Forschungszentrum Karlsruhe in der Helmholtz-Gemeinschaft Wissenschaftliche Berichte

FZKA 7073

Entwicklung und Qualifizierung oberflächenaktivierter Gefäßstützen in der Medizintechnik

A. Przykutta Institut für Materialforschung

Dezember 2004

Forschungszentrum Karlsruhe in der Helmholtz-Gemeinschaft

Wissenschaftliche Berichte FZKA 7073

Entwicklung und Qualifizierung oberflächenaktivierter Gefäßstützen in der Medizintechnik

Andreas Przykutta

Institut für Materialforschung

von der Fakultät für Maschinenbau der Universität Karlsruhe (TH) genehmigte Dissertation

Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, Karlsruhe 2004

Impressum der Print-Ausgabe:

Als Manuskript gedruckt Für diesen Bericht behalten wir uns alle Rechte vor

Forschungszentrum Karlsruhe GmbH Postfach 3640, 76021 Karlsruhe

Mitglied der Hermann von Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren (HGF)

ISSN 0947-8620

urn:nbn:de:0005-070732

Entwicklung und Qualifizierung oberflächenaktivierter Gefäßstützen in der Medizintechnik

Zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Ingenieurwissenschaften

von der Fakultät für Maschinenbau der Universität Karlsruhe (TH) genehmigte

Dissertation

von

Andreas Przykutta

Diplom-Physiker aus Berlin

Tag der mündlichen Prüfung: 20.07.2004

Hauptreferent:	Prof. DrIng. KH. Zum Gahr
Korreferent:	Prof. Dr. rer. nat. K. Ehrlich

Kurzfassung

Das Hauptproblem bei der Behandlung von Herzkranzgefäßverengungen mit Stents ist die spätere Wiederverengung der Gefäße. Diese tritt bei etwa 20-30 % aller Fälle auf. In früheren Versuchen zeigten kurzreichweitig-radioaktive, Elektronen emittierende Stents innerhalb der Gefäßstütze ein hervorragendes Verhalten gegen die Ausbildung von Wiederverengungen (Restenosen), jedoch an ihren äußeren Enden eine erhöhte Entstehungswahrscheinlichkeit von Verengungen wegen der geringen Reichweite der Strahlung. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Herstellung und Charakterisierung einer neuartigen röntgenstrahlenden Beschichtung für Stents, mit deren Hilfe die Wiederverengungen im und an den Stentenden durch Reichweitenvergrößerung der Strahlung verhindert werden soll. Es konnte zum ersten Mal auf AISI 316L Stahlstents das röntgenstrahlende Isotop ¹⁰³Pd haftfest und abwaschsicher mittels eines bis zu 400 nm dicken Multilagenschichtaufbaus aus Gold und Palladium galvanisch aufgebracht werden. Es wurde hierzu eine neuartige Abscheidevorrichtung entwickelt, die es ermöglichte, die Proben zu kontaktieren, ohne dass sich eine dauerhafte Kontaktfläche ausbildete, die Fehler in der Beschichtung erzeugte. Sie machte die Penetration des elektrischen Feldes in den Stentinnenraum möglich und verhalf so zu einer homogenen Beschichtung auch der Probeninnenseiten. Die Schichten wurden durch Abscheidestromdichtevariation im Hinblick auf den Abwasch von Radioaktivität, die Homogenität der Beschichtung, die Abscheideeffizienz, das Korrosionsverhalten und die Biegewechselfestigkeit optimiert. Die Messung des radioaktiven Abwasches wurde durch eine Ultraschallbehandlung in isotonischer Kochsalzlösung simuliert. Die freigesetzten Aktivitäten lagen wesentlich unterhalb des Inhalations- und Ingestionsgrenzwertes der Strahlenschutzverordnung und übertrafen damit deutlich die an die Proben gestellten Anforderungen. Die Homogenität der Beschichtung konnte durch gezielte Veränderungen der Abscheidegeometrie optimiert werden. Dazu kam erstmalig ein Finite Elemente Programm zur Berechnung der elektrischen Feldverteilung im galvanischen Bad zum Einsatz, das durch die vorherige Simulation der Feldlinienverteilung eine gezielte Optimierung ermöglichte. Die Implantate zeigten ein mit Stahlstents vergleichbares Korrosionsverhalten. Die Beschichtung erwies sich als haftfest und äußerst duktil und blieb unter Biegewechselbeanspruchung bei Substratversagen noch integer. Tiefenprofilanalysen der Beschichtung zeigten eine Ausbildung von Palladiuminseln innerhalb einer Goldmatrix und erklären das hervorragende Abwaschverhalten. Die je Stent aufgebrachte Aktivität konnte innerhalb eines Jahres von 10 μ Ci auf 10 mCi gesteigert und so die geforderte Einsatzaktivität von 4 mCi erreicht werden. Dabei konnte eine bislang unerreichte Radionuklidreinheit (> 99,9995 %) gewährleistet werden. In extern durchgeführten Tests zeigten die Stents ihre Biokompatibilität und erfüllten zusätzliche Forderungen der amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) an medizinische Implantate. Der entwickelte Prozess ist in der Lage zuverlässig und in großen Mengen Produkte zu erzeugen, die alle Anforderungen für die erfolgreiche und sichere Behandlung von Patienten erfüllen. Die Ergebnisse lassen sich auch auf andere Bereiche (z.B. Onkologie) anwenden.

П

Abstract

Development and characterization of surface-activated stents for medical purposes

