



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 23 853 T2** 2007.05.24

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 514 580 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61N 5/10** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 23 853.2**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 029 640.2**

(96) Europäischer Anmeldetag: **12.04.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.03.2005**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **11.10.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **24.05.2007**

(30) Unionspriorität:
0011581 15.05.2000 GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(73) Patentinhaber:
**GE Healthcare Ltd., Little Chalfont,
Buckinghamshire, GB**

(72) Erfinder:
**Tornes, Audun; Amersham Health AS, 0401 Oslo,
NO; Eriksen, Morten; Amersham Health AS, 0401
Oslo, NO**

(74) Vertreter:
**Hammonds Rechtsanwälte Patentanwälte, 80539
München**

(54) Bezeichnung: **Gerillte Quellen zur Brachytherapie**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung bezieht sich auf die Radiotherapie. Insbesondere bezieht sie sich auf radioaktive Quellen zur Verwendung in der Brachytherapie und insbesondere auf gerillte radioaktive Quellen mit verbesserter Ultraschallbildgebungssichtbarkeit.

[0002] Brachytherapie ist ein allgemeiner Begriff, der die medizinische Behandlung abdeckt, die die Anordnung einer radioaktiven Quelle in der Nähe eines erkrankten Gewebes beinhaltet, und die die temporäre oder permanente Implantation oder Insertion einer radioaktiven Quelle in den Körper eines Patienten beinhaltet. Die radioaktive Quelle wird dadurch in der Nachbarschaft zum zu behandelnden Gebiet des Körpers angeordnet. Dies hat den Vorteil, dass eine hohe Dosis von Strahlung an die Behandlungsstelle mit relativ niedrigen Dosierungen von Strahlung an umgebendes oder intervenierendes gesundes Gewebe geliefert werden kann.

[0003] Brachytherapie wurde zur Verwendung bei der Behandlung einer Vielzahl von Zuständen vorgeschlagen, einschließlich Arthritis und Krebs, z. B. Brust-, Hirn-, Leber- und Ovarialkrebs, und insbesondere Prostatakrebs bei Männern (siehe z. B. J.C. Blasko et al., *The Urological Clinics of North America*, 23, 633-650 (1996), und H. Ragde et al., *Cancer*, 80, 442-453 (1997)). Prostatakrebs ist die am meisten verbreitete Form von Malignität bei Männern in den USA, mit mehr als 44.000 Toten allein im Jahr 1995. Die Behandlung kann die temporäre Implantation einer radioaktiven Quelle für eine berechnete Zeitdauer beinhalten, gefolgt von ihrer nachfolgenden Entfernung. Alternativ kann die radioaktive Quelle in den Patienten permanent implantiert und dort belassen werden, um zu einem inerten Zustand über eine vorhersagbare Zeit zu zerfallen. Die Verwendung von temporärer oder permanenter Implantation hängt von dem gewählten Isotop und der Dauer und Intensität der erforderlichen Behandlung ab.

[0004] Permanente Implantate für die Prostatabehandlung umfassen Radioisotope mit relativ kurzen Halbwertszeiten und niedrigeren Energien relativ zu temporären Quellen. Beispiele von permanent implantierbaren Quellen umfassen Iod-125 oder Palladium-103 als das Radioisotop. Das Radioisotop ist im allgemeinen in einem Titangehäuse eingekapselt, um ein „Seed“ zu bilden, das dann implantiert wird. Temporäre Implantate für die Behandlung von Prostatakrebs können Iridium-192 als das Radioisotop beinhalten.

[0005] Kürzlich wurde Brachytherapie, insbesondere intraluminale Strahlungstherapie zur Behandlung von Restenose vorgeschlagen (für Überblicke siehe R. Waksman, *Vascular Radiotherapy Monitor*, 1998, 1, 10-18, und *MedPro Month*, Januar 1998, Seiten

26-32). Restenose ist eine Wiederverengung der Blutgefäße nach anfänglicher Behandlung der koronaren Herzkrankheit. Verschiedene Isotope, einschließlich Iridium-192, Strontium-90, Yttrium-90, Phosphor-32, Rhenium-186 und Rhenium-188 wurden zur Verwendung beim Behandeln der Restenose vorgeschlagen.

[0006] Herkömmliche radioaktive Quellen zur Verwendung bei der Brachytherapie umfassen sogenannte „Seeds“. Seeds sind glatte, verschlossene Quellen, die Behälter oder Kapseln aus einem biokompatiblen Material (z. B. Metalle, wie Titan oder Edelstahl) aufweisen, die ein Radioisotop innerhalb einer verschlossenen Kammer enthalten. Das Behälter- oder Kapselmaterial erlaubt es, dass Strahlung durch die Behälter-/Kammerwände austritt (US 4,323,055 und US 3,351,049). Derartige Seeds sind nur nützlich zur Verwendung mit Radioisotopen, die Strahlung emittieren, die durch die Kammer-/Behälterwände dringen kann. Deshalb werden derartige Seeds im allgemeinen mit Radioisotopen verwendet, die γ -Strahlung oder niedrigerenergetische Röntgenstrahlen emittieren, eher als mit β -emittierenden Radioisotopen.

[0007] In der Brachytherapie ist es für das medizinische Personal, das die Behandlung verabreicht, entscheidend für das therapeutische Ergebnis, die relative Position der radioaktiven Quelle in Bezug auf das zu behandelnde Gewebe zu kennen, d.h. sicherzustellen, dass die Strahlung an das richtige Gewebe verabreicht wird und dass keine lokalisierte Über- oder Unterdosierung auftritt. Gegenwärtige Seeds beinhalten deshalb typischerweise einen Marker für Röntgenstrahlungsbildgebung, wie ein strahlungsundurchlässiges Metall (z. B. Silber, Gold oder Blei). Der Ort des implantierten Seeds wird dann über Röntgenstrahlungsbildgebung ermittelt, die den Patienten einer zusätzlichen Strahlungsdosis aussetzt. Derartige strahlungsundurchlässige Marker sind typischerweise so geformt, dass die Bildgebung eine Information über die Orientierung, wie auch den Ort des Seeds im Körper gibt, da beide für genaue Strahlungsdosimetrie-Berechnungen nötig sind.

[0008] Die permanente Implantation von radioaktiven Brachytherapie-Quellen für die Behandlung von beispielsweise Prostatakrebs kann unter Verwenden einer offenen Laparotomie-Technik mit direkter visueller Beobachtung der radioaktiven Quellen und des Gewebes ausgeführt werden. Jedoch ist die Prozedur relativ invasiv und führt oft zu unerwünschten Nebenwirkungen beim Patienten. Eine verbesserte Prozedur, die die transperineale Insertion radioaktiver Quellen in vorbestimmte Bereiche der erkrankten Prostatadrüse umfasst (unter Verwenden einer externen Vorlage, um einen Referenzpunkt für die Implantation einzurichten), wurde vorgeschlagen. Siehe z. B. Grimm, P.D., et al., *Atlas of the Urological Clinics*

of North America, Band 2, Nr. 2, 113-125 (1994). Im allgemeinen werden diese radioaktiven Quellen, z. B. Seeds, mittels einer Nadelvorrichtung eingesetzt, während ein externer Tiefenmesser verwendet wird, während sich der Patient in der dorsalen Lithotomie-Position befindet. Für die Behandlung von Prostatakrebs werden typischerweise 50 bis 120 Seeds pro Patient in einem dreidimensionalen Feld, das von vielfachen Nadelinsertionen linearer, beabstandeter Seeds erhalten wird, verabreicht. Die Dosisberechnung basiert auf diesem komplexen 3D-Feld, plus Daten über das Tumolvolumen plus Prostatavolumen etc.

[0009] Bevorzugt wird die Insertion oder Implantation einer radioaktiven Quelle für Brachytherapie unter Verwenden von minimal invasiven Techniken ausgeführt, wie beispielsweise Techniken, die Nadeln und/oder Katheter einbeziehen. Es ist möglich, einen Ort für jede radioaktive Quelle zu berechnen, was das erwünschte Strahlungsdosisprofil ergeben wird. Dies kann ausgeführt werden unter Verwenden einer Kenntnis des Radioisotopen-Gehalts jeder Quelle, zusammen mit den Dimensionen der Quelle, den genauen Abmessungen des Gewebes oder der Gewebe in Bezug, zu dem/denen die Quelle angeordnet werden soll, plus der Position des Gewebes relativ zu einem Referenzpunkt. Die Dimensionen von Geweben und Organen innerhalb des Körpers zur Verwendung in derartigen Dosierungsberechnungen können vor dem Anordnen der radioaktiven Quelle unter Verwendung herkömmlicher diagnostischer Bildgebungstechniken einschließlich Röntgenstrahlungsbildgebung, Magnetresonanzbildgebung (MRI) und Ultraschallbildgebung erhalten werden. Jedoch können Schwierigkeiten während der Prozedur des Anordnens der radioaktiven Quelle auftreten, die die Genauigkeit des Anordnens der Quelle nachteilig beeinflussen können, falls nur die Bilder vor dem Anordnen verwendet werden, um das Anordnen der Quelle zu leiten. Zum Beispiel kann sich das Gewebevolumen als ein Ergebnis von Schwellung oder Ableiten von Flüssigkeit zu und von dem Gewebe ändern. Die Gewebeposition und -orientierung kann sich im Körper des Patienten relativ zu einem ausgewählten internen oder externen Referenzpunkt als ein Ergebnis beispielsweise einer Manipulation während chirurgischer Prozeduren, der Bewegung des Patienten oder Änderungen im Volumen von benachbartem Gewebe ändern. Daher ist es schwierig, eine genaue Anordnung von Quellen zu erreichen, um ein erwünschtes Dosierungsprofil in der Brachytherapie zu erreichen, unter Verwenden nur der Kenntnis der Gewebeanatomie und der Position, die vor der Anordnungsprozedur erhalten wurde. Deshalb ist es vorteilhaft, wenn Echtzeit-Sichtbarmachen sowohl des Gewebes als auch der radioaktiven Quelle bereitgestellt werden kann. Ein besonders bevorzugtes Bildgebungsverfahren ist aufgrund ihrer Sicherheit, der Leichtigkeit der Verwendung und niedriger Kosten die Ultra-

schallbildung.

[0010] Während des Anordnens der radioaktiven Quellen in ihre Position kann der Chirurg die Position von Geweben, wie die Prostata-drüse, überwachen, unter Verwenden beispielsweise von transrektalen Ultraschall-Puls-Echo-Bildgebungstechniken, die den Vorteil von niedrigem Risiko und Einfachheit für sowohl den Patienten als auch den Chirurgen bieten. Der Chirurg kann auch die Position der relativ großen Nadel überwachen, die in Implantationsprozeduren verwendet wird, unter Verwenden von Ultraschall. Während der Implantations- oder Insertionsprozedur kann der Ort der Quelle als benachbart zur Spitze der Nadel oder einer anderen, für die Prozedur verwendeten Vorrichtung abgeleitet werden. Jedoch sollte der relative Ort jeder getrennten radioaktiven Quelle nachfolgend nach der Implantationsprozedur ermittelt werden, um zu bestimmen, ob es sich um einen erwünschten oder unerwünschten Ort handelt, und um die Gleichmäßigkeit der therapeutischen Strahlungsdosis an das Gewebe zu bewerten. Radioaktive Quellen können innerhalb des Gewebes nach der Implantation wandern.

[0011] Ultraschallreflexionen können entweder spiegelnd (Spiegel-artig) oder gestreut (diffus) sein. Biologisches Gewebe reflektiert typischerweise Ultraschall auf eine gestreute Weise, während metallische Vorrichtungen dazu neigen, effektive Reflektoren von Ultraschall zu sein. Relativ große glatte Oberflächen, wie jene von Nadeln, die bei medizinischen Prozeduren verwendet werden, reflektieren Ultraschallwellen auf eine spiegelnde Weise. Die Ultraschallsichtbarkeit von herkömmlichen radioaktiven Seeds hängt stark von der Winkelorientierung der Seed-Achse in Bezug auf den für die Bildgebung verwendeten Ultraschall-Transducer ab. Die Ultraschallreflexion von einer Oberfläche hängt von der Oberflächenform ab und kann von Beugungs-Betrachtungen abgeleitet werden. Daher wird eine glatte flache Oberfläche im allgemeinen als ein Spiegel wirken und Ultraschallwellen in die falsche Richtung reflektieren, es sei denn, der Winkel zwischen dem Schall und der Oberfläche beträgt 90° . Eine glatte zylindrische Struktur, wie ein herkömmliches radioaktives Seed, wird Wellen in einem fächerförmigen konischen Muster reflektieren, das vom Transducer weg führt, wird aber nur starke Ultraschallreflexionen ergeben, wenn sie bei einem Winkel sehr nahe an 90° abgebildet wird.

