung der Elektronen nicht möglich, die aber für eine Aktivitätsmessung auch nicht notwendig ist. Zur Energiekalibration wird daher eine  $^{207}\text{Bi}$ -Kalibrierquelle verwendet, die durch ihre monoenergetischen Konversionselektronen und deren Energien für diesen Detektor geeignet ist (s. Tab. 4.3).

Die Anordnung besteht, wie in Abb. 4.15 dargestellt, aus einem Plexiglasgehäuse, in dessen Oberseite der Detektor in einem lichtdichten Gehäuse montiert wird. Die der Probe zugewandte Seite des Detektors ist nur mit einer dünnen Aluminiumfolie lichtgeschützt. Mit Hilfe von Plexiglaseinschüben lassen sich reproduzierbar verschiedene Abstände zwischen Probe und Detektor einstellen, um die Zählrate auf die jeweilige Probenaktivität zu optimieren.

Das gemessene Spektrum wird in einem Energiefenster integriert und mit der Meßzeit die Zählrate bestimmt. Bestimmend für den Kalibrierfaktor der Detektoreffizienz ist zu allererst der Raumwinkel des Detektors, außerdem geht die Größe



**Abb. 4.15:** Aktivitätsbestimmung im Betatum im Photo (links) und in der GEANT4-Simulation (rechts).

Art	Energie [keV]	Intensität [%]
K	481.6935	1.515
L	553.8372	0.438
K	975.651	7.03
L	1047.795	1.84

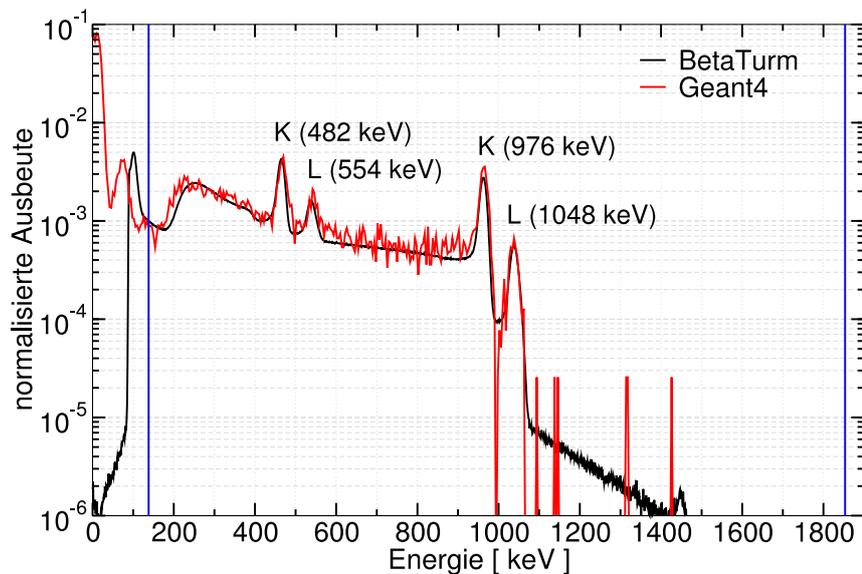
**Tab. 4.3:** Übersicht der zur Kalibration herangezogenen Konversionselektronen des  $^{207}\text{Bi}$ -Zerfalls.

des Energiefensters ein. Zusätzlich wird das Meßergebnis durch die Selbstabsorption bzw. Streuung in der Probe verändert. Durch Reflexionen kann auch der Probenhalter und der restliche Meßaufbau Einfluß haben. Der Kalibrierfaktor von Zählrate zur Aktivität muß also für jede Detektorentfernung und jeden Probentyp bestimmt werden.

Ziel der Entwicklung ist nicht nur, die meßtechnische Kalibration mit Hilfe einer Flüssigszintillationsmessung durchzuführen, sondern auch Monte-Carlo-Simulationen hierfür einzusetzen, insbesondere da sich manche Implantatmaterialien nur sehr schlecht auflösen lassen, wie z. B. Silikon und Nitinol (eine Nickel-Titan-Legierung). Dazu werden Proben aus verschiedenen Materialien mit  $^{32}\text{P}$  implantiert, anschließend im Betatum vermessen, dann in einem passenden Lösungsmittel aufgelöst und im Flüssigszintillationszähler die Aktivität ermittelt. Korrigiert auf die Halbwertszeit wird daraus der Kalibrierfaktor bestimmt. Ebenso wird mit einer Simulationsrechnung mit gleicher Geometrie und gleichen Materialien ein rechnerischer Kalibrierwert bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 4.4 zusammengestellt.

Einschub	Kalibration		
	Geometrie, $1/r^2$	LSC, $\pm 25\%$	Monte-Carlo, $\pm 1\%$
1	0,12465	0,141448	0,125067
2	0,02899	0,036988	0,030142
3	0,01202	0,015504	0,012409
4	0,00648	0,008342	0,006646
5	0,00404	0,005164	0,004121
6	0,00275	0,003501	0,002803
7	0,00199	0,002544	0,002026

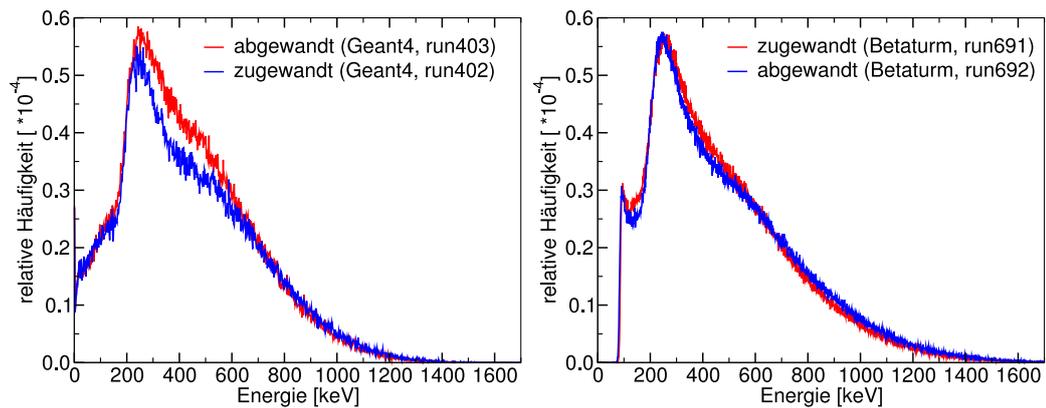
**Tab. 4.4:** Kalibration des Betaturms für PLGA-Plättchen. Der große Fehler der Flüssigszintillationsmessung ist in einem unerwartet starken Quenchverhalten der Aceton-PLGA-Lösung begründet. Für die Monte-Carlo-Rechnung ist der statistische Fehler angegeben.



**Abb. 4.16:** Energiespektrum des PIPS-Detektors verglichen mit GEANT4-Rechnungen. Der Abfall in der Messung liegt an der Triggerschwelle zur Rauschunterdrückung der Datenerfassung. Das verwendete Energiefenster ist blau markiert.

Eine weitere Anwendung dieser Aktivitätsbestimmung ist die Verwendung in der Implantationskammer des Beschleunigers. Dies ist notwendig, um die richtige Menge an  $^{32}\text{P}$  zu implantieren. Da der Strahl auf Masse 32 nicht nur  $^{32}\text{P}$  enthält und auch ein geometrisches Verfehlen des Implantates nicht ausgeschlossen werden kann, ist die Messung der Aktivität mit Hilfe eines Halbleiterzählers eine passende Methode, um die gewünschte Zielaktivität sicherzustellen. Dazu wird ein PIPS-Detektor auf die zu implantierende Probe gerichtet, und wenn die Zählrate abzüglich des Untergrundes den richtigen Wert erreicht hat, ist die Implantation zu beenden. Für die Kalibration werden die oben beschriebenen Verfahren verwendet.

Bei den Messungen mit dem Betatum an flachen Proben verschiedener Materialien ist folgendes Phänomen aufgetreten. Die Zählrate ist abhängig von der Ausrichtung der aktiven Seite. Der Unterschied in der Zählrate beträgt ca. 5 % und war reproduzierbar. Überraschenderweise ist die Zählrate niedriger, wenn die aktivierte Seite der Probe dem Detektor zugewandt ist. Dieser Effekt kann auch in der Simulationsrechnung reproduziert und erklärt werden. In Abb. 4.17 sind die gemessenen und gerechneten Energiespektren dargestellt.

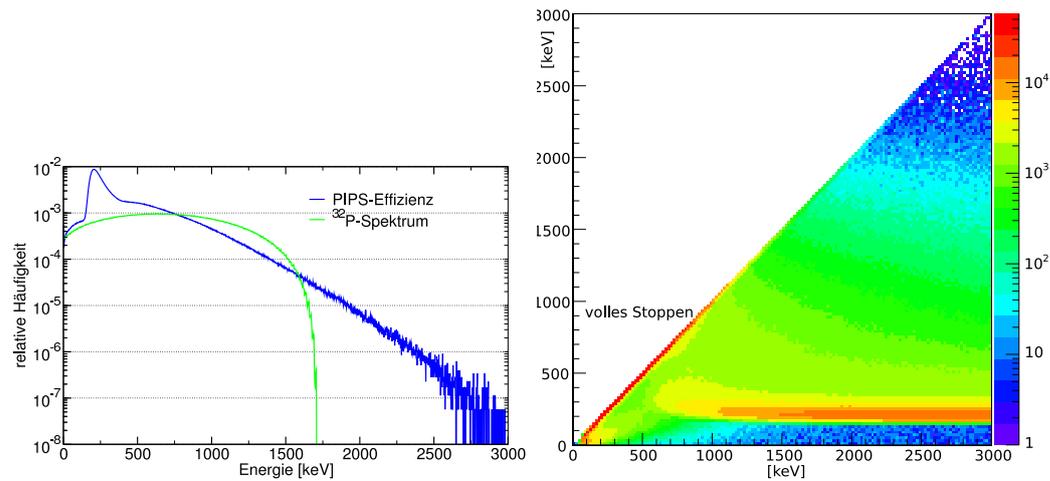


**Abb. 4.17:** Energiespektren für verschiedene Ausrichtungen der aktiven Seite der Probe (rechts) verglichen mit GEANT4-Rechnungen (links).

Unter Einbeziehung der Streuung der Elektronen an der Probe wird genau der entgegengesetzte Effekt erwartet, da eine Aufstreuung die Wahrscheinlichkeit mindert, den Detektor zu erreichen. Die Aufstreuung muß also durch einen anderen größeren Einfluß überkompensiert werden. In Monte-Carlo-Simulationen wird die Nachweiseffizienz des Detektors für verschiedene Elektronenenergien berechnet. Dafür wird in der Rechnung ein Elektronenstrahl mit den gleichverteilten kinetischen Energien 0–3000 keV auf den Detektor geschossen. In Abb. 4.18 (rechts) ist die deponierte Energie im Detektor über der kinetischen Startenergie der Elektronen angetragen.

Es ist gut zu erkennen, wie die deponierte Energie linear mit der kinetischen Energie zunimmt, bis ab einer Schwelle von ca. 500 keV die Elektronen nicht mehr im Detektor gestoppt werden und nur noch einen Energieverlust deponieren. Dadurch sinkt auch die Nachweiswahrscheinlichkeit.

Wenn die aktive Schicht einer Probe vom Detektor abgewandt ist, verlieren die Elektronen beim Durchgang der Probe kinetische Energie. Für die Elektronen, nahe der Schwelle für die Nachweiswahrscheinlichkeit, erhöht sich dadurch die Wahrscheinlichkeit, gezählt zu werden. Da aber die häufigste Energie des  $^{32}\text{P}$ -Zerfalls mit 694,9 keV knapp oberhalb der Schwelle liegt, führt eine Erniedrigung der kinetischen Energie zu einer erhöhten Nachweiswahrscheinlichkeit.



**Abb. 4.18:** Links: Die berechnete Detektoreffizienz. Rechts: Die im Detektor deponierte Energie über der kinetischen Startenergie der Elektronen (0–3000 keV).

Die unerwartete Abhängigkeit der Zählrate zur Ausrichtung der aktiven Seite einer flachen Probe zum Detektor hin ist durch die energieabhängige Effizienz des Detektors, verbunden mit der speziellen Energieverteilung des  $^{32}\text{P}$ -Zerfalls bedingt.

## 4.7 Ergebnisse

Das in diesem Kapitel beschriebene Dosimetriesystem ermöglicht eine zuverlässige Dosisplanung für radioaktive Implantate mit kurzreichweitiger Strahlung. Bei Vergleichen mit anderen Dosisplanungssystemen wird eine Übereinstimmung mit einem Fehler unter 5 % nachgewiesen. Die Vergleiche mit Plastiksintillatormessungen ergeben zuerst eine Abweichung von 14 %, die mit Erkenntnissen aus weiteren Rechnungen auf 10 % korrigiert werden kann. Problematisch bei diesen Messungen ist das für dreidimensionale Betadosimetrie zu große Detektorvolumen (Durchmesser:  $\varnothing 1$  mm, Länge: 1 mm).

Bei der Aktivitätsbestimmung kann die Kalibration des Aufbaus durch Monte-Carlo-Simulationen vereinfacht und so die aufwendigen Flüssigszintillationsmessungen vermieden werden.

# 5. Depotfunktion und Materialveränderung der Polymerimplantate

Ein großer Nachteil der bisherigen radioaktiven Implantate aus Metall ist zum einen die mangelnde Flexibilität und Weichheit und zum anderen der Verbleib im Körper. Daher wurden verschiedene organische Materialien als Träger für die Radioaktivität erprobt (siehe auch [121]).

In diesem Kapitel wird dargelegt, wie gut die Implantate die Aktivität am Ort fixieren, d. h. als Depot für  $^{32}\text{P}$  wirken. Weiter wird untersucht, inwieweit das Material durch die verschiedenen Herstellungsschritte, wie z. B. Ionenimplantation oder Gammasterilisation, modifiziert wird. Als Materialien werden Silikon für die Nasennebenhöhlenimplantate und PLGA für die Augenimplantate untersucht.

## 5.1 Silikonimplantat

Für Implantate, die nur kurzzeitig im Körper bleiben, wurde das Elastomer Silikon<sup>1</sup> wegen seiner guten Materialeigenschaften und seiner hervorragenden Biokompatibilität [122] gewählt. Es wird hochwertiges Silikon eines Projektpartners verwendet, welches sich bereits vielfach als Material für Intraokularlinsen bewährt hat. Die organischen Bestandteile des Siloxans sind hauptsächlich Methylgruppen ( $-\text{CH}_3$ ), aber auch Phenylgruppen, Vinylgruppen oder längere Kohlenwasserstoffketten. Das Silikon wird mit Hilfe einer sog. Preßvulkanisation in die passende Form gebracht. Die Preßform wurde nach dem ersten Versuch mit Nickel beschichtet, um eine geringere Porosität und damit eine sehr glatte Oberfläche zu erhalten.

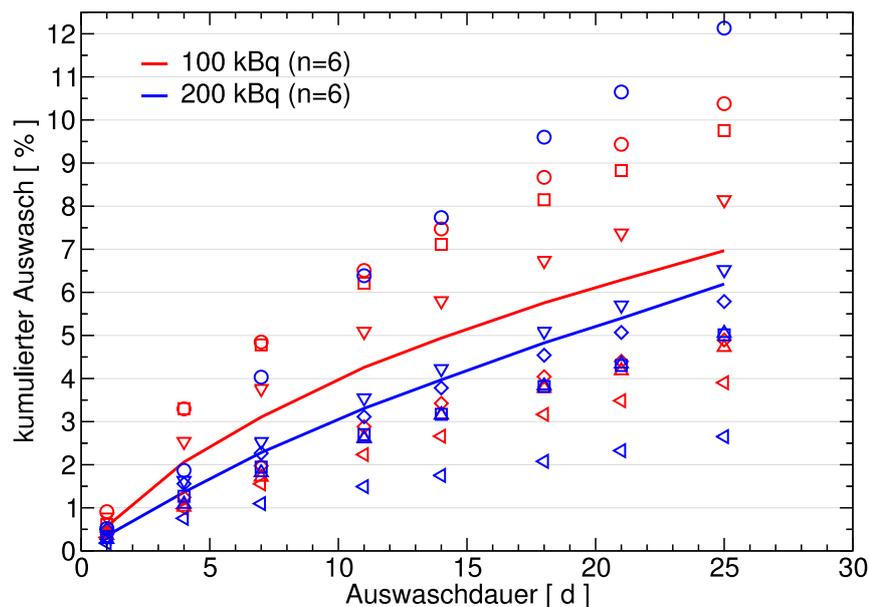
Für die Auswaschversuche am Stentmaterial Silikon wurden zuerst runde Scheiben (Durchmesser: 10 mm, Dicke: 2 mm) verwendet und am Forschungszentrum Karlsruhe mit  $^{32}\text{P}$  bei 60 keV implantiert. In der ersten Versuchsreihe wurde die für die Herstellung metallischer Koronarstents etablierte Reinigungsprozedur genutzt. Diese beginnt mit einer 15-minütigen Ultraschallbehandlung in Kochsalzlösung (0,9 % NaCl). Danach werden die Scheiben bei 37 °C in Kochsalzlösung geschüttelt. Dabei wird in regelmäßigen Abständen die Kochsalzlösung für die Messung des ausgewaschenen  $^{32}\text{P}$  entnommen und durch frische Lösung ersetzt. Für die

---

<sup>1</sup> Silikon ist der umgangssprachliche, chemisch nicht korrekte, aber übliche Begriff für Polydiorganosiloxan.

Messung wird die entnommene Kochsalzlösung mit Flüssigszintillator versetzt. Dann wird mit der in Kap. 4.5 beschriebenen Methode die  $^{32}\text{P}$ -Aktivität in der Flüssigkeit bestimmt. In der ersten Versuchsreihe wurden zwei verschiedene Aktivitäten aufgebracht:  $105 \pm 2 \text{ kBq}$  ( $n=6$ ) und  $198 \pm 4 \text{ kBq}$  ( $n=6$ ). Die Ergebnisse sind in Abb. 5.1 dargestellt. Der kumulierte, halbwegszeitkorrigierte relative Auswasch nach 25 Tagen beträgt  $7,0 \%$  ( $3,9 \%$  –  $10,4 \%$ ) für  $100 \text{ kBq}$  und  $6,2 \%$  ( $2,7 \%$  –  $12,1 \%$ ) für  $200 \text{ kBq}$ . Der Unterschied zwischen den verschiedenen Aktivitäten ist nicht signifikant, da die Streuung der Ergebnisse zu groß ist. Während des Versuches wurde festgestellt, daß einzelne Proben während des Schüttelns aufschwimmen und daher nicht gänzlich von Flüssigkeit umgeben sind. Dieser Effekt trat bei den späteren Versuchen mit Silikon in Stentform nicht mehr auf.