The main problem of the treatment of stenoses in cardiovascular arterias using stents is the subsequent restenosis of the arterias. That occurs in 20-30 % of the cases. In previous tests, short-range radioactive, electron-emitting stents demonstrated outstanding efficacy against restenosis within the implant, however, on the stent edges there was an increased probability of the re-occurance of stenoses due to the shortrange radiation used. This thesis describes the development and the characterization of a novel x-ray-emitting coating for stents with the aim to inhibit the formation of restenosis within the stent and at the stent edges by increasing the range of the radiation. For that, the x-ray-emitting isotope ¹⁰³Pd was attached securely and washoff-proof using a multilayer coating with a thickness of up to 400 nm which was put on top of an AISI 316L stainless steel stent using galvanic deposition of gold and palladium for the first time. To do that, a novel deposition device was developed that made it possible to establish a non-permanent electrical contact with the samples in order to prevent defects within the coatings. This device enabled an electrical field to penetrate the inside of the stent to ensure the homogeneous coating of the inner surface of the implant. The coating was optimized with regard to the wash-off of radioactivity, the homogeneity of the coating, the coating efficiency, the corrosion stability and the fatigue strength under reversed bending stresses through the variation of the deposition current density. The measurement of the radioactive wash-off was simulated using ultrasonic treatment with an isotonic saline solution. The released activities measured were well below the official inhalation and ingestion limits of the German Radiation Safety Act and surpassed the specifications regarding the quality assurance of radioactive stents. The optimization of the homogeneity of the coating was accomplished by changing the deposition geometry. For that a finite element method software was used for the first time to calculate and to optimize the electrical field distribution inside the galvanic bath. The implants showed a level of corrosion stability comparable to non-coated stainless steel stents. The coating adhered well to the substrate surface and was highly ductile. Even after the substrate had failed due to reversed bending stresses the coating was still intact. Depths profile analyses of the coating showed a formation of palladium islands within a gold matrix and explain the satisfyingly low wash-off. Within a year, the deposite activity per implant rose from 10 μ Ci up to 10 mCi, so that the implantation activity of 4 mCi could be achieved. At the same time, an all-time radiopurity of the radioactive coating (> 99,9995 %) could be guaranteed. External tests showed the biocompatibility of the stents and additional specifications for medical implants by the American Food and Drug Administration were fulfilled. The process developed is suitable for the production of large-size and reliable products, that fullfil all specifications for a successful and safe treatment of patients. The results are also applicable to other fields (e.g. oncology).

IV

Inhaltsverzeichnis

Та	belle	nverzei	chnis		IX
Ab	bildu	ngsverz	zeichnis		XI
Ab	okürzı	ungen			xvii
Ve	rwen	dete Fo	ormelzeichen		хіх
Be	griffe	2			xxII
1	Einfi 1.1 1.2	ährung Motiva Grundla 1.2.1 1.2.2 1.2.3 1.2.4 1.2.5 1.2.6 1.2.7	ation agen Medizinische Grundlagen Biokompatibilität Kern- und Strahlenphysikalische Grundlagen 1.2.3.1 Radioaktiver Zerfall 1.2.3.2 Wechselwirkung von Strahlung mit Materie Herstellung galvanischer Schichten Eigenschaften und Herstellung von inaktivem und radioa vem Palladium Lizenschaften von Gold Korrosion 1.2.7.1 Korrosionsmechanismen	 	1 1 3 10 10 10 10 14 17 20 23 24 24 24 26
	1.3	Zielsetz		•••	20
2	Mat 2.1	erialien Versucł 2.1.1	und experimentelle Methoden hsmaterialien		31 31 31 31 31 33

		2.1.2	Ausgangsmaterialien und Zusammensetzung der galvanischen	_
			Bäder	34
			2.1.2.1 Goldbad	34
			2.1.2.2 Palladiumbäder	35
	2.2	Galvar	nische Schichtherstellung	36
		2.2.1	Aufbau der Beschichtungseinrichtungen	36
			2.2.1.1 Probenhalterung	36
			2.2.1.2 Badbehälter und Prozesskontrolle	38
		2.2.2	Reinigung der Substrate	40
		2.2.3	Galvanische Beschichtung	41
	2.3	Schich	itcharakterisierung	44
		2.3.1	Rasterelektronenmikroskopie REM	44
		2.3.2	Energiedispersive Röntgenanalyse EDX	45
		2.3.3	Sekundär Neutralteilchen Massenspektrometrie SNMS	47
		2.3.4	Augerelektronen-Spektrometrie AES	47
	2.4	Radiol	ogische Charakterisierungsmethoden	48
		2.4.1	Gammaspektroskopie	48
		2.4.2	Homogenitätsscanner	49
		2.4.3	Bestimmung des radioaktiven Abwaschs	50
	2.5	FEM-I	Modellierung der elektrischen Feldverteilung	51
	2.6	Elektr	ochemische Korrosionsmessapparatur	52
	2.7	Biegev	wechselfestigkeits-Messeinrichtung	54
2	Var		rahniaaa	67
5	2 1	Chara	geomse	57
	5.1		Rediologische Fignung der Ausgengsstoffe	57
		3.1.1	Radiologische Eignung der Ausgangsstone	57 61
		3.1.2	Substrate	01 61
			3.1.2.1 Stents	66
		212	3.1.2.2 Biecne	00
		3.1.3		08
			3.1.3.1 REM- und EDX-Untersuchungen	68
	2.0		3.1.3.2 SNMS- und Auger-Tiefenspektren	70
	3.2	Radio		82
		3.2.1	Aufgebrachte Aktivitäten	82
		3.2.2	Radiologische Reinheit	83
		3.2.3	Abwaschverfahren	84
		3.2.4	Einfluss der Stromdichten bei der galvanischen Abscheidung	87
			3.2.4.1 Aktivitätsverteilung	87
			3.2.4.2 Abscheideethzienz	89
			3.2.4.3 Radioaktiver Abwasch	91
		3.2.5	Einfluss der Abscheidegeometrie auf die Feldverteilung bei der	
			Palladiumabscheidung	95
		3.2.6	Dosisratenverteilung eines Stents	101

INHALTSVERZEICHNIS

	3.3	Korrosion inaktiver Stents	102
		3.3.1 Korrosionspotenzial	102
		3.3.2 Tafelplots	104
		3.3.3 Zyklische Polarisationsmessungen	106
		3.3.4 REM-Untersuchungen	108
	2 /	Schichtuarsagan hai machanischar Roanspruchung	110
	5.4		110
Δ	Diel	russion	115
т	/ 1	Substrate	115
	4.1		117
	4.2		105
	4.3		125
	4.4	Idealer Schichtautbau	130
F	\A/- 5	Anna Frankrigen für die Annahmen	100
5	Wei	tere Ergebnisse für die Anwendung	133
5	Wei 5.1	tere Ergebnisse für die Anwendung Biokompatibiliät	133 133
5	Wei 5.1	tere Ergebnisse für die Anwendung Biokompatibiliät	133 133 133
5	Wei 5.1	tere Ergebnisse für die AnwendungBiokompatibiliät5.1.1In-vitro Tests5.1.2In-vivo Tests	133 133 133 134
5	Wei 5.1 5.2	tere Ergebnisse für die AnwendungBiokompatibiliät5.1.1In-vitro Tests5.1.2In-vivo TestsWeitere Tests	133 133 133 134 134
5	Wei 5.1 5.2 5.3	Itere Ergebnisse für die Anwendung Biokompatibiliät	133 133 133 134 134 134
5	Wei 5.1 5.2 5.3 Zus	Itere Ergebnisse für die Anwendung Biokompatibiliät . 5.1.1 In-vitro Tests 5.1.2 In-vivo Tests Weitere Tests . Andere Anwendungsgebiete . ammenfassung	 133 133 134 134 135 137
5	Wei 5.1 5.2 5.3 Zus	Itere Ergebnisse für die Anwendung Biokompatibiliät	 133 133 134 134 135 137 141
5 6 A	Wei 5.1 5.2 5.3 Zus Pro	Itere Ergebnisse für die Anwendung Biokompatibiliät	 133 133 134 134 135 137 141