[0012] Daher sind Brachytherapie-Seeds mit einer glatten Titanoberfläche wirksame Ultraschallreflektoren, aber die reflektierte Ultraschallintensität hängt stark von der Orientierung des Seeds in Bezug auf den Ultraschallstrahl ab. Die Theorie und praktische Experimente zeigen, dass sogar bei einem Winkel von 8° zwischen der langen Achse des Seeds und dem Ultraschall-Transducer (eine Abweichung von 8°

von senkrecht) die Signalintensität um einen Faktor von 100 (20 dB) fällt, und es wird schwierig, das Seed zu detektieren. Bei einer Orientierung von 10° ist es nicht möglich, das Seed gegen einen Gewebehintergrund zu detektieren. Demzufolge verursachen sogar kleine Abweichungen von dem senkrechten Einfall des Ultraschallstrahls wesentliche Verringerungen in der Intensität des Echsignals. Eine Analyse klinischer Röntgenstrahlungsbilder der Prostata, die nach einer Seedimplantation aufgenommen wurden, zeigt eine weite Verteilung von Winkelorientierungen der Seeds, und nur ein Teil der Seeds ist innerhalb $\pm 10^\circ$ orientiert.

[0013] Daher machen es die relativ kleine Größe von gegenwärtigen radioaktiven Brachytherapie-Quellen und die Eigenschaften der spiegelnden Reflexion ihrer Oberflächen sehr schwierig, sie durch Ultraschallbildgebungstechniken zu detektieren.

[0014] Es gibt deshalb einen Bedarf an radioaktiven Quellen zur Verwendung in der Brachytherapie mit verbesserter Ultraschallbildgebungssichtbarkeit, und insbesondere an Quellen, wo die Abhängigkeit der Sichtbarkeit von der Winkelorientierung der Achse der Quelle in Bezug auf den Ultraschall-Transducer verringert ist. Da die gesamte zurückgegebene Echointensität durch die physikalische Größe des Seeds begrenzt ist, erfordern Verbesserungen eine Verbreiterung des Winkelbereichs der Echoantwort. Die vorliegende Erfindung stellt radioaktive Quellen mit verbesserter Ultraschallsichtbarkeit bereit, durch Verringern der Winkelabhängigkeit des reflektierten Ultraschalls.

[0015] Versuche wurden gemacht, um die Ultraschallsichtbarkeit einer chirurgischen Vorrichtung zu vergrößern, die relativ größer ist als Seeds (z. B. chirurgische Nadeln, feste Stilette und Kanülen), durch geeignete Behandlung ihrer Oberflächen, wie Aufrauen, Ritzen oder Ätzen. Daher offenbart US 4,401,124 ein chirurgisches Instrument (eine Hohlnadelvorrichtung), das ein Beugungsgitter besitzt, das auf der Oberfläche eingetragen ist, um den Reflexionskoeffizienten der Oberfläche zu vergrößern. Schallwellen, die die Rillen treffen, werden als sekundäre Wellenfronten in viele Richtungen gebeugt oder gestreut, und ein Prozentsatz dieser sekundären Wellen wird durch den Ultraschall-Transducer detektiert. Das Beugungsgitter wird zur Verwendung an dem führenden Rand eines chirurgischen Instrumentes zur Insertion in einen Körper oder zur Verwendung entlang einer Oberfläche eines Objekts, dessen Position überwacht werden soll, während es sich im Körper befindet, bereitgestellt.

[0016] US-Patent 4,869,259 offenbart eine medizinische Nadelvorrichtung, von deren Oberfläche ein Teil mit Teilchen bestrahlt ist, um eine einheitlich aufgeraute Oberfläche zu erzeugen, die einfallenden Ul-

traschall derart streut, dass ein Teil der gestreuten Wellen durch einen Ultraschall-Transducer detektiert wird.

[0017] US-Patent 5,081,997 offenbart chirurgische Instrumente mit Schall reflektierenden Teilchen, die in einen Teil der Oberfläche eingebettet sind. Die Teilchen streuen einfallenden Schall und ein Teil wird durch einen Ultraschall-Transducer detektiert.

[0018] US-Patent 4,977,897 offenbart eine röhrenförmige Kanülvorrichtung mit einer Nadel und einem inneren Stilet, in dem ein oder mehrere Löcher senkrecht zur Achse der Nadel kreuzförmig gebohrt sind, um die Ultraschallsichtbarkeit zu verbessern. Das feste innere Stilet kann aufgeraut oder angeritzt sein, um die Ultraschallsichtbarkeit der Nadel-/Stilet-Kombination zu vergrößern.

[0019] WO 98/27888 beschreibt eine echogen verbesserte medizinische Vorrichtung, in der eine Druckmustermaske aus nicht leitender Epoxy-enthaltender Tinte auf die Oberfläche der Vorrichtung durch Transfer aufgebracht wird, Flash-getrocknet wird und dann thermisch vernetzt wird. Teile der Nadel, die nicht durch die Maske geschützt sind, werden durch Ätzen in einem Elektropolierschritt entfernt, um ein Muster von im wesentlichen eckigen Vertiefungen in dem blanken Metall zu hinterlassen, und die maskierte Tinte wird mit einem Lösungsmittel und mechanischem Schrubben entfernt. Die Vertiefungen versehen die Vorrichtung mit verbesserter Echogenität unter Ultraschall.

[0020] US-Patent 4,805,628 offenbart eine Vorrichtung, die für ein Lang-Zeit-Verweilen im Körper eingesetzt oder implantiert wird, wobei die Vorrichtung gegenüber Ultraschall sichtbar gemacht wird durch Vorsehen eines Raumes in der Vorrichtung, der eine im wesentlichen gasundurchlässige Wand besitzt, wobei ein derartiger Raum mit einem Gas oder einer Mischung von Gasen gefüllt wird. Die Erfindung ist auf IUDs (intrauterine Vorrichtungen), Prothesenvorrichtungen, Herzschrittmacher und dergleichen gerichtet.

[0021] McGahan, J.P., in „Laboratory assessment of ultrasonic needle and catheter visualization“, Journal of Ultrasound In Medicine, 5(7), 373-7, (Juli 1986) bewertete sieben verschiedene Kathetermaterialien auf ihre sonographische Sichtbarmachung in vitro. Während fünf der sieben Kathetermaterialien eine gute bis ausgezeichnete sonographische Detektion besaßen, wurden Nylon- und Polyethylenkatheter schlecht sichtbar gemacht. Zusätzlich wurden verschiedene Verfahren verbesserten Nadel-Sichtbarmachens getestet. Das sonographische Nadel-Sichtbarmachen wurde durch eine Vielzahl von Verfahren unterstützt, einschließlich entweder Aufrauen oder Anritzen der äußeren Nadel oder des inneren Stiletts

und Anordnen eines Führungsdrahtes durch die Nadel.

[0022] WO 00/28554, die allgemein dem gegenwärtigen Anmelder zugeordnet ist, offenbart aufgeraute Brachytherapie-Quellen, einschließlich Seeds, die eine verbesserte Echogenizität zeigen. Diese Offenbarung zeigt, dass die Ultraschallsichtbarkeit von radioaktiven Quellen, die zur Verwendung in der Brachytherapie geeignet sind, verbessert werden kann, sogar obwohl derartige Quellen relativ viel kleiner sind als Nadeln, Katheter etc.

[0023] Sobald sie implantiert sind, ist beabsichtigt, dass die Seeds permanent an der Stelle der Implantation bleiben. Jedoch können einzelne Seeds bei seltenen Gelegenheiten innerhalb eines Patientenkörpers von der anfänglichen Stelle der Implantation oder Insertion weg wandern. Dies ist von einer klinischen Perspektive stark unerwünscht, da es zu Unterdosierung eines Tumors oder eines anderen erkrankten Gewebes und/oder unnötiger Strahlenbelastung eines gesunden Gewebes führen kann. Es gibt deshalb auch einen Bedarf an radioaktiven Quellen zur Verwendung in der Brachytherapie, die eine reduzierte Tendenz zum Wandern innerhalb eines Patientenkörpers zeigen, wenn sie mit herkömmlichen Brachytherapie-Seeds verglichen werden.

[0024] Parameter, wie die Amplitude und die Form von Oberflächenunregelmäßigkeiten und die Entfernung zwischen sich wiederholenden Oberflächendetails bestimmen die Winkelabhängigkeit von Echoreflexionen. Als ein Teil der vorliegenden Erfindung wurde eine große Anzahl von Prototypenproben bewertet und ein enger Bereich von Seed-Design-Optionen wurde identifiziert. Ein Bereich von Oberflächenformen wurde getestet: kreisförmige und helixförmige sinusförmige und eckige Rillen, dreieckige Rillen, Vertiefungen und sandgestrahlte Oberflächen. Es wurde gefunden, dass Profile mit scharfen Ecken den Winkelbereich mehr als glatte Formen aufweiten. Es wurde nicht gefunden, dass mit Vertiefungen versehene Oberflächen so gut wie gerillte Oberflächen arbeiten.

[0025] Die Erfindung bezieht sich auf ein biokompatibles Rohr nach Anspruch 1.

[0026] Die Erfindung ermöglicht die Herstellung einer radioaktiven Quelle, die zur Verwendung in der Brachytherapie geeignet ist und ein Radioisotop innerhalb eines verschlossenen biokompatiblen Behälters umfasst, bei der mindestens ein Abschnitt der äußeren Oberfläche des Behälters eine Anzahl von Rillen umfasst, welche

- (i) eine Tiefe von 5 bis 100 Mikrometer,
- (ii) eine Breite von 200 bis 500 Mikrometer,
- (iii) einen Abstand von 300 bis 700 Mikrometer

aufweisen. Die gerillte Oberfläche ist optimiert, um die Ultraschallsichtbarkeit (d.h. die Echogenizität) der Quelle zu verbessern. Die Designmodifikationen, die hier offenbart sind, beinhalten das Modifizieren der äußeren Oberfläche von Brachytherapie-Quellen oder Seeds. Vergrößern des Winkelbereichs der Ultraschallechoreflexion von der Quelle wird von einer Reduktion in der gesamten Echointensität begleitet. Daher wird das ausgewählte Quellendesign immer ein Kompromiss zwischen Signalintensität und Stärke im Hinblick auf die Winkelorientierung sein. Zusätzlich muss das Quellendesign zur reproduzierbaren Herstellung geeignet sein. Es wird deshalb ein optimiertes Design für echogene Brachytherapie-Quellen für den Bereich von Winkeln der Reflexion bereitgestellt, die von höchster klinischer Wichtigkeit sind.

[0027] Die gerillten Quellen der Erfindung besitzen auch den Vorteil, dass jegliche Tendenz, dass die Quelle wandert, sobald sie in einen Patientenkörper implantiert ist, reduziert sein sollte.

[0028] Geeignete Radioisotope zur Verwendung bei den radioaktiven Brachytherapie-Quellen der Erfindung sind in der Technik bekannt. Besonders bevorzugte Radioisotope umfassen Iod-125 (I-125) und Palladium-103 (Pd-103). Ein typisches Titanseed wird zwischen 0,15 und 150 Millicurie I-125 enthalten, um so eine Dosis zwischen 0,1 bis 100 Millicurie zu emittieren.

[0029] Geeignete Träger oder Substrate für das Radioisotop innerhalb des biokompatiblen Behälters können Materialien umfassen wie Kunststoffe, Graphit, Zeolithe, Keramiken, Gläser, Metalle, Polymermatrizen, Ionenaustauschharze oder andere, bevorzugt poröse Materialien. Alternativ kann das Substrat aus einem Metall erzeugt sein, z. B. Silber, oder kann eine Schicht eines Metalls umfassen, das auf ein Trägermaterial aufgebracht ist. Geeignete Trägermaterialien umfassen ein zweites Metall, wie Gold, Kupfer oder Eisen, oder feste Kunststoffe, wie Polypropylen, Polystyrol, Polyurethan, Polyvinylalkohol, Polycarbonat, Teflon™, Nylon, Delrin und Kevlar™. Geeignete Beschichtungsverfahren sind in der Technik bekannt und umfassen chemische Abscheidung, Sputtern, Ionenbeschichtungstechniken, Electroless Plating und elektrochemisches Abscheiden.