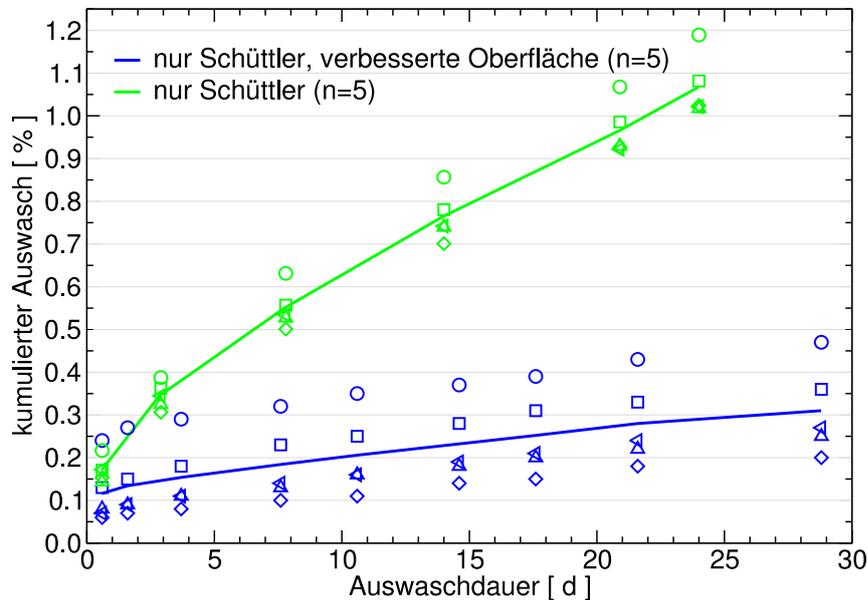
Der unerwartet hohe Auswasch bestätigt die Devulkanisation von Silikon unter Einwirkung von Ultraschall bei Kontakt mit Wasser und damit einhergehende zunehmende Porosität [123].



**Abb. 5.1:** Der kumulierte Auswasch von  $^{32}\text{P}$  relativ zur implantierten Menge. Es sind die Werte der einzelnen Proben sowie der Mittelwert der beiden Gruppen angetragen. Es wurde in  $0,9\%$ - $\text{NaCl}$ -Lösung bei  $37^\circ\text{C}$  ausgewaschen. Die Implantate hatten eine Aktivität von  $100 \text{ kBq}$  bzw.  $200 \text{ kBq}$ .

Aufgrund der hohen Werte der ersten Versuchsreihe wurden weitere Auswaschversuche durchgeführt. Dabei wurde der erste Waschvorgang im Ultraschallbad (s. o.) weggelassen, ansonsten wurde die Durchführung nicht geändert. Bei der zweiten Versuchsreihe wurde zusätzlich zum bereits verwendeten Substrat ein Material mit glatterer Silikonoberfläche erprobt. Die implantierte Aktivität war  $136 \pm 7 \text{ kBq}$  ( $n=5$ ) bzw.  $111 \pm 17 \text{ kBq}$  ( $n=5$ ) für das glattere Material. Die Ergebnisse sind in Abb. 5.2

dargestellt. Der kumulierte, halbwegszeitkorrigierte relative Auswasch nach 24 bzw. 29 Tagen beträgt 1,07 % (1,02 % – 1,19 %) für die raue, erste Oberfläche und 0,31 % (0,20 % – 0,47 %) für die glattere Oberfläche.



**Abb. 5.2:** Der kumulierte Auswasch von  $^{32}\text{P}$  relativ zur implantierten Menge. Die Proben wurden nur in  $37^\circ\text{C}$  warmer Kochsalzlösung geschüttelt.

Die Vermeidung von Ultraschall senkt den Auswasch deutlich. Die Verbesserung der Oberfläche verringert den Auswasch nochmals um den Faktor 5. Der Auswasch liegt unter 1 % nach 30 Tagen, was eine ausgezeichnete Depotfunktion für  $^{32}\text{P}$  in Silikon ergibt.

## 5.2 Augenimplantat

In manchen Fällen kann das Implantat nach dem Einsetzen in den Patienten während der Operation nicht mehr entnommen werden. Um den Fremdkörperreiz durch das Implantat dennoch zu beenden, sollte sich das Implantat nach einer vorgegebenen Wirkzeit von selber auflösen. Diese Anforderung erfüllen bioresorbierbare Materialien, die sich während der Liegezeit im Gewebe auflösen und dann mit dem normalen Stoffwechsel abtransportiert werden. Das Material Poly(Lactid,Glycolid) (PLGA, engl. **P**oly(**L**actid-**c**o-**G**lycolid-**A**cid)) ist ein Copolymer aus den Monomeren Lactid und Glycolid ( $(\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2)_x (\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2)_y$ ). PLGA ist ein amorphes Polymer, möglicherweise mit kristallinen Anteilen, mit einer Dichte von  $1,36 \text{ g/cm}^3$ . Es löst sich im menschlichen Gewebe auf. Die Abbauphase ist durch das Massenverhältnis von Glycolid zu Lactid bis zu einem gewissen Grad einstellbar. Hier wurde PLGA mit dem Verhältnis von 50:50 eingesetzt, was eine Abbauphase bis zur vollständigen

Auflösung von sechs Wochen zur Folge hat. Diese Abbauphase ist ausreichend, um die erforderliche Radioaktivität für die gewünschte Wirkzeit im Implantat zu binden.

Für die resorbierbaren Implantate im Auge wird PLGA erprobt. Die Implantate erleiden während des Herstellungsprozesses mehrfach Strahlenschäden durch ionisierende Strahlung. Zum einen wird das Implantat durch die sog. therapeutische Strahlung beansprucht und das Implantat mit Hilfe von Gammastrahlung sterilisiert. Zum anderen deponieren die Ionen beim Implantationsprozeß durch das Abbremsen eine Energiedosis. Im Folgenden werden die Auswirkungen dieser Strahlenschäden ausführlich erläutert.

### 5.2.1 Betastrahlung

Es wird nicht nur das umliegende Gewebe, wie gewünscht, bestrahlt, sondern auch das Implantat selbst. Die maximale, kumulierte Dosis durch die Betastrahlung des  $^{32}\text{P}$ -Zerfalls beträgt nach GEANT4-Simulationsrechnungen beim PLGA-Implantat 200 Gy. Die Stärke der Dosis variiert im ganzen Implantat maximal um den Faktor 2. Diese Dosis ist gegenüber den später erläuterten Dosen durch die Sterilisation und die Ionenimplantation vernachlässigbar.

### 5.2.2 Gammasterilisation

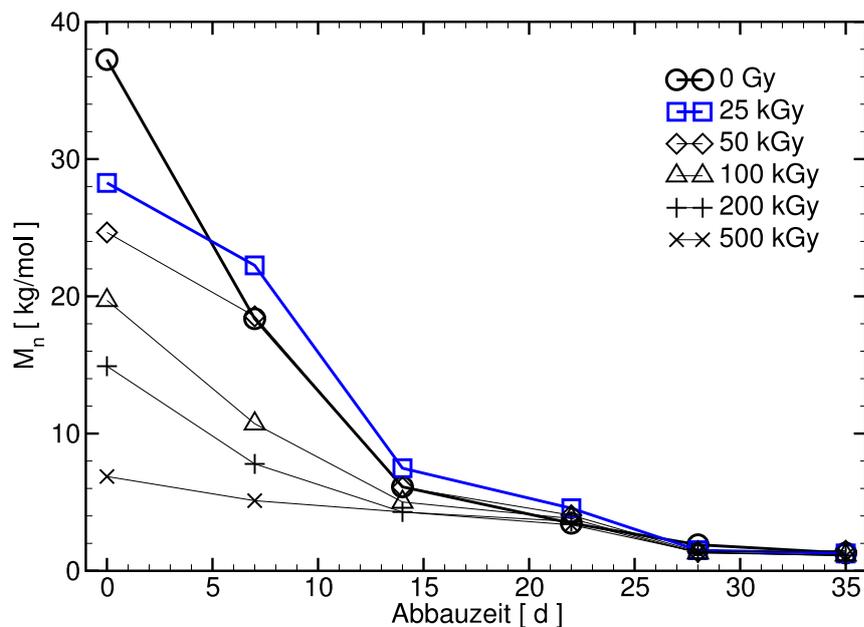
Es ist bekannt, daß PLGA(75:25) in Schaumform durch Gammasterilisation seine Eigenschaften merklich, aber tolerierbar verändert [124]. Um den Einfluß der Gammasterilisation auf das Abbauverhalten der soliden PLGA(50:50)-Implantate zu untersuchen, werden am Institut für Radiochemie der TU München mit einer starken  $^{60}\text{Co}$ -Quelle verschiedene Dosen von 25–500 kGy appliziert.

Dieser Einfluß ist zuerst im mittleren Molekulargewicht  $M_n$  der Polymerketten sichtbar. Das mittlere Molekulargewicht wird mit Hilfe der Gelpermeationschromatographie (GPC) gemessen. Die Meßwerte sind in Abb. 5.3 dargestellt. Eine Dosis von 25 kGy, wie bei der medizinischen Sterilisation nötig, erniedrigt  $M_n$  um 23 %. Bei der Maximaldosis von 500 kGy hingegen beträgt die Verringerung 82 %. Der Polydispersitätsindex, ein Maß für die Variation der Kettenlängen, steigt von 1,3 (0 Gy) über 1,5 (25 kGy) bis auf 1,8 (500 kGy).

Mit Hilfe der DSC (differential scanning calorimetry) wird die Wärmekapazität in Abhängigkeit zur Temperatur gemessen. So läßt sich die Glasübergangstemperatur bestimmen, bei der das Material deutlich an Festigkeit abnimmt und weich wird. Die Glasübergangstemperatur  $T_g$  steigt von ursprünglich 40 °C auf 42,5 °C bei 25 kGy und fällt dann kontinuierlich ab auf 33 °C bei 500 kGy. Diese Verringerung der Glasübergangstemperatur ist ein Anzeichen für Kettenbrüche.

Bei der Degradation in Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) gewinnt die unbestrahlte PLGA-Probe erst 40 % an Masse, da innerhalb der ersten 12 Tage Wasser absorbiert wird. Erst dann beginnt der Massenverlust. Im Gegensatz dazu wird bei keiner der bestrahlten Proben ein anfänglicher Massenzuwachs gesehen. Der Massenverlust startet mit Beginn der Degradation. Die mikroskopische Untersuchung der sich abbauenden Proben bestätigt den Abbau im Volumen (bulk degradation) und nicht nur von der Oberfläche her.

Die Verringerung des Molekulargewichtes  $M_n$ , wie in Abb. 5.3 dargestellt, ist um so geringer je höher die Gammadosis ist. Obwohl das anfängliche Molekulargewicht deutlich mit der Gammadosis abnimmt, bleibt die Abbauzeit dagegen unverändert. Dies kann die Folge zweier gegeneinander arbeitender Vorgänge sein: Kettenbruch und Quervernetzung durch ionisierende Strahlung. In bezug auf die Abbauzeit heben sich diese beide Effekte möglicherweise auf.



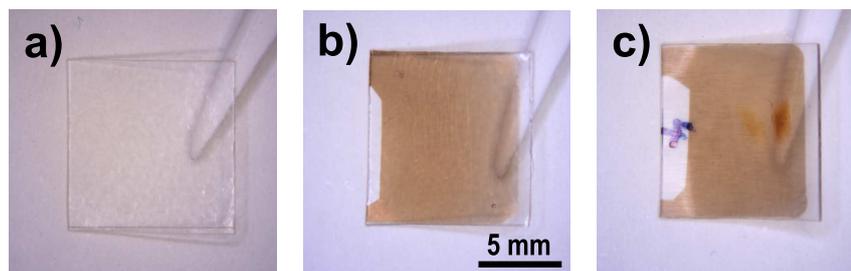
**Abb. 5.3:** Abnahme des mittleren Molekulargewichtes während des Abbaus in Kochsalzlösung (0,9 % NaCl). Die verschiedenen Proben wurden mit unterschiedlichen Dosen gammasterilisiert ( $^{60}\text{Co}$ ).

In den Degradationsversuchen sinkt der pH-Wert von 6–7 auf weniger als 3. Die Bildung eines sauren Milieus ist bei vielen biodegradierbaren Materialien üblich. Da aber im Falle eines Augenimplantates im behandelten Auge für eine ausreichende Durchspülung gesorgt ist, hat die Bildung eines sauren Milieus keine negative Auswirkung auf die Wundheilung.

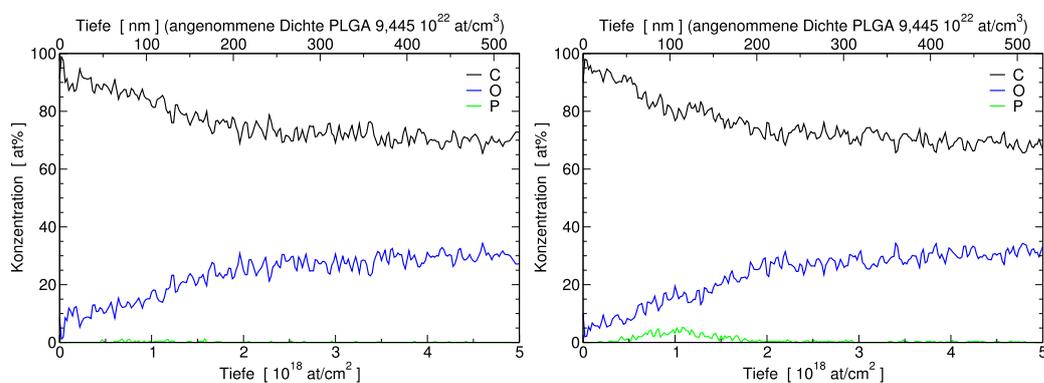
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine Gammasterilisation mit 25 kGy tolerierbare Effekte auf die Implantate hat und somit ohne Bedenken eingesetzt werden kann.

### 5.2.3 Ionenimplantation

Für Tierversuche am Kaninchenauge wurden PLGA-Plättchen mit 60 keV  $^{32}\text{P}$  am Forschungszentrum Karlsruhe implantiert. Um eine Aktivität von 45 kBq zum Zeitpunkt der Operation zu erreichen, müssen  $8,0 \cdot 10^{10}$   $^{32}\text{P}$ -Ionen aufgebracht werden. Dies bedeutet inklusive Vorhalten und einer Verunreinigung um etwa den Faktor 500 eine Fluenz von  $2,2 \cdot 10^{15}$  Ionen/cm<sup>2</sup>. Die Plättchen zeigten eine deutliche Braunfärbung. Um diese Färbung zu untersuchen, wurden weitere Plättchen mit verschiedenen Ionenflüssen implantiert. Schon bei Fluenzen von  $1 \cdot 10^{15}$  Ionen/cm<sup>2</sup> ist eine deutliche Braunfärbung zu erkennen, die sich bei  $1 \cdot 10^{16}$  Ionen/cm<sup>2</sup> zu einer dunkelbraunen Verfärbung verstärkt. Ein Tiefenprofil des Kohlenstoffs, welches mit ERDA gemessen wurde, zeigt eindeutig Spuren einer Karbonisierung der Oberfläche (s. Abb. 5.5), d. h. eine Erhöhung des Kohlenstoffanteils im Material, meist verbunden mit der Bildung von Graphit. Dieses Verhalten zeigen auch andere Polymere [125]. Um weitere Veränderungen durch die ERDA-Meßmethode selbst zu unterdrücken, wird der Au-Strahlstrom gering (unter 5 Teilchen-pA) gehalten.

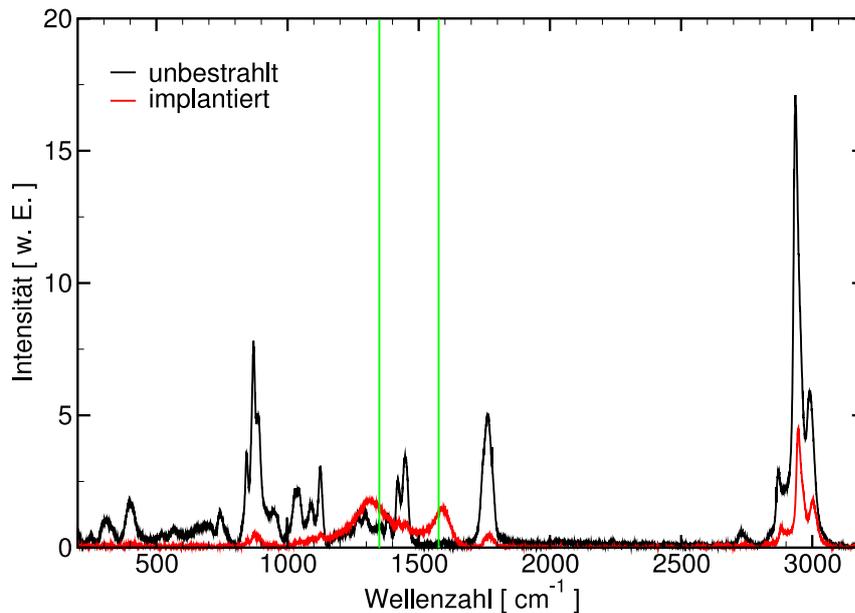


**Abb. 5.4:** Photos von unbehandeltem (a), mit mittlerer ( $4,50 \cdot 10^{15}$  Ionen/cm<sup>2</sup>) (b) und mit hoher ( $3,96 \cdot 10^{16}$  Ionen/cm<sup>2</sup>) (c) Fluenz an Phosphor implantiertem PLGA. In Bild c) sind zusätzlich Spuren der ERDA-Messung sichtbar.



**Abb. 5.5:** Tiefenprofile von P-implantiertem PLGA. Links:  $4,50 \cdot 10^{15}$  Phosphor/cm<sup>2</sup>. Rechts:  $3,96 \cdot 10^{16}$  Phosphor/cm<sup>2</sup>.

Eine Dosisdeposition durch die Implantation kann durch die Tiefenverteilung der implantierten Ionen abgeschätzt werden. Bei 60 keV werden die  $^{32}\text{P}$ -Ionen in einer Tiefe von 110 nm (Halbwertsbreite 32 nm) gestoppt. Mit einer Ionenfluenz von  $2 \cdot 10^{15}$  Ionen/cm<sup>2</sup> und der Dichte von PLGA (1,36 g/cm<sup>3</sup>) ergibt sich eine Dosis von 700 MGy. Diese riesige Dosis ist aber nur auf eine sehr dünne Schicht von ca. 200 nm, also 0,1 % des Implantatvolumens, beschränkt. Daher zeigt auch nur diese dünne Schicht ein verändertes Abbauverhalten. Beim testweisen Auflösen der PLGA-Implantate in Aceton bleibt stets ein hauchdünner, nicht löslicher Film übrig.