INHALTSVERZEICHNIS

VIII

Tabellenverzeichnis

1.1 1.2 1.3	Medikation bei Stentimplantationen	6 9 13
1.4	Absorption der 2,7 keV und 20 keV Röntgenstrahlung in verschiedenen Stoffen	16
2.1	Material und geometrische Maße des nicht dilatierten verwendeten Stentsubstrats	31
2.2 2.3	Substratlegierungen	32
2.4	stratstähle	32 35
2.5	Parameter und Bezeichnung der hergestellten aktiven Stentparame- terklassen in Abhängigkeit der Abscheidestromdichten	43
2.6	Schichtaufbau, Abscheidestromdichte und Abscheidedauer inaktiver Stentprobenklassen	43
2.7	Schichtaufbau, Abscheidestromdichte und Abscheidedauer inaktiver Blechparameterklassen	44
2.8 2.9	Charakteristische Röntgenstrahlung einiger Elemente bis 30 keV Verwendete Isotope zur Kalibrierung des Germaniumdetektors zur Ak- tivitätsmessung und Spektralanalyse	46 49
3.1 3.2 3.3	Metallische Bestandteile einer Palladiumlieferung	60 65 67
4.1	Vergleich der spezifizierten und der gemessenen Legierungszusammen- setzungen	116
A.1	Parameter und Bezeichnung der hergestellten aktiven Stentproben- klassen in Abhängigkeit der Abscheidestromdichten	141
A.2	Schichtautbau, Abscheidestromdichte und Abscheidedauer inaktiver Stentprobenklassen	142

A.3	Schichtaufbau,	Abschei	destromdichte	und	Abscheidedauer	inaktiver	
	Blechparameter	rklassen	(Blechprobenk	lasser	ı)		142

Abbildungsverzeichnis

1.1	Schematischer Aufbau einer Arterie	4
1.2	Stent vor und nach Dilatation	5
1.3	Restenosekomponenten	6
1.4	Zerfallsschema von ¹⁰³ Pd	13
1.5	Reichweite der Röntgenstrahlung in weichem Gewebe	15
1.6	Phasendiagramm Gold-Palladium	22
1.7	Phasendiagramm Gold-Palladium-Rhodium	22
1.8	Potentiodynamische Korrosionsmessbereiche	26
1.9	Bereichsbezeichnungen bei einer potentiodynamischen Messung	28
1.10	Schematische Darstellung des Beschichtungs- und Analyseprogramms	
	der Arbeit	29
0.1	leastant DV 19.0 mm Stant	วา
2.1	IsoStent DX 10,9 mm Stent	ງ∠ ວວ
2.2	Mählerkurve ven kaltverformten AISI 216L Stahlblachen	33 22
2.5	Optimierte Drehenhelterung für die hemogene gelvenischen Abeehei	55
2.4	dung auf Stante	26
25	Probanhaltarung für die gelvenischen Abscheidung auf Bloche	30
2.5	Schematische nicht maßstäbliche Darstellung des apparativen Auf	51
2.0	baus der Abscheidung von Gold auf Stents	38
27	Schematische nicht maßstäbliche Darstellung des ontimierten Bad-	50
2.1	behälters zur homogenen Palladiumabscheidung	30
28	Schematische nicht maßstäbliche Darstellung des annarativen Auf-	55
2.0	baus der Abscheidung von Palladium auf die mit Gold vorbeschichte-	
	ten Stents	39
29	Prinzipieller Aufbau der erzeugten Schichten	42
2.0	Schematische Darstellung des verwendeten Stentscanners zur Homo-	12
	genitätsmessung	50
2.11	Schematischer Aufbau einer elektrochemischen Korrosionsmessapparatur	53
2.12	Schematische Darstellung der Durchführung einer Stentkontaktierung	
_	zur Korrosionsmessung	54
2.13	Verformung des Stentgitters bei Expansion eines IsoStent BX Stents .	55

3.1	Gammaspektrum des Untergrundes des Gammaspektroskopiemessplat-	
2.0	Zes	58
3.2	Beispiel eines Gammaspektrums einer Palladiumlieferung	58
3.3	Beispiel eines Gammaspektrum einer Probe einer Palladiumileterung	F.0
2.4	mit abgezogener Untergrundstrahlung	59
3.4	Gammaspektrum einer gesamten Palladiumlieferung eines alternativen	60
2 5		60
3.5		62
3.0	Dennungsstreifen bei vier unterschiedlichen Stents nach Dilatation,	62
27	Kernverteilung eines Stantsubstrate DEM Aufnahme	62
3.1 2.0	Romvertenung eines Stentsubstrats, REM-Aumanme	05
5.0	tation DEM Aufnahmen	64
3.0	EDX Spoktrum of stontcubetrate	65
3.9	REM_Aufnahme eines AISI 316 Substrathleches	66
3.10	Kornverteilung eines Blechsubstrats REM_Aufnahme	66
3.12	FDX-Spektrum eines AISI 316 Blechsubstrats	67
3 1 3	REM-Aufnahme eines Stents Typ iSAu100 vor der Dilatation	68
3 14	Stufen in intakte Schicht eines Stents Typ iSAu100 nach Dilatation	69
3.15	EDX-Spektrum eines Stents des Typs iSAu100	69
3.16	Unvollständige Schichtabdeckung auf einem Stent des Typs iSPd024.	00
	REM-Aufnahme	70
3.17	Beschichtung eines Stenttyps iSPd050	70
3.18	EDX-Spektrum eines Stents des Typs iSPd075	71
3.19	Goldkonzentration der Stentbeschichtung in Abhängigkeit der Goldab-	
	scheidestromdichte bei konstanter Abscheidedauer	72
3.20	Homogene schädigungsfreie Goldschicht auf einem Blech Typ iBAu100,	
	REM-Aufnahme	73
3.21	Schichtfehler eines Bleches Typ iBPd027, REM-Aufnahme	74
3.22	Intakte Schicht eines Bleches Typ iBPd083, REM-Aufnahme	74
3.23	EDX-Spektrum eines Blechs des Typs iBPd083	75
3.24	Goldkonzentration der Blechbeschichtung in Abhängigkeit der Goldab-	
	scheidestromdichte	75
3.25	Logarithmisches SNMS-Tiefenspektrum eines Blechs Typ iBAu100	76
3.26	Logarithmisches SNMS-Tiefenspektrum eines Blechs Typ iBPd083	77
3.27	Lineare Auftragung des SNMS-Tiefenspektrums aus Abb. 3.26	77
3.28	Mittlere Gesamtschichtdicken in Abhängigkeit der Goldabscheidestrom-	
	dichten	78
3.29	Mittlere Schichtdicke des oberen Goldfilms in Abhängigkeit der Goldab-	=-
0.00	scheidestromdichten	79
3.30	Wittlere Schichtdicke des unteren Goldfilms (Hattvermittlerschicht) in	70
2 21	Abnangigkeit der Goldabscheideströmdichten	79
3.3L	AES-Spektrum der Oberfläche eines Stents des Typs ISPdU24	80