[0030] Das Substratmaterial kann in der Form eines Kügelchens, eines Drahtes, eines Filamentes oder einer Stange vorliegen. Derartige Substratmaterialien können in einen hohlen verschlossenen Behälter eingekapselt werden, z. B. einen biokompatiblen Metallbehälter, um eine verschlossene Quelle oder ein „Seed“ bereitzustellen, oder der Träger kann mit einer durch Electroplating aufgetragenen Schale beschichtet sein, z. B. einer Schicht aus einem Metall, wie Silber oder Nickel. Das Radioisotop kann in oder

auf dem Substrat physikalisch eingefangen werden, z. B. durch Adsorption, oder es kann chemisch an ihm auf irgendeine Weise gebunden werden. Alternativ kann die Quelle einen hohlen verschlossenen Behälter umfassen, der das Radioisotop ohne die Notwendigkeit für ein Substrat direkt einkapselt. Ein geeignetes Verfahren zum Laden von I-125 auf ein Silberdrahtsubstrat ist in US 4,323,055 beschrieben.

[0031] Geeignete biokompatible Behältermaterialien umfassen Metalle oder Metalllegierungen, wie Titan, Gold, Platin und Edelstahl; Kunststoffe, wie Polyester und Vinylpolymere, und Polymere von Polyurethan, Polyethylen und Poly(vinylacetat), wobei die Kunststoffe mit einer Schicht eines biokompatiblen Metalls beschichtet sind; Verbundwerkstoffe, wie Verbundwerkstoffe von Graphit; und Glas, wie Matrizen, die Siliziumoxid umfassen. Der Behälter kann auch auf der Außenseite mit einem biokompatiblen Metall beschichtet sein, z. B. Titanium, Gold oder Platin. Titan und Edelstahl sind bevorzugte biokompatible Metalle für derartige Behälter, speziell Titan.

[0032] Das Radioisotop kann auch in eine Polymermatrix oder einen Kunststoff oder einen keramischen Verbundwerkstoff eingebaut sein, und/oder kann einen Teil der Behälterwand bilden. Zum Beispiel, falls eine Metalllegierung zum Bilden eines Behälters verwendet wird, kann dann eine Komponente der Legierung ein geeignetes Radioisotop sein. Falls ein Behälter aus einem Verbundwerkstoffmaterial erzeugt ist, kann eine Komponente des Verbundwerkstoffes ein geeignetes Radioisotop sein.

[0033] Die radioaktive Quelle sollte eine Gesamtgröße und Abmessungen besitzen, die für ihren beabsichtigten Zweck geeignet sind. Zum Beispiel werden die Gesamtabmessungen bevorzugt derart sein, dass die Quelle an die Behandlungsstelle unter Verwendung herkömmlicher Techniken, z. B. unter Verwendung einer hohlen Nadel oder eines Katheters geliefert werden kann. Seeds zur Verwendung bei der Behandlung von Prostatakrebs sind z. B. typischerweise im wesentlichen zylindrisch in der Form und annähernd 4,5 mm lang (d.h. 4,0 bis 5,0 mm lang), mit einem Durchmesser von annähernd 0,8 mm (d.h. 0,7 bis 1,0 mm Durchmesser), derart, dass sie an die Behandlungsstelle unter Verwendung einer subkutanen Nadel geliefert werden können. Zur Verwendung bei der Behandlung von Restenose sollte eine Quelle geeignete Abmessungen besitzen, um in eine koronare Arterie eingefügt zu werden, z. B. eine Länge von ungefähr 10 mm (d.h. 2 bis 12 mm Länge) und einen Durchmesser von ungefähr 1 mm (d.h. 0,5 bis 1,5 mm Durchmesser), bevorzugt eine Länge von ungefähr 5 mm und einen Durchmesser von ungefähr 0,8 mm, und am meisten bevorzugt mit einer Länge von ungefähr 3 mm und einem Durchmesser von ungefähr 0,6 mm. Quellen zur Verwendung bei der Behandlung von Restenose werden typischerweise an

die Behandlungsstelle unter Verwendung herkömmlicher Katheter und/oder Führungsdrahtmethodik geliefert. Die gerillten Quellen zur Behandlung von Restenose können auch die Form von radioaktiven Stents annehmen, die für die permanente Implantation entworfen sind. Derartige echogene Stents können nicht invasiv unter Verwendung von Ultraschall sowohl während als auch nach der Implantation abgebildet werden. Die Quellen können auch im wesentlichen sphärisch in der Form sein. Die Quellen oder Seeds besitzen bevorzugt im wesentlichen dieselbe physikalische Gesamtgröße wie herkömmliche Quellen. Daher werden größere Quellen beträchtlich mehr Ultraschallenergie reflektieren, können aber Handlungsprobleme für den klinischen Nutzer einführen, da in der Praxis die Quellen oder Seeds unter Verwendung von Nadeln oder Kanülen einer herkömmlichen Größe implantiert werden (z. B. einer 18G-Nadel).

[0034] Die Quellen der Erfindung können als permanente Implantate oder für die temporäre Insertion in einen Patienten verwendet werden. Die Wahl des Radioisotops und der Art der Quelle, plus dem Verfahren der verwendeten Behandlung, hängt teilweise von dem zu behandelnden Zustand ab.

[0035] Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff „gerillt“ eine Oberfläche oder eine Teiloberfläche, die nicht im wesentlichen planar ist, wie bei regulären oder herkömmlichen Brachytherapie-Quellen, sondern die eine Anzahl von verbundenen erhöhten Flächen oder Rippen und gekerbte Flächen (oder „Rillen“) umfasst, was einen welligen Effekt ergibt. Die Rillen können in einem regelmäßigen Muster angeordnet oder willkürlich sein, oder es kann eine Mischung von willkürlichen und regelmäßigen Bereichen vorhanden sein. Bevorzugt sind die Rillen in einem regelmäßigen Muster angeordnet und weisen bevorzugt einen gekrümmten Querschnitt auf. Die resultierende gerillte äußere Oberfläche ist bevorzugt „im wesentlichen frei von Eckigkeit“. Dieser Begriff impliziert, dass die Oberflächen-Wellen in ihrem Querschnitt gekrümmt sind, d.h. die Wellen bilden eine Anzahl von glatten Wölbungen mit einem Minimum an winkelligen oder scharfen Kanten. Die bevorzugte Oberfläche ist daher annähernd sinusförmig oder abgeflacht sinusförmig im Profil. Typischerweise beträgt die Wellenbreite 10% bis 90% und bevorzugt 40% bis 60% des Rillenabstands, im am meisten bevorzugten Aspekt, bei dem die Rillen sinusförmig im Profil abgeflacht sind, beträgt die Rillenbreite 50% des Rillenabstands. Oberflächenformen, die die Varianz des äußeren Radius des Behälters maximieren, sind die am meisten akustisch wirksamen Formen, das abgeflachte sinusförmige Oberflächenprofil ist deshalb besonders bevorzugt. Die erhöhten Flächen oder Rippen können selbst auswärts gekrümmt sein (d.h. konvex) oder können planar sein. Bevorzugt sind die erhöhten Flächen oder Rippen planar und

sind von einer einheitlichen Anordnung, so dass, wenn beispielsweise die Quelle im wesentlichen zylindrisch in der Form ist, die erhöhten Flächen einen Teil der äußeren Oberfläche des Zylinders bilden.

[0036] Der Begriff „Tiefe“ ist die Amplitude der Rille, d.h. die vertikale Entfernung vom Boden der Rille bis zur Spitze der Rille. Für eine gegebene Rillentiefe, die durch Entwurf- und Herstellungsbeschränkungen begrenzt sein kann, stellt das abgeflachte sinusförmige Oberflächenprofil eine bessere Verteilung des reflektierten Ultraschallechos, als ein Muster, das aus engen Vertiefungen besteht, bereit.

[0037] Die Rillen der vorliegenden Erfindung sollten nicht 100 µm in der Tiefe oder Amplitude überschreiten, da, wenn die Amplitude zu groß ist, eine destruktive Interferenz auftreten kann, und die reflektierte Intensität bei senkrechtem Einfall dramatisch verringert ist. Bevorzugte Rillen besitzen eine Amplitude oder Tiefe von bis zu annähernd $\frac{1}{4}$ einer Wellenlänge des in Wasser eingeschlossenen Ultraschalls – bei einer Ultraschallfrequenz von 7,5 MHz sind dies ungefähr 50 µm (50 Mikrometer oder 0,05 mm). Die minimale Amplitude der Rillen sollte mindestens 5 µm, bevorzugt ungefähr $\frac{1}{10}$ einer Wellenlänge, d.h. 20 bis 30 µm betragen. Der geeignete Bereich für die Amplitude der Rillen ist deshalb 5 bis 100 µm, typischerweise 15 bis 75 µm, wobei 20 bis 60 µm bevorzugt sind und der Bereich von 30 µm bis 50 µm am meisten bevorzugt ist. In einem besonders bevorzugten Aspekt besitzen die Rillen eine nominale Tiefe oder Amplitude von 45 µm.

[0038] Der Begriff „Abstand“ bezieht sich auf die Entfernung zwischen den höchsten Punkten nachfolgender Rillen. Wenn die Rillen identisch sind, ist der Abstand tatsächlich die Musterwiederholungsentfernung.

[0039] Durch Verringern der Entfernung zwischen sich wiederholenden Oberflächenmusterdetails wird die Ultraschallreflexion bei großen Winkeln ansteigen, aber die Reflexion bei kleinen Winkeln wird verringert werden. Daher sollte für die typischen verwendeten Bildgebungsfrequenzen der Abstand 300 bis 700 µm (0,3 bis 0,7 mm), bevorzugt 400 bis 600 µm (0,4 bis 0,6 mm) und am meisten bevorzugt 450 bis 550 µm (0,45 bis 0,55 mm) betragen. In einem besonders bevorzugten Aspekt besitzen die Rillen einen nominalen Abstand von 500 µm.

[0040] Der Begriff „Rillenbreite“ ist die Entfernung, die zwischen zwei Punkten auf der Rille gemessen wird, die sich auf einer Tiefe befinden, die dem mittleren äußeren Radius des biokompatiblen Behälters gleich ist. Wo die Rillen ein symmetrisches Profil besitzen, wie sinusförmig, bevorzugt abgeflacht sinusförmig, wird die Rillenbreite der Hälfte des Rillenabstands gleich sein.

[0041] Die Rillenbreite in den Quellen gemäß der Erfindung beträgt 200 bis 500 Mikrometer. In einem bevorzugten Aspekt besitzen die Rillen eine Breite von 200 bis 300 µm, geeigneterweise 225 bis 275 µm. In einem besonders bevorzugten Aspekt, bei dem die Rillen abgeflacht sinusförmig im Profil sind und der nominale Abstand 500 µm beträgt, besitzen die Rillen eine nominale Breite von 250 µm.

[0042] Der Begriff „Anzahl von Rillen“ bedeutet eine oder mehrere Rillen. Die Rillen sollten über einen ausreichenden Abschnitt der äußeren Oberfläche des Behälters verteilt und derart geformt sein, dass das Streuen von Ultraschall durch die Quelle zum Abbilden im Bereich von Winkeln zwischen der Ultraschalltransducer-Sonde und dem Seed, das für implantierte Seeds typisch ist, ausreichend ist. Von diesem Bereich wird erwartet, dass er die Mehrzahl von implantierten Seeds unter Verwenden von Ultraschall abbilden kann. Die Rillen können über im wesentlichen die gesamte Oberfläche des Behälters auftreten, an einem oder beiden Enden, im Zentrum oder über einem beliebigen anderen Abschnitt der äußeren Oberfläche. Für ein radioaktives Seed, das im wesentlichen zylindrisch in der Form ist, typischerweise mit Schweißstellen am oberen und unteren Ende, sind die Rillen bevorzugt über die Länge der Zylinderseiten verteilt.

[0043] Die Rillen können willkürlich auf der Oberfläche der Quelle angeordnet sein oder in regelmäßigen Mustern, z. B. in geometrischen Formen und Mustern, wie konzentrische Kreise, oder als Linien, die im wesentlichen parallel oder senkrecht zu einer Achse der Quelle verlaufen, z. B. in einer Umfangsanordnung, um Bänder oder Einschnürungen zu ergeben, oder in einer helixförmigen Anordnung. Helixförmige oder parallele Rillennuster sind bevorzugt, speziell in einem Band oder einer geschnürten Anordnung. Geeignete Muster können auf einfache Weise bestimmt werden, um zur genauen Größe und Form der betreffenden radioaktiven Quelle zu passen. In einem bevorzugten Aspekt der Erfindung ist der Behälter der radioaktiven Quelle mit vier bis sieben, bevorzugt sechs kreisförmigen Umfangsrillen versehen, die unregelmäßig oder regelmäßig, bevorzugt regelmäßig sind, und entlang der Länge des Behälters beabstandet sind.

[0044] Bevorzugt wird die Quelle weiter eine strahlungsundurchlässige Substanz, z. B. Silber oder ein anderes Metall, derart aufweisen, dass die Quellen unter Verwenden von Röntgenstrahlungsbildgebungstechniken zusätzlich zur Ultraschallbildgebung sichtbar gemacht werden können. Bevorzugte Quellen sind Quellen, die einen Metallbehälter oder -kapsel, der/die ein Radioisotop einkapselt, mit oder ohne ein Substrat, und einen strahlungsundurchlässigen Marker umfassen, der sowohl durch Ultraschall als auch durch Röntgenstrahlungsbildgebungstechniken

sichtbar gemacht werden kann. In geeigneter Weise kann das Radioisotop auf einem Substrat gehalten sein, das selbst strahlungsundurchlässig ist, wie ein Silberdraht, um so die Notwendigkeit für einen getrennten strahlungsundurchlässigen Marker unnötig zu machen.

[0045] Ein Vorteil des Verwendens der Quellen in der Brachytherapie ist, dass das Ultraschallsignal und -bild durch geeignete Computersoftware ausreichend schnell gelesen, gemessen und analysiert werden kann, um einem Arzt das Planen einer Echtzeit-Dosimetrie zu ermöglichen. Dies ist von einem klinischen Standpunkt aus gesehen sowohl für den Patienten als auch für das medizinische Personal vorteilhaft. Jedoch können die Quellen der Erfindung in Prozessen verwendet werden, die eine beliebige Art von Dosimetrievermessung beinhalten, die Information verwendet, die aufgrund der Ultraschallsichtbarkeit der Quellen erhalten wird.

[0046] Zusätzlich kann ein Arzt dieselbe Bildgebungstechnik, d.h. Ultraschall, die schon zur Stelle ist, während der Operation verwenden, um sowohl die Organ-(z.B. Prostata-)Position und -größe, als auch die Quellenplatzierung zu bestätigen. Dies könnte einem Arzt ermöglichen zu berechnen, ob zusätzliche Quellen eingesetzt werden müssen, z. B. in Situationen, wo das Dosismuster auf der Basis der „realen“ Position der Seeds nachgerechnet werden muss.

[0047] Die radioaktiven Quellen können innerhalb eines im wesentlichen linearen bioabbaubaren Materials geliefert werden, z. B. wie im Produkt RAPID Strand™, erhältlich von Medi-Physics, Inc. of Illinois, USA. Bevorzugt sind die Quellen gleichmäßig beabstandet (z. B. 10 mm getrennt in RAPID Strand™), um eine einheitlichere/einförmigere Strahlungsdosimetrie zu erlauben, und die Abmessungen des Feldes sind derart, dass das ganze in eine Nadel zur Verabreichung an einen Patienten geladen werden kann. Das bioabbaubare Material kann ein Suture oder ein geeignetes biokompatibles Polymer sein und ist bevorzugt gestaltet, um ausreichend starr zu sein, dass es direkt in den menschlichen Körper ohne Deflektion eingeführt werden kann. Es wird erwartet, dass das Strand-Material die Ultraschallwelle von einem gerillten Seed in einem Strand dämpfen wird. Es wird erwartet, dass ein gerilltes Seed in Strands eine vergrößerte Ultraschallsichtbarkeit, (d.h. reflektierte Echointensität), relativ zu unmodifizierten Seeds in Strands aufweist. Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung sind deshalb gerillte Brachytherapie-Quellen oder Seeds in Verabreichungssystemen des Typs Suture oder Strand.

[0048] In einem weiteren Aspekt wird ein Verfahren zum Vergrößern der Ultraschall-Sichtbarkeit einer radioaktiven Quelle zur Verwendung in der Brachytherapie

bereitgestellt, umfassend ein Radioisotop und einen verschlossenen biokompatiblen Behälter. Das Verfahren umfasst das Versehen der Oberfläche oder eines Teils der Oberfläche des Behälters mit Rillen spezieller Abmessungen und Anordnung, die wirksam sind, um die Reflektion von Ultraschall zu verstärken, um so die Detektion der Quelle in vivo zu vereinfachen.

[0049] In einem noch weiteren Aspekt ist ein Verfahren bereitgestellt zur Herstellung einer radioaktiven Quelle, umfassend ein Radioisotop und einen biokompatiblen verschlossenen Behälter, von dem mindestens ein Teil der Oberfläche gerillt ist. Die gerillte Oberfläche der vorliegenden Erfindung kann durch eine Vielfalt verschiedener Verfahren hergestellt werden. Zum Beispiel, falls die Quelle ein Radioisotop, eingekapselt in einem im wesentlichen zylindrischen Behälter oder einem Einkapselungsmaterial, aufweist, kann die äußere Oberfläche des Behälters oder des Einkapselungsmaterials gerillt sein, durch Pressen der Quelle durch eine gezackte oder gezackte Matrize oder eine Gewindeschneidvorrichtung, um Rillen auf die Oberfläche zu übermitteln. Ein ähnlicher Effekt kann durch Fräsen erzeugt werden. Parallele Einschnürungen oder Rillen können durch einen Falt-Prozess unter Verwenden eines Matrizenwerkzeugsatzes hergestellt werden. Der Matrizenatz wird durch Elektroden-Funkenbildung oder Ätzen von wiederholten Sätzen von Rillen in Stücke aus bearbeitetem Stahl oder durch Hochpräzisionsfräsen hergestellt. Die zwei Matrizen werden dann auf Hochglanz poliert, so dass sie sich präzise treffen, sobald sie zusammengepresst werden. Das Titanröhrchen wird in die gerillte Fläche des Matrizensatzes eingesetzt und die zwei Matrizen werden zusammengebracht, wodurch Rillen in die Oberfläche des Titans eingeführt werden. Die Tiefe der erhaltenen Rillen wird durch den angewandten Druck gesteuert.

[0050] Eine oder mehrere helixförmige Rillen können auch durch sanftes Pressen einer scharfen Metallkante an die Oberfläche eines Behälters hergestellt werden, während der Behälter über eine feste Oberfläche bei einem leichten Winkel gerollt wird, entweder bevor oder nachdem der Behälter verschlossen wird, um eine radioaktive Quelle zu bilden. Spiralförmige oder helixförmige Rillen können unter Verwenden zweier Werkzeuge eingeführt werden, die unter Bereitstellen einer Spalte mit demselben Durchmesser wie das Brachytherapie-Seed zusammenpassen. Quer über der Fläche eines Werkzeuges befindet sich ein diagonal erhöhtes Profil, das dieselbe Form und Größe besitzt wie die erwünschte Rille. Das Titanröhrchen wird zwischen den Werkzeugen gerollt und das diagonale Profil ritzt eine helixförmige oder spiralförmige Rille quer über das Röhrchen ein, wenn es rotiert. Die Oberfläche der verwendeten Werkzeuge muss aufgeraut oder beschichtet werden, um dem Röhrchen ausreichend Reibung bereit-

zustellen, die ihm ermöglicht zu rollen, wenn sich die Werkzeuge bewegen.

[0051] Die gerillte Oberfläche der vorliegenden Erfindung kann auch durch Ätzen erreicht werden, z. B. unter Verwenden eines Laser- oder Wasser-Jet-Schneiders, oder durch elektrolytisches Ätzen. Strahlen, z. B. Sandstrahlen, kann auch verwendet werden. Ein derartiges Strahlen kann trocken oder nass ausgeführt werden, wie bei Wasser-Jet-Strahlung.

[0052] Es ist bevorzugt, dass die Rillen auf eine derartige Weise eingeführt werden (z. B. Kompression oder verwandte Techniken, wie Falten), dass Material nicht von den Wänden des biokompatiblen Behälters entfernt wird. Dies bedeutet, dass im wesentlichen dasselbe Ausmaß von Abschwächung der radioaktiven Dosis durch das biokompatible Behältermaterial (z. B. Titan) mit niedriger Ordnungszahl (Z) erfolgt. Das Ergebnis ist, dass die Strahlungsdosis von dem gerillten Seed im wesentlichen dieselbe ist wie die Dosis von einem nicht gerillten Seed mit demselben Radioisotopgehalt. Das Zurückhalten von Material kann prinzipiell auf zwei Wegen erreicht werden – durch Beibehalten einer einheitlichen Wanddicke über Deformation sowohl der inneren als auch der äußeren Behälteroberfläche oder durch Kompression, so dass die äußere Oberfläche gerillt wird, während die innere Oberfläche im wesentlichen planar bleibt. Bevorzugt ist die Wanddicke des Behälters einheitlich, d.h. der Rill-Prozess deformiert oder verschiebt die Wände. Das Ergebnis ist, dass die innere Oberfläche des Behälters bevorzugt auch gerillt ist – d.h. sie ist nicht planar und im wesentlichen ein Spiegelbild der äußeren Oberfläche. Daher ist es bevorzugt, dass sowohl die innere als auch die äußere Oberfläche des Behälters gerillt sind. Ein weiterer Vorteil von Rillen auf der inneren Oberfläche des Behälters ist, dass das Substrat, das das Radioisotop trägt (z. B. ¹²⁵I-Iod auf Silberdraht), sich weniger wahrscheinlich innerhalb des Behälters herum bewegt, was möglicherweise eine konsistentere Strahlungsdosimetrie um das Seed ergibt.

[0053] Wenn das biokompatible Behältermaterial in der Form eines ultraschallreflektierenden inneren Materials (z. B. Metall), das mit einem Material bedeckt ist, vorliegt, das vergleichbare Ultraschalltransmissionscharakteristika gegenüber Wasser oder Säugetiergewebe (z. B. organische Polymere) besitzt, wird in Betracht gezogen, dass die äußere Oberfläche einer derartigen Vorrichtung planar sein könnte und nur die innere Oberfläche die echogenen Rillen trägt. Dies liegt jedoch nicht innerhalb des Umfangs der Ansprüche.

[0054] Wenn das biokompatible Behältermaterial metallisch ist, z. B. Titan, ist es auch bevorzugt, dass das Metall vor jeglichem mechanischen Bearbeiten,

Kompression etc. des Metalls gegläht wird. Glühen ist jenen Fachleuten bekannt und beinhaltet Erwärmen des Metalls auf eine hohe Temperatur unter seinem Schmelzpunkt, gefolgt von langsamem Kühlen zurück zur Umgebungstemperatur entweder in vacuo oder in einer inerten Atmosphäre, typischerweise Argon. Diese Vorsichtsmaßnahmen verhindern jegliche Oberflächenoxidation und andere Reaktion zwischen dem heißen Metall und der umgebenden Atmosphäre (z. B. Nitridbildung). Für Titan wird allgemein Glühen ausgeführt bei 400 bis 750°C, bevorzugter bei 700±50°C oder bei 25 bis 55°C unterhalb der β -Transus-Temperatur von 913±15°C zum Umkristallisations-Glühen. Derart getemperte Metalle sind empfänglicher für Bearbeitung, d.h. mechanische Manipulation, Umformung etc., da sie ein verringertes Risiko der Einführung von Schwachstellen, wie Mikrofrakturen, in das Metall aufweisen, wenn das Metall einer Belastung ausgesetzt wird.

[0055] Die Herstellung radioaktiver Seeds, umfassend ein Radioisotop innerhalb eines verschlossenen Metall- oder Metalllegierungsbehälters beinhaltet üblicherweise das Vorsehen eines geeigneten Metallröhrchens, von dem ein Ende verschlossen ist (z. B. durch Schweißen), um einen Kanister zu bilden. Das Radioisotop wird dann in den Kanister eingeführt und das verbleibende offene Ende wird auch verschlossen (z. B. durch Schweißen), um eine verschlossene Quelle oder ein Seed bereitzustellen. Alternativ kann ein Behälter oder Kanister durch Pressen in einer Presse aus einem Metallkern oder durch Giessen, Formen oder Bilden eines Kerns aus geschmolzenem Metall, oder durch Bearbeiten oder Drillen eines festen Kernmaterials aus Metall, oder durch Schmelzen und Umformen und Verfestigen eines Metallmaterials oder durch Befestigen einer Kappe am Ende eines Röhrchens mittels beispielsweise Schweißen oder Gewindeschneiden, oder durch Verwendung von Wärme, um die Kappe auszudehnen und dann beim Kühlen zu schrumpfen, geformt werden. Die äußere Oberfläche des Behälters kann auf jeder Stufe des Herstellungsprozesses gerillt werden, einschließlich mechanischen Bearbeitens der fertigen verschlossenen radioaktiven Quelle oder des Seeds, um Rillen auf der Oberfläche einzuführen.

[0056] Zur einfacheren Herstellung erfolgt der Rill-Prozess bevorzugt vor dem Beladen des Behälters mit dem Radioisotop, bevorzugter mit dem nicht-radioaktiven Metallröhrchen vor dem Verschließen eines Endes, und am meisten bevorzugt auf einem langen Abschnitt des Metallröhrchens, bevor es in kurze Segmente geschnitten wird, die zur Verwendung beim Bilden von Kanistern geeignet sind. Der Rill-Prozess sollte nicht derart sein, dass die Intaktheit des Behälters beeinträchtigt wird. Die vorliegende Erfindung stellt Vorläufer, die Behältermaterial der gerillten biokompatiblen Quelle umfassen, bereit, fertig zum Zusammenbau zu verschlossenen radioakti-

ven Quellen. Derartige Vorläufer umfassen z. B. ein Rohr, das die optimierten Rillen der vorliegenden Erfindung (Abmessungen und Verteilung) trägt, gerilltes Rohr, das in die notwendigen Längen oder Segmente für die Seed- oder Quellenherstellung vorgeschritten ist, und derartige Segmente, bei denen ein Ende geschlossen ist (z. B. durch Schweißen), um einen gerillten Kanister zu ergeben, der zum Beladen mit dem erwünschten Radioisotop bereit ist.

[0057] In einem weiteren Aspekt ist bereitgestellt ein weiteres Verfahren für die Herstellung einer radioaktiven Quelle, umfassend ein Radioisotop und einen verschlossenen biokompatiblen Behälter, von dem mindestens ein Teil der Oberfläche gerillt ist. Das Verfahren umfasst:

- (i) Rillen einer Oberfläche oder eines Teils der äußeren Oberfläche eines nicht-radioaktiven, biokompatiblen Vorläuferbehältermaterials;
- (ii) Laden eines Radioisotops in einen geeignet großen und verschlossenen, gerillten, biokompatiblen Behältervorläufer aus Schritt (i); und
- (iii) Verschließen des biokompatiblen Behälters.

[0058] Zum Beispiel kann ein geeignetes dünnwandiges Metallröhrchen, wie ein Titanmetallröhrchen, vor dem Einsetzen des radioaktiven Materials und Schweißen der Enden zum Bilden einer geschlossenen Quelle mechanisch deformiert werden. Eine glatte helixförmige Rille kann auf der äußeren Oberfläche des Röhrchens erzeugt werden, ohne die Dicke der Wand zu beeinträchtigen, durch Verwendung eines geeigneten Falt-Prozesses. Ein Trägerwerkzeug von zylindrischer Form und mit äußeren Gewinden eines/einer geeigneten Abstandes und Tiefe kann zuerst in das Metallröhrchen eingesetzt werden. Das Trägerwerkzeug sollte fest in das Röhrchen passen. Ein Faltwerkzeug kann dann unter Kraft auf die äußere Oberfläche des Röhrchens angewandt werden. Die Form des Faltwerkzeuges sollte mit jener des Trägerwerkzeuges abgestimmt sein. Das Faltwerkzeug kann aus zwei oder mehr Teilen bestehen, wobei jeder Teil einen unterschiedlichen Sektor der Oberfläche des Röhrchens bedeckt. Nach dem Falt-Arbeitsschritt kann das Trägerwerkzeug entfernt werden durch einfaches Verdrehen, aufgrund seiner helixförmigen, mit Gewinde versehenen Form.

[0059] Die Dicke der Wand des biokompatiblen Behälters kann bevorzugt innerhalb der Spezifikationen sein, die für herkömmliche radioaktive Brachytherapie-Quellen und Seeds festgesetzt sind, oder sie kann als das Optimum, das in der Brachytherapie nützlich ist, durch klinische Experimente ausgewählt werden. Die Wanddicke hängt von mindestens der Energie des Radioisotops und der Natur des Substrats ab. Für Titan-¹²⁵I-Seeds liegt die Wanddicke geeigneterweise im Bereich von 35 bis 65 µm.

[0060] Zum Beispiel benutzen herkömmliche

¹²⁵I-Seeds 50 µm (0,05 mm)-Titanzylinder als Sicherheitsbehälter, die zum Blockieren von β-Teilchen ausreichend sind, die durch das ¹²⁵I emittiert werden, während genug Gammastrahlen und niedrigerenergetische Röntgenstrahlen für die therapeutische Wirkung durchgelassen werden. Dies ist nicht inkonsistent mit der Lehre, dass die Tiefe der Oberflächenrillen bis zu 60 µm betragen kann, da die innere Oberfläche wie oben beschrieben gerillt sein kann. Falls ein Aluminiumbehälter anstelle von Titan verwendet würde, würde die Wanddicke geändert werden müssen, um jegliche emittierte β-Teilchen angemessen aufzufangen. Demgemäß, falls ein polymerer Behälter benutzt würde, würde er z. B. mit einer Titanoxid-„Farbe“ bedeckt werden müssen oder mit einem Metall beschichtet werden müssen, um die β-Teilchen-Emissionen zu modifizieren oder zu blockieren, falls der Kunststoff selbst sie nicht auffinge. Quellen höherer Energie können mit Behältern mit dickeren Wänden verwendet werden als Quellen niedrigerer Energie.

[0061] Das Röhrchen oder der Behälter kann ggf. mit mehr als einer Art von Rille versehen werden. Diese können die Form verschiedener Tiefen, Abstände, Formen oder Muster annehmen, z. B. verschiedene parallele Rillen (oder Einschnürungen) oder verschiedene voranschreitende spiralförmige oder helixförmige Gewinde (die im selben oder im entgegengesetzten Sinn der Händigkeit sein können), entweder allein oder in Kombination.

[0062] Die Rill-Behandlung einer äußeren Oberfläche der Quelle der Erfindung kann die Tendenz der Quellen verringern, zu wandern oder sich zu bewegen, sobald sie in einem Patienten implantiert sind, im Vergleich zu herkömmlichen glatten Seeds. Rillen auf zwei oder mehr Abschnitten der Oberfläche einer Quelle sind in dieser Hinsicht besonders geeignet. Bevorzugt ist das Rillen ausreichend, um die Tendenz einer Quelle zu verringern, in vivo zu wandern, aber es ist nicht derart, dass die Quellen an die Behandlungsstelle nicht geliefert werden können unter Verwenden herkömmlicher Methodik und Handhabungstechniken. Die glatten Rillen und äußere Oberfläche der Quelle der vorliegenden Erfindung, die im wesentlichen frei von Eckigkeiten sind, sind entworfen, um das Potential für Probleme mit den Seeds, die in Nadeln etc. „stecken bleiben“, zu minimieren. Daher ist es hoch erwünscht, dass die gerillten Seeds sich innerhalb von Nadeln, Kanülen etc. gleichmäßig bewegen. Tatsächlich können die Rillen die Transmission vereinfachen, durch Präsentieren einer verringerten Oberfläche für Reibungswiderstand an der inneren Kontaktfläche der Nadel oder Kanüle. „Steckenbleiben“ von Seeds innerhalb von Beladungsvorrichtungen ist ein bekanntes Problem für Kliniker und kann ein Sicherheitsrisiko darstellen. Daher ist es, falls übermäßiger Druck angewandt wird, um ein feststeckendes Seed zu bewegen, bekannt, dass die Seedkapsel brechen kann mit nachfolgen-

dem Freisetzen von Radioaktivität, Kontamination etc.

[0063] Eine beliebige herkömmliche Brachytherapie-Quelle kann gemäß der Erfindung gerillt werden. Zum Beispiel könnte die Ultraschallsichtbarkeit der radioaktiven Seeds, die in US 5,404,309, US 4,784,116 und US 4,702,228 offenbart sind, verbessert werden. Diese Seeds umfassen eine Kapsel und zwei radioaktive Pellets, die durch einen strahlungsundurchlässigen Marker innerhalb der Kapsel getrennt sind.

[0064] In einem weiteren Aspekt ist bereitgestellt ein Verfahren zur Behandlung eines Zustands in einem Säuger (z. B. einem Menschen), der für Strahlungs-therapie empfänglich ist, z. B. Krebs, Arthritis oder Restenose, was die temporäre oder permanente Implantation einer radioaktiven Quelle, umfassend ein Radioisotop innerhalb eines geschlossenen biokompatiblen Behälters, wobei mindestens ein Teil der äußeren Oberfläche des Behälters mit den optimierten Rillen der vorliegenden Erfindung versehen ist, an der innerhalb eines Patienten zu behandelnden Stelle für eine ausreichende Zeitdauer, um eine therapeutisch wirksame Dosis zu verabreichen.

[0065] Die Erfindung wird weiter veranschaulicht mittels Beispielen, mit Bezugnahme auf die folgenden Figuren:

[0066] [Fig. 1A](#) stellt die radioaktive Quellenoberfläche dar;

[0067] [Fig. 1B](#) zeigt eine vergrößerte Ansicht eines gerillten Wandmaterials eines Behälters einer radioaktiven Quelle gemäß der vorliegenden Erfindung;

[0068] [Fig. 2](#) vergleicht Ultraschallbilder von gerillten und nicht gerillten Stahlstäben bei 0, 20 und 40 Grad von der Senkrechten;

[0069] [Fig. 3](#) vergleicht Ultraschallbilder von gerillten und nicht gerillten Stahlstäben in exzidiertem Hundeprostatagewebe;

[0070] [Fig. 4](#) vergleicht die reflektierte Ultraschallsignalintensität bei verschiedenen Winkeln der Reflexion von gerillten und nicht gerillten Stahlstäben;

[0071] [Fig. 5](#) vergleicht die Ultraschallsignalintensität von einem gerillten Titankanister (Bild gezeigt) mit einem entsprechenden nicht gerillten Titankanister, bei verschiedenen Winkeln;

[0072] [Fig. 6](#) vergleicht die Ultraschallsignalintensität von gerillten Stahlstäben mit gekrümmten und winkligen Rillenprofilen;

[0073] [Fig. 7A](#) zeigt eine vergrößerte Ansicht eines

gerillten Röhrchens, das als ein Vorläufer für einen bevorzugten Behälter einer radioaktiven Quelle verwendet wird;

[0074] [Fig. 7B](#) zeigt eine vergrößerte Ansicht eines bevorzugten Behälters einer radioaktiven Quelle;

[0075] [Fig. 8](#) vergleicht die reflektierte Ultraschallsignalintensität bei verschiedenen Winkeln der Reflexion von einem gerillten und einem glatten Behälter einer radioaktiven Quelle.

[0076] Die Erfindung wird weiter mit Bezugnahme auf die folgenden, nicht beschränkenden Beispiele veranschaulicht:

Beispiel 1

[0077] Ein Breitband-Bildgebungs-Ultraschall-Transducer ATL L10-5 wurde in der Wand eines Wassertanks montiert. Der Transducer wurde mit einem ATL HDI 5000 Ultraschallscanner verbunden und eine Bildgebung wurde bei 6,5 MHz ausgeführt, einer typischen Bildgebungsfrequenz, die bei klinischem Transrektal-Ultraschall verwendet wird.

[0078] Ein Brachytherapie-Seed wurde auf einem Halter montiert, der 50 mm von der Transducer-Oberfläche angeordnet war, die zu verschiedenen Winkeln in Bezug auf die Richtung des Ultraschallstrahles rotiert werden konnte. Das Seed wurde auf die Spitze einer Nadel, die von dem Probenhalter hervorragte, mit Cyanoacrylat-Klebstoff derart geklebt, dass der Schwerpunkt des Seeds mit der Rotationsachse des Halters übereinstimmte. Die Winkelrotation konnte mit einer Genauigkeit eines halben Grades eingestellt werden, was von großer Wichtigkeit ist, wenn die hohe Winkelabhängigkeit des Ultraschallrückstreuers gegeben ist. Der Halter konnte auch durch Translation eingestellt werden, um das Seed im Fokuspunkt des Transducers zu positionieren, und über die ganzen Experimente fixiert werden.

[0079] Eine Anzahl von Messungen, die das Ultraschallrückstreuen von jedem der Seeds und Testobjekte über den ganzen Bereich der Einfallswinkel (-65 bis + 65 Grad) vermaß, wurde ausgeführt. Digitale Bilder wurden für die quantitative Analyse der Echosignalintensität mit einem spezialangefertigten Bildanalysesystem gespeichert. Ein Index der Winkelreflexion wurde als der Bereich von Winkeln definiert, bei denen das Echosignal über einer Schwelle ist, die 20 dB unterhalb der maximalen Signalintensität eines Testobjektes mit einer glatten Oberfläche bei senkrechtem Einfall ist.

Beispiel 2

[0080] Ein glatter Stahlstab und ein Stab mit einem eckigen Oberflächenmuster wurde in vitro wie in Bei-

spiel 1 beschrieben abgebildet. Bilder wurden bei 0, 20 und 40 Grad der Rotation aufgenommen und sind in [Fig. 2](#) gezeigt. Die obere Reihe von Bildern ist ein glatter, 0,8 mm Durchmesser-, 6,5 mm langer Stahlstab, während die untere Reihe ein ähnlicher Stahlstab ist, mit einer geschnittenen Oberfläche mit 0,1 mm weiten helixförmigen eckigen Rillen, mit einem Abstand von 0,54 mm und mit einer Tiefe von 0,05 mm.

Beispiel 3

[0081] Eine exzidierte Hundeprostate wurde in einem Wassertank mit einem ATL HDI 5000-Scanner unter Verwenden einer Bildgebungsfrequenz von 6,5 MHz abgebildet. Zwei Stahlstäbe wurden unter Verwenden einer 18G-Nadel wie in Beispiel 2 beschrieben implantiert. Die Prostata mit den implantierten Stahlstäben wurde dann rotiert und abgebildet bei verschiedenen Winkeln – siehe [Fig. 3](#).

Beispiel 4

[0082] Zwei 0,8 mm Durchmesser-, 6,5 mm lange feste Stahlstäbe, einer mit einer glatten Oberfläche und einer mit helixförmigen eckigen Rillen, wie in Beispielen 2 und 3 (Abstand 0,54 mm, Breite 0,1 mm und Tiefe 0,05 mm) wurden bei verschiedenen Rotationswinkeln wie in Beispiel 1 beschrieben abgebildet. Die Signalintensität von dem Zentrum der Stäbe wurde gemessen und gegen den Winkel aufgetragen – siehe [Fig. 4](#).

Beispiel 5

[0083] Zwei 0,8 mm Durchmesser-, 6,5 mm lange Titankanister, einer mit einer glatten Oberfläche und einer mit einem sinusförmigen helixförmigen Oberflächenmuster, wurden bei verschiedenen Rotationswinkeln wie in Beispiel 1 beschrieben abgebildet. Die Signalintensität vom Zentrum der Kanister wurde gemessen und gegen den Winkel aufgetragen. Das sinusförmige Oberflächenmuster besaß eine Rillenamplitude von 0,04 mm und einen Abstand/Pitch von 0,5 mm. Die Ergebnisse sind in [Fig. 5](#) gezeigt.

Beispiel 6

[0084] Zwei 0,8 mm Durchmesser-, 6,5 mm lange Stahlstäbe, einer mit einer glatten Oberfläche und einer mit einem kreisförmigen eckigen Oberflächenmuster (d.h. Kerben oder Rillen mit scharfen Ecken, d.h. eckig, die kreisförmige parallele Bänder ergeben) wurden bei verschiedenen Rotationswinkeln wie in Beispiel 1 beschrieben abgebildet. Die Signalintensität vom Zentrum der Kanister wurde gemessen und gegen den Winkel aufgetragen. Das kreisförmige eckige Rillenmuster besaß eine Amplitude von 0,070 mm, eine Breite von 0,2 mm und einen Abstand/Pitch von 0,5 mm. Die Ergebnisse sind in [Fig. 6](#) gezeigt.

Beispiel 7 (Glühprozedur)

[0085] Ein Titanrohr, 500 mm lang und von einem Durchmesser von 20 mm, ausgerüstet mit einer Argonversorgung (99,99% Reinheit, Fluss 5 dm³/min) an einem Ende, wurde verwendet. Das Rohr wurde mit Argon 30 Minuten lang vor dem Beladen gespült. Nicht-radioaktive, verschlossene Titankanister mit Abmessungen, die denen von Seeds äquivalent sind, wurden in ein Porzellanschiff geladen, das dann in das offene Ende des Rohrs eingeführt wurde. Das Rohr wurde in einen vorgeheizten elektrischen Ofen eingesetzt, wobei eine Thermoelement-Temperatursteuerung bei 700°C hielt. Das Rohr wurde im Ofen 30 Minuten lang gehalten (15 Minuten zum Heizen auf 700°C und 15 Minuten bei 700°C), dann wurde der Ofen ausgeschaltet und man ließ das Rohr und die Dummy-Seeds auf Umgebungstemperatur kühlen, während die Argonatmosphäre beibehalten wurde.

Beispiel 8

[0086] Ein Titanröhrchen einer nominalen Länge von 6,46 mm und einem nominalen Durchmesser von 0,8 mm, mit einer nominalen Wanddicke von 0,5 mm wurde in eine Matrize gepresst, um sechs kreisförmige, abgeflacht sinusförmige Umfangsrillen zu erzeugen. Die Rillen hatten eine nominale Tiefe von 0,045 mm, einen nominalen Abstand von 0,50 mm und eine nominale Breite von 0,25 mm. Das so erhaltene gerillte Röhrchen ist in [Fig. 7A](#) gezeigt. Das Röhrchen wurde unter Verwenden eines Prozesses gegläht, der demjenigen, der in Beispiel 7 beschrieben ist, analog ist. Ein Ende des gerillten Röhrchens wurde durch Schweißen verschlossen und ein Silberdraht von 2,75 mm in der Länge und 0,51 mm im Durchmesser, wurde in das Titanröhrchen eingesetzt, bevor es durch Schweißen des anderen Endes verschlossen wurde. Das resultierende Dummy-Seed ist in [Fig. 7B](#) gezeigt. Ultraschallbildgebung der Dummy-Seeds wurde gemäß des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens ausgeführt, unter Verwenden eines äquivalenten nichtgerillten Dummy-Seeds als ein Vergleich, die Ergebnisse sind in [Fig. 8](#) gezeigt.

Beispiel 9

[0087] Ein Titan-Seed wird wie in Beispiel 8 beschrieben hergestellt, wird aber mit einem Silberdraht beladen, der ¹²⁵I mit Aktivitäten bis zu 50 mCi trägt. Der ¹²⁵I-Silberdraht ist im wesentlichen wie in US 4,323,055 beschrieben hergestellt.

[0088] Die Figuren werden nun detaillierter beschrieben werden:

[0089] [Fig. 1A](#) ist eine schematische Darstellung eines Teils einer Quellenoberfläche (nicht maßstabgerecht) mit nicht-sinusförmigen Rillen [1]. Die Amp-

litute oder Tiefe [2] der Rillen beträgt 20 bis 60 Mikrometer. Die Breite [3] beträgt 200 bis 500 Mikrometer und der Rillenabstand [4] liegt im Bereich von 300 bis 700 Mikrometer. Die Rillen [5] erstrecken sich auf die äußere Oberfläche der Quelle und können konvex (wie gezeigt) oder im wesentlichen planar sein.

[0090] **Fig. 1B** ist eine vergrößerte Ansicht eines bevorzugten gerillten Behälterwand-Designs mit einem abgeflacht sinusförmigen Profil, das eine gerillte innere und äußere Wandoberfläche zeigt. Der Abstand [4], die Tiefe [2] und die einheitliche Behälterwanddicke [6] sind gezeigt.

[0091] **Fig. 2** zeigt, dass bei 20 und 40 Grad der Rotation des Stabs relativ zu der einfallenden Ultraschallenergie nur die Enden der glatten Stäbe sichtbar sind, während die volle Länge des gerillten Stabs für 0, 20 und 40 Grad der Rotation sichtbar ist. Man beachte den sichtbar ansteigenden Winkel des eingeschnürten Stabs zur Horizontalen bei 20 und 40 Grad.

[0092] **Fig. 3** (linke Felder) zeigt ein Bild eines rohen (d.h. nicht gerillten oder glatten) Stahlstabs, und die rechten Felder zeigen einen Stahlstab mit einer gerillten Oberfläche wie in Beispiel 2 (0,1 mm breite helixförmige eckige Rillen, die mit 0,54 mm beabstandet sind, und mit einer Tiefe von 0,05 mm). Das Beispiel zeigt klar, dass der geschnittene Stab sichtbarer ist als der Rohstab bei 20 Grad der Rotation. Bei einem senkrechten Ultraschallstrahleinfall (obere Felder) sind beide Stäbe einfach identifizierbar, während bei einem Winkel (untere Felder) nur der gerillte Stab einfach identifizierbar ist.

[0093] **Fig. 4** zeigt, dass die reflektierte Signalintensität von dem gerillten Stab (obere Linie) schwächer ist als jene des glatten Stabes (untere Linie) bei kleinen Winkeln, aber viel stärker für Winkel über ungefähr 10 Grad.

[0094] **Fig. 5** zeigt, dass die reflektierte Signalintensität von der modifizierten sinusförmig geformten gerillten Oberfläche eines Titankanisters (obere Linie) etwas schwächer ist als jene des glatten Kanisters (untere Linie) bei kleinen Winkeln, aber beträchtlich stärker für Winkel über ungefähr 10 Grad.

[0095] **Fig. 6** zeigt, dass die reflektierte Signalintensität von einer kreisförmigen, eckig gerillten Metallstange (obere Linie) viel schwächer ist als jene einer glatten Stange bei kleinen Winkeln, aber stärker für große Winkel.

[0096] **Fig. 7A** zeigt ein Titanröhrchen mit einer bevorzugten Konfiguration von Rillen, verwendet bei der Herstellung eines bevorzugten Behälters einer radioaktiven Quelle gemäß der Erfindung.

[0097] **Fig. 7B** zeigt den Behälter einer radioaktiven Quelle, der durch Laden eines Trägers in das in **Fig. 7B** gezeigte Röhrchen und Verschließen beider Enden erhalten wird.

[0098] **Fig. 8** zeigt, dass die reflektierte Signalintensität von einem gerillten Behälter einer radioaktiven Quelle (durchgezogene Linie) stärker ist als jene eines glatten Behälters einer radioaktiven Quelle (gestrichelte Linie) bei großen Winkeln.

Patentansprüche

1. Biokompatibles Rohr, geeignet zur Verwendung bei der Herstellung radioaktiver Quellen zur Verwendung in der Brachytherapie, mit mindestens einem offenen Ende, wobei mindestens ein Abschnitt der äußeren Oberfläche des Rohrs eine Anzahl gekrümmter Rillen umfasst, **dadurch gekennzeichnet**, dass die gekrümmten Rillen

(i) eine Tiefe von 5 bis 100 Mikrometer,

(ii) eine Breite von 200 bis 500 Mikrometer,

(iii) einen Abstand von 300 bis 700 Mikrometer

aufweisen, und weiter dadurch gekennzeichnet, dass die gekrümmten Rillen auf eine derartige Weise gebildet sind, dass die Wanddicke des biokompatiblen Rohrs beibehalten wird.

2. Biokompatibles Rohr nach Anspruch 1, wobei die gerillte äußere Oberfläche annähernd sinusförmig oder abgeflacht sinusförmig im Profil ist.

3. Biokompatibles Rohr nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Rillentiefe 30 bis 50 Mikrometer beträgt.

4. Biokompatibles Rohr nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der Rillenabstand 450 bis 550 Mikrometer beträgt.

5. Biokompatibles Rohr nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Rillenbreite 225 bis 275 Mikrometer beträgt.

6. Biokompatibles Rohr nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die äußere Oberfläche des biokompatiblen Rohrs mit 4 bis 7 kreisförmigen Umfangsrillen versehen ist.

7. Biokompatibles Rohr nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei das Rohrmaterial geglühtes Titan umfasst.

Es folgen 10 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Fig.1A.

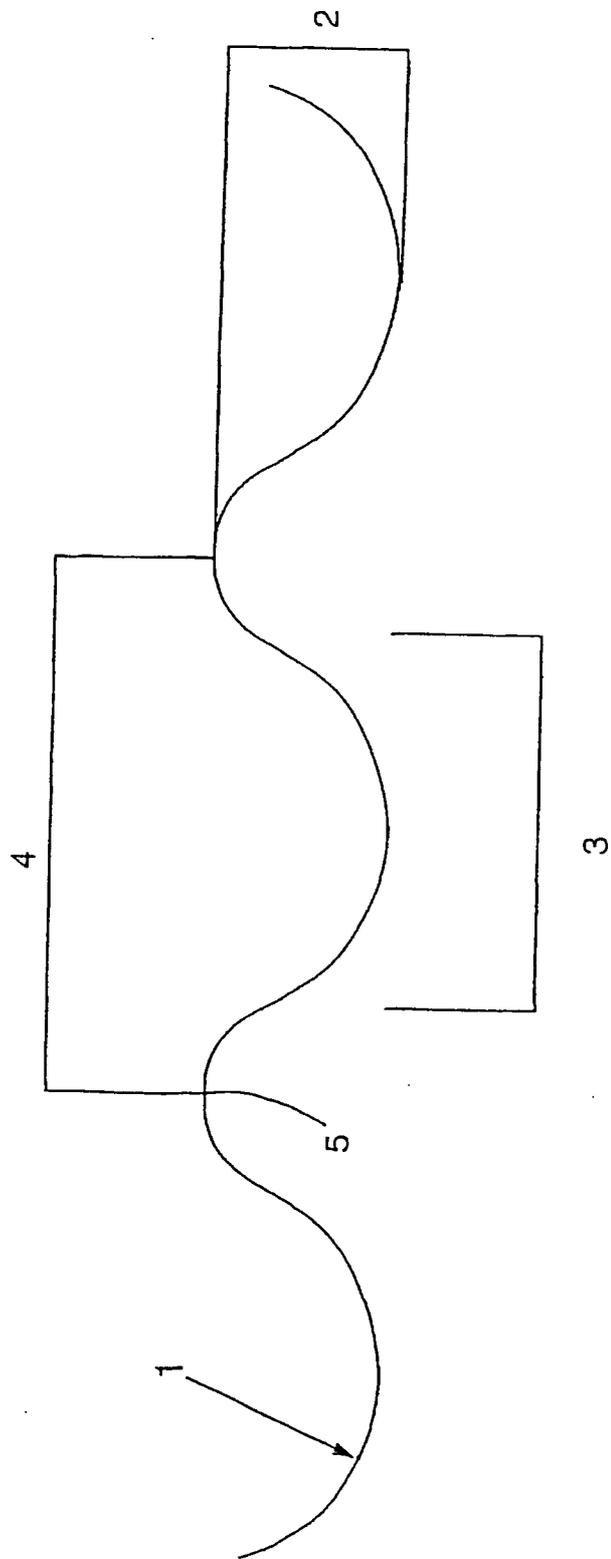


Fig.1B.

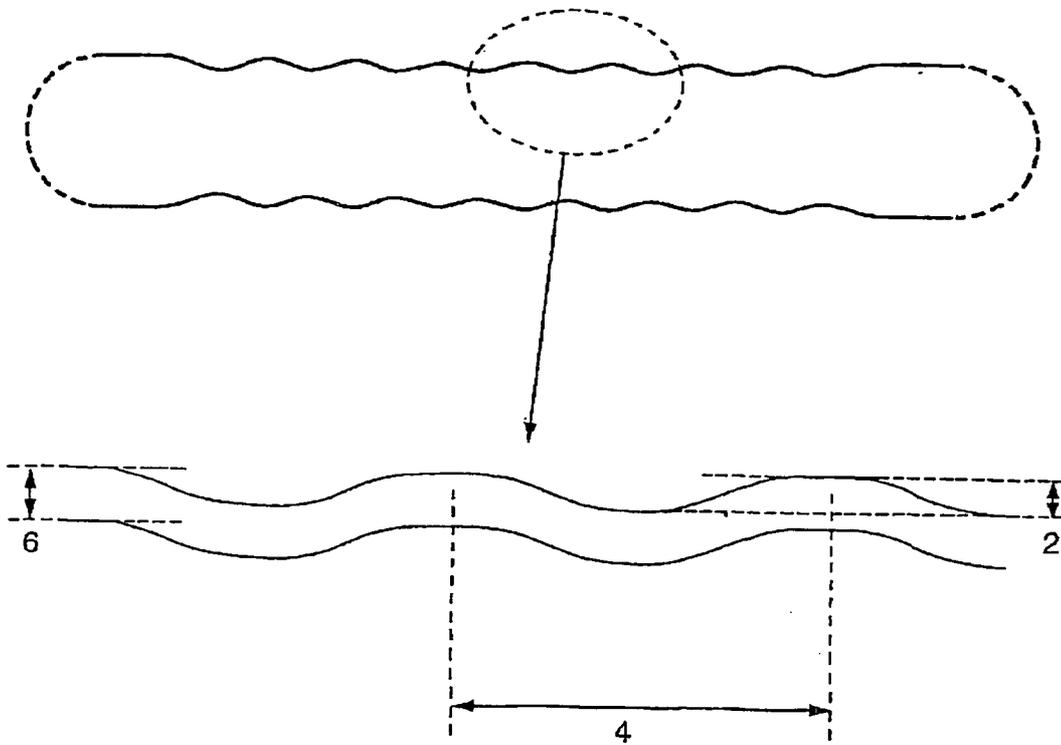
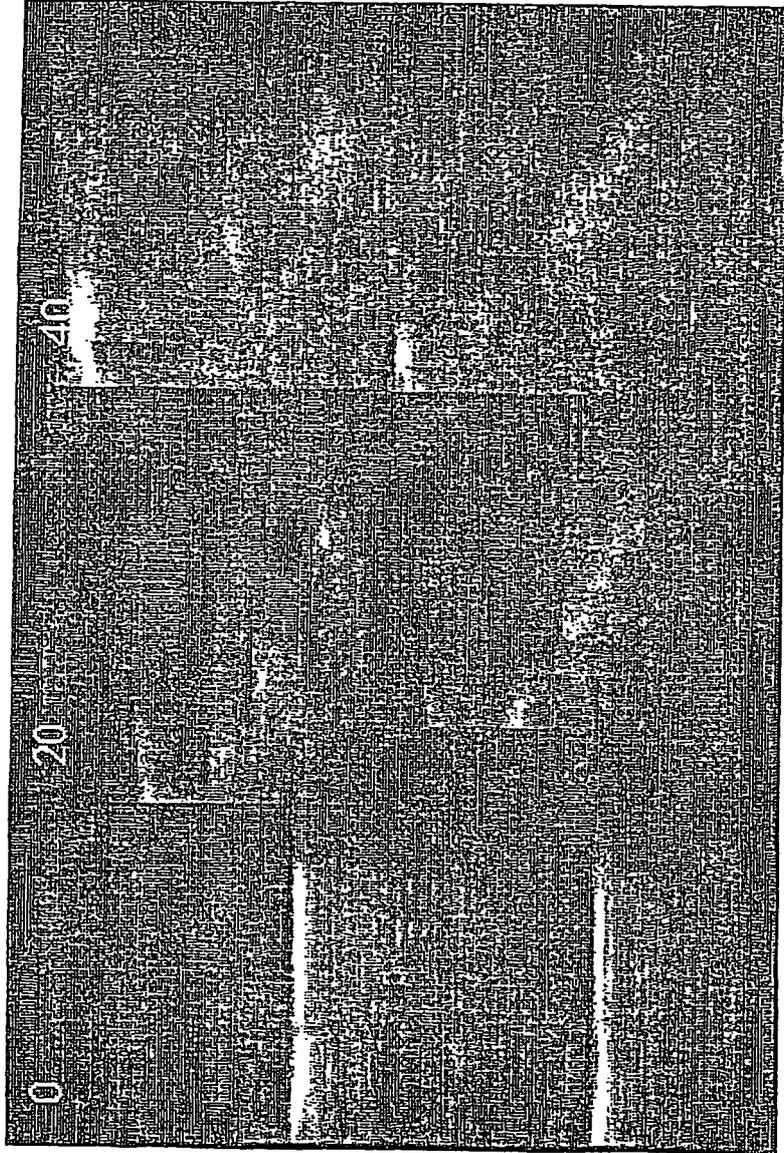


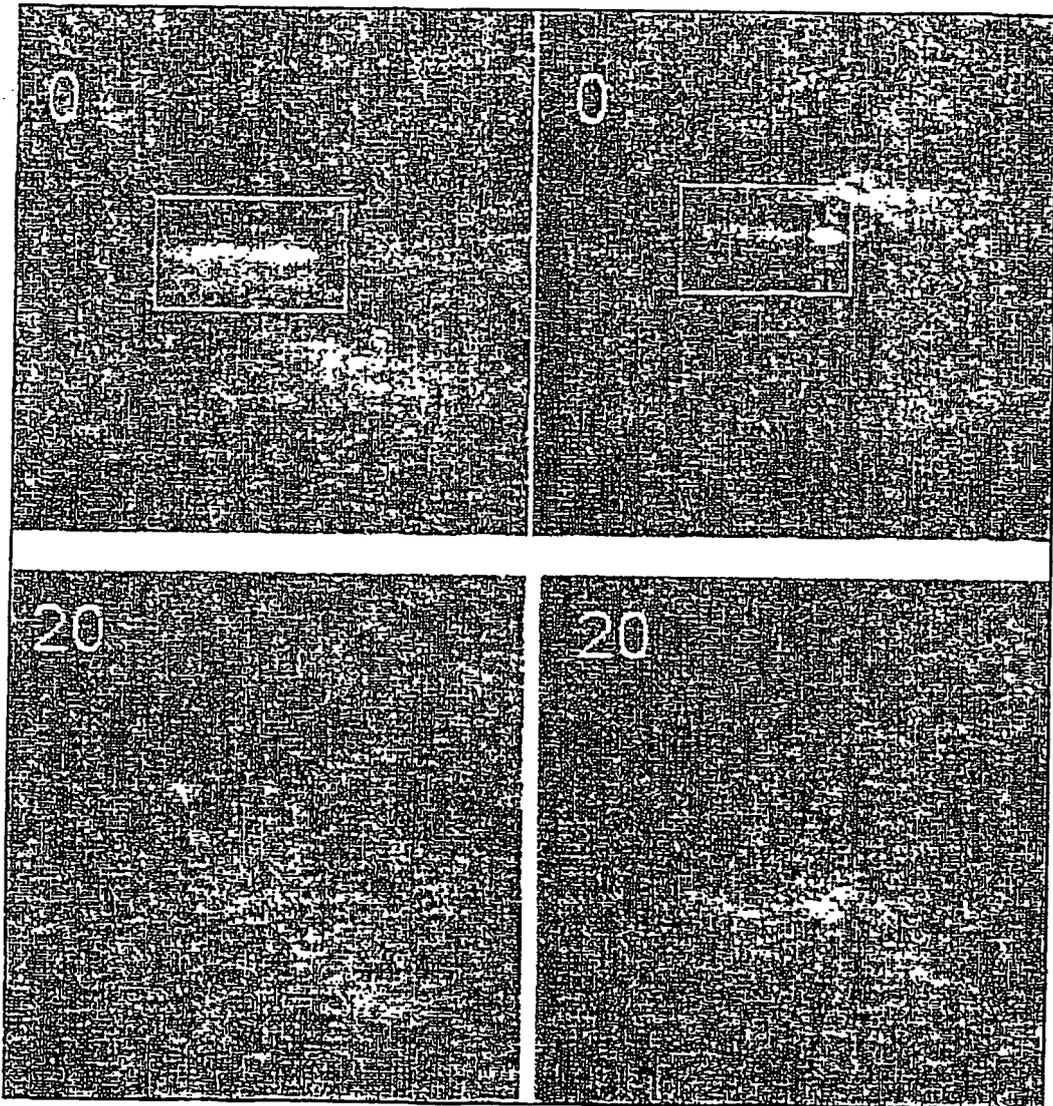
Fig.2.



Rohstab

Einschnürung
0.54X50X100
26-30

Fig.3.



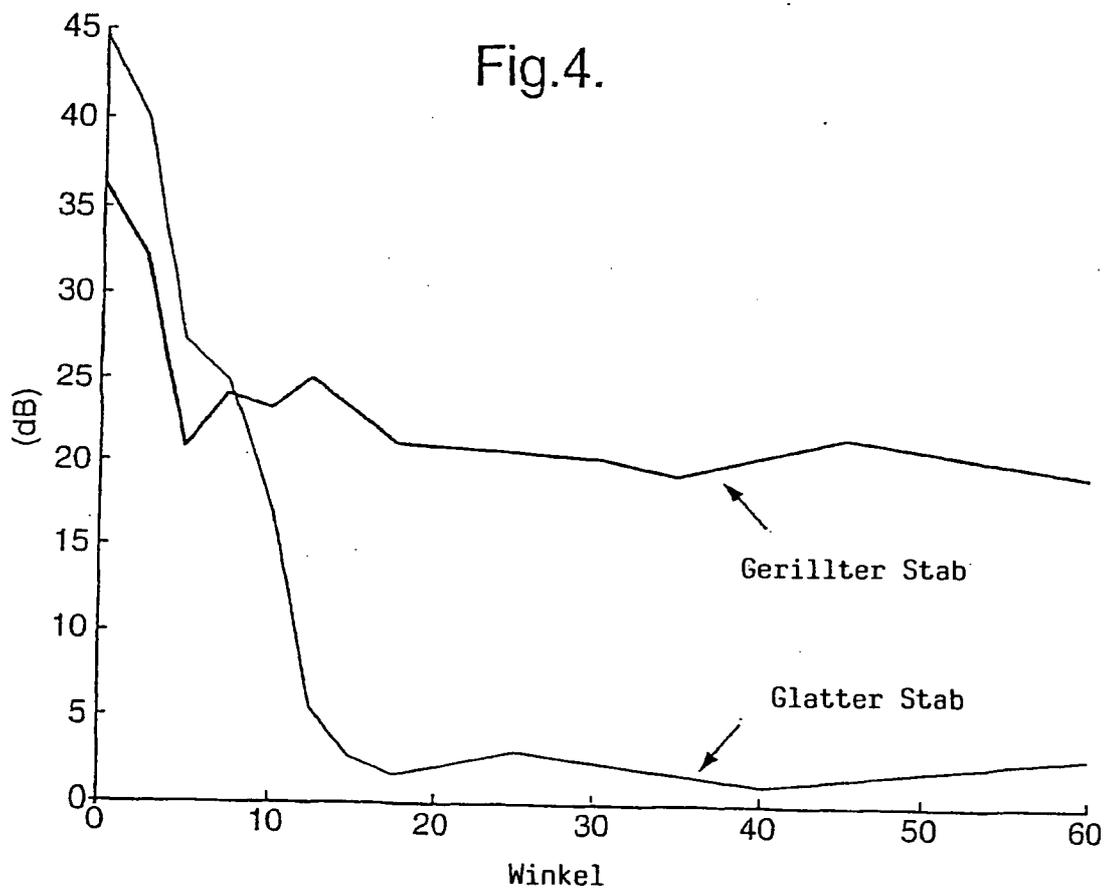


Fig.5.

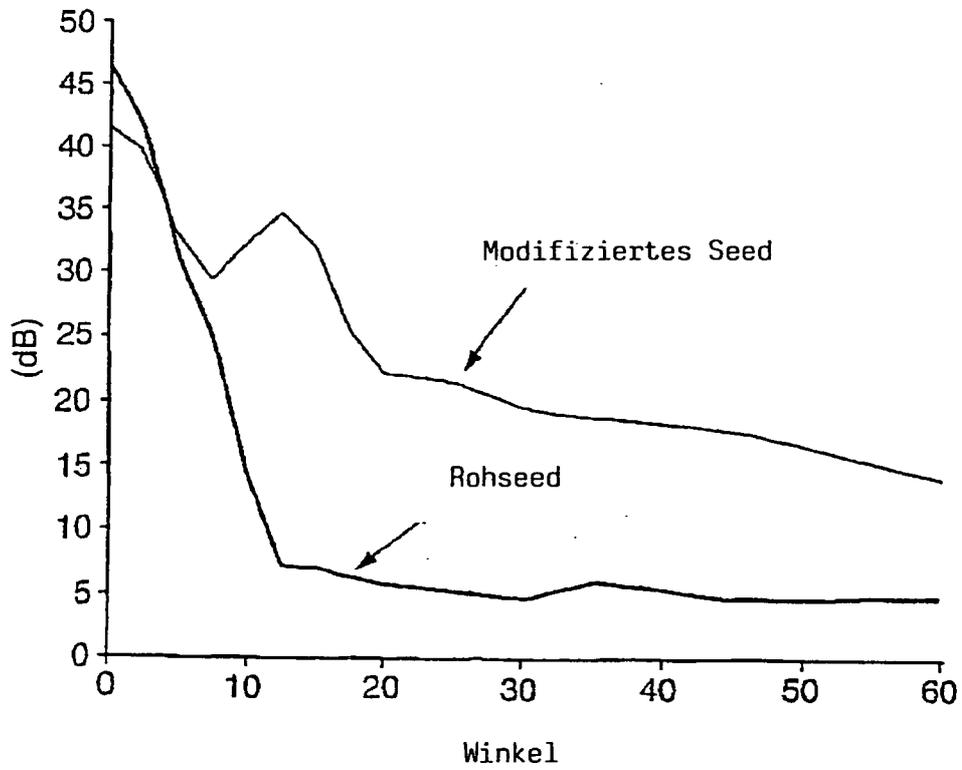
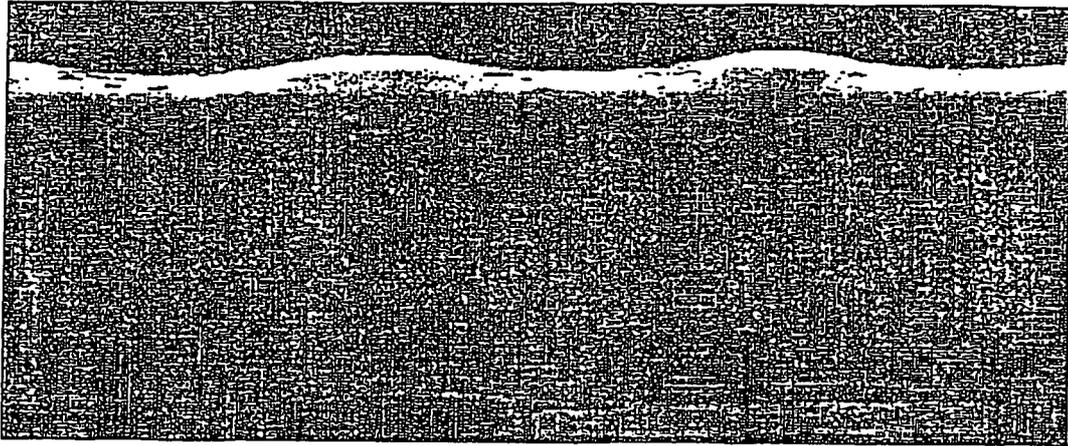


Fig.6.

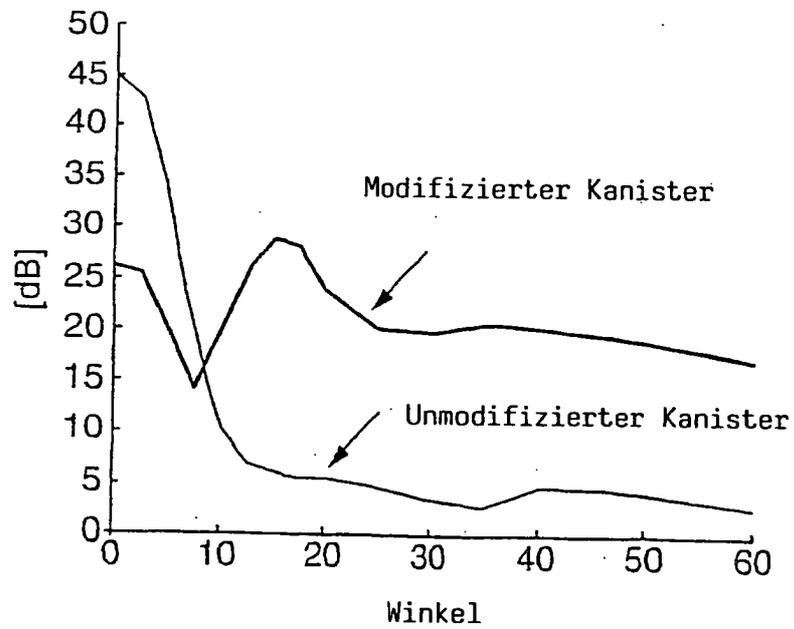
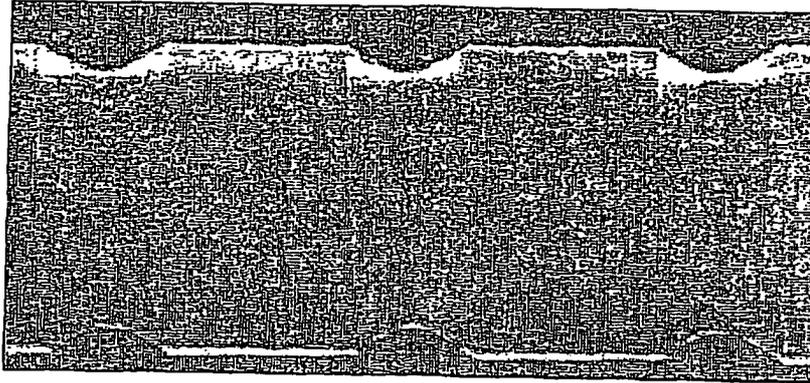


Fig.7A.

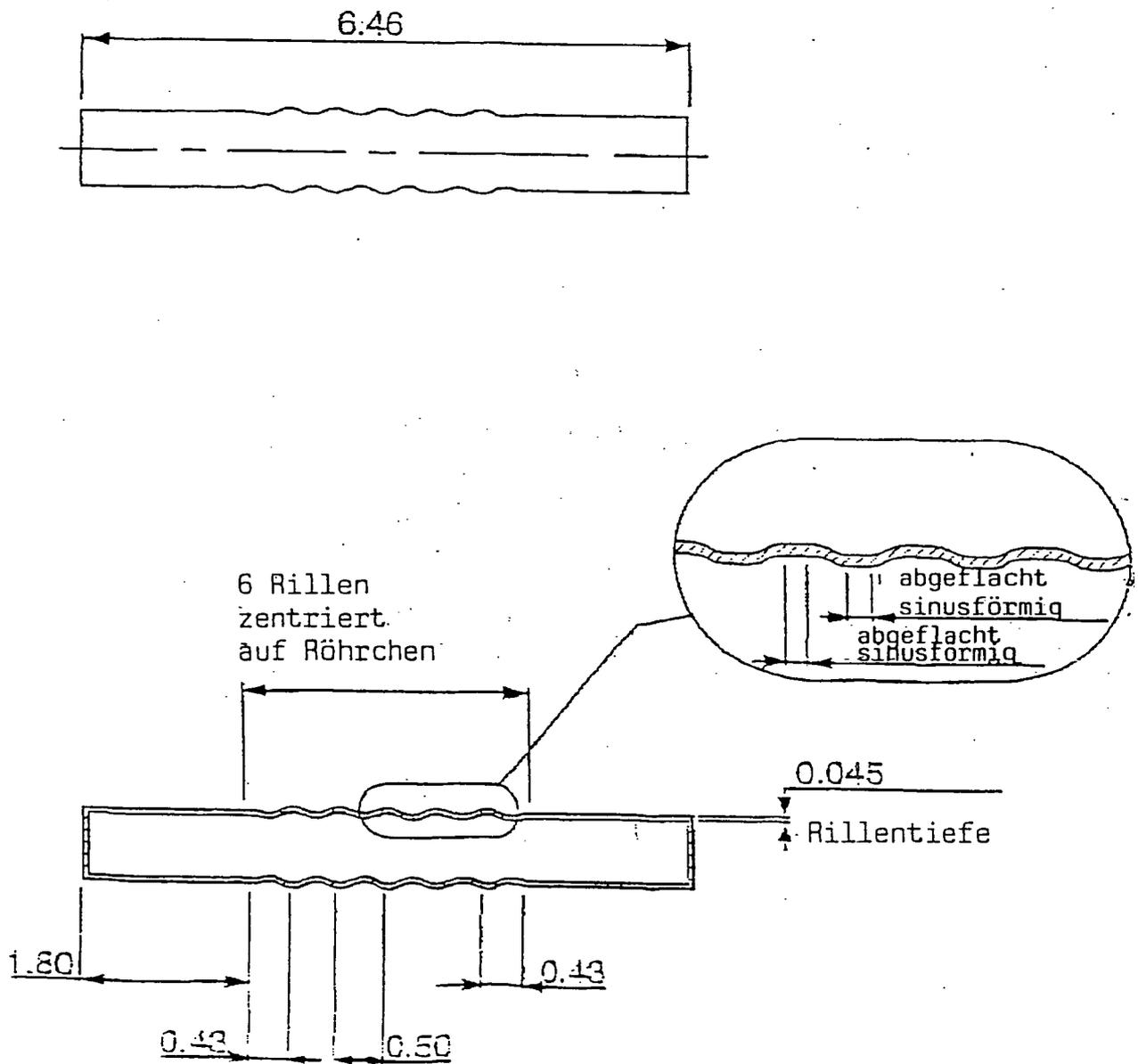


Fig.7B.