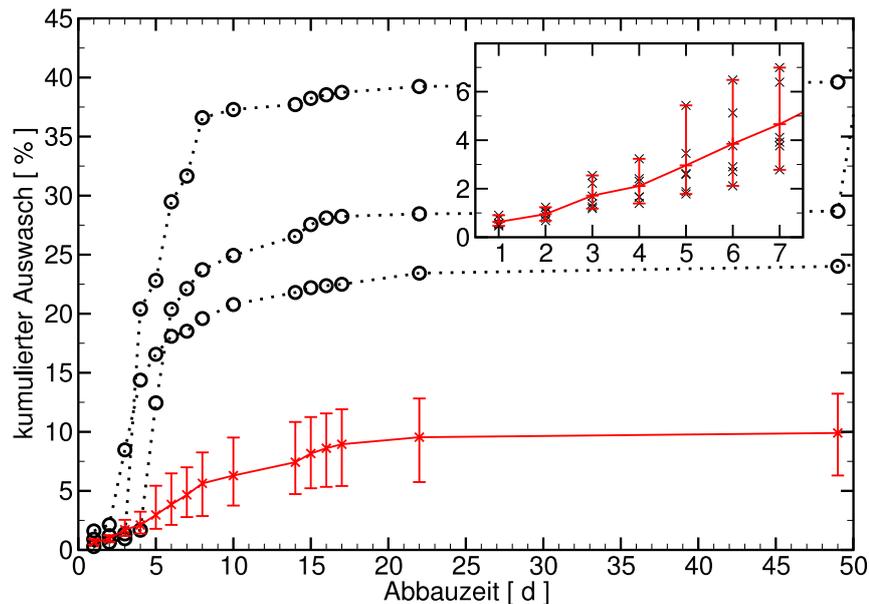
**Abb. 5.6:** Ramanspektroskopie an einer unbestrahlten und einer mit  $3,96 \cdot 10^{16}$  Phosphor/cm<sup>2</sup> implantierten PLGA-Probe.

Eine Untersuchung mit Ramanspektroskopie wurde für zwei PLGA-Proben an der Universität Marburg (Tim Seidl) durchgeführt. Dabei wurde zum einen eine unbestrahlte und zum anderen eine mit stabilem Phosphor ( $3,96 \cdot 10^{16}$  /cm<sup>2</sup>) implantierte Probe vermessen. Das Ergebnis ist in Abb. 5.6 dargestellt. In der bestrahlten Probe sind die für die Kristallstruktur charakteristischen Peaks deutlich reduziert, d. h. das Material ist stark amorphisiert. Es entstehen in der bestrahlten Probe jedoch auch zwei neue, breite Peaks. Ramanspektroskopie an Graphit zeigt typischerweise zwei deutliche Peaks bei 1350 /cm (D-Linie) und 1580 /cm (G-Linie) [126], ebendort liegen die breiten Peaks der bestrahlten Probe. Dies belegt eine Erzeugung von graphitähnlichem Kohlenstoff durch die Strahlenschäden der Ionenimplantation.

#### 5.2.4 Auswaschverhalten

Für die korrekte Funktion des Implantates ist es wichtig, daß die Radioaktivität in den ersten 7 Tagen, den für die Wundheilungsmodulation wichtige Zeitraum (s.

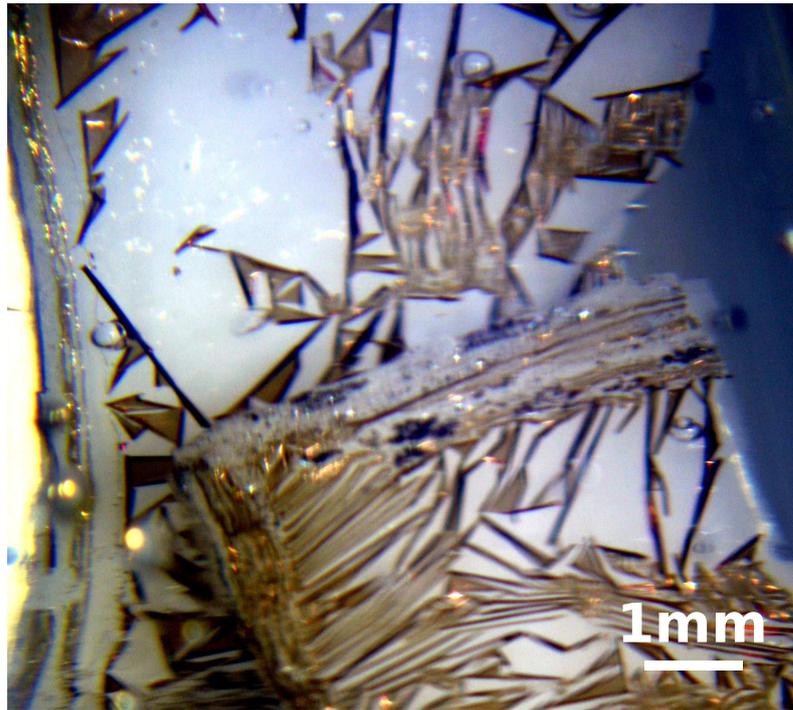
Kap. 2.2), am Ort gehalten wird, um dort die gewünschte Wirkung zu entfalten. Dies wurde mit Auswasch- bzw. Auflöserversuchen untersucht. Dabei wird jedes Implantat einzeln in Kochsalzlösung (0,9 % NaCl) eingelegt und bei 37 °C geschüttelt. In regelmäßigen Abständen wird die Flüssigkeit gewechselt und zweimal nachgespült. Die entnommene Flüssigkeit wird mit Szintillator versetzt und mit Hilfe der in Kapitel 4.5 beschriebenen Flüssigszintillationsmessung auf  $^{32}\text{P}$ -Aktivität vermessen. Der kumulierte, halbwertszeitkorrigierte Auswasch ist in Abb. 5.7 aufgetragen.



**Abb. 5.7:** Kumulierter Auswasch von PLGA-Implantaten in Kochsalzlösung (0,9 % NaCl). Es waren  $5 \cdot 10^{12}$   $^{32}\text{P}$ -Ionen/cm<sup>2</sup> mit 60 keV implantiert worden. Die durchgezogene Linie stellt den Mittelwert aus 10 Proben dar. Es sind die Minimal- und Maximalwerte mit angetragen. Der Ausschnitt vergrößert die ersten 7 Tage. Die gestrichelten Linien stellen Spezialfälle dar (siehe Text).

In den ersten, für die Therapie wichtigen 7 Tagen wird ca. 3–7 % der gesamten Aktivität ausgewaschen. Nach 15 Tagen wird keine nennenswerte Menge mehr ausgewaschen. Nach 42 Tagen, der nominellen Abbauzeit von PLGA(50:50), ist das Polymer fast komplett aufgelöst. Es ist nur noch ein sehr dünner Film übrig, die oben beschriebene, bei der Implantation entstandene braune Schicht. Dieser Film enthält offensichtlich die gesamte Restaktivität. Dies wird auch durch die Spezialfälle in Abb. 5.7 bestätigt. Bei diesen Proben hat sich entweder ein Teil des braunen Films von der Oberfläche gelöst, oder das Implantat ist während des Flüssigkeitstausches gebrochen. In Abb. 5.8 ist ein besonders ausgeprägtes Implantat während des Auflösens abgebildet.

In der eigentlichen Anwendung stellt dies aber kein Problem dar, da das Implantat dann fest mit Gewebe umschlossen ist. So können sich weder größere Teile der Schicht lösen noch wird das Implantat brechen. Dieser Film ist sogar von Vorteil,



**Abb. 5.8:** Auflösen von in Karlsruhe  $^{32}\text{P}$ -implantiertem PLGA in einer besonderen Ausprägung. Deutlich zu erkennen ist die braune Schicht mit der Aktivität und das milchigweiße, bereits gequollene PLGA. Es haben sich bereits größere Teile der implantierten Schicht gelöst und wurden beim Flüssigkeitswechsel abgesaugt.

da die Aktivität länger am Therapieort gehalten werden kann als die Auflöszeit des Implantates dies ermöglicht. So wird nur eine geringe Menge der Aktivität im Körper verteilt.



# 6. Anwendung der Implantate

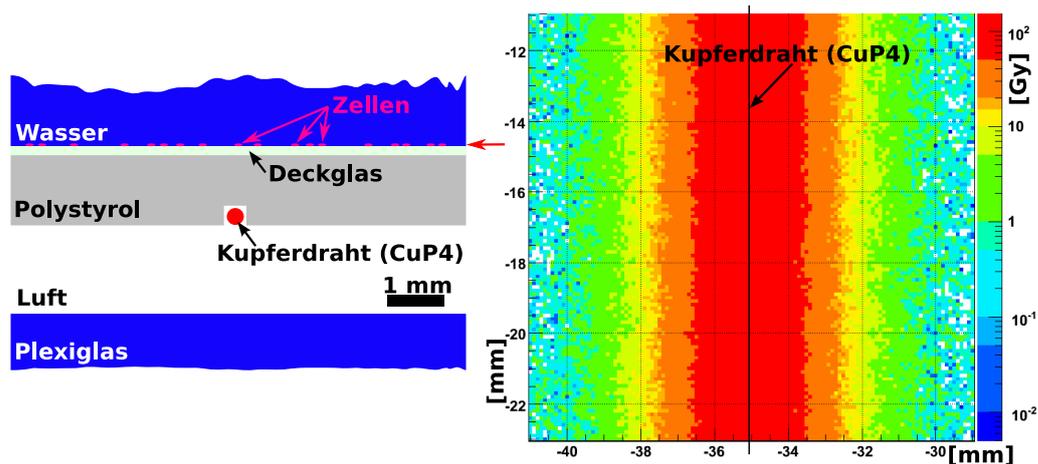
In diesem Kapitel werden die Anwendungen beschrieben, die mit den für diese Arbeit geschaffenen Werkzeugen und Methoden ermöglicht wurden. Zuerst wurden Dosisfindungsstudien mit Zellversuchen durchgeführt. Anhand von zwei Tierversuchen wurden radioaktive organische Implantate für die Therapie gutartiger Wucherungen erprobt. In einer klinischen Studie am Menschen wird derzeit ein metallisches Implantat für die Therapie von Lendenwirbeltumoren eingesetzt. Alle radioaktiven Implantate wurden in Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum Karlsruhe am dortigen Implanter hergestellt. Die radioaktiven Drähte für die Zellversuche sowie Phosphor zur Ionenquellenbeladung in Karlsruhe wurden am Forschungsreaktor des GKSS-Forschungszentrums Geesthacht aktiviert.

## 6.1 Zellversuche

Im Rahmen von Zellversuchen soll überprüft werden, ob und bei welchen Dosen die gewünschte Modulation des Zellwachstums eintritt. Insbesondere der dazu notwendige Dosisbereich wird bei den im Folgenden beschriebenen Versuchen bestimmt. Es ist zu beachten, daß die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Zellversuchen, aber auch von Tierversuchen auf die Anwendung am Menschen nur bedingt gegeben ist [127]. Dies bedeutet, daß die Ergebnisse zwar Hinweise liefern, die exakte Wirkung jedoch muß beim Tier bzw. beim Menschen zusätzlich überprüft werden. Für den Einsatz der radioaktiven Implantate zur Wundheilungsmodulation wird von den beteiligten Kliniken die innerhalb von 7 Tagen akkumulierte Dosis als die therapeutisch wirksame festgelegt (s. Kap. 2.2).

Die grundlegende Bestrahlungsgeometrie ist eine Linienquelle, die durch radioaktive Drähte im Boden der Zellkulturschale (s. Abb. 6.1) realisiert wird. Die Länge der Drähte (30 mm) entspricht dem Durchmesser der einzelnen Behälter. Es werden 6-fach-Multischalen eingesetzt. Mit dieser Anordnung kann die Situation im späteren Einsatz am besten simuliert und die radiale Dosisabhängigkeit des Proliferationsverhaltens direkt studiert werden. Um eine radioaktive Kontamination des Kulturmediums durch direkten Kontakt mit dem Draht zu vermeiden, wird in die Unterseite des Bodens der Kulturschale eine Aufnahme für den radioaktiven Draht eingefräst und dabei 0,5 mm Material stehen gelassen. Dadurch sind radioaktive Quelle und Medium getrennt und somit auch biochemische Einflüsse durch das Kupfermaterial

ausgeschlossen. Die Sterilität der Quellen ist durch die Bestrahlung während der Neutronenaktivierung garantiert. Da die Zellen nach der Bestrahlung außerhalb des Kontrollbereichs untersucht werden, muß jede Kontamination des Zellkulturträgers ausgeschlossen werden. Daher wird zusätzlich ein Deckglas in die Zellkulturschalen eingelegt, und die Zellen werden darauf gezüchtet. In Vorversuchen wurde kein unterschiedliches Proliferationsverhalten durch das Deckglas beobachtet.



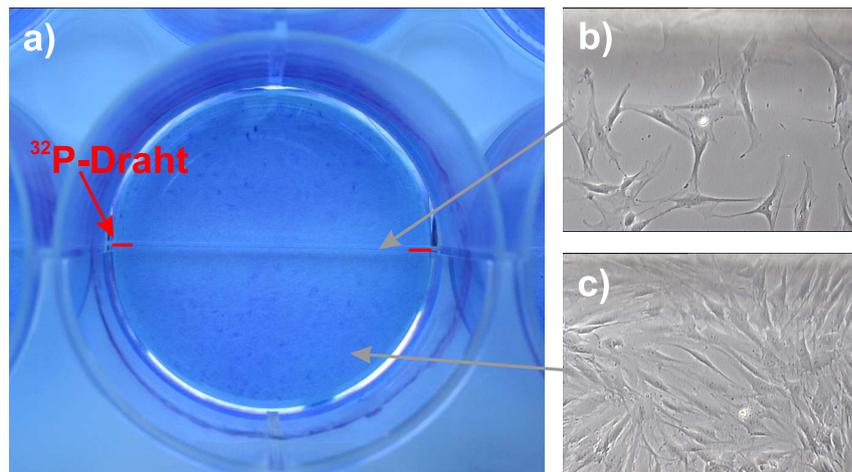
**Abb. 6.1:** Links: Schematische Darstellung der Geometrie der Zellbestrahlung im Querschnitt. Rechts: Die Dosisverteilung kumuliert über 7 Tagen in der Ebene der Zellen für einen Draht mit 2,4 MBq.

Die Strahlungsquelle wird hergestellt, indem ein stark phosphorhaltiger Kupferdraht (CuP4, 4 % Massenanteil Phosphor) innerhalb weniger Stunden im Kernreaktor durch den Einfang thermischer Neutronen aktiviert wird. Die gewünschte Aktivität wird durch Dosisrechnungen (s. u.) so bestimmt, daß in 2,5 mm Abstand in 7 Tagen 15 Gy deponiert werden. Anhand des Neutronenflusses, der nun zur Verfügung steht, wird unter Beachtung von Einfangsquerschnitt ( $^{31}\text{P}$ ) und Halbwertszeit ( $^{32}\text{P}$ ) die Zeit im Neutronenfluß berechnet, die notwendig ist, um eine Aktivität von 2,4 MBq beim Versuchsbeginn zu erreichen. Dabei wird auch die Liegezeit beachtet, damit die kurzlebigen Kupferisotope abklingen können.

In Monte-Carlo-Rechnungen wird die Dosisverteilung berechnet, die sich aufgrund der Bestrahlungsgeometrie ergibt. In Abb. 6.1 ist der Dosisverlauf in der für die lebenden Zellen relevanten Schicht der Nährflüssigkeit dargestellt. Die Geometrie dieser Anordnung mit Dichten von Luft bis Glas erfordert die Stärken der entwickelten Simulationsmethode (s. Kap. 4). Die Zellen am Rand der Zellkulturschale werden wegen des steilen Dosisabfalls nicht mehr bestrahlt.

Die Zellen wurden aus Humanbiopsien des Auges gewonnen. Als Zelltyp wurden Tenon-Fibroblasten gewählt, da dieser Zelltyp bei der Glaukomfistel eine entscheidende Rolle spielt. Die Zellen werden gleichmäßig in die Kulturschalen eingesät

und dann 7 Tage bestrahlt. Danach werden die Zellen fixiert und immunhistochemisch charakterisiert. Diese Arbeiten wurden unter wesentlicher Mithilfe der Biologie II der LMU (Steffen Dietzel) durchgeführt. Bereits im photographischen Bild (s. Abb. 6.2, links) ist eine geringere Zelldichte in Drahtnähe erkennbar, die durch die Phasenkontrast-Mikroskopie (s. Abb. 6.2, rechts) bestätigt wird.

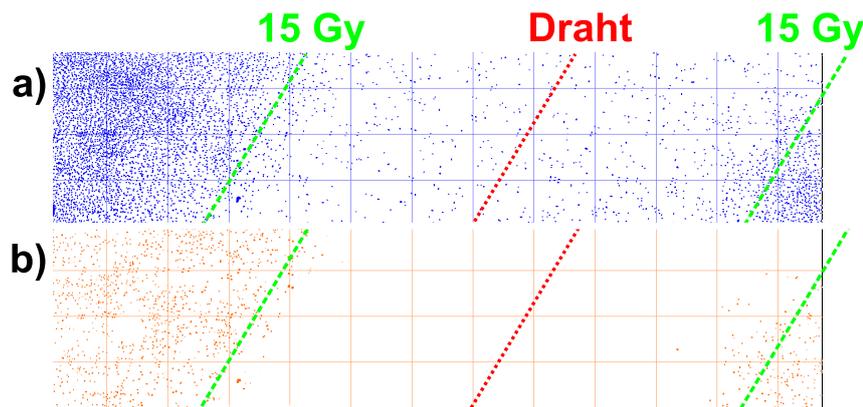


**Abb. 6.2:** a) Photographische Aufnahme nach dem Zellversuch. b) Mikroskopische Aufnahme nahe dem Draht, hohe Dosis (ca. 25 Gy). c) Mikroskopische Aufnahme entfernt vom Draht, niedrige bzw. keine Dosis.