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

3.32	AES-Tiefenprofil eines Stents des Typs iSPd024
3.33	Vergrößertes AES-Tiefenprofil eines Stents des Typs iSPd024
3.34	Zeitliche Entwicklung der maximal pro Stent aufgebrachten Aktivität an ¹⁰³ Pd
3.35	Gammaspektrum eines Stents Typ aS05035 mit einer Aktivität von 1,8 mCi
3.36	Gammaspektrum eines Stents mit einer Aktivität von 9,42 mCi
3.37	Messung des gemittelten ersten Abwaschs verschiedener Proben in Abhängigkeit der Abwaschdauer
3.38	Messung des gemittelten zweiten Abwaschs verschiedener Proben in Abhängigkeit der Abwaschdauer
3.39	Abhängigkeit der gemittelten abgewaschenen Aktivität verschiedener Proben von der Zahl der Waschschritte
3.40	Abhängigkeit des Abwaschs nach Dilatation gegenüber dem Gesamt- abwasch davor
3.41	Aktivitätsverteilungsmessung eines Stents
3.42	Maximale Inhomogenität in Abhängigkeit der Gold und Palladiumab- scheidestromdichte
3.43	Abscheideeffizienz in Abhängigkeit der Palladiumabscheidestromdich- te bei konstanter Abscheidedauer
3.44	Abscheideeffizienz in Abhängigkeit der Goldabscheidestromdichte bei konstanter Abscheidedauer
3.45	Abscheideeffizienz in Abhängigkeit der Gold und der Palladiumabschei- destromdichte
3.46	Gemittelter erster Abwasch in Abhängigkeit der Palladiumabscheide- stromdichte
3.47	Gemittelter gesamter Abwasch in Abhängigkeit der Palladiumabschei- destromdichte
3.48	Gemittelter erster Abwasch in Abhängigkeit der Goldabscheidestrom- dichte
3.49	Gemittelter gesamter Abwasch in Abhängigkeit der Goldabscheide- stromdichte
3.50	Gemittelter gesamter Abwasch in Abhängigkeit der Gold und der Pal- ladiumabscheidestromdichte
3.51	Vertikaler Schnitt durch die elektrische Feldverteilung der Abscheide- anordnung Nr. 1
3.52	Horizontaler Schnitt durch die elektrische Feldverteilung im oberen Bereich der Abscheidegeometrie Nr. 1
3.53	Horizontaler Schnitt durch die elektrische Feldverteilung im unteren Bereich der Abscheidegeometrie Nr. 1
3.54	Horizontaler Schnitt durch die elektrische Feldverteilung der Abschei- degeometrie Nr. 2 und Nr. 3

3.55	Vertikaler Schnitt durch die elektrische Feldverteilung der Abscheide-	100
2 5 6	geometrie Nr. 2	100
3.50	Vertikaler Schnitt durch die elektrische Feldverteilung der zur Para-	100
0 57	meterstudie verwendeten Abscheidegeometrie Nr. 3	100
3.57	Lokale Energiedosisratenverteilung eines radioaktiven ¹⁰³ Pd Stents ge-	101
2 50	messen in VVasser	101
3.58	Korrosionspotenzialmesskurve eines unbeschichteten Stents	103
3.59	Gemittelte Korrosionspotenzialmesswerte bei variierender Goldabscheide	-
0.00	stromdichte	103
3.60	latelplot eines unbeschichteten Stents	104
3.61	Abhängigkeit des Korrosionsstroms von der Goldabscheidestromstärke	105
3.62	Abhängigkeit der Korrosionsrate von der Goldabscheidestromdichte	105
3.63	Zyklische Polarisationsmessungen eines a) unbeschichteten Stents und	
	b) mit Gold beschichteten Stents Typ iSAu100	106
3.64	Verhalten des Breakdown Potenzials bei veränderter Goldabscheide-	
	stromdichte	107
3.65	Verhalten der Breite des passiven Bereichs	107
3.66	Verschiedene Korrosionsangriffsstellen bei einem unbeschichteten Stent	
	nach Korrosionstest	108
3.67	Korrosionsschädigung bei einem mit Gold beschichteten Stent Typ	
	iSAu100 nach Korrosionstests	109
3.68	Korrosionsangriff bei einem Palladiumstents iSPd030	110
3.69	Scratchtests bis 100 N an beschichteten Blechen	111
3.70	Substrat nach zyklischer Belastung an einer Stelle mit Intrusionen und	
	Extrusionen	112
3.71	Kein Schichtabplatzen trotz Substratversagens, Bildung von Intrusio-	
	nen und Extrusionen bei iBAu100 Probe nach zyklischer Belastung,	
	REM-Aufnahme	113
3.72	REM-Untersuchungen an mit iBPd027 nach zyklischer Belastung an	
	zwei verschiedenen Stellen	113
4.1	Linearer Fit der mittleren Gesamtschichtdicken in Abhängigkeit der	
	Goldabscheidestromdichten	117
4.2	Linearer Fit der mittleren Haftvermittlerschichtdicken in Abhängigkeit	
	der Goldabscheidestromdichten	118
4.3	Linearer Fit der mittleren Gesamtschichtdicken in Abhängigkeit der	
	Goldabscheidestromdichten mit skalierten Messwerten bei variierter	
	Abscheidedauer	119
4.4	Abhängigkeit des Korrosionsstroms von der Gesamtschichtdicke	123
4.5	Abhängigkeit der Breite des passiven Bereichs von der Gesamtschicht-	
	dicke	124
4.6	Abhängigkeit des Abwaschs nach Expansion gegenüber des Gesamt-	
	abwaschs davor	127

4.7 Abhängigkeit des Gesamtabwaschs von der Gesamtschichtdicke . . . 129

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abkürzungen

AES	Augerelektronenspektroskopie
at-%	Atomprozent
AE	Augerelektronen
Au	Gold
CE	Konversionselektron
Cs	Cäsium
e	Hüllenelektron
EC	Electron Capture (Elektroneneinfang)
EDX	Energiedispersive Röntgenspektroskopie
FDA	Food and Drug Administration
	(US Gesundheitsbehörde)
FEM	Finite Elemente Methode
γ	Gammastrahlung
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma-Massspectroscopy,
	Emissionsspektroskopie, gekoppelt mit einem Massenspetrometer
lr	Iridium
IV	Intravenös
K_{lpha}	Charakteristische Wellenlänge
	des K $_{lpha}$ Übergangs
L_{lpha}	Charakteristische Wellenlänge
	des L $_{lpha}$ Übergangs
M_{lpha}	Charakteristische Wellenlänge
	des M_{lpha} Übergangs
Massen-%	Massenprozent
n	Kernneutron
$ u_e$	Elektronenneutrino
Р	Phosphor
Pd	Palladium
PMMA	Polymethylmethacrylat (Plexiglas TM)
РТСА	Perkutane transluminale
	k(c)oronare Angioplastie

XVIII

PTLA	Perkutane transluminale
	Laserangioplastie
р	Kernproton
REM	Rasterelektronenmikroskop (SEM)
Rh	Rhodium
RT	Raumtemperatur
SCE	Standard Calomel Elektrode
SNMS	Sekundär Neutralteilchen Massenspektrometrie
Sr	Strontium
\boldsymbol{X}	Element
XR	Röntgenstrahlung
Υ	Yttrium

Verwendete Formelzeichen

α	1/cm	Absorptionskoeffizient
β_{a}	V	Tafelproportionalitätskonstante
/- u		für anodische Reaktionen
B	V	Tafelproportionalitätskonstante
	-	für kathodische Reaktionen
δ	%	Bruchdehnung
ε	$8.85 \cdot 10^{-12} \text{ C/(V} \cdot \text{m})$	Dielektrizitätskonstante
$\frac{1}{n}$	$N \cdot s/m^2$	Viskosität
λ	1/s	Zerfallskonstante
0	g/cm ³	Dichte
г 0*	g/cm ³	Dichte des radioaktiven Materials
ρ _a	6/	Aufenthaltswahrscheinlichkeit eines Elektrons
ρι	C/m^3	Elektrische Ladungsdichte
Φ	v	Skalares elektrisches Potenzial
Ψ		Elektronenwellenfunktion
\boldsymbol{A}	Ci (1 Ci= $3,7 \cdot 10^{10}$ Bq)	Aktivität
	Bq(1 Bq= 1 Zerfall/s)	
а	nm	Gitterkonstante
B		Massenzahl
C	$3,268 \cdot 10^3 \text{ g/(A} \cdot \text{mol)}$	Konversionskonstante
с	mol	Stoffmengenkonzentration
CR	mm/y	Korrosionsrate
D	Gy (1 Gray= 1 J/kg)	Energiedosis
d		Tage
d^*	m	Schichtdicke des radioaktiven Materials
d	m	Schichtdicke des Materials
Δd	m	Messfehler der Schichtdicke
\boldsymbol{E}	V	Elektrisches Potenzial
$ec{E}$	V/m	Elektrische Feldstärke
e_0	1,6021892 · 10 ⁻¹⁹ C	Elementarladung

E_{Bd}	V	Breakdown Potenzial
E_{corr}	V	Korrosionspotenzial
E_{el}	Pa	Elastizitätsmodul
E_{nass}	V	Breite des passiven Bereichs
E_{nhoton}	eV	Photonenenergie
E_{m}	V	Passivierungspotenzial
EW	kg	Äguivalenzmasse
F	$9.648456 \cdot 10^4$ C/mol	Faraday Konstante
$ec{F_C}$	N	Coulomb Kraft
\vec{F}_{P}	Ν	Reibkraft
HB		Brinellhärte
HV		Vickershärte
I	А	Elektrische Stromstärke
I(x)	, (Intensität
I(w) I_0		Ausgangsintensität
I	А	Korrosionsstromstärke
\vec{r}	Δ/dm^2	Elektrische Stromdichte
J, J №	α/mol	Molare Masse eines radioaktiven Stoffes
m mol	g/mor kσ	Masse mes radioactiven stories
m^*	ka	Masse eines radioaktiven Stoffes
N	16	Neutronenzahl
\vec{n}		Normalenvektor
N^*		Zahl der zerfallenen Kerne einer Nuklidart
n^*	mol	Stoffmenge des radioaktiven Materials
N_{Λ}	$6.022045 \cdot 10^{23} 1/mol$	Avogadrozahl
n^+	cm ⁻³	Kationenzahl
n^{-}	cm^{-3}	Anionenzahl
n^i	cm^{-3}	lonenzahl
0	m^2	Oberfläche
pН		pH-Wert
\vec{r}	m	Ortsvektor
r_I	m	lonenradius
R_m	Pa	Zugfestigkeit
$R_{p0.2}$	Pa	0,2 % Dehngrenze
T	^{0}C	Temperatur
T_S	^{0}C	Schmelztemperatur
$T_{1/2}$	d: Tage, y: Jahre	Halbwertszeit
t	S	Zeit
u		Zahl der Elektron-Loch-Paare

W	eV	Energie
W_0	eV	Ruheenergie eines Atomkerns
W_{Atom}	eV	Energie des Atoms
W_a	eV	Energie aller aus einem Material
		austretender Teilchen
W_B	eV	Bindungsenergie
W_D	eV	Differenz der Energie aller in ein Material
		eintretender und austretender Teilchen
W_e	eV	Energie aller in ein Material
		eintretender Teilchen
W_{Mutter}	eV	Energie des Mutterkerns
$W_{Tochter}$	eV	Energie des Tochterkerns
WQ	barn (1 barn $=10^{-28}$ m 2)	Wirkungsquerschnitt
\boldsymbol{x}	m	Eindringtiefe
Z		Kernladungszahl
z		Wertigkeit

XXII

BEGRIFFE

Begriffe

Adventitia	Äußere Aderzellschicht	
Afterloader	Katheder, der mit einer radioaktiven Quelle	
	versehen ist	
Angina Pectoris	Sauerstoffunterversorgung des Herzmuskels	
	durch Gefäßverengungen, die sich unter anderem	
	durch Herzschmerzen und Atemnot äußert	
Angiologie	Gefäßheilkunde	
Angioplastie	Gefäßaufdehnung	
Antithrombotika	Pharmaka gegen die Ausbildung	
	von Blutpfropfen	
Atheosklerose	Krankhafte Veränderung der Arterien mit	
	Verhärtung, Verdickung, Verengung	
	und Elastizitätsverlust	
Biokompatibler Werkstoff	Werkstoff der keine oder nur geringe	
	Irritationen des Körpergewebes auslöst	
Brachytherapie	Lokale Therapie mittels kurzreichweitiger	
	Strahlung	
Branching	Auftrittswahrscheinlichkeit für Zerfallskanal	
Bypass-Operation	Gefäßtransplantation zur Umgehung	
	eines Gefäßverschlusses	
Candy-Wrapper-Effekt	Bonbonpapier Effekt, siehe Edge-Effekt	
Diabetes Mellitus	Stoffwechselerkrankung,	
	volkstümlich: Zuckerkrankheit	
Dissoziationsgrad	Zahlenwert, der angibt welcher Anteil	
	an Molekülen dissoziiert ist	
Direct Stenting	Implantieren eines Stents ohne vorherige PTCA	
Drug Eluting Stent	Mit Pharmaka beschichtete Gefäßstütze,	
	die diese lokal an das Gewebe abgibt	
Edge-Effekt	Wiederverengung an den Stentenden	
Endothel	Zellige Auskleidung der Gefäße	
Energiedosis	Verhältnis der absorbierten Energie	
	zur absorbierenden Masse	
Energiedosisrate	Energiedosis pro Zeiteinheit	
Erythrozyten	Rote Blutkörperchen	

XXIV

Genotoxisch	Giftig Wirkung auf die DNA	
Halbwertszeit	Zeit, nach der die Hälfte aller Atome	
	eines Stoffes zerfallen ist	
Hämokompatibilität	Biokompatibilität, bezogen auf die	
-	Wechselwirkung mit Blut und Gefäßzellen	
Hämolyse	Auflösung oder Abbau der	
5	roten Blutkörperchen	
Hydrolyse	Dissoziation von Salzen durch	
5 5	Anlagerung von Wasserdipolen	
Hyperlipidämie	Erhöhung der Blutfette (Serumlipide)	
In-Stent Restenose	Wiederverengung nur im	
	Gefäßstützeninnenbereich	
Intima	Innere Aderzellschicht	
Interventionelle Kardiologie	Eingreifende Behandlung	
6	von Herzkrankheiten	
Intravaskulär	Innerhalb eines Gefäßes	
Intravenös	Innerhalb der Vene	
In-Vitro	Außerhalb des Körpers in einem Laboraufbau	
In-Vivo	Im lebenden Objekt	
Ionenimplantation	Implantation von ionisierten Teilchen	
•	unter die Oberfläche eines Substratmaterials	
	durch Kollison der zuvor beschleunigten	
	Ionen mit dem Substrat	
lsotop	Atomkern mit bestimmter Neutronenzahl	
·	eines Elements	
Kardiovaskulär	Herz und Gefäße betreffend	
Koronar	Bezüglich der Herzkranzgefäße	
Koronarintervention	Eingriff im Bereich der	
	Herzkranzgefäße	
Lipidsenker	Pharmaka zur Senkung der Blutfette	
Lipoprotein	Hochmolekulare wasserlösliche Komplexe,	
• •	die aus Cholesterin u.a. bestehen	
Lumen	Blutdurchflossener Hohlraum der Ader	
Media	Mittlere Aderzellschicht	
Metabolisch	Den Stoffwechsel betreffend	
Migration	Zuwanderung	
Neointima	Neugebildete innerste Aderzellschicht	
Nuklid	Atomkern mit bestimmter	
	Neutronen- und Protonenzahl	
Ödem	Schwellung infolge einer Ansammlung	
	von wässriger Lösung	
Perkutan	Durch die Haut	
Proliferieren	Wuchern	
Pyrogene	Fiebererzeugende Stoffe	
Restenose	Wiederverengung	

Serumlipide	Blutfette
Stenose	Verengung
Stent	Gefäßstütze
Thrombose	Blutgerinnselbildung in Adern
Transluminal	Durch das Lumen
Vaskulär	Bezüglich der Gefäße
Vasoaktiv	Auf Gefäße einwirkend
Zelltoxisch	Giftige Wirkung auf die Zelle
Zerfallskanal	Ein möglicher Zerfallsweg eines Kernzerfalls

XXVI

BEGRIFFE

Kapitel 1

Einführung

1.1 Motivation

Erkrankungen der Gefäße haben in den letzten Jahren stetig zugenommen. Diese sogenannte Atheosklerose äußert sich unter anderem als krankhafte Verengung (Stenose) der Arterie, die besonders schwerwiegend ist, wenn sie im Bereich der den Herzmuskel mit Blut versorgenden Herzkranzgefäße auftritt. Der Muskel kann hierbei ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr ausreichend mit Blut und somit mit Sauerstoff versorgt werden. Es tritt die sogenannte Angina Pectoris (Sauerstoffunterversorgung des Herzmuskels) auf, die zu Herzschmerzen und Atemnot führt. Bei einer vollständigen Unterbrechung des Blutstroms kommt es zu einem Infarkt. Es wird erwartet, dass Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems bis zum Jahr 2020 die weltweite Todesursache Nummer Eins, nämlich Infektionskrankheiten, verdrängen [1]. Die Behandlung der Atheosklerose hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten grundlegend geändert. Die bisher durchgeführte Bypass-Operation, bei der eine Umleitung um die Verengung gelegt wird, wird mehr und mehr durch die schonendere (da kein operativer Eingriff nötig) und weniger kostenintensive Aufweitung der Arterienverengung mittels eines Ballons ersetzt. Hierbei führt der behandelnde Arzt den an einem Katheder befestigte Ballon zur zu behandelnden Stelle und expandiert ihn. Optional folgt das Setzen einer Gefäßstütze (Stent), die den geweiteten Arterienabschnitt mechanisch offen hält. 1984 lag die Zahl solcher Koronarinterventionen (Aufweitung mittels Ballon mit eventueller Stentimplantation) in Herzkathederlaboratorien in der Bundesrepublik Deutschland bei noch nur 2809 Eingriffen im Jahr. Im Jahr 2000 waren es dagegen schon 180336 [2]. Davon betrug die Zahl der Stentimplantationen 123265. Ein großes Problem bei der Behandlung von Gefäßverengungen mit einer Gefäßstütze ist das Wiederverschließen des Gefäßes nach ein paar Wochen. Bei dieser sogenannten Restenose verengen unter anderem durch die Gefäßstütze wuchernde (proliferierende) Zellen den Innendurchmesser der geöffneten Arterie (Lumen) und führen zu erneuten Durchblutungsstörungen. Studien [3, 4] zeigen, dass dies bei ca. 30 % der Patienten geschieht. Die Verhinderung solcher Restenosen ist im Augenblick eines der wichtigsten Forschungsfelder der interventionellen Kardiologie. Die Verwendung radioaktiver Strahlung innerhalb des Gefäßes (intravaskulär) zur Unterdrückung der Gewebewucherungen, ist in vielen Studien erfolgreich dargelegt worden [5–14]. Hierbei wird in-vivo das zu behandelnde Gewebe lokal mit einer in den Körper temporär oder dauerhaft eingebrachten radioaktiven Quelle nach der Stentimplantation bestrahlt und so einer bestimmten Energiemenge (Energiedosis) ausgesetzt. Diese im Gewebe freigesetzte Energie zerstört lokal die Zellen und unterdrückt damit die Proliferation. Eine temporäre Bestrahlung erfolgt über das kurzzeitige Einbringen eines radioaktiven Isotops, das sich in einem Katheder befindet. Solche sogenannten Afterloader sind jedoch belastend für den Patienten, da sie eine hohe Aktivität besitzen. Dauerhaft eingesetzte Quellen kommen mit geringeren Aktivitäten aus, da sie länger auf das Gewebe wirken können. Man verwendet hierzu radioaktive Isotope, die in das Stentgrundmaterial oder auf die Oberfläche gebracht werden. Ihre Halbwertszeiten liegen im Bereich der Dauer des Zellwucherungsprozesses. Bisher kamen im Menschen radioaktive ³²P Stents zum Einsatz. Das aktive Phosphorisotop wurde mittels Ionenimplantation in dem Stentgrundmaterial fixiert. Stents dieser Art zeigen eine hervorragende Wirkung gegenüber der Restenose am Ort des Implantat, jedoch tritt eine verstärkte Wiederverengung an den Enden der Gefäßstützen auf [15]. Man nennt dies auch Edge-Effekt. Die Ursache liegt in einer Kombination aus zu geringer Reichweite der Strahlung und Verletzungen der Arterie am Stentende. In diesen Bereichen ist die applizierte Energiedosis zu klein, um die Wucherungen zu unterdrücken. Sie ist aber groß genug, um Gewebewachstum zu stimmulieren. Die Verwendung von Strahlung mit einer größeren Reichweite (z.B. Röntgenstrahlung) kann diesen Effekt verhindern. Ein geeignetes Isotop hierfür ist ¹⁰³Pd. Es emittiert Röntgenquanten mit einer Energie von 2,7 keV und 20 keV. Die zusätzlich auftretenden Strahlungsarten in der Zerfallskaskade sind durch ihre geringen Auftrittswahrscheinlichkeiten therapeutisch irrelevant. Die 2,7 keV Photonen wirken nur in den ersten Zellschichten der Arterienwand. Eine Schädigung dieser Zellschicht führt zur Bildung von Blutpfropfen (Thrombose). Deshalb sollte diese Strahlung herausgefiltert werden.

Steigende Kosten im Gesundheitswesen und die Begrenzung der Krankenkassenausgaben erzeugen einen Kostendruck bei der Entwicklung neuer Therapien. Da die Ionenimplantation von ¹⁰³Pd wegen der zu geringen Implantationseffizienz zu kostspielig ist, musste ein neuer Weg gesucht werden, dieses Isotop haftfest auf die Substratoberfläche aufzubringen. Wegen der komplexen Geometrie der Implantate war eine galvanische Abscheidung gegenüber PVD-Verfahren effizienter und damit kostengünstiger und zu bevorzugen. Die Schwierigkeit jedoch war, dass für die in der Therapie erforderliche Aktivität nur eine geringe Menge an Atomen benötigt wird. Folglich war eine Abscheidung aus dem Überschuss (mehr Schichtmaterial im galvanischen Bad als für den Schichtaufbau notwendig), wie es standardmässig in der Galvanik durchgeführt wird, nicht möglich. Deshalb musste ein neuartiger galvani-

1.2. GRUNDLAGEN

scher Abscheideprozess entwickelt werden. Hierzu eignete sich besonders ein Aufbau mit mehreren aufeinander abgeschiedenen Schichten, die hohen Ansprüchen genügen mussten:

- Geringe Freisetzung von Radioaktivität in das menschliche Blut
- Homogene Verteilung der auf das Implantat aufgebrachten Radioaktivität
- Verträglichkeit des Schichtmaterials im Körper (Biokompatibilität)
- Hohe radiologische Reinheit, um unnötige Belastungen des Patienten zu vermeiden
- Vergleichbares oder verbessertes Korrosionsverhalten der beschichteten gegenüber den unbeschichteten Stents
- Hohe Duktilität zur Prävention der Bildung von Rissen oder Schichtschädigungen durch die starke plastische Verformung der Stents bei der Implantation
- Belastbarkeit der Schichten gegenüber Wechselbeanspruchungen, die durch das Zusammenziehen der Arterien beim Pulsschlag auftreten

Zur Vergleichbarkeit der hergestellten Gefäßstützen musste eine exakte Bestimmung der aufgebrachten Aktivität erfolgen. Dabei war es wichtig, das Problem der Messbarkeit niederenergetischer Strahlung, die bei Palladium auftritt, und deren Absorption im Substratmaterial zu berücksichtigen. Des Weiteren diente der Schichtaufbau zur Filterung der 2,7 keV Strahlung, die bei geeigneter Wahl der Schichtdicke größtenteils absorbiert wird.

1.2 Grundlagen

1.2.1 Medizinische Grundlagen

Die Gefäße des menschlichen Körpers werden in vier Abschnitte unterteilt [16, 17] (s. Abb. 1.1):

Lumen: Blutdurchflossener Hohlraum in der Mitte des Gefäßes

- **Intima:** Innerste Schicht der Gefäßwand, deren Grenzschicht zum Lumen aus einer einlagigen Zellschicht besteht. Diese hier vorhandenen sogenannten Endothelzellen verhindern die lokale Blutgerinnung (Bildung von Thromben)
- Media: Mittlere Schicht der Gefäßwand, die aus glatter Muskulatur und elastischen Fasern aufgebaut ist
- Adventitia: Äußere Schicht, die aus kollagenen und elastischen Fasern aufgebaut ist und die gefäßernährende Blutgefäße und Nerven enthält



Abbildung 1.1: Schematischer Aufbau einer Arterie mit Begriffen [17]

Stenosen sind Verengungen des Gefäßlumens. Sie werden hervorgerufen durch lokale Veränderungen (z.B. Druck, Wirbel, Erhöhung der Blutfette (Hyperlipidämie)), die unter anderem das Endothelgewebe schädigen. Dadurch kommt es zu metabolischen (Stoffwechselreaktionen) und zellulären Reaktionen der Gefäßwand, wie z.B. Ausbildung von Ödemen, Ausfällung von Lipoproteinen, Proliferation von Bindegewebs- und Muskelzellen [16]. Hieraus kann es zu einer Verminderung des Blutflusses und so zu einer Sauerstoffunterversorgung der Muskeln (hier des Herzmuskels) kommen. Dieser Mangel äußert sich bei einigen Patienten als Angina Pectoris und führt im schlimmsten Fall zu einem vollständigen Fehlen des Sauerstoffs in einem Herzmuskelbereich und damit zu einem Infarkt. Es gibt verschiedene Methoden eine solche Stenose zu behandeln. Die am häufigsten verwendete ist die PTCA (Erläuterung s.u.) mit oder ohne anschließende Stentbehandlung und die Bypass-Operation.

Die Verengung von Herzkranzgefäßen behandelte man bis in die achtziger Jahre fast ausschließlich mit dem Legen eines Bypasses. Hierzu ist eine Operation am offenen Herzen nötig. Der Kreislauf des Patienten wird extrem belastet und postoperative Infektionen sind möglich. Bei der **PTCA** (Percutane: durch die Haut, Transluminal: entlang des Lumens, Coronary: bezüglich der Herzkranzgefäße, Angioplasty: Gefäßaufdehnung) wird in die Beinarterie am Oberschenkel, unter radiologischer Überwachung, ein Katheder bis zur Verengung (Stenose) in den Herzkranzgefäßen gelegt. Diesem sogenannten Führungskatheder folgt ein Katheder, dessen Spitze sich aufblähen lässt (Ballonkatheder). Durch Inflation des Ballons erweitert man die Arterie an der verengten Stelle. Die Verengung wird hierbei auf den ursprünglichen Lumendurchmesser eines gesunden Gefäßes expandiert. Da durch die Verengung (Stenose) die Dicke

1.2. GRUNDLAGEN

der Gefäßwand einer erkrankten Arterie gegenüber der einer gesunden vergrößert ist, kommt es bei der Aufdehnung des Lumens zu einer Uberdehnung und dadurch zu einem Trauma, d.h. das Gefäß wird verletzt. Das Blut kann nach der Behandlung wieder ungehindert im erkrankten Bereich zirkulieren und den Herzmuskel mit Sauerstoff versorgen. Der Patient nimmt eine deutliche Verbesserung seines Zustandes wahr. Zur Verhinderung der Wiederverengung (Restenose) durch das elastische Zusammenziehen der Arterie nach dem Entfernen des Ballons (Recoil) und durch die Wundheilung setzen die Mediziner eine Gefäßstütze (Stent) ein. Stents sind mittels eines Lasers aus Röhrchen herauspräparierte Metall-Netze. Ihre Geometrie erlaubt es, sie auf das 4-fache ihres Durchmessers zu expandieren. Sie bestehen in der Regel aus einem austenitischen Cr-Ni-Stahl (z.B. AISI 316L), der eine Chromoxid-Oberfläche ausbildet. Dieser Stahl ist biokompatibel [18–20], d.h. die Irritation des Gewebes ist gering und er besitzt gewünschte mechanische Eigenschaften (große plastische bei geringer elastischer Dehnung). Nach der PTCA wird ein Stent auf einem Ballon fixiert. Diesen führt man bis zur Stenose und weitet ihn auf. Die Gefäßstütze behält nach dem Entfernen des Ballons den gewünschten Durchmesser bei (s. Abb. 1.2 [21]). Anschließend ist



Abbildung 1.2: Cordis Crossflex Stent auf Ballonkatheder vor, während und nach der Dilatation [21]

eine komplexe medikamentöse Behandlung zur Verhinderung von Thrombosen notwendig (s. Tab. 1.1 [22]), da das Vorhandensein eines Fremdkörpers im Blutsystem sofort eine solche Reaktion hervorruft [23]. Erst eine vollständige Bedeckung des Implantats mit Endothelzellen bannt die Gefahren möglicher Blutgerinnsel [24]. Bei der Vielzahl der zu gebenden Medikamente, die teilweise über einen Zeitraum von mehr als einem Monat nach der Behandlung weiter verabreicht werden müssen, um Thrombosen zu verhindern, kann man klar erkennen, dass ein schnelles Einwachsen in das Endothelgewebe und damit das frühere Absetzen dieser Medikation, den Patienten entlastet. Durch die Form der Stents, die einem Netz gleicht, ist es aber möglich, dass durch Heilung glatte Muskelzellen durch die Maschen proliferieren und das Gefäß wieder verschließen (Restenose). Neuerdings verzichtet man vor der Implantation auf die

Medikament	Dosis	Dauer
Bayer Aspirin	325 mg täglich	ab 24-48 h vor Behandlung,
		dann dauerhaft
Dipyridamole Persantine	75 mg täglich	ab 24-48 h vor Behandlung,
		bis 3 Monate danach
Warfarin Coumadin	10 mg täglich	am Behandlungstag,
		bis 1 Monat danach
Niedermolekulares	100 ml	am Behandlungstag
Dextran		
Heparin	5000-10000 Einheiten IV	während Behandlung
Nitroglycerin	100-200 μ g	dauerhaft

Tabelle 1.1: Skizzierung einer Medikation vor, während und nach einer Stentimplantation [22]

vorherige PTCA (sog. Direct Stenting [25–28]). Das verkürzt die Behandlungsdauer und verringert die Gefahr von auftretenden Wiederverengungen (Restenosen) der Arterie, denn Grund für die schlechten Ergebnisse bei der konventionellen Methