

Strahlenschutzmaßnahmen bei der Anwendung von PET-Nukliden in der Krebsforschung

Wendler, M.; Kowe, S.;

Originally published:

May 2023

Strahlenschutz-Praxis 2(2023), 27-29

Perma-Link to Publication Repository of HZDR:

<https://www.hzdr.de/publications/Publ-36525>

Release of the secondary publication
on the basis of the German Copyright Law § 38 Section 4.

Strahlenschutzmaßnahmen bei der Anwendung von PET-Nukliden in der Krebsforschung

Teaser

Strahlenschutz wird in der Bevölkerung häufig mit dem Anwendungsfeld in der Kerntechnik und damit mit der Energieversorgung verknüpft. Ein großer Teil des Erfahrungsschatzes im Strahlenschutz stammt aus dem Betrieb oder Rückbau von Kernkraftwerken. Der Strahlenschutz in der Forschung – speziell die Forschung an Radiopharmaka ist eher unterbelichtet. In diesem Artikel wird auf die grundlegenden Strahlenschutzmaßnahmen im Bereich der Forschung an und regelmäßigen Herstellung von PET-Nukliden eingegangen.

Allgemein

Die Abkürzung PET steht für das nuklearmedizinische Diagnostikverfahren der Positronen-Emissions-Tomographie. Für dieses Verfahren werden mit Positronenemittern markierte Verbindungen in Versuchstiere oder Menschen injiziert oder ventiliert. Idealerweise reichern sich die Verbindungen an Zielregionen (Organe oder Tumore) an. Bei der radioaktiven Kernumwandlung wird nach der Abgabe eines Positrons und dessen Vereinigung mit einem Elektron Annihilationsstrahlung in Form von zwei 511 keV-Gammaquanten in einem Winkel von 180° freigesetzt. Die Detektion erfolgt mittels eines PET-Scanners, dessen Detektoren kreisrund um den Patienten angeordnet sind. Anhand der Koinzidenz der beiden Gammaquanten lässt sich der Ort der Annihilation feststellen. Zur besseren Visualisierung sind PET-Geräte häufig mit Magnetresonanztomographen oder Computertomographen kombiniert. Zu den typischen PET-Nukliden in der Tumordiagnostik zählen Kohlenstoff-11 (HWZ: 20 min), Fluor-18 (110 min), Kupfer-61 (3,3 h), Kupfer-64 (12,7 h), Kupfer-67 (61,8 h) und Gallium-68 (68 min). Die Arbeiten im Institut für Radiopharmazeutische Krebsforschung haben zum Ziel, neue radioaktiv markierte Substanzen zu entwickeln, erforschen und die entsprechende Bildgebung zu optimieren.

Der folgende Artikel gibt einen kurzen Abriss über die Strahlenschutzmaßnahmen im Institut für Radiopharmazeutische Krebsforschung im Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf in Bezug auf Radionuklidproduktion, Routineherstellung von Radiopharmaka und Forschung an neuen Diagnostika. In diesem Artikel wird die Reduzierung der Exposition durch technische und arbeitsorganisatorische Maßnahmen in den Bereichen Erzeugung, Herstellung und Forschung an PET-Pharmaka beschrieben.

Strahlenschutz bei der Erzeugung von PET-Nukliden

Der praktische Strahlenschutz beginnt bereits bei der Erzeugung der radioaktiven Stoffe. Die Mehrzahl der oben erwähnten Radionuklide werden mittels Zyklotron im HZDR selbst produziert, welches sich hinter meterdicken Betonwänden befindet, um Neutronen- und Gammastrahlung abzuschwächen. Strahlenschutz an Beschleunigern ist aber nicht nur beim eigentlichen Strahlbetrieb wichtig und notwendig, sondern besonders beim Betreten des Bunkers zu Wartungsarbeiten oder Vorbereitungsmaßnahmen für Herstellungsprozesse. Durch die induzierten Kernreaktionen zwischen Protonen und Target werden Neutronen emittiert, die Targetkörper, Beamline, Wände und sonstige Gegenstände im Raum aktivieren können und so trotz abgeschaltetem Ionenstrahl für einen entsprechenden Strahlungsuntergrund sorgen. Im Bunker selbst wird die Aufenthaltszeit stets auf das absolute Minimum reduziert. Das tätige Personal ist in die Anlage eingewiesen und besitzt Kenntnis über Ortsdosisleistungshotspots im Bunker, die oft lokal abgeschirmt sind.

Werden Feststofftargets bestrahlt, so werden diese nach der Bestrahlung in einen Transportwagen entladen, der bereits vor der Bestrahlung unterhalb des Targets geparkt wird. Im Anschluss an eine solche Bestrahlung bleibt der Bunker nach Abschalten des Strahls für wenigstens 15 min weiter verschlossen, um den Bunker mit ausreichend Frischluft zu spülen und Aktivierungsprodukte in der Raumluft abklingen zu lassen bzw. mit der Fortluft abzuleiten. Nach Öffnung des Tors betritt der

Operator den Bunker, verschließt den Transportwagen mittels eines Manipulators und bringt den Transportwagen nach Ortsdosisleistungsmessung und Kontaminationskontrolle zur Weiterverarbeitung in das entsprechende Radionuklidlabor.

Flüssige radioaktive Stoffe, die am Zyklotron hergestellt wurden, werden vom Zyklotron über Kapillarleitungen in eine Heiße Zelle transferiert, wo die Aktivität der Lösung bestimmt wird. Von dort können die Flüssigkeiten portioniert und an verschiedene Heiße Zellen im Gebäude via Kapillarleitung pneumatisch verteilt werden. Gase werden vom Zyklotron in die entsprechende Anwenderzelle transferiert. Durch diese Technik ist es möglich, hohe Aktivitäten vom Zyklotron zur Synthese zu transportieren, ohne dass Personen mit dem radioaktiven Stoff in Kontakt kommen und einer unnötigen Exposition ausgesetzt sind.

Bei geplanten, regelmäßigen Wartungsarbeiten am Zyklotron finden im Bunker für wenigstens zwei Tage keine Bestrahlungen statt, um kurzlebige Radionuklide abklingen zu lassen und die Exposition während der Wartungsarbeiten zu reduzieren. Auch nach dieser Abklingzeit treten im Bunker lokal Gammaortsdosisleistungen bis 300 mSv/h an Targetkörpern auf. Je nach Wartungsaufwand und Alterungsgrad werden sämtliche Targets demontiert und in einer Bleiabschirmung temporär gelagert. Die Wartung der einzelnen Targets erfolgt in einem bleigeschirmten Abzug hinter Bleiglas, sodass überwiegend die Hände exponiert sind. Die aus der Targetwartung resultierende Teilkörperdosis wird mittels Teilkörperdosimetern überwacht, bewegt sich aber weit unterhalb der Überwachungsschwelle von 150 mSv pro Kalenderjahr. Die Targetkörper sind von einem Käfig umgeben, um ein unbeabsichtigtes hineingreifen und eine damit verbundene Exposition zu verhindern.

Jährlich werden ODL-Messungen um den Zyklotronbunker durchgeführt, um nachzuweisen, dass außerhalb der Betonmauern bei maximalen Stahlparametern keine relevante Dosis auftritt. Bewertungsmaßstab für dieses Kriterium ist eine maximale Ortsdosisleistung von 0,5 μ Sv/h außerhalb des Kontrollbereichs.

Strahlenschutz bei der Herstellung von PET-Pharmaka

Die im GMP-Bereich ankommenden Gase und Lösungen werden in eine Heiße Zelle transferiert, in welcher die Synthese von der Rohlösung hin zum Pharmakon stattfindet. Nach Abschluss der Synthese erfolgt der Transport (ebenfalls in Kapillaren) in eine Abfüllbox (Heiße Zelle), in welcher das Pharmakon portioniert, in Glasfläschchen abgefüllt, verschlossen und dieses in einen Bleicontainer geladen wird – alles automatisch und ohne, dass eine Person damit in Berührung kommt. Erst wenn das fertige Produkt im Glasfläschchen im Bleicontainer positioniert ist, der Deckel aufgesetzt wurde, muss dieser händisch verschraubt, transportiert und nach ADR verpackt werden. Die Verpackung findet geübt hinter einer Bleiabschirmung statt, sodass wieder überwiegend nur die Hände exponiert werden.

Während das Produkt abgefertigt und zum Kunden transportiert wird, läuft parallel die Qualitätskontrolle. Aus dem Produkt hinter Bleiglas und mittels Abstandswerkzeugen wird ein Aliquot genommen und für verschiedene Analysemethoden vorbereitet. Durch die Reduzierung der eingesetzten Aktivität in den Probenvials wird die Exposition für die Mitarbeiter im Raum auf einem geringen Niveau gehalten.

Strahlenschutz bei der Forschung an PET-Pharmaka

Zur Forschung an PET-Pharmaka eignen sich Radionuklidabzüge mit Bleiabschirmungen für manuelle Synthesen mit kleineren Aktivitäten. Bei der Verwendung von F-18 ist der Umgang mit bis zu 10 GBq im Abzug genehmigt. Bei manuellen Synthesen werden vor allem die Hände einer direkten Exposition ausgesetzt, daher empfiehlt sich der Einsatz von Fingerringdosimetern zur Überwachung der Handdosis. Werden höhere Aktivitäten eingesetzt, so ist der Einsatz von bleigeschirmten Heißen Zellen unabdingbar. In Heißen Zellen werden oft automatisierte Synthesen durchgeführt. Dazu werden Synthesemodule vor Zugabe der Aktivität vorbereitet, d. h. die

entsprechenden Reagenzien werden eingefüllt und notwendige Leitungen gezogen. In der Steuerungssoftware des Synthesemoduls werden die entsprechenden Eingaben vorgenommen z. B. die Reihenfolge der Zugabe der Reagenzien, Heizkurve etc. Nach Abschluss der Vorbereitung wird die Heiße Zelle verschlossen, die Aktivität in die Heiße Zelle transferiert und die Synthese gestartet. Während des Syntheseprozesses ist ein Eingriff nur schwer möglich, da der Zugriff zum Innern der Heißen Zelle dosisleistungsabhängig ist. Sollen weitere Untersuchungen mit der hergestellten Substanz außerhalb der Heißen Zelle erfolgen, so wird ein Aliquot der hergestellten Substanz in die benachbarte Heiße Zelle in ein vorbereitetes Vial geleitet und steht dort für weitere Untersuchungen zur Verfügung.

Zur Forschung an PET-Diagnostika gehören auch die *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen an Zellen und Versuchstieren. Auch hier wird nur die Aktivität eingesetzt, die für den Versuch notwendig ist. Dies geschieht nicht nur aus Strahlenschutzaspekten, sondern hat auch den Hintergrund, dass Zellen und Versuchstiere bei Injektion zu hoher Aktivitäten sterben könnten. Je nach Radionuklid, Verbindung und Versuchsart liegt die injizierte Aktivität im Bereich von kBq bis MBq. Bei der Applikation von PET-Diagnostika können lokale Spritzenabschirmungen zur Reduktion der Hand- und Hautdosis verwendet werden. Die Injektion entsprechender Verbindungen in die Schwanzvene von Tumormäusen ist eine filigrane Arbeit, die Geschick und eine ruhige Hand erfordert. In entsprechenden Tests wurde festgestellt, dass die Verwendung von Spritzenabschirmungen während der Injektion nicht vernünftig handhabbar sind und die Arbeit unverhältnismäßig erschweren. Um den Mitarbeitern die Injektion zu erleichtern, wurde die Dosis für Haut und Hände mithilfe von Thermolumineszenz-Fingerringdosimetern ermittelt. Im Ergebnis war die ermittelte Dosis kleiner als 150 mSv und damit kleiner als die Überwachungsschwelle. Aus diesem Grund werden keine Spritzenabschirmungen verwendet. Dieses Beispiel zeigt, wie zwischen theoretischem Strahlenschutz und Praktikabilität im Einzelfall abgewogen werden muss.

Bei der Forschung mit Versuchstieren müssen neben den Forderungen, die sich aus dem Strahlenschutzrecht ergeben, auch den Anforderungen aus dem Tierschutzrecht erfüllt werden. Auch hier gilt es vernünftig und unter Beachtung wesentlicher Aspekte abzuwägen und Kompromisse zu finden, die von Strahlenschutzbehörden und Tierschutzbehörden akzeptiert werden. Ein Beispiel für diese Kompromissfindung stellt die Ortsdosisleistungsüberwachung in Tierhaltungsräumen dar. In der Regel ist die ODL-Überwachung so konzipiert, dass in den Laborräumen ein stationäres Geiger-Müller-Zählrohr, eine Messwertanzeige und eine optisch-akustische Warneinrichtung vorhanden ist. Bei Überschreitung festgelegter Dosisleistungen wird ein optischer Alarm (Voralarm) und ein optisch-akustischer Alarm (Hauptalarm) ausgelöst. In den Tierhaltungsräumen ist ebenfalls eine Überwachung der Ortsdosisleistung vorhanden, allerdings wurde der Akustikalarm aus tierschutzrechtlichen Vorgaben deaktiviert. Am Eingang zum Tierhaltungsbereich ist ein Bildschirm installiert, auf welchem die Ortsdosisleistung minutengenau angezeigt und mittels einer dreistufigen Farbskala (rot/gelb/grün) visualisiert wird.

Fazit

Die Strahlenschutzmaßnahmen bei der Erforschung von PET-Nukliden sind ein weites Feld und nicht vollumfänglich in einem Artikel darstellbar. Die Strahlenschutzmaßnahmen zur Reduzierung der Dosis sind vielfältig und erfolgreich, so lag die jährliche Personendosis im Jahr 2021 bei 96 % der ca. 100 Beschäftigten unter 1 mSv.