

Sachbericht zum Verwendungsnachweis

Verbundprojekt

Strahlenschutz in der Klinik – Expositionen von Klinikpersonal bei
nuklearmedizinischen Therapien
Teilprojekte A-E
ExperT

in der Fördermaßnahme

Nukleare Sicherheitsforschung und Strahlenforschung BMBF

Autor(en)

SARAD GmbH,
Wiesbadener Str. 10,
01159 Dresden

Projektleiter: Oeser Veikko, oeser@sarad.de

Projektlaufzeit: 01.10.2021 - 30.09.2024

Erstellungsdatum: 08.07.2025

Projektpartner

Bundesamt für Strahlenschutz
Klinik rechts der Isar der Technischen Universität München
Klinikum der Universität München
VKTA- Strahlenschutz, Analytik & Entsorgung Rossendorf e.V.

Dieses Forschungs- und Entwicklungsprojekt wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert und vom Projektträger Karlsruhe (PTKA) betreut. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autorinnen und Autoren.

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

Inhaltsverzeichnis

I.	Teil I Kurzfassung	4
I.1	Aufgabenstellung.....	4
I.2	Wissenschaftlicher und technischer Stand zu Beginn des Vorhabens	4
I.3	Wesentliche Ergebnisse im Überblick	4
II.	Teil II Eingehende Darstellung	5
II.1	Motivation und Aufgabenstellung.....	5
II.2	Wissenschaftlicher und technischer Stand zu Beginn des Vorhabens	5
II.3	Planung und Ablauf des Vorhabens	6
II.4	Erzielte Ergebnisse.....	6
II.5	Darstellung des während des Vorhabens bekannt gewordenen Fortschritts auf diesem Gebiet bei anderen Stellen	6
II.6	Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere die Verwertbarkeit der Ergebnisse	10
II.7	Zusammenarbeit mit anderen Stellen außerhalb des Verbundprojektes	10
II.8	Veröffentlichungen, Vorträge Referate, etc.	10
II.9	Literaturverzeichnis	10

I. Teil I Kurzfassung

I.1 Aufgabenstellung

Innerhalb des Verbundprojektes bestand für unser Unternehmen die Aufgabe, ein entsprechendes Messverfahren auf Basis bestehender Gerätehardware zu entwickeln und zu verifizieren. Die Verifizierung sollte sowohl qualitativ (Analyse des akquirierten Spektrums) als auch quantitativ im Sinne einer Kalibrierung erfolgen. In Europa existierte kein Kalibrierlabor, welches routinemäßig eine Kalibrierung für radioaktive Aerosole durchführen kann.

I.2 Wissenschaftlicher und technischer Stand zu Beginn des Vorhabens

Aufgrund der erst seit wenigen Jahren verfügbaren Therapien mit kurzlebigen Alphastrahlern lagen keinerlei Untersuchungen hinsichtlich des erforderlichen Strahlenschutzes bei der Herstellung, Präparation und Anwendung dieser Art Radiopharmaka vor. Besonderes Interesse galt der möglichen Verbreitung der Aktivität in Form eines Aerosols über den Luftpfad. Aufgrund der Charakteristik der verwendeten Nuklide, der erforderlichen Nachweisgrenzen und der Aerosoleigenschaften konnten herkömmliche Aerosolmonitore nicht für diese Messaufgabe verwendet werden.

I.3 Wesentliche Ergebnisse im Überblick

Im Rahmen des Projektes wurde ein Messverfahren für Ac-225 Aerosole entwickelt und nach Implementierung in ein Messgerät verifiziert. Für die qualitative und quantitative Verifizierung wurde eine in dieser Form weltweit einmalige Test- und Kalibrieranlage für radioaktive Aerosole entwickelt, errichtet und ihre Eignung nachgewiesen. Die Untersuchungen zur Homogenität und Langzeitstabilität der Testatmosphäre speziell für die Aerosolkonzentration und Partikelgrößenverteilung sowie zahlreiche Versuche zum qualitativen Eignungsnachweis wurden in enger Zusammenarbeit mit dem Projektpartner Bundesamt für Strahlenschutz durchgeführt. Ein Teil der Ergebnisse ist Bestandteil einer Doktorarbeit unter Regie des Projektpartners.

II. Teil II Eingehende Darstellung

II.1 Motivation und Aufgabenstellung

Zur palliativen Behandlung von metastasierendem, kastrationsrefraktärem Prostatakrebs werden zunehmend neue nuklearmedizinische Therapieansätze in deutschen Kliniken verfolgt, bei denen z.T. flüchtige Radionuklide von den Patienten ausgeschieden werden. Dazu gehören neben dem bereits zugelassenen Radium-223 (²²³Ra) insbesondere Therapien mit Lutetium-177 oder Actinium-225 markierten Liganden des „Prostata Spezifischen Membran Antigens“ (PSMA I&T, PSMA-617) und Radiopeptiden (DOTATATE). Bei einer Radionuklidtherapie werden dem Patienten hohe Aktivitäten an Radionukliden appliziert. Diese Radionuklide und ihre Folgeprodukte werden vom Patienten über die Atemluft, die Haut, den Urin und den Stuhl zum großen Teil wieder ausgeschieden. Klinikpersonal und Angehörige der Patienten sind während und nach der Therapie über die emittierte Gamma- und Bremsstrahlung, aber auch die Raumluft, die Atemluft oder über Hautkontaminationen in Folge der Versorgung der Patienten einer erhöhten Strahlenexposition ausgesetzt. Dabei sind die Strahlendosen für Ärzte, klinisches Personal und andere involvierte Personen so niedrig wie möglich zu halten (ICRP 2007, 2007a). Im Verbundprojekt soll deshalb untersucht werden, welche Expositionen durch die behandelten Patienten in der Klinik entstehen, wie hoch die effektiven Dosen für Klinikpersonal und Angehörige sein werden und wie sie minimiert werden können. Eine individualisierte Dosimetrie der nuklearmedizinischen Therapien, die die Berechnung der erzielten Tumordosis sowie der Strahlenexposition von Risiko-Organen des einzelnen Patienten beinhaltet, soll den Einsatz der Radionuklide optimieren. Damit soll gleichzeitig der Strahlenschutz für Patient, Klinikpersonal und Angehörige verbessert werden (COUNCIL DIRECTIVE 2013/59/EURATOM).

II.2 Wissenschaftlicher und technischer Stand zu Beginn des Vorhabens

Die SARAD GmbH war im Projekt Expert „Strahlenschutz in der Klinik – Exposition von Klinikpersonal bei nuklearmedizinischen Therapien“ innerhalb des Teilprojektes 1 „Atem- und Raumluft“, Arbeitspaket 1.2 für die Optimierung der Messtechnik verantwortlich.

Für die Abschätzung der Exposition ist eine möglichst exakte Messung der luftgetragenen Aktivität unerlässlich. Aufgrund der Zerrfallscharakteristik der bei der Therapie verwendeten Isotope sowie deren potentielle Partikelgrößenverteilung können hier herkömmliche Aerosolmonitore, wie sie z.B. im Strahlenschutz bei nukleartechnischen Anlagen zum Einsatz kommen, nicht verwendet werden. Das Sammeln der aerosolgebundenen Aktivität auf einem Filter mit gleichzeitiger spektroskopischer Analyse ist jedoch auch hier die praktikabelste Methode der Probenahme, so dass zunächst keine neue Geräte-Hardware entwickelt werden musste.

II.3 Planung und Ablauf des Vorhabens

Es wurde ein Mess- und Analysealgorithmus entwickelt, der die Bestimmung der Exposition bezüglich Th-227/Ra-223 und Ac-225 Aerosolen ermöglicht. Die Grundlage bildeten simulierte Spektren mit partikelgrößenabhängigen Peak-Formen anhand derer die Nachweisgrenzen bestimmt wurden. Der Algorithmus wurde in den Messgerätetyp AER5000 implementiert. Als nächster Schritt erfolgte die Verifizierung des Algorithmus durch Exposition in einer Ac-225 Atmosphäre. Dazu wurden in einer abgeschlossene Kammer Ac-225 Aerosole unter Verwendung der tatsächlichen Radiotherapeutika generiert und die Ergebnisse auf Plausibilität geprüft. Dadurch konnte der qualitative Nachweis der Eignung des Messverfahrens erbracht werden, jedoch konnte keine quantitative Bewertung erfolgen.

Für eine quantitative Bewertung ist eine Kalibrierung im Sinne der DIN/ISO 17025, d.h. eine Exposition des Messgerätes in einer auf ein Normal rückführbaren Referenzatmosphäre erforderlich. Weltweit gibt es kein Kalibrierlabor, welches routinemäßig eine Atmosphäre mit radioaktiven Aerosolen bereitstellt. Aus diesem Grund wurde eine Kalibrieranlage auf Basis eines Strömungskanals konzipiert, konstruiert und errichtet. Zielstellung war eine im Kalibrierraum homogene und zeitlich konstante Konzentration der Aerosole und der luftgetragenen Aktivität. Gleichzeitig muss die Aktivitäts-Größenverteilung der Partikelgrößenverteilung entsprechen und diese konstant gehalten werden. Speziell diese wichtige Forderung kann von den bestehenden Kalibrierlaboren für Radon-Folgeprodukte nicht erfüllt werden. Die Partikelgrößenverteilung hat erheblichen Einfluss auf die Abscheideverluste innerhalb der Probenahme-Einrichtung eines Aerosolmonitors.

Nach einer Recherche bezüglich des typischen Aerosolspektrums in der Raumluft bzw. der Atemluft wurde ein geeigneter Aerosolgenerator ausgewählt und beschafft. Als Aerosolflüssigkeit wurde eine Kochsalzlösung favorisiert, da die Radiopharmaka ebenfalls als isotonische Kochsalzlösung bereitgestellt werden. Zur Erzielung einer homogenen Atmosphäre wurde eine Mischdüse für Hauptluftstrom und Aerosol konzipiert und die Vermischung und das Strömungsverhalten im Kanal mit einer Software simuliert. Nach Fertigstellung des Kalibrierkanals wurden zur Verifizierung zahlreiche Versuchsmessungen bezüglich Partikelkonzentration, Größenverteilung und Homogenität durchgeführt. Dabei kamen ein optisches Partikelspektrometer sowie ein vom Projektpartner BfS bereitgestellter Impaktor zum Einsatz. Außerdem wurde der mögliche Einstellbereich der Partikelkonzentration untersucht. Eine wesentliche Erkenntnis war die ansteigende Partikelkonzentration über längere Zeiträume durch Aufkonzentration der Kochsalzlösung. Dies ist dem Umstand geschuldet, dass eine größere Masse an Wasser als Kochsalz in den Luftpfad gelangt. Die Homogenitätsprüfung erfolgte zunächst an verschiedenen Positionen im Expositionsraum ohne zusätzliche Luftentnahme, später wurden an verschiedenen Stellen mehrere zusätzliche Luftproben entnommen. Die vorgenommenen Messungen bestätigten die Homogenität der Atmosphäre bei einer maximalen Probenentnahme von ca. 20% des Hauptluftstroms im Kanal.

Als nächster Schritt wurde der Kochsalzlösung eine Ac-225 Lösung als Aktivitätsträger beigemischt und eine theoretische Aktivitätsbilanz (Verhältnis der auf dem Filter des Mesgerätes abgeschiedenen Aktivität zur in den Luftpfad eingebrachten Aktivität) abgeleitet. Zur Bestimmung der Anfangsaktivität der Aerosolflüssigkeit wurde vor jeder Versuchsmessung die Aktivität der in einem Vial gelieferte Ac-225 Probe vermessen. Dafür war eine entsprechende Effizienz-Kalibrierung des zu diesem Zweck angeschafften Gamma-Spektrometers erforderlich. Als Referenzmessung wurde in der Kalibrieranlage ein AER5000 verbaut. Für das Gerät wurde ein theoretischer Kalibrierfaktor ermittelt, welcher den Volumenstrom und die Zähleffizienz der Filter/Detektor-Anordnung enthält. Sämtliche Abscheideverluste an der Probenahme-Einrichtung bleiben dabei unberücksichtigt. Zur Ermittlung der Zähleffizienz wurde eine Software erstellt, deren Ergebnisse durch Testmessungen mit verschiedenen Geometrien unter Verwendung von zertifizierten Alpha-Quellen verifiziert wurde.

Bei den Versuchen zeigte sich, dass die tatsächlich auf dem Filter abgeschiedene Aktivität deutlich unter dem Erwartungswert lagen. Es folgten zahlreiche Untersuchungen zum Verbleib der Aktivität mittels Alpha- und Gammaskopie. Dabei stellte sich heraus, dass ein signifikanter Anteil des Ac-225 bzw. seiner Folgeprodukte in unterschiedlicher Menge und Zusammensetzung an den medienberührten Oberflächen (Nylon, Glas, Edelstahl, Aluminium) des Aerosolgenerators und der Mischdüse abgeschieden wurde. Eine Bilanzierung der Abscheideverluste war damit unmöglich, so dass die Verwendung einer aktiven Lösung in der Aerosolflüssigkeit aufgegeben wurde.

Als Alternative wurde die Verwendung von Po-218 als Aktivitätsträger untersucht. Dazu wurde eine Radon-Emanationsquelle mit rückführbarer Emanationsrate (Zertifikat) angeschafft. Damit konnten im Kalibrierkanal eine konstante Radonkonzentration und entsprechend der mittleren Verweilzeit eines differenziell kleinen Volumens die Anzahl generierter Po-218 Atome abgeleitet werden. Zunächst wurde untersucht, welche Aerosolkonzentration erforderlich ist, um die generierten Po-218 Atome vollständig an ein Aerosol anzulagern. Die Versuche ergaben eine vergleichsweise hohe Partikelkonzentration, welche in realen Umgebungen nicht zu erwarten ist. Erste Messungen waren erfolgversprechend, da die auf dem Filter des Referenzgerätes abgeschiedene Aktivität im Bereich des Erwartungswertes lag. Bei mehrtägigen Messungen war jedoch eine Fluktuation bis zu mehr als 20% zu verzeichnen. Zunächst wurden thermische Effekte innerhalb des Kalibrierkanals vermutet und ein Wärmetauscher in die Luftzufuhr der Kalibrieranlage eingebaut, was zu einer Verbesserung der Ergebnisse führte, das Problem aber nicht vollständig beseitigte. Die Annahme, dass die Radonkonzentration der Außenluft stärker als in der Literatur angegeben variiert konnte durch eine Langzeitmessung bestätigt werden. Die Schwankungsbreite der Außenluftkonzentration betrug ca. 20% bezogen auf der durch die Radonquelle gelieferten Aktivität. Außerdem stellte sich heraus, dass die hohe Partikellast sehr schnell zur Blockade des Filters der Messgeräte

fürte und somit Messungen über die erforderlichen Zeiträume (bedingt durch die maximal erzielbare Anzahl von Po-218 Atomen) nicht gewährleistet werden können.

Nach intensiver Auseinandersetzung (literatur-Recherche) mit dem Abscheideverhalten von Partikeln im Bereich des generierten Größenspektrums wurde ein Verweil- und Mischvolumen in die Anlage integriert. In diesem Volumen werden die generierten Radonfolgeprodukte bereits mit dem Aerosol gemischt, wobei beide in hoher Konzentration vorliegen. Damit wird einerseits die vollständige Anlagerung an das Aerosol gewährleistet als auch der Einfluss der Außenluftkonzentration fast vollständig ausgeschlossen. Die Variation der Verweilzeit erlaubt in gewissen Grenzen die Einstellung der Aktivität. Für diese Methode wurde wiederum eine Aktivitätsbilanz aufgestellt und durch Messungen überprüft. Dabei wurde festgestellt, dass die Messwerte ca. 15% unter dem Erwartungswert lagen. Zunächst wurden Abscheideverluste im Verweilvolumen oder ein geringerer Abscheidegrade des verwendeten Filters als Ursache vermutet. Aus diesem Grund wurden die Abscheidegrade von verschiedenen Filtern mittels Partikelspektrometer untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass der Abscheidegrad des verwendeten Filters für die vorhanden Größenverteilung zwischen 96% und 99% schwankte. Durch die Untersuchungen konnte ein geeigneteres Filtermaterial gefunden werden, dessen Abscheidegrad stets über 99,5% liegt. Der Filterabscheidegrad lieferte demzufolge keine Erklärung für die fehlende Aktivität. Eine Anschlusskalibrierung für Radonfolgeprodukte im Bundesamt für Strahlenschutz in Berlin ergab, dass die tatsächliche Aktivitätskonzentration im Expositionsvolumen im Rahmen der Kalibrierunsicherheit von ca. 2% mit dem aus der Aktivitätsbilanz abgeleiteten Wert übereinstimmte. Die Kalibrieranlage wurde anschließend in das bestehende Kalibriersystem der Firma integriert, so dass der komplette Kalibrierprozess automatisch ablaufen kann.

Mit dem Alleinstellungsmerkmal der Ac-225 Messung hat sich die SARAD GmbH eine hervorragende Marktposition erarbeitet. Bereits jetzt wurden zahlreiche Messgeräte vor allem an die Hersteller der Radiotherapeutika verkauft. Durch die rasante Entwicklung auf diesem Gebiet ist mit einem weiter steigenden Absatz zu rechnen. Zurzeit wird international intensiv an der Herstellung und Anwendung weiterer Isotope (z.B. At-211) gearbeitet. Deren Charakteristik erfordert eine entsprechende Anpassung des Messverfahrens als auch eine Weiterentwicklung der Probenahme-Einrichtungen des Messgerätes. Mit den im Projekt erworbenen Erfahrungen verfügen wir dafür über eine hervorragende Ausgangsposition. Einen wesentlichen Marktvorteil verschafft uns die entstandene Kalibrieranlage, für die bereits ein Gebrauchsmusterschutz erteilt wurde. Einerseits schafft die Kalibriermöglichkeit beim Kunden Vertrauen in die erhaltenen Messergebnisse, andererseits können Kalibrierungen als Dienstleistung angeboten werden. Bereits jetzt werden Auftragskalibrierungen durchgeführt, die den gesamten Bereich der

radioaktiven Aerosole umfassen. Aktuell wird der Kalibrierprozess an die Erfordernisse der DIN/ISO 17025 angepasst mit dem Ziel einer Akkreditierung durch die DAkkS. Auch der Verkauf von solchen Kalibrieranlagen an Partner in fernen Ländern ist angedacht, so dass Kalibrierungen auch dort angeboten werden können. Durch die permanente Verfügbarkeit der Kalibrieranlage im Unternehmen können neu- und weiterentwickelte Messgeräte in Zukunft schneller und kostengünstiger verifiziert werden. Aufgrund der Ergebnisse des Projektes wurde bereits über eine enge Zusammenarbeit mit dem Bundesamt für Strahlenschutz im Bereich Metrologie für Radonfolgeprodukte diskutiert.

Die für das Projekt verwendeten Sachkosten wurden im geplanten Umfang verwendet. Aufgrund der im Projektverlauf gewonnenen Erkenntnisse wurden gegenüber der ursprünglichen Planung alternative spezifische Ausrüstungen beschafft, welche vom Projektträger genehmigt wurden. Ein Teil der Sachkosten entfiel auf diese Ausrüstungen während mit dem Rest ein Teil der Materialkosten der Kalibrieranlage gedeckt wurde. Die Personalkosten wurden für folgende Tätigkeiten verwendet:

- Erarbeitung und Implementierung des Ac-225 Messverfahrens
- Simulationen mit entsprechenden Software-Tools
- Planung und Konstruktion der Kalibrieranlage
- Aufbau und Inbetriebnahme der Kalibrieranlage
- Versuchsvorbereitung, Versuchsdurchführung, Auswertung der Versuchsergebnisse
- Erforderliche Labortätigkeiten
- Softwareintegration, Erstellung benötigter Hilfs-Software

II.4 Erzielte Ergebnisse

Mit der Implementierung des innerhalb des Projektes entwickelten und verifizierten Messalgorithmus für Ac-225 steht weltweit erstmals ein spezielles Messgerät für die Anforderungen des Strahlenschutzes bei der Herstellung und Verwendung von Ac-225 Präparaten zur Verfügung. Eine grundsätzliche Forderung für jedes Messgerät ist dessen Kalibrierbarkeit. Diese erfordert eine Rückführbarkeit auf ein nationales oder internationales Normal unter reproduzierbaren Bedingungen. Die innerhalb des Projektes entwickelte und installierte Kalibrieranlage erfüllt diese Anforderungen. Die vorliegende Lösung gewährleistet eine im Expositionsraum langzeitstabile und homogene Referenzatmosphäre, deren Aktivitätskonzentration auf eine zertifizierte radioaktive Quelle zurückgeführt werden kann. Diese Lösung ist weltweit einmalig. Während der Projektarbeit konnte ein umfassendes Knowhow bezüglich des größenabhängigen Verhaltens von Aerosolen sowie auf dem Gebiet der Aerosolmessung und Aerosolgenerierung erworben werden.

II.5 Voraussichtlicher Nutzen, insbesondere die Verwertbarkeit der Ergebnisse

Mit dem Alleinstellungsmerkmal der Ac-225 Messung hat sich die SARAD GmbH eine hervorragende Marktposition erarbeitet. Bereits jetzt wurden zahlreiche Messgeräte vor allem an die Hersteller der Radiotherapeutika verkauft. Durch die rasante Entwicklung auf diesem Gebiet ist mit einem weiter steigenden Absatz zu rechnen. Zurzeit wird international intensiv an der Herstellung und Anwendung weiterer Isotope (z.B. At-211) gearbeitet. Deren Charakteristik erfordert eine entsprechende Anpassung des Messverfahrens als auch eine Weiterentwicklung der Probenahme-Einrichtungen des Messgerätes. Mit den im Projekt erworbenen Erfahrungen verfügen wir dafür über eine hervorragende Ausgangsposition. Einen wesentlichen Marktvorteil verschafft uns die entstandene Kalibrieranlage, für die bereits ein Gebrauchsmusterschutz erteilt wurde. Einerseits schafft die Kalibriermöglichkeit beim Kunden Vertrauen in die erhaltenen Messergebnisse, andererseits können Kalibrierungen als Dienstleistung angeboten werden. Bereits jetzt werden Auftragskalibrierungen durchgeführt, die den gesamten Bereich der radioaktiven Aerosole umfassen. Aktuell wird der Kalibrierprozess an die Erfordernisse der DIN/ISO 17025 angepasst mit dem Ziel einer Akkreditierung durch die DAkkS. Auch der Verkauf von solchen Kalibrieranlagen an Partner in fernen Ländern ist angedacht, so dass Kalibrierungen auch dort angeboten werden können. Durch die permanente Verfügbarkeit der Kalibrieranlage im Unternehmen können neu- und weiterentwickelte Messgeräte in Zukunft schneller und kostengünstiger verifiziert werden. Aufgrund der Ergebnisse des Projektes wurde bereits über eine enge Zusammenarbeit mit dem Bundesamt für Strahlenschutz im Bereich Metrologie für Radonfolgeprodukte diskutiert.

II.6 Zusammenarbeit mit anderen Stellen außerhalb des Verbundprojektes

Topas GmbH: Intensiver Erfahrungsaustausch inkl. Testmessungen bezüglich Aerosol-Generierung, Aerosolmessung und Verhalten von Aerosolen

BfS Berlin (Radonkalibrierlabor): Austausch bezüglich Kalibrierverfahren, Vergleichsmessungen

Bayer AG: Austausch hinsichtlich Herstellung und Messung von Ac-225

II.7 Veröffentlichungen, Vorträge Referate, etc.

II.8 Literaturverzeichnis