Für weitergehende Untersuchungen werden die Zellen mit sog. Fluoreszenzmarkern angefärbt. Der Farbstoff DAPI (4',6-Diamidino-2-phenylindol) bindet an die DNA an. Unter Bestrahlung von UV-Licht (358 nm) fluoresziert DAPI mit blauem Licht (461 nm). Es ist so möglich, die Zellkerne in Form und Lage zu bestimmen, die zum Zeitpunkt der Fixierung am Leben waren. Abgestorbene, nicht vitale Zellen lösen sich in der Regel vom Boden der Kulturschale, schwimmen auf und werden mit dem Wechsel der Nährflüssigkeit abgesaugt.

Das Protein pKi67 ist nur in Zellen zu finden, die sich aktiv im Zellzyklus (Phasen: G1, S, G2 und M) befinden. Ist eine Zelle in der Ruhephase (G0, auch Zellarrest genannt), ist kein pKi67 nachweisbar. Die genaue Funktion dieses Proteins in der Zelle ist noch nicht bekannt [128]. Durch Fluoreszenz-Antikörper lassen sich Ki67-Moleküle anfärben.

Innerhalb der markierten 15 Gy-Zone ist die Dichte an vitalen Zellen erheblich geringer (s. Abb. 6.3 oben), da sie sich offensichtlich in der nicht proliferativen G0-Phase (Zellarrest) befinden. Dies ist durch die Ki67-Färbung in Abb. 6.3 unten zu erkennen. Es befindet sich nur eine geringe Zahl an Zellen innerhalb der 15 Gy-Zone aktiv im Zellzyklus, also in einer Zellteilungsphase.



**Abb. 6.3:** Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen mit verschiedenen Anfärbungen. a) mit DAPI/DNA-Färbung. b) mit Ki67-Färbung. Die Lage des radioaktiven Drahtes und der 15 Gy-Dosis sind markiert.

Die Verwendung einer Linienquelle erlaubt die Dosisfindung in einem einzigen Ansatz und ergibt für die Tierversuche einen Dosiswert von 15 Gy, der, wie im Folgenden beschrieben, bestätigt werden konnte.

## 6.2 Kieferhöhlen–Neoostium — präklinische Studie

### 6.2.1 Klinische Fragestellung

In der Hals–Nasen–Ohren–Heilkunde (HNO) werden häufig neue Öffnungen im Nasennebenhöhlensystem geschaffen, wenn es vorher zu einem Verschluss gekommen ist. Würde ein solcher Verschluss (Stenose) nicht wieder geöffnet, würden sich sowohl Flüssigkeiten ansammeln als auch eine verminderte Belüftung herrschen, und Infektionen wären die Folge. Im Fall des Mittelohres z. B. können solche Infektionen das Hörvermögen dauerhaft schädigen. Diese neu geschaffenen Öffnungen (Neoostien) neigen jedoch dazu, sich unerwünschterweise wieder zu verschließen (Restenose). Um diese Restenose zu verhindern (Restenoseprophylaxe), werden heutzutage meist Stents als Therapieoption verwandt. Auch in der Nasennebenhöhlenchirurgie werden Silikonstents zur Schienung eines neu angelegten Stirnhöhlenostiums eingesetzt [129]. Obwohl durch die Behandlung mit einem Stent in der HNO eine erneute Stenosierung bei einem großen Teil der Patienten verhindert werden kann, ist in einer nicht unerheblichen Anzahl (ca. 20 %) von Fällen eine Restenosierung nach Entfernung oder sogar eine Neubildung von Narbengewebe vor Entfernung des Stents zu beobachten. Erneute operative Eingriffe führen meist zu keinem befriedigenden Erfolg. Diese Tatsache ist immer wieder der Anlaß für neue Therapieversuche. So soll

z. B. die Zugabe von Mitomycin C, einem Zytostatikum, vor oder nach Anlage eines neuen Ostiums die Fibroblastenproliferation hemmen. Erste Studien zeigten jedoch widersprüchliche Ergebnisse, nicht zuletzt auch mit unerwünschten Nebenwirkungen, so daß bisher keine eindeutig positive Bewertung dieser Behandlung erfolgen konnte [130, 131]. Die Problematik lokal applizierter Zytostatika wird seit längerem auch in der HNO–Klinik diskutiert [132]. Im Tierversuch haben bisher alle Verbesserungsversuche, sowohl durch verschiedene Applikationsformen als auch durch Kombination mit anderen Medikamenten, das Risiko erheblicher Nebenwirkungen nicht verringern können [133, 134]. In der Literatur ist bisher kein Versuch mit einem radioaktiven Stent beschrieben, obwohl sich sein Einsatz in der HNO–Klinik durchaus anbietet.

Die Verwendung von radioaktiven Silikonstents dagegen könnte einen erfolgversprechenden Therapieansatz darstellen, um eine unerwünschte Narbenbildung zu verhindern.



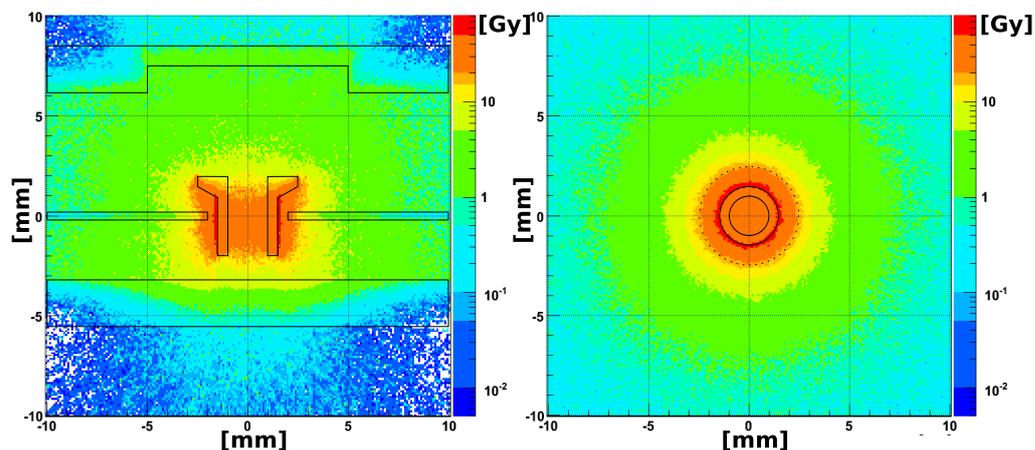
**Abb. 6.4:** Links: Der Stent aus Silikon mit dem Teller (Durchmesser  $\varnothing 5$  mm) zur besseren Fixierung im Neoostium. Rechts: Die schematische Geometrie der Nasennebenhöhle für die Dosisberechnung. Der bei der Operation eingesetzte Stent hat eine Länge von 4 mm und einen Außendurchmesser von  $\varnothing 3$  mm. Die Bohrung hat einen Durchmesser von  $\varnothing 2$  mm.

Bei der Operation am Kaninchen wird die Kieferhöhle vom Nasenrücken her eröffnet, da eine endoskopische Operation durch die Nase, wie beim Menschen üblich, an den besonderen anatomischen Verhältnissen des Kaninchens scheitert. In der geöffneten Kieferhöhle wird dann das Neoostium in die mediale Knochenlamelle der Kieferhöhle zur Nasenhöhle angelegt und sofort vermessen. Diese Operation wird an beiden Seiten vorgenommen, wobei auf einer Seite immer ein unbehandelter Stent eingesetzt wird, auf der anderen entweder ein 5 Gy–Stent, ein 15 Gy–Stent oder gar kein Stent. Nach 7 Tagen Liegezeit wird der Stent in einer weiteren Operation entfernt. Zu diesem Zeitpunkt wird zum zweiten Mal die Fläche des Neoostiums bestimmt. Nach einer Beobachtungszeit von 6 bzw. 12 Wochen wird die Öffnung ein drittes Mal vermessen. Weitere Details zur medizinischen Fragestellung finden sich in [135].

Zur Messung der Fläche des Neoostiums wird, wie in Abb. 6.7 zu sehen, ein kleines Folienstück mit Millimeterraster auf bzw. neben die Öffnung gelegt. Dabei wird darauf geachtet, die Folie nicht zur Öffnung zu verkippen. Dann werden Folie und Öffnung photographiert. Das Bild wird anschließend anhand des Rasters entzerrt und kalibriert. Nun kann die Fläche in  $\text{mm}^2$  bestimmt werden.

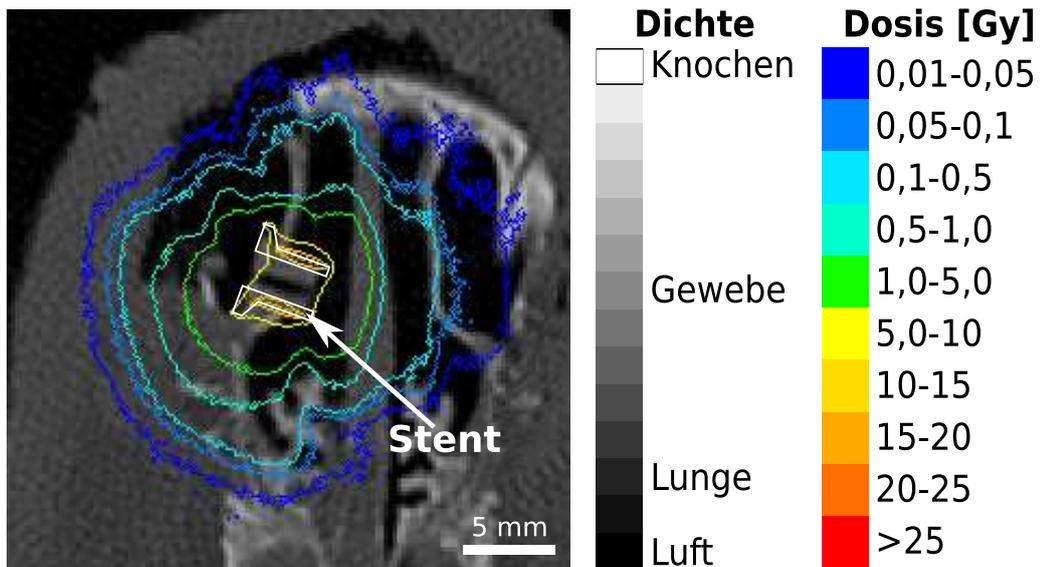
### 6.2.2 Dosimetrie

Um die passende Aktivität für die gewünschte Dosis in 7 Tagen in 1 mm Abstand vom Implantat zu bestimmen, wurde die Nasennebenhöhle mit ihren vielen Schichten aus Haut, Knochen und Luft incl. Implantat schematisch in einer Simulationsrechnung (siehe Kapitel 4.2) nachgebildet und so die Dosisverteilung berechnet. Mit einer Aktivität von 75 kBq zum Zeitpunkt der Operation wird eine Dosis von 15 Gy in 7 Tagen in 1 mm Abstand vom Implantat in den entscheidenden Hautschichten erreicht. Die zu therapierenden Hautschichten sind die beiden Schleimhäute auf der durchbrochenen Knochenlamelle. Diese Aktivität ist sogar noch unter der Freigrenze für  $^{32}\text{P}$  der Strahlenschutzverordnung von 100 kBq. Dies erleichtert den Umgang im klinischen Alltag. In der Reichweite der Betastrahlung liegt kein Risikoorgan, welches besonders empfindlich auf die Strahlung reagiert. Die Dosisrate liegt in 1 mm Abstand zu Bestrahlungsbeginn bei 0,1 Gy/h und kurz vor der Entnahme des Implantates bei 0,08 Gy/h.



**Abb. 6.5:** Die Dosisverteilung in der schematischen Nasennebenhöhle. Links: Im Querschnitt. Rechts: Die Dosisverteilung in der zu therapierenden Schleimhaut auf der durchbrochenen Knochenlamelle.

Zusätzlich wurde auch eine Dosisrechnung mit Hilfe von CT-Daten durchgeführt (s. Abb. 6.6). Dabei beträgt die Dosis in 7 Tagen in 1 mm Abstand zum Silikonstent 5 Gy. Dies ist um den Faktor 3 weniger als in der schematischen Dosisrechnung. Zu beachten ist dabei, daß die Umsetzung von den Hounsfieldeinheiten der CT-



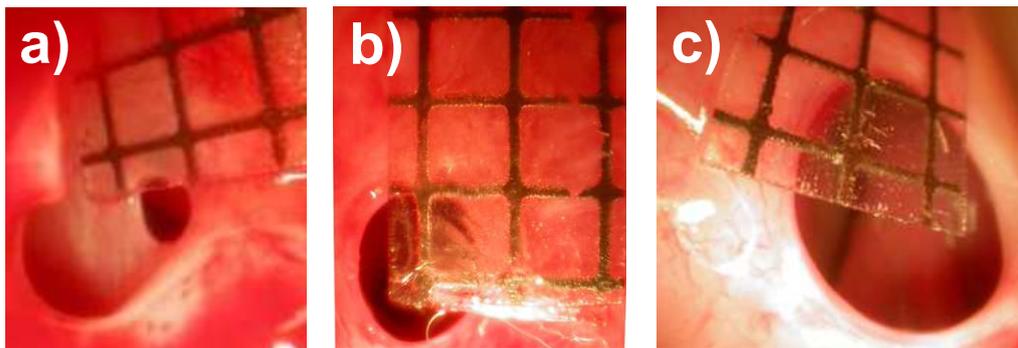
**Abb. 6.6:** Dosisverteilungen in der Nasennebenhöhle fusioniert mit einer dazugehörigen CT-Aufnahme. Da für Kaninchen keine Umsetzung von Hounsfieldeinheiten auf Materialien für die Simulationsrechnung vorliegt, wird die Umsetzung für Menschen verwendet. Daher sind die Dosiswerte evtl. fehlerbehaftet. Die Schichtdicke der CT-Schichten ist 0,5 mm. Für die Dosisberechnung wird der gesamte Stapel von CT-Schichten verwendet.

Aufnahme auf Gewebeart und Dichte für menschliches Gewebe erfolgt ist, da keine Kalibration für Kaninchen vorliegt. Dies kann zu Unsicherheiten führen. Ein weiterer großer Unterschied ist das Fehlen von Flüssigkeiten in der schematischen Rechnung, die hingegen bei der CT-Aufnahme mit erfaßt werden. Dieser Unterschied muß beim zukünftigen Einsatz beachtet werden.

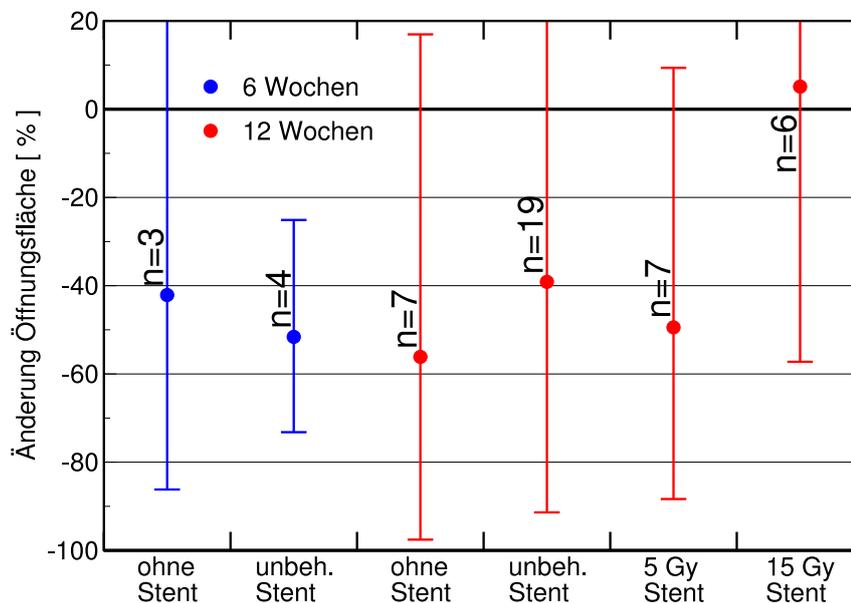
### 6.2.3 Ergebnisse

Schon die optische Auswertung des Zustandes der neu geschaffenen Öffnung nach 12 Wochen ergibt einen eindeutigen Trend: Die alleinige Kieferhöhlenfensterung ohne Stent zeigt eine deutliche Restenose, ebenso wie beim Einsatz eines nicht aktiven Stents. Beim 15 Gy–Stent hingegen hat sich das Lumen eher vergrößert, bei reizfreiem Wundrand (s. Abb. 6.7).

Die quantitative Auswertung bestätigt diesen Trend und ergibt eine signifikante Verbesserung durch den radioaktiven Stent mit 15 Gy Dosis (s. Abb. 6.8). Die Ergebnisse zeigen, daß ein konventioneller Stent eher eine Verstärkung der Restenosierung bewirkt, während ein radioaktiver Stent (15 Gy) die Restenosierung deutlich verringert. Die Dosis von 5 Gy reicht nicht aus, um den gewünschten Effekt zu erreichen.



**Abb. 6.7:** Zustand des Neoostiums der Kieferhöhle 3 Monate nach der Operation. Die eingelegten Folien sind mit einem 1 mm-Raster bedruckt. Ohne Stent (a), mit nicht aktivem Stent (b) und mit radioaktivem 15 Gy Stent (c).



**Abb. 6.8:** Ergebnis des Tierversuchs zur Restenose des Kieferhöhlen-Neoostiums. Es ist die Änderung der Fläche des Neoostiums nach 6 bzw. 12 Wochen im Vergleich zum Zeitpunkt der Stententnahme angetragen. Die Fehlerbalken markieren die maximale Streuung.

## 6.3 Glaukom — präklinische Studie

### 6.3.1 Klinische Fragestellung

Das Glaukom, auch Grüner Star genannt, ist mit weltweit 12,3 % [7] eine der Hauptursachen für Erblindungen. Es umfaßt eine Gruppe von Krankheiten, deren Gemeinsamkeit die mangelnde Durchblutung des Sehnervs ist. Ein Mißverhältnis zwischen Augeninnendruck und Blutdruck am Sehnervenkopf bewirkt eine Mangelversorgung und damit eine Schädigung des Sehnervs [136]. Die Folgen sind irreversible Gesicht-

feldausfälle und sogar die vollständige Erblindung. Dieser Zusammenhang wurde bereits 1854 von Albrecht von Gräfe veröffentlicht [137].

Im Ziliarkörper des Auges, der auch die Iris (Regenbogenhaut) einschließt, wird das Kammerwasser gebildet, pro Stunde ca. 2,2 ml. Dieses Wasser wird in die Hinterkammer abgegeben, von dort umströmt es die gefäßlose Linse, die dadurch mit Nährstoffen versorgt wird. Dann fließt es durch die Pupillaröffnung in die Vorkammer (s. Abb. 1.1). Der weitere Abfluß geschieht im Kammerwinkel durch das Trabekelwerk hindurch in den Schlemmschen Kanal (eine Vene), der zwischen Cornea und Iris liegt. Ein geringer Teil wird über den uveoskleralen Weg abtransportiert.

Wenn das Kammerwasser nur vermindert abfließen kann<sup>1</sup>, steigt der intraokulare Druck. Dies kann schlagartig erfolgen — das akute Glaukom genannt, welches starke Schmerzen verursacht und unbehandelt zur Erblindung führt — oder aber sich chronisch in Schüben steigern. Letzteres wird meist zufällig diagnostiziert, da im Gegensatz zum akuten Glaukom keine Schmerzen auftreten. Bereits aufgetretene Gesichtsfeldverluste können nicht wieder hergestellt werden.

Es gibt verschiedene medikamentöse Arten, ein Glaukom zu behandeln. Allen gemeinsam ist der Ansatz, die Kammerwasserproduktion zu verringern. Alle Methoden haben aber meist unangenehme Nebenwirkungen und werden daher von den Patienten schlecht angenommen.

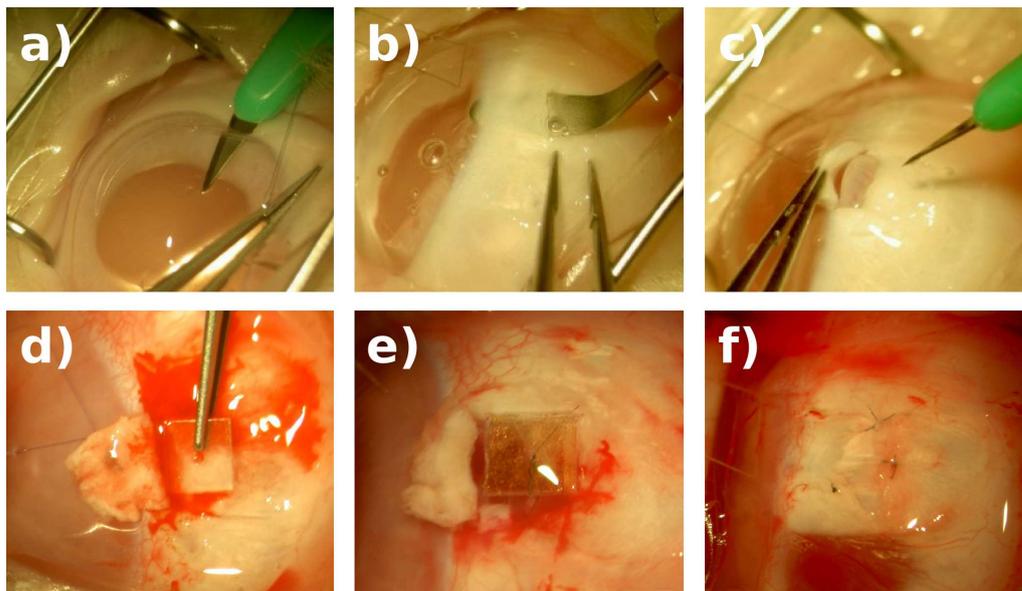
Laserbasierte Methoden versuchen durch eine Perforation des Trabekelwerkes, den Durchfluß des Kammerwassers zu normalisieren. Diese Methoden sind aber nicht für alle Arten des Glaukoms geeignet. Außerdem ist die langfristige Erfolgsquote von nur 10 % sehr gering [138].

Die operative Methode der Trabekulektomie (s. Abb. 1.1), auch filtrierende Glaukomoperation genannt, wurde in den 1960er Jahren entwickelt [139, 140] und ist bis heute die häufigste Operationsmethode. Das Ziel dieser Operation ist es, einen künstlichen Abflußkanal für das Kammerwasser zu schaffen und damit den Druck auf ein normales Niveau zu senken. Hierbei wird die Bindehaut bei ca. 80° am Limbus eröffnet und dadurch die Sklera freigelegt. In diese wird eine Lamelle der Größe 5 mm mal 4 mm mit 1/3 bis 1/2 Skleradicke über die Weiß-Blau-Grenze des korneoskleralen Übergangsbereiches präpariert (s. Abb. 6.9 a+b). Bei der nun folgenden Iridektomie werden kleine Löcher als Abflußmöglichkeit in die Iris geschnitten (s. Abb. 6.9 c). Danach wird die Lamelle zurückgelegt und mit zwei Fäden angeheftet (s. Abb. 6.9 f). Zum Schluß wird die Bindehaut wieder geschlossen.

Der langfristige Erfolg dieser Behandlungsmethode hängt davon ab, wie diese Wunde verheilt. Ideal wäre eine Abheilung der Wunde, wobei die künstliche Öffnung erhalten bleibt, sich also eine Abflußfistel bildet. In der Regel vernarben und verschließen sich jedoch die künstlichen Öffnungen bei 50 % der Patienten innerhalb

---

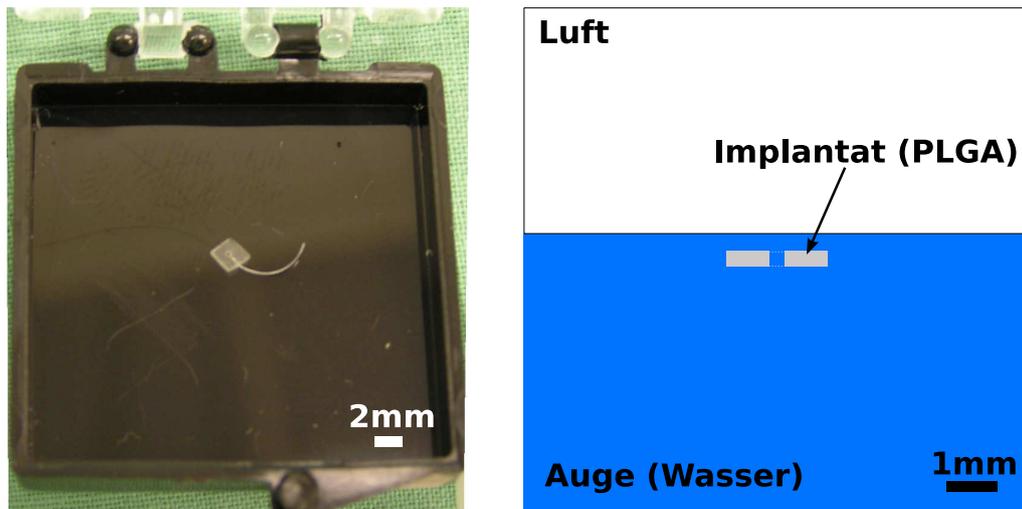
<sup>1</sup> Das Trabekelwerk dient weniger als Filter, sondern als Fördersystem bzw. Pumpe.



**Abb. 6.9:** Die Operation am Kaninchenauge: Nach der Fixierung des Auges mit Zügelfäden wird die Bindehaut eröffnet (a) und zur Seite verschoben. Dann wird in die darunterliegende Sklera ein sog. Flap präpariert (b). Danach folgt die eigentlich Trabekulektomie (c). Vor dem Verschließen der Wunde wird das radioaktive Implantat eingelegt (d) und mit einem Faden fixiert (e). Zum Schluß wird das Flap mit zwei Fäden fixiert (f) und die Bindehaut darüber geschlossen.

von 5 Jahren. Um ein dauerhaftes Offenhalten zu erreichen, ist ein weiterer Schritt während der Trabekulektomie notwendig. Nach aktuellem Stand der Forschung wird die Wunde vor dem Schließen mit Antimetaboliten, wie z. B. 5-Fluorouracil (5-FU) oder Mitomycin C (MMC), behandelt. Diese Stoffe unterbinden den Zellzyklus und sollen so ein Zuwachsen verhindern. Der Einsatz dieser Zellgifte verringert zwar die Rate der Vernarbungen, jedoch um den Preis von schwerwiegenden Komplikationen, bis hin zum Verlust des Augenlichtes [141]. Wegen des Flüssigkeitsdurchsatzes durch die Wunde wird das Zellgift obendrein in den Körper ausgeschwemmt und hat dort womöglich weitere toxische Wirkungen.

Die im Rahmen des RadBioMat-Projektes erarbeitete Methode versucht, diese Wundheilungsmodulation durch lokale Strahlentherapie mit niedriger Dosis zu realisieren. Dazu wird unter die o. g. Skleralamelle ein plättchenförmiges Implantat (s. Abb. 6.10) der Größe 2 x 2 x 0,3 mm gelegt und mit einem Operationsfaden fixiert. Diese Plättchen bestehen aus dem bioresorbierbaren Material PLGA (Poly(lactidglycolid)-Acid), einem Copolymer mit dem Verhältnis 50:50 und einer Abbauphase von 6 Wochen. Durch Ionenimplantation wird der radioaktive Strahler  $^{32}\text{P}$  eingebracht, der ausreichend lange im Implantat gebunden bleibt, bis die Strahlung mit einer Halbwertszeit von ca. 14 Tagen größtenteils abgeklungen ist (s. Kap. 5.2). Weitere Details zur medizinischen Fragestellung finden sich in [142].



**Abb. 6.10:** Links: Das PLGA-Implantat mit bereits vorgefädeltem Operationsfaden (Durchmesser  $\varnothing 0,1$  mm) zum Fixieren im Auge. Rechts: Die schematische Geometrie für die Berechnung der Dosisverteilung im Auge.

### 6.3.2 Dosimetrie

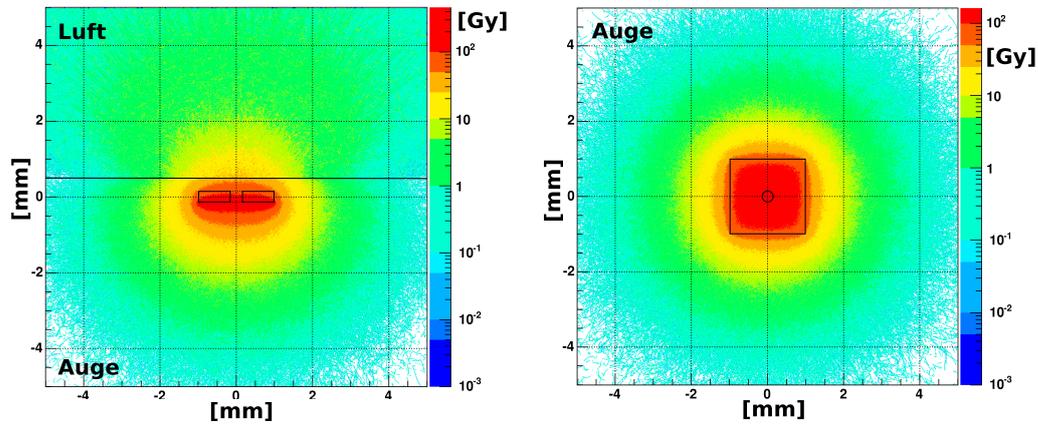
Um die passende Aktivität für die gewünschte Dosis in 7 Tagen in 1 mm Abstand vom Implantat zu bestimmen, wird das Auge mit Implantat schematisch in einer Simulationsrechnung (s. Kap. 4.2) nachgebildet und die Dosisverteilung berechnet. Mit einer Aktivität von 45 kBq zum Zeitpunkt der Operation wird eine Dosis von 15 Gy in 7 Tagen in 1 mm Abstand vom Implantat erreicht. Diese Aktivität ist noch unter der Freigrenze für  $^{32}\text{P}$  der Strahlenschutzverordnung von 100 kBq. Dies erleichtert den Umgang im klinischen Alltag. Auch wird in der Augenlinse die Schwellendosis von 0,15 Gy/a für Kataraktbildung<sup>2</sup> [143, S. 397] nicht überschritten. Die Dosisrate liegt in 1 mm Abstand bei Bestrahlungsbeginn bei 0,09 Gy/h.

### 6.3.3 Ergebnisse

Nach der Operation wird alle drei Tage der Augeninnendruck am behandelten wie auch am unbehandelten Auge nicht-invasiv gemessen. Der Augeninnendruck hängt auch vom Blutdruck ab. Jedes Kaninchen reagiert unterschiedlich auf das Aufsetzen des Augeninnendruck-Meßgerätes auf die Augenhornhaut (Cornea). Um diesen Einfluß zu minimieren, wird immer die Druckdifferenz zwischen behandeltem und unbehandeltem Auge betrachtet. Der Absolutdruck liegt in der Regel im Bereich von 10–20 mmHG.

Die Ergebnisse der finalen Augeninnendruckmessung 3 bzw. 5 Wochen nach der Operation sind in Abb. 6.12 zusammengefaßt. Bei der Operation ohne die Verwen-

<sup>2</sup> Katarakt  $\hat{=}$  grauer Star



**Abb. 6.11:** Die Dosisverteilung kummuliert über die 7 Tagen der Augenbestrahlung für ein Implantat der Aktivität von 45 kBq.

dung eines Implantates ist bereits nach 3 Wochen kein Unterschied im Augeninnendruck zwischen unbehandeltem und behandeltem Auge zu sehen. Dies ist auch in der Gruppe mit 5 Wochen Beobachtungszeit gleich.

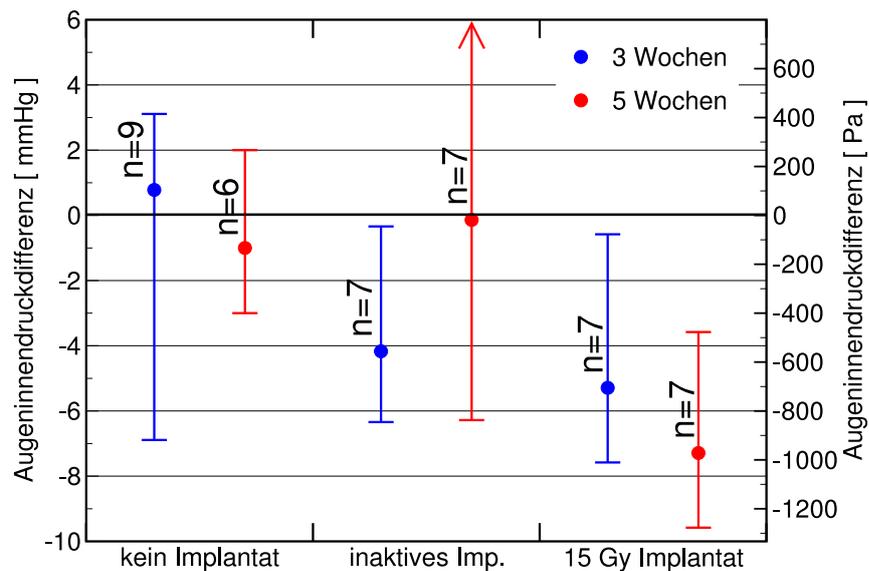
Bei der Verwendung des inaktiven Implantates zeigt die Gruppe mit 3 Wochen Beobachtungszeit eine Erniedrigung des Augeninnendruckes. In der Gruppe mit 5 Wochen Beobachtungszeit ist jedoch keine signifikante Erniedrigung feststellbar.

Das radioaktive Implantat (15 Gy) dagegen bewirkt nach 3 wie nach 5 Wochen eine signifikante Senkung des Augeninnendruckes im Vergleich zum unbehandelten Auge. Dies bestätigt die gewünschte Wirkung.

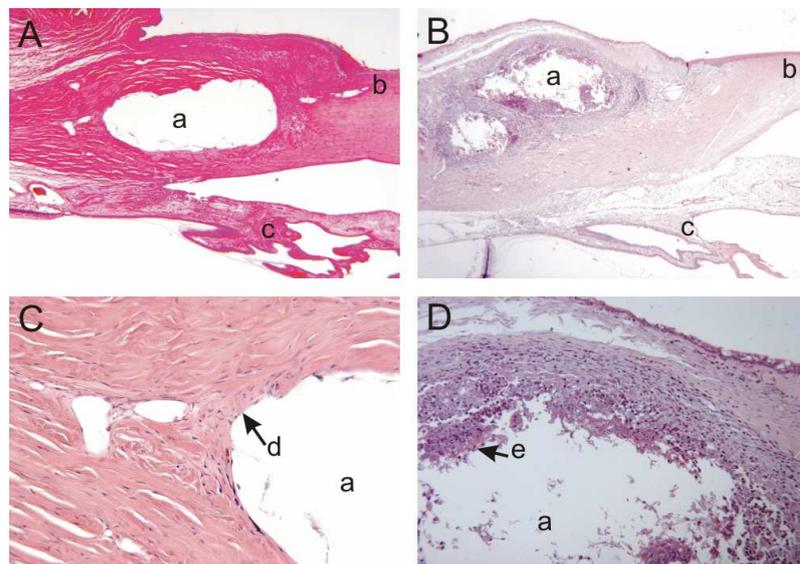
In den histologischen Schnitten der Augen ist deutlich die verringerte Bildung und Einwanderung von Entzündungszellen beim radioaktiven Implantat im Gegensatz zum inaktiven zu sehen. In Abb. 6.13 ist dies durch die glattere Struktur (C, d) im Vergleich zur unruhigen Struktur (D, e) des inaktiven Implantats ersichtlich. Dies bestätigt die Unterdrückung der Bildung von entzündlichen Prozessen durch die Bestrahlung.

Die Verträglichkeit der Implantate war gut. Bei den Versuchstieren traten weder bei der Gruppe mit inaktiven noch bei der Gruppe mit radioaktiven Implantaten Komplikationen auf. Nach 3 Wochen war das Implantat noch nicht vollständig resorbiert, nach 5 Wochen wohl aber zum größten Teil.

Durch diese Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß ein radioaktives Implantat den Augeninnendruck signifikant senken kann und somit eine weitere Möglichkeit zur Behandlung des Glaukoms darstellt. Ein Einsatz in der Tiermedizin, z. B. bei Hunden und Pferden, ist empfehlenswert, da die Akzeptanz der sonst regelmäßig anzuwendenden Augentropfen gering ist. Zudem werden ständig wiederkehrende Operationen allein schon aus Kostengründen abgelehnt.



**Abb. 6.12:** Ergebnisse nach der OP: Vergleich der verschiedenen Behandlungsmethoden durch die Differenz des Augeninnendruckes zwischen behandeltem und unbehandeltem Auge.



**Abb. 6.13:** Histologischer Vergleich des 15 Gy-Implantats zum nicht radioaktiven Implantat nach 3 Wochen; (A) 15 Gy-Schnitt, 25-fache Vergrößerung. (B) Implantat-Schnitt, 25-fache Vergrößerung. (C) 15 Gy-Schnitt, 100-fache Vergrößerung. (D) Implantat-Schnitt, 100-fache Vergrößerung. (a=Implantat, b=Hornhaut, c=Ziliarkörper, d=zellarmes Randgebiet der OP Stelle, e=zellreiches Randgebiet der OP Stelle)

Nach den vorliegenden Ergebnissen stehen einer klinischen Studie zum Einsatz eines radioaktiven Implantates in der Humanmedizin keine Hindernisse mehr im Weg.

## 6.4 Lendenwirbelmetastase — klinische Studie

Im Rahmen des RadBioMat-Projektes wurde auch eine klinische Studie zur Behandlung von kleinvolumigen, malignen Tumoren (<5 mm Durchmesser) begonnen. Dafür wurden dosimetrische Messungen und Rechnungen durchgeführt.

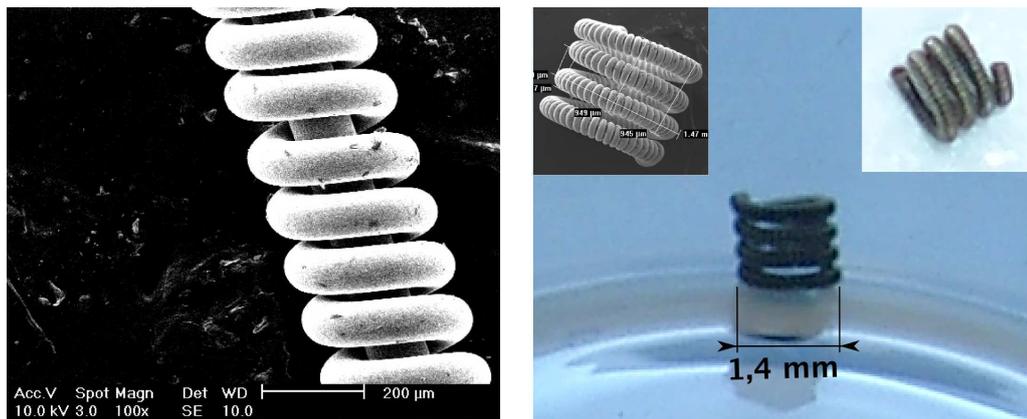
### 6.4.1 Klinische Fragestellung

Zielgruppe dieser Studie sind Patienten mit einem metastasierenden, malignen Geschehen an der Wirbelsäule, bei denen eine weitere internistisch-onkologische und konventionelle strahlentherapeutische Behandlung nicht mehr möglich ist. Insbesondere kommen Metastasen in großer Nähe zu empfindlichen Strukturen, wie z. B. dem Rückenmark, für diese Therapie in Frage. Durch die Nähe des Tumors zum Rückenmark sind die verschiedenen Varianten der Teletherapie nicht anwendbar. Das Risiko einer chirurgischen Entfernung ist auch zu groß. Daher wurde die Methode der Brachytherapie für die Anwendung in dieser klinischen Studie gewählt. Es wurden mit einem speziell entwickelten Applikator radioaktive ( $^{32}\text{P}$ ) Nitinol-Spiralen mikrochirurgisch durch Hohlnadeln eingebracht. Nitinol ist eine Legierung aus Nickel und Titan mit der besonderen Eigenschaft eines Formgedächtnismaterials. Dieses wird so präpariert, daß sich nach dem Verlassen der Hohlnadel aus der gestreckten Form eine Doppelhelix (s. Abb. 6.14) ausbildet. Diese Geometrie soll ein Umherwandern des Implantates im Körper verhindern, wie es in einzelnen Fällen bei Prostata-*Seeds* festgestellt wurde. Diese *Seeds* sind allerdings kleiner als die Nitinol-Spiralen und haben eine glatte Oberfläche und sind zudem noch im Weichgewebe implantiert, was die Migration begünstigt. Die Größe der Spiralen wird mit dem Durchmesser des Stichkanals so abgeglichen, daß eine Wanderung der Implantate als unwahrscheinlich anzusehen ist. Das  $^{32}\text{P}$  wird mit der in Kap. 3 beschriebenen Methode der Ionenimplantation am Forschungszentrum Karlsruhe in die Spiralen eingebracht.

### 6.4.2 Qualitätssicherung im sterilen Bereich

Um die Aktivität der Nitinol-Spiralen sicherzustellen, wurde ein spezieller Adapter entwickelt, der die Überprüfung der Aktivität auch unter sterilen Bedingungen im Operationssaal ermöglicht. Der Adapter aus Plexiglas ist in Abb. 6.15 abgebildet. Durch eine dünne, sterilisierbare Folie wird der direkte Kontakt von Detektor und Applikator verhindert.

Nach der Implantation der Spiralen werden die Spiralen gereinigt. Dann wird die Aktivität jedes Implantates mit einem kalibrierten Halbleiterzähler (s. Kap. 4.6) gemessen. Daraufhin werden die Spiralen in die Applikatoren eingebracht. Diese werden, noch unsteril, mit dem OPTIDOS<sup>®</sup>-System (s. Kap. 4.4.2) und dem oben



**Abb. 6.14:** Die Geometrie der Nitinol-Spiralen für die Tumorbestrahlung. Links: Eine Nitinol-Spirale auf einem Führungsdraht im Elektronenmikroskop. In dieser gestreckten Gestalt findet auch die Implantation mit  $^{32}\text{P}$  statt. Rechts: Verschiedene Ansichten einer Nitinol-Spirale im entspannten Zustand. Ähnlich wie in den drei rechten Bildern ist auch die Form im Körper nach der Implantation in die Metastase.



**Abb. 6.15:** OPTIDOS<sup>®</sup> mit Adapter und Spiralenapplikator für die Überprüfung der Aktivität im sterilen Operationssaal.

vorgestellten Adapter gemessen. Das Ergebnis ist der Überprüfungswert. Die Applikatoren werden danach verpackt und sterilisiert. Nach der Lieferung zum Anwender werden die sterilen Applikatoren erst im sterilen Operationssaal ausgepackt. Dort überprüft der Medizinphysiker unter sterilen Bedingungen die Korrektheit der angegebenen Aktivität. Erst danach ist die Spirale zur Implantation in den Patienten freigegeben.

### 6.4.3 Dosimetrie mit CT-Daten

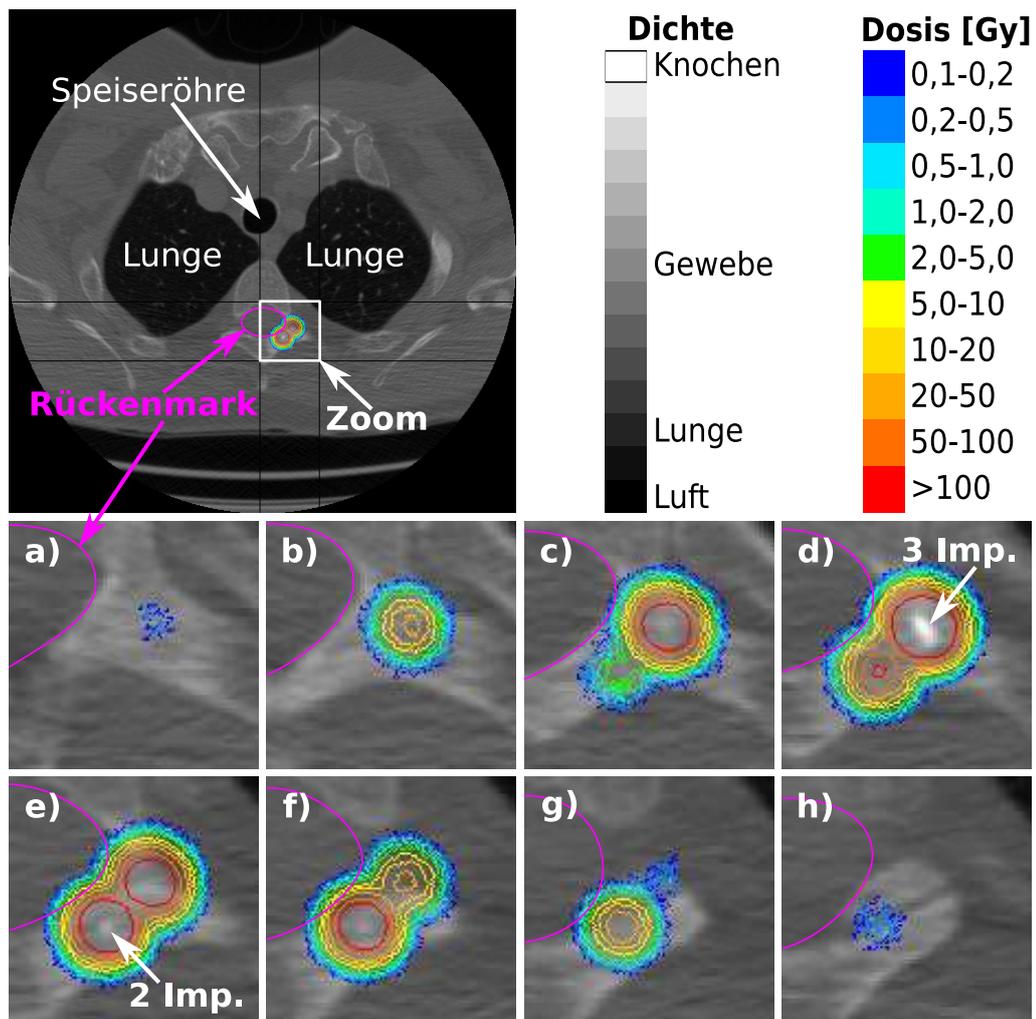
Zur Vorbereitung jeder Operation werden vom Arzt anhand einer CT-Aufnahme Lage und Ausmaße des Tumors bestimmt. Daraufhin werden mit den im Rahmen dieser Arbeit geschaffenen Werkzeugen der Dosimetrie (s. Kap. 4.2) optimale Anzahl und Lage der Implantate bestimmt. Dabei werden auch die Randbedingungen beachtet, die sich aus den Möglichkeiten der angewendeten, speziellen Art der Mikrochirurgie ergeben. So wird die Anzahl der erforderlichen Einstiche minimiert, da pro Einstich auch mehrere Implantate in einer Reihe abgesetzt werden können. Die Wahl der Einstichrichtung ist nicht beliebig, da das Rückenmark nicht penetriert werden darf und der Einstichkanal zum Absetzort möglichst kurz gehalten werden muß. Diese Randbedingungen werden ebenso in die Dosisplanung einbezogen wie die Forderung, die Strahlendosis im Bereich des Rückenmarks zu minimieren und trotzdem im Bereich des Tumors bzw. des zu therapierenden Volumens mindestens 100 Gy zu applizieren. Durch die kurze Reichweite der  $^{32}\text{P}$ -Strahlung sind neben dem Rückenmark keine weiteren Risikoorgane zu beachten.

Nach der Operation wird eine weitere CT-Aufnahme des therapierten Bereichs angefertigt, um die endgültige Lage der Implantate zu bestimmen. Mit dieser Aufnahme wird dann die endgültige Dosisverteilung berechnet und überprüft. Anhand einer der Operationen ist die berechnete, endgültige Dosisverteilung in Auszügen in Abb. 6.16 dargestellt. Oben abgebildet ist ein Übersichtsbild von einem Schnittbild in Höhe des Tumors. Dabei repräsentieren helle Graustufen eine höhere Dichte, da dort die Schwächung der Röntgenstrahlung am größten ist. Darunter dargestellt sind einzelne Schichten der CT-Aufnahme (Graustufen), fusioniert mit der Dosisverteilung (farbige Linien), die mit der GEANT4-Simulation (s. Kap. 4.2) berechnet wurde. Jede Schicht hat eine Dicke von 1,25 mm. Jede Schicht ist für die Darstellung auf 30 x 30 mm beschnitten. Dabei entsprechen die einzelnen Pixel einer Fläche von 0,53 x 0,53 mm. Es ist nur jede dritte Schicht abgebildet. Bereits in einem Abstand von 11 mm vom Implantat ist die Dosis kleiner als 0,1 Gy.

Die Dosisbelastung für das Rückenmark ist größtenteils vernachlässigbar. Nur ein kleiner Randbereich (ca. 1 mm Tiefe) wird mit einer Dosis bis zu 5 Gy bestrahlt.

### 6.4.4 Erste Ergebnisse

Da die Studie noch nicht abgeschlossen ist, können noch keine endgültigen Ergebnisse vorgelegt werden. Bis zum Verfassen dieser Arbeit sind drei Patienten behandelt worden. Dabei traten keine Komplikationen auf. Die Implantate wurden gut angenommen. Auch war die Positionierung der Implantate gut mit dem Dosisplan vereinbar. Die Patienten sind selbst 2 Jahre nach der Behandlung noch wohlauf.



**Abb. 6.16:** Die Dosisverteilung der implantierten Nitinol-Spiralen fusioniert mit der dazugehörigen Schicht der CT-Aufnahme, die auch Grundlage für die Materialien der Monte-Carlo-Rechnung ist. Oben: Schnittbild des gesamten Körpers. Unten: Ausschnitte aus verschiedenen Höhen. Details siehe Text.

Diese ersten Ergebnisse belegen bereits die Tauglichkeit der Dosimetrie mit CT-Daten im experimentellen, klinischen Einsatz.



## 7. Ausblick

Erstmalig wurden Polymere als Basismaterial für radioaktive Implantate verwendet, die eventuelle entzündliche Fremdkörperreaktionen auf ein wünschenswertes Mindestmaß reduzieren. In einem Anwendungsfall wurde sogar ein bioresorbierbares Polymer eingesetzt und somit ein erneuter Eingriff zur Entnahme vermieden. Insgesamt wird durch diese alternative Methode das Anwendungsspektrum der kurzreichweitigen Strahlentherapie, der Brachytherapie, erheblich erweitert.

Für Forschung und Entwicklung ist die Ionenimplantation durch die Flexibilität bei Aktivitätsvariation und Implantatmaterialwahl eine sehr gut geeignete Herstellungsmethode. Insbesondere mit dem in dieser Arbeit entwickelten Implanter können die Strahlenschäden im Material im Vergleich zu bisherigen Implantationsmethoden verringert werden. Somit ist die Ionenimplantation auch für Polymere gut geeignet. Dies erschließt ein größeres Anwendungsspektrum für die Brachytherapie von gutartigen Wucherungen.

Durch eine Weiterentwicklung der Zerstäubungstargets kann die Schonung des Materials noch weiter verbessert werden. Neben reinerem Pulver zum Pressen von Füllungen bietet sich die Suche nach einem besonders phosphorhaltigen, kernreaktortauglichen Metall an. Dies verspricht eine einfachere Herstellung der Füllung für Zerstäubungstargets.

Wie in Kap. 2.4 beschrieben, hat der drug-eluting-Stent zum Teil gravierende Nebenwirkungen. Es wurden bereits neue Stentformen entwickelt, die ein Reduzieren des Randeffektes versprechen. Hier könnte erneut die Chance des radioaktiven Stents liegen, dessen lokal und zeitlich begrenzte Wirkung nur eine Wucherung, aber nicht das Einwachsen verhindert.

In einem bereits genehmigten Nachfolgeprojekt ([BetaMod<sup>1</sup>](#)) werden weitere medizinische Anwendungen erprobt. Dazu zählen Strikturen der Harnwege und Narbenkontraktionen der Gallenwege. Auch das überschießende Einwachsen von Implantaten, wie z. B. einer künstlichen Blase, sollen untersucht werden. In diesen medizinischen Fragestellungen haben sich Zytostatika als ungeeignet erwiesen, da diese Gewebearten besonders empfindlich darauf reagieren. Die funktionellen Einschränkungen sowie die dann notwendigen, wiederholten chirurgischen Eingriffe sind mit besonderen Belastungen für die Patienten verbunden. Um dies umfaßend zu min-

---

<sup>1</sup> Wundheilungsmodifikation durch lokal integrierte Betastrahler, gefördert von der Bayerischen Forschungstiftung

dern, bietet sich die eben vorgestellte Methode der Brachytherapie mit radioaktiven  $^{32}\text{P}$ -Implantaten aus biokompatiblen bzw. bioresorbierbaren Materialien an.

In der Veterinärmedizin sollen Entzündungen des Zahnfleisches (Gingivitis) bei Katzen therapiert werden. Die herkömmliche medikamentöse Behandlung führt oft zu einer Pilzerkrankung, die dann sogar auf den Tierhalter überspringt. In diesem Fall soll ein radioaktives  $^{32}\text{P}$ -Implantat den entzündlichen Prozeß im Zahnfleisch behandeln. Die Verwendung der Glaukomimplantates zur routinemäßigen Behandlung von Tieren ist unmittelbar geplant.

# Literaturverzeichnis

- [1] K.-R. Trott: *Therapeutic effects of low radiation doses*. In: Strahlentherapie und Onkologie **170** (1994), S. 1–12
- [2] Jan Willem Hendrik Leer, Paul van Houtte und Jaap Davelaar: *Indications and treatment schedules for irradiation of benign diseases: a survey*. In: Radiotherapy and Oncology **48** (1998), S. 249–257
- [3] M. Heinrich Seegenschmiedt, Oliver Micke, Norman Willich und the German Cooperative Group on Benign Diseases (GCG-BD): *Radiation Therapy for Nonmalignant Diseases in Germany*. In: Strahlentherapie und Onkologie **180** (2004), S. 718–730
- [4] M. Heinrich Seegenschmiedt: *New future for radiation therapy of non-malignant diseases?* In: Radiotherapy and Oncology **74** (2005), S. 1–2
- [5] Klaus-Rüdiger Trott und Friedrich Kamprad: *Estimation of Cancer Risks from Radiotherapy of Benign Diseases*. In: Strahlentherapie und Onkologie **182** (2006), S. 431–436
- [6] *gefördert von der Bayerischen Forschungstiftung*
- [7] Serge Resnikoff, Donatella Pascolini, Daniel Etya'ale, Ivo Kocur, Ramachandra Pararajasegaram, Gopal P. Pokharel und Silvio P. Mariotti: *Global data on visual impairment in the year 2002*. In: Bulletin of the World Health Organisation **82** (2004), S. 844–851
- [8] International Commission on Radiation Units and Measurements: *ICRU Report No. 51, Quantities and Units in Radiation Protection Dosimetry*. 1993. – Forschungsbericht
- [9] M. C. Thorne: *ICRP publication 60: 1990 recommendations of the international commission on radiological protection*. In: Annals of the ICRP **1–3** (1991)
- [10] Thomas K. Hunt, Reid V. Mueller und William H. Goodson (III): Wound Healing. In: Lawrence W. Way (Hrsg.): *Current Surgical Diagnosis & Treatment*. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1994. – ISBN 0–8385–1439–1

- [11] E. Gazyakan, H. v. Gregory, K. Philipp, M. Öhlbauer und G. Germann: *Narbenbehandlung und Sekundärrekonstruktion*. In: *kliniker* **34** (2005), S. 255–261
- [12] Philip Rubin, Jacqueline P. Williams, Patrick N. Riggs, Stephen Bartos, Timur Sarac, Richard Pomerantz, James Castano, Michael Schell und Richard M. Green: *Cellular and Molecular Mechanisms of Radiation Inhibition of Restenosis. Part I: Role of the Macrophage and Platelet-Derived Growth Factor*. In: *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **40** (1998), S. 929–941
- [13] Klaus-Rüdiger Trott und Friedrich Kamprad: *Radiobiological mechanisms of anti-inflammatory radiotherapy*. In: *Radiotherapy and Oncology* **51** (1999), S. 197–203
- [14] Philip Rubin, Arvind Soni und Jacqueline P. Williams: *The Molecular and Cellular Biologic Basis for the Radiation Treatment of Benign Proliferative Diseases*. In: *Seminars in Radiation Oncology* **9** (1999), S. 203–214
- [15] Sten Nilsson, Bo Johan Norlén und Anders Widmark: *A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Prostate Cancer*. In: *Acta Oncologica* **43** (2004), S. 316–381
- [16] Alastair Henderson, Robert W. Laing und Stephen E. W. Langley: *Quality of Life Following Treatment for Early Prostate Cancer: Does Low Dose Rate (LDR) Brachytherapy Offer a Better Outcome? A Review*. In: *European Urology* **45** (2004), S. 134–141
- [17] Patrick A. Kupelian, Louis Potters, Deepak Khuntia, Jay P. Ciezki, Chandana A. Reddy, Alwyn M. Reuther, Thomas P. Carlson und Eric A. Klein: *Radical Prostatectomy, External Beam Radiotherapy <72 Gy, External Beam Radiotherapy ≥72 Gy, Permanent Seed Implantation, or Combined Seeds/External Beam Radiotherapy for Stage T1–T2 Prostate Cancer*. In: *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **58** (2004), S. 25–33
- [18] Ch. Hehrlein (Hrsg.): *Kardiovaskuläre Strahlentherapie*. 2. Auflage. Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2002
- [19] Renu Virmani, Giulio Guagliumi, Andrew Farb, Giuseppe Musumeci, Niccolo Grieco, Teresio Motta, Laurian Mihalcsik, Maurizio Tespili, Orazio Valsecchi und Frank. D. Kolodige: *Localized Hypersensitivity and Late Coronary Thrombosis Secondary to a Sirolimus-Eluting Stent: Should We Be Cautious?* In: *Circulation* **109** (2004), S. 701–705

- [20] M. E. Pfisterer: *Die BASKET-LATE-Studie*. In: Herz **31** (2006), S. 259
- [21] Jochen Wöhrle, Bernd Joachim Krause, Thorsten Nusser, Felix M. Mottaghy, Thomas Habig, Matthias Kochs, Jörg Kotzerke, Sven N. Reske, Vinzenz Hombach und Martin Höher: *Intracoronary  $\beta$ -brachytherapy using a rhenium-188 filled ballon catheter in restenotic lesions of native coronary arteries and venous bypass grafts*. In: European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging **33** (2006), S. 1314–1320
- [22] *NuDat 2.2 — Interactive Chart of Nuclides*. Version: 2006. <http://www.nndc.bnl.gov/nudat2/>
- [23] H. H. Hansen: *Measurement of the beta-ray spectra of  $^{90}\text{Sr}$ – $^{90}\text{Y}$* . In: Int. J. Appl. Radiat. Isot. **34** (1983), S. 1241–1247
- [24] R. C. Greenwood und M. H. Putnam: *Measurement of  $\beta^-$  end-point energies using a Ge detector with Monte Carlo generated response functions*. In: Nucl. Instr. and Meth. A **337** (1993), S. 106–115
- [25] M. P. Unterweger: *Half-life measurements at the National Institute of Standards and Technology*. In: Applied Radiation and Isotopes **56** (2002), S. 125–130
- [26] G. Freier, M. Fulk, E. E. Lampi und J. H. Williams: *Total Cross Section of C, O, Mg, Si, and S for Fast Neutrons*. In: Phys. Rev. **78** (1950), S. 508–512
- [27] Christoph Lierse von Gostomski: *Institut für Radiochemie der TU München*. persönliche Mitteilung, 2002
- [28] L. P. Ekström und R. B. Firestone: *WWW Table of Radioactive Isotopes*. Version: Februar 1999. <http://ie.lbl.gov/toi/index.htm>
- [29] J. P. Biersack und L. G. Haggmark: *A Monte Carlo computer program for the transport of energetic ions in amorphous targets*. In: Nucl. Instr. and Meth. **174** (1980), S. 257–269
- [30] *SRIM*. Version: 2006. <http://www.srim.org/>
- [31] W. Ensinger, P. Vater, S. Heise, A. Moeslang und K. Schloesser: *Radioisotope ion implantation and ion beam mixing of cardiovascular stents for treatment of coronary artery diseases*. In: Surface & Coatings Technology **196** (2005), S. 288–292

- [32] J. Zekonyte, V. Zaporojtchenko und F. Faupel: *Investigation of the drastic change in the sputter rate of polymers at low ion fluence*. In: Nucl. Instr. and Meth. B **236** (2005), S. 241–248
- [33] P. Fehsenfeld, M. Golombeck, A. Kleinrahm, K. Schlösser, B. Schüssler, H. Schweickert und Ch. Hehrlein: *On the production of radioactive stents*. In: Semin Intervent Cardiol **3** (1998), S. 157–161
- [34] Erhard Huttel, Johann Kaltenbaek, Klaus Schloesser und Hermann Schweickert: *Fabrication of radioactive stents by ion implantation*. In: Review of Scientific Instruments **73** (2002), S. 825–827
- [35] R. G. Wilson: *Ion Implantation Technology and Machines*. In: Advances in Electronics and Electron Physics. Supplement **13B** (1980), S. 45–71
- [36] Stanley Humphries, Jr.: *Charged Particle Beams*. John Wiley and Sons, 2002
- [37] L. Friedrich, E. Huttel und P. A. Schmelzbach: *Ionisation of a polarized Hydrogen atomic beam in an ECR discharge*. In: Nucl. Instr. and Meth. A **272** (1988), S. 906–908
- [38] R. Ernst, L. Friedrich, E. Huttel und F. Schulz: *An ECR source for  $Li^{3+}$  ions*. In: Nucl. Instr. and Meth. A **287** (1990), S. 337–340
- [39] L. Friedrich und E. Huttel: *Diameters of a 30 K polarized atomic beam*. In: Nucl. Instr. and Meth. A **309** (1991), S. 11–16
- [40] L. Maunoury, S. Kantas, R. Leroy und J. Y. Pacquet: *Production of charged (singly and multiply) phosphorous beams with electron cyclotron resonance ion source*. In: Review of Scientific Instruments **77** (2006), S. 03A324 (1–3)
- [41] R. Middleton und Charles T. Adams: *A close to universal negative ion source*. In: Nucl. Instr. and Meth. **118** (1974), S. 329–336
- [42] R. Middleton: *A versatile high intensity negative ion source*. In: Nucl. Instr. and Meth. **214** (1983), S. 139–150
- [43] H. Vernon Smith Jr.: *The Role of the Alkali Metal in Negative Ion Sputter Source*. In: Nucl. Instr. and Meth. **153** (1978), S. 605–606
- [44] R. Middleton: *A Negative-Ion Cookbook*. Philadelphia, USA: University of Pennsylvania, Februar 1990. <http://tvdg10.phy.bnl.gov/COOKBOOK/>
- [45] *IGUN*. Version: 2006. <http://www.egun-igun.com/>

- [46] R. Becker und W. B. Herrmannsfeldt: *IGUN — A program for the simulation of positive ion extraction including magnetic fields*. In: *Rev. Sci. Instrum.* **63** (1992), S. 2756–2758
- [47] W. B. Herrmannsfeldt: *EGUN — An Electron Optics and Gun Design Program / Stanford Linear Accelerator Center*. 1988 (331). – SLAC-Report
- [48] M. Friedrich und H. Tyrroff: *A modified ion sputter source with increased lifetime*. In: *Nucl. Instr. and Meth. B* **201** (2003), S. 645–648
- [49] Roy Middleton: *Highlights of Ion-source Development at the University of Pennsylvania*. In: R. E. M. Hedges (Hrsg.) und E. T. Hall (Hrsg.): *Workshop on Techniques in Accelerator Mass Spectrometry*. Oxford Radiocarbon Accelerator Unit, Oxford, 1986, S. 82–102
- [50] A. Urban, G. Korschinek und E. Nolte: *Ion Source Study of AMS with  $^{41}\text{Ca}$  at the Munich Tandem Accelerator Laboratory*. In: R. E. M. Hedges (Hrsg.) und E. T. Hall (Hrsg.): *Workshop on Techniques in Accelerator Mass Spectrometry*. Oxford Radiocarbon Accelerator Unit, Oxford, 1986, S. 108–115
- [51] G. Korschinek, J. Sellmair, A. Urban und M. Müller: *A Study of different ion sources for use in the  $^{205}\text{Pb}$  experiment*. In: *Nucl. Instr. and Meth. A* **271** (1988), S. 328–331
- [52] P. A. Hausladen, D. C. Weisser, N. R. Lobanov, L. K. Fifield und H. J. Wallace: *Simple concepts for ion source improvement*. In: *Nucl. Instr. and Meth. B* **190** (2002), S. 402–404
- [53] Martin Berz: *Computational aspects of optics design and simulation: COSY INFINITY*. In: *Nucl. Instr. and Meth. A* **298** (1990), S. 473–479
- [54] H. Steffens: *Beschleunigerlaboratorium der LMU und TU München*. persönliche Mitteilung, 2004
- [55] *PROFIBUS*. Version: Juli 2006. <http://www.profibus.com/pb/>
- [56] LAN MAN Standards Committee of the IEEE Computer Society (Hrsg.): *IEEE Std 802.3 — Part 3: Carrier sense multiple access with collision detection (CSMA/CD) access method and physical layer specifications*. IEEE, 2000 (Information technology — Telecommunications and information exchange between systems — Local and metropolitan area networks — Specific requirements). – ISBN 0-7381-2674-88

- [57] Steven Bokeloh: *Planung und Installation eines Steuerungssystems für einen radioaktiven Ionenimplanter mit Schwerpunkt Sicherheit für Mensch und Maschine*, Ludwig–Maximilians–Universität München / FH Bonn–Rhein–Sieg, Diplomarbeit, Juli 2005
- [58] *FMEA Automation for the Complete Design Process*. 1996 (IEEE PROCEEDINGS Annual RELIABILITY and MAINTAINABILITY Symposium)
- [59] *Henze Boron Nitride Products GmbH*. <http://www.bornitrid.com/>
- [60] G. Korschinek: *Beschleunigerlaboratorium der LMU und TU München*. persönliche Mitteilung, 2004
- [61] W. Carli: *Beschleunigerlaboratorium der LMU und TU München*. persönliche Mitteilung, 2004
- [62] W. Assmann, P. Hartung, H. Huber, P. Staat, H. Steffens und Ch. Steinhausen: *Setup for materials analysis with heavy ion beams at the Munich MP tandem*. In: Nucl. Instr. and Meth. B **85** (1994), S. 726–731
- [63] A. Bergmaier, G. Dollinger und C. M. Frey: *A compact  $\Delta E - E_{res}$  detector for elastic recoil detection with high sensitivity*. In: Nucl. Instr. and Meth. B **136–138** (1998), S. 638–643
- [64] A. Bergmaier, G. Dollinger und C. M. Frey: *Quantitative elastic recoil detection*. In: Nucl. Instr. and Meth. B **99** (1995), S. 488–490
- [65] Anton Wilfart: *Untersuchungen zur Optimierung von Ionenstrahlkühlern*, Ludwig–Maximilians–Universität München, Diplomarbeit, Juni 2002
- [66] W. G. Cross: *Empirical Expressions for Beta Ray Point Source Dose Distributions*. In: Radiat. Prot. Dosim. **69** (1997), S. 85–96
- [67] W. G. Cross, J. Hokkanen, H. Järvinen, F. Mourtada, P. Sipilä, C. G. Soares und S. Vynckier: *Calculation of beta-ray dose distributions from ophthalmic applicators and comparison with measurements in a model eye*. In: Med. Phys. **28** (2001), S. 1385–1396
- [68] *Geant4*. Version: 2006. <http://geant4.cern.ch/>
- [69] *EGS4*. Version: 2001. <http://www.slac.stanford.edu/egs/>
- [70] *EGSnrc*. Version: 2006. <http://www.irs.inms.nrc.ca/EGSnrc/EGSnrc.html>

- [71] *MCNP*. Version: 2004. <http://mcnp-green.lanl.gov/>
- [72] J. Baró, J. Sempau, J. M. Fernández-Varea und F. Salvat: *PENELOPE: An algorithm for Monte Carlo simulation of the penetration and energy loss of electrons and positrons in matter*. In: Nucl. Instr. and Meth. B **100** (1995), S. 31–46
- [73] Frank Verhaegen und Jan Seuntjens: *Monte Carlo modelling of external radiotherapy photon beams*. In: Phys. Med. Biol. **48** (2003), S. R107–R164
- [74] S. Agostinelli und et. al.: *Geant4 — a simulation toolkit*. In: Nucl. Instr. and Meth. A **506** (2003), S. 250–303
- [75] G. Booch, I Jacobson und J Rumbaugh: *The Unified Software Development Process*. Addison-Wesley, 2001
- [76] Bernd Oestereich: *Analyse und Design mit UML 2.1*. R. Oldenbourg Verlag, 2006
- [77] *Geant4 Low Energy Electromagnetic Physics*. Version: 2006. <http://www.ge.infn.it/geant4/lowE/>
- [78] *LAM/MPI*. Version: 2006. <http://www.lam-mpi.org/>
- [79] *Message Passing Interface*. Version: 2006. <http://www.mpi-forum.org/>
- [80] *Physics Reference Manual*. Version: 2006. <http://geant4.cern.ch/support/userdocuments.shtml>
- [81] S. T. Perkins und D. E. Cullen: *ENDL Type Formats for the LLNL Evaluated Atomic Data Library (EADL), Evaluated Electron Data Library (EEDL), and Evaluated Photon Data Library (EPDL)* / Lawrence Livermore National Laboratory. 2002 (UCRL-ID-117796 Rev 1). – Forschungsbericht
- [82] D. E. Cullen, J. H. Hubbel und L. Kissel: *EPDL97: The Evaluated Photon Data Library '97 Version* / Lawrence Livermore National Laboratory. 1997 (UCRL-LR-50400 Vol 6 Rev 5). – Forschungsbericht
- [83] *Evaluated Nuclear Structure Data File (ENSDF)*. Version: 2006. <http://www.nndc.bnl.gov/ensdf/>
- [84] *DICOM Standard*. Version: 2006. <http://medical.nema.org/>
- [85] *DICOM-Toolkit DCMTK*. Version: 2006. <http://dicom.offis.de/dcmtk.php.en>

- [86] Richard T. Mull: *Mass Estimates by Computed Tomography: Physical Density from CT Numbers*. In: American Journal of Roentgenology **143** (1984), S. 1101–1104
- [87] R. P. Parker, Pauline A. Hobday und K. J. Cassell: *The Direct Use of CT Numbers in Radiotherapy Dosage Calculations for Inhomogenous Media*. In: Phys. Med. Biol. **24** (1979), S. 802–809
- [88] P. W. Henson und R. A. Fox: *The electron density of bone for inhomogeneity correction in radiotherapy planning using CT numbers*. In: Phys. Med. Biol. **29** (1984), S. 351–359
- [89] Uwe Schneider, Eros Pedroni und Antony Lomax: *The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning*. In: Phys. Med. Biol. **41** (1996), S. 111–124
- [90] F. C. P. du Plessis, C. A. Willemse, M. G. Lötter und L. Goedhals: *The indirect use of CT numbers to establish material properties needed for Monte Carlo calculation of dose distributions in patients*. In: Med. Phys. **25** (1998), S. 1195–1201
- [91] B. Schaffner und E. Pedroni: *The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning: experimental verification of the relation between CT-HU and proton stopping power*. In: Phys. Med. Biol. **43** (1998), S. 1579–1592
- [92] N. Milickovic, D. Baltas, S. Giannouli, M. Lahanas und N. Zamboglou: *CT imaging based digitally reconstructed radiographs and their application in brachytherapy*. In: Phys. Med. Biol. **45** (2000), S. 2787–2800
- [93] Matthias Fippel und Fridtjof Nüsslin: *Bestimmung der Wechselwirkungsparameter des menschlichen Gewebes für Monte-Carlo-Dosisberechnungen in der Strahlentherapie*. In: Strahlentherapie und Onkologie **4** (2001), S. 206–211
- [94] Nobuyuki Kanematsu, Naruhiro Matsufuji, Ryosuke Kohno, Shinichi Minohara und Tatsuaki Kanai: *A CT calibration method based on the polybinary tissue model for radiotherapy treatment planning*. In: Phys. Med. Biol. **48** (2003), S. 1053–1064
- [95] Hugo Palmans und Frank Verhaegen: *Assigning nonelastic nuclear interaction cross sections to Hounsfield units for Monte Carlo treatment planning of proton beams*. In: Phys. Med. Biol. **50** (2005), S. 991–1000

- [96] Wilfried Schneider, Thomas Bortfeld und Wolfgang Schlegel: *Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions*. In: Phys. Med. Biol. **45** (2000), S. 459–478
- [97] Ralph Roberts: *How accurate is a CT-based dose calculation on a pencil beam TPS for a patient with a metallic prosthesis?* In: Phys. Med. Biol. **46** (2001), S. N227–N234
- [98] C. Coolens und P. J. Childs: *Calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning of patients with metallic hip prostheses: the use of the extended CT-scale*. In: Phys. Med. Biol. **48** (2003), S. 1591–1603
- [99] B. R. B. Walters, I. Kawrakow und D. W. O. Rogers: *History by history statistical estimators in the BEAM code system*. In: Med. Phys. **29** (2002), S. 2745–2752
- [100] D. W. O. Rogers: *Low energy electron transport with EGS*. In: Nucl. Instr. and Meth. A **227** (1984), S. 535–548
- [101] I. Kawrakow: *Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version*. In: Med. Phys. **27** (2000), S. 485–498
- [102] Simon Ellgas: *Betadosimetrie für radioaktive Implantate*, Ludwig-Maximilians-Universität München, Diplomarbeit, Januar 2004
- [103] Oliver Hupe und Jens Brunzendorf: *A novel method of radiochromic film dosimetry using a color scanner*. In: Med. Phys. **33** (2006), S. 4085–4094
- [104] Azam Niroomand-Rad, Charles Robert Blackwell, Bert M. Coursey, Kenneth P. Gall, James M. Galvin, William L. McLaughlin, Ali S. Meigooni, Ravinder Nath, James E. Rodgers und Christopher G. Soares: *Radiochromic film dosimetry: Recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55*. In: Med. Phys. **25** (1998), S. 2093–2115
- [105] Andreas Mack, Günther Mack, Dirk Wertz, Stefan G. Scheib, Heinz D. Böttcher und Volker Seifert: *High precision film dosimetry with GAFCHROMIC® films for quality assurance especially when using small fields*. In: Med. Phys. **30** (2003), S. 2399–2409
- [106] M. P. Petric, J. L. Robar und B. G. Clark: *Development and characterization of a tissue equivalent plastic scintillator based dosimetry system*. In: Med. Phys. **33** (2006), S. 96–105

- [107] D. Flühs, M. Heintz, F. Indenkämpen, C. Wiczorek, H. Kolanski und U. Quast: *Direct reading measurement of absorbed dose with plastic scintillators — The general concept and application to ophthalmic plaque dosimetry*. In: Med. Phys. **23** (1996), S. 427–434
- [108] PTW-Freiburg: *Optidos Kalibrierschein Nr. 020477*. Februar 2002
- [109] PTW-Freiburg: *Gebrauchsanweisung PTW-OPTIDOS*. D538.151.0/2
- [110] Yu. M. Protopopov und V. G. Vasil'chenko: *Radiation damage in plastic scintillators and optical fibers*. In: Nucl. Instr. and Meth. B **95** (1995), S. 496–500
- [111] M. Bambynek, D. Flühs, U. Quast, D. Wegener und C. G. Soares: *A high-precision, high-resolution and fast dosimetry system for beta sources applied in cardiovascular brachytherapy*. In: Med. Phys. **27** (2000), S. 662–667
- [112] PTW Freiburg. Version: Januar 2007. <http://www.ptw.de/>
- [113] R. A. Fox: *Intravascular brachytherapy of the coronary arteries*. In: Phys. Med. Biol. **47** (2002), S. R1–R30
- [114] A. Sam Beddar, Nataalka Suchowerska und Susan H. Law: *Plastic scintillation dosimetry for radiation therapy: minimizing capture of Cerenkov radiation noise*. In: Phys. Med. Biol. **49** (2004), S. 783–790
- [115] C. G. Soares, S. Vynckier, H. Järvinen, W. G. Cross, P. Sipilä, D. Flühs, B. Schaeken, F. A. Mourrada, G. A. Bass und T. T. Williams: *Dosimetry of beta-ray ophthalmic applicators: Comparison of different measurement methods*. In: Med. Phys. **28** (2001), S. 1373–1384
- [116] C. Pychlau: *PTW Freiburg*. persönliche Mitteilung, 2003
- [117] P. Rosenthal, W. Weber, A. Förster, O. Orth, B. Köhler und F. Seiler: *Calibration and validation of a quality assurance system for  $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$  radiation source trains*. In: Phys. Med. Biol. **48** (2003), S. 573–585
- [118] Jeffrey T. Cessna: *The measurement of activity contained in a  $^{32}\text{P}$  stainless-steel stent by destructive assay*. In: Applied Radiation and Isotopes **56** (2002), S. 337–342
- [119] *PerkinElmer Ultima Gold XR*. Version: Januar 2007. <http://las.perkinelmer.com/Catalog/ProductInfoPage.htm?ProductID=6013119>
- [120] K. Schloesser: *Forschungszentrum Karlsruhe*. persönliche Mitteilung, 2004

- [121] Annika Chill: *Quantitative Messungen zum Degradationsverhalten des Polymers PLGA (50:50) nach Gammasterilisation und  $^{32}\text{P}$ -Implantation*, Fachhochschule Jena, Diplomarbeit, 2005
- [122] D. J. Chauvel-Lebret, P. Pellen-Mussi, P. Auroy und M. Bonnaure-Mallet: *Evaluation of the in vitro biocompatibility of various elastomers*. In: *Biomaterials* **20** (1999), S. 291–299
- [123] Sang Eun Shim und A. I. Isayev: *Effects of the Presence of Water on Ultrasonic Devulcanization of Polydimethylsiloxane*. In: *J Appl Polym Sci* **88** (2003), S. 2630–2638
- [124] Chantal E. Holy, Chantelle Cheng, John E. Davies und Molly S. Shoichet: *Optimizing the sterilization of PLGA scaffolds for use in tissue engineering*. In: *Biomaterials* **22** (2001), S. 25–31
- [125] L. Calcagno, G. Compagnini und G. Foti: *Structural modification of polymer films by ion irradiation*. In: *Nucl. Instr. and Meth. B* **65** (1992), S. 413–422
- [126] J. Schwan, S. Ulrich, V. Batori, H. Ehrhardt und S. R. P. Silva: *Raman spectroscopy on amorphous carbon films*. In: *J. Appl. Phys.* **80** (1996), S. 440–447
- [127] Antoine Lafont und David Faxon: *Why do animal models of post-angioplasty restenosis sometimes poorly predict the outcome of clinical trials?* In: *Cardiovascular Research* **39** (1998), S. 50–59
- [128] D. C. Brown und K. C. Gatter: *Ki67 protein: the immaculate deception?* In: *Histopathology* **40** (2002), S. 2–11
- [129] Craig M. Benoit und James A. Duncavage: *Combined External and Endoscopic Frontal Sinusotomy With Stent Placement: A Retrospective Review*. In: *Laryngoscope* **111** (2001), S. 1246–1249
- [130] Christopher J. Hartnick, Benjamin E. J. Hartley, Peter D. Lacy, James Liu, Judy A. Bean, Paul Willging, Charles M. Myer (III) und Robin T. Cotton: *Topical Mitomycin Application After Laryngotracheal Reconstruction*. In: *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **127** (2001), S. 1260–1264
- [131] Bradford W. Holland und William F. McGuirt (Jr): *Surgical Management of Choanal Atresia*. In: *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **127** (2001), S. 1375–1380

- [132] H. Kaftan und W. Hosemann: *Systemische Kortikoidgaben und additive lokale Applikation von Mitomycin oder Dexamethason*. In: HNO **53** (2005), S. 779–783
- [133] H. Kaftan und W. Hosemann: *Topical Application of Mitomycin C before versus after Myringotomy: An Experimental Study*. In: ORL **68** (2006), S. 73–76
- [134] Kwai-Onn Chan, Mireille Gervais, Yotis Tsaparas, Krista A Genoway, Casey Manarey und Amin R. Javer: *Effectiveness of intraoperative mitomycin C in maintaining the patency of a frontal sinusotomy: A preliminary report of a double-blind randomized placebo-controlled trial*. In: American Journal of Rhinology **20** (2006), S. 295–299
- [135] Barbara Weber: *Beurteilung des Einsatzes eines radioaktiven, resorbierbaren Implantats nach der Schaffung eines Neostiums — Experimentelle Untersuchungen am Kaninchen*, Ludwig–Maximilians–Universität München, Diss., in Vorbereitung
- [136] *Kapitel Der Glaukombegriff*. In: Wolfgang Leydhecker: *Die Glaukome in der Praxis, ein Leitfaden*. 5. Auflage. Springer–Verlag GmbH, 1991, S. 1–6
- [137] Albrecht von Gräfe: *Vorläufige Notiz über das Wesen des Glaukoma*. In: Albr. v. Graefes Arch. Ophthalmol. I (1854), S. 374–382
- [138] *Kapitel Glaukome*. In: Jack J. Kanski: *Lehrbuch der klinischen Ophthalmologie*. 2. Auflage. Thieme, Stuttgart, 1996, S. 226–275
- [139] J. E. Cairns: *Trabeculectomy. Preliminary report of a new method*. In: Am J Ophthalmol **4** (1968), S. 673–679
- [140] H. Saul Sugar: *Experimental Trabeculectomy in Glaucoma*. In: Am J Ophthalmol **52** (1961), S. 623–627
- [141] George L. Spaeth und Erkan Mutlukan: *The Use of Antimetabolites With Trabeculectomy: A Critical Appraisal*. In: Journal Of Glaucoma **10** (2001), S. 145–151
- [142] Annette Cornelia Edith Held: *Beurteilung des Einsatzes eines radioaktiven, resorbierbaren Implantats in der filtrierenden Glaukomchirurgie anhand verschiedener Augeninnendruckmessmethoden und der Histologie — Experimentelle Untersuchungen am Kaninchen*, Ludwig–Maximilians–Universität München, Diss., 2007

- 
- [143] Hanno Krieger: *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. 1. Auflage. B. G. Teubner Verlag, Wiesbaden, 2004. – ISBN 3-519-00487-9



# Publikationsliste

Annette C. E. Held, Andreas Pichler, **Mario Schubert**, Walter Assmann, Ines M. Lanzl: *Use of a Radioactive, Absorbable Implant in the Glaucoma Filtering Surgery in the New Zealand White Rabbit*, Veterinary Ophthalmology, in Vorbereitung

W. Assmann, **M. Schubert**, A. Held, A. Pichler, A. Chill, S. Kiermaier, K. Schlösser, H. Busch, K. Schenk, D. Streufert, I. Lanzl: *Biodegradable radioactive implants for glaucoma filtering surgery produced by ion implantation*, Nucl. Instr. and Meth. B **12** (2006), S. 155

A. Pichler, A. Held, **M. Schubert**, W. Assmann, I. Lanzl: *Preclinical assessment of a radioactive implant for glaucoma filtering surgery — preliminary results*, Ophthalmic research **37 S1** (2005), S. 50

E. Oestreicher, B. Weber, T. Briede, A. Held, J. Henke, M. Schmeller, **M. Schubert**, W. Assmann: *Radioaktive Silikonstents zur Stenoseprophylaxe in der Nasennebenhöhlenchirurgie*, HNO-Informationen (Kongressabstracts) **84** (2005)

A. Pichler, I. Gilbert, **M. Schubert**, W. Assmann, K. Kotliar, I. Lanzl: *Behaviour of human tenon fibroblasts after long term low dose beta irradiation*, Ophthalmic research **36 S1** (2004), S. 35

F. Grüner, F. Bell, W. Assmann, and **M. Schubert**: *Integrated Approach to the Electronic Interaction of Swift Heavy Ions with Solids and Gases*, Phys. Rev. Lett. **93** (2004), 213201

F. Grüner, W. Assmann, F. Bell, **M. Schubert**, J. U. Andersen, S. Karamian, A. Bergmaier, G. Dollinger, L. Görgens, W. Günther, and M. Toulemonde: *Transverse cooling and heating in ion channeling*, Phys. Rev. B **68** (2003), 174104

**M. Schubert**, F. Grüner, W. Assmann, F. Bell, A. Bergmaier, L. Goergens, O. Schmelmer, G. Dollinger and S. Karamian: *Cooling and heating of channeled ions and corresponding charge state distributions*, Nucl. Instr. and Meth. B **209** (2003), 224–232

F. Grüner, **M. Schubert**, W. Assmann, F. Bell, S. Karamian and J. U. Andersen: *Transition from transverse cooling to heating*, Nucl. Instr. and Meth. B **193** (2002), 165–171

## Vorträge und Posterpräsentationen

W. Assmann, **M. Schubert**, et. al.: *Biodegradable radioactive implants for glaucoma filtering surgery produced by ion implantation*, IBMM2006, Catania, Italy, Sept 18–22, 2006 (invited talk).

W. Assmann, **M. Schubert**, et. al.: *Radioaktive Implantate im Kopf–Hals–Bereich*, DEGRO-Symposium, Essen, 10./11. März 2006.

A. Pichler, **M. Schubert**, A. Held, W. Assmann, I. Lanzl: *Preclinical assessment of a radioactive implant for glaucoma filtering surgery — temporary results*, EVER2005, Vilamoura, Portugal, Oct 5–8, 2005.

W. Assmann, **M. Schubert**, et. al.: *Radioactive implants for brachytherapy*, PIANO2005, Le Senequet, France, Sept 19–26, 2005 (invited talk).

W. Assmann, **M. Schubert**, K. Schlösser, A. Held, I. Lanzl, E. Oestreicher, A. Pichler, B. Weber: *Development of degradable radioactive implants for brachytherapy*, DGMP/ICMP2005, Nürnberg, 14–17 September 2005.

W. Assmann, **M. Schubert**, S. Kiermaier, D. Streufert, K. Schlösser: *Analysis of degradable radioactive implants for brachytherapy*, IBA2005, Seville, Spain, June 26 – July 1, 2005.

E. Oestreicher, B. Weber, T. Briede, A. Held, J. Henke, **M. Schubert**, W. Assmann: *Radioaktive Silikonstents zur Stenoseprophylaxe in der Nasennebenhöhlenchirurgie*, Deutscher HNO–Kongress 2005, Erfurt.

I. Lanzl, A. Pichler, I. Gilbert, **M. Schubert**, W. Assmann, K. Kotliar: *Behaviour of human tenon fibroblasts after long term low dose beta irradiation*, EVER2004, Vilamoura, Portugal, Sept 25–27, 2004.

W. Assmann, **M. Schubert**, et. al.: *Radioaktive Implantate zur lokalen Strahlentherapie*, DPG Frühjahrstagung, München, 10.–15. März 2004.

# Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben. Mein Dank gilt insbesondere:

- Herrn Prof. Dr. Dietrich Habs für die freundliche Aufnahme am Lehrstuhl und die Unterstützung, die er meiner Arbeit während der gesamten Zeit entgegengebracht hat.
- Herrn PD Dr. Walter Assmann, der Initiator des RadBioMat-Projektes, für die Themenstellung, die ausgezeichnete, engagierte Betreuung und das angenehme Arbeitsklima.
- Herrn Prof. Dr. Peter Kneschaurek und seinen Kollegen für die Einführung in die Strahlentherapie, die Unterstützung bei vielen Messungen und die kenntnisreiche Beantwortung aller Fragen.
- „Meinen“ Praktikanten und Diplomanden Robert Lugmeier, Simon Ellgas, Steven Bokeloh und Andreas Kohlhund für die produktive Zusammenarbeit.
- Allen Beteiligten des RadBioMat-Projektes. U. a. Barbara Weber, Annette Held und Andreas Pichler für die Durchführung der Tierversuche. Annika Chill und Sabine Kiermeier für die Unterstützung bei den Materialuntersuchungen. Eugen Momper für das Zeichnen der Schaltpläne. Karin Schenk, Heinz Busch und Udo Grabowy für das stete Interesse an meinen Ergebnissen. Sowie allen übrigen Beteiligten, die mit Rat, Tat und Materialien zur Verfügung standen.
- Herrn Prof. Dr. Friedhelm Bell für die vielen hilfreichen und interessanten physikalischen und nicht-physikalischen Diskussionen.
- Herrn Ludwig Beck und dem gesamten Team vom Beschleunigerlabor für die Unterstützung beim Aufbau des Implanters, allen Hilfestellungen zum Strahlenschutz und das angenehme Arbeitsklima.
- Walter Carli und Gunter Korschinek für die wertvollen Erfahrungen zur Entwicklung *der* Ionenquelle.

- Klaus Schlösser und seinen Kollegen vom Forschungszentrum Karlsruhe für die gemeinsame Produktion der radioaktiven Implantate in Karlsruhe und den hilfreichen Erfahrungsaustausch.
- Peter Hartung und Hartmut Steffens für die Konstruktion des Ionenimplanters und die vielen Anregungen dazu.
- Rudi Lutter, Otto Schaile und Klaus Steinberger für die Erfüllung vieler IT-Sonderwünsche.
- Rolf Oehm und Fritz Haftelmeyer und ihren Kollegen der Werkstatt für die schnelle und ausgezeichnete Fertigung vieler Konstruktionen.
- Den Mitarbeitern der Elektroniklabore des Beschleunigerlaboratoriums und der LMU für die Unterstützung von der Litze bis zur komplexen Schaltung und Meßelektronik.
- Hans-Jörg Meyer und Dagmar Frischke für die Unterstützung bei der Suche nach *dem* Zerstäubungstargetmaterial und dessen Herstellung.
- Carsten Trinitis und Tobias Klug vom Lehrstuhl für Rechnertechnik und Rechnerorganisation / Parallelrechnerarchitektur der TU München für viele, viele CPU-Sekunden auf deren Opteron-Cluster.
- Dem Institut für Umformtechnik und Gießereiwesen der TU München — insbesondere Matthias Golle und Jan Lau — für die ersten Versuche zur Formung der sphärischen Tantalionsatoren.
- Den aktuellen und ehemaligen Kollegen von den physikalischen Lehrstühlen der LMU und TU für das herzliche Arbeitsklima und zahlreiche Hilfestellungen und Anregungen. Insbesondere Florian Grüner dafür, daß er mich nach Garching gelockt hat. Stefan Becker für die zahlreichen Diskussionen über komplexe Fragen zum Softwaredesign. Thomas Morgan für den Tiefschnee. Oliver Kester für die Einführung in die Beschleunigerphysik. Georg Rugel für die Hilfe beim Ionenquellenbau und die ersten Experimente dazu. Lutz Görgens und Patrick Reichart für RAMs, Experimente zur Polymerhohlkörper-Streuung und Simulation sozialer Systeme. Andi Bergmaier für die Hilfe bei der Auswertung der Ionenstrahlanalytik, Anregungen zur Meßtechnik und das gelegentliche Feierabendbierchen. Andi Hauptner für die reibungslose gemeinsame Nutzung des radioaktiven Zellaboeres.
- Rainhard Sazkowski für den zuvorkommenden und tadellosen Transport meiner wertvollen Bauteile und aktivierten Materialien über kurze und lange Strecken.

- 
- Der Firma PTW–Freiburg für Hilfestellungen und Leihgabe der Dosimetriediode.
  - Allen, die mir verzeihen, daß ich sie zu erwähnen vergessen habe.
  - Der Bayerischen Forschungsstiftung für die finanzielle Unterstützung meiner Arbeit.
  - Ein sehr herzlicher Dank gilt meinen Eltern, die mir meine Ausbildung ermöglichen, mich immer mental gestützt und nicht zuletzt unermüdlich Korrektur mitgelesen haben.
  - Ein ganz persönlicher und inniger Dank gebührt meiner Frau, die während der gesamten Zeit für mich da war, auch dann, wenn ich kaum zu Hause war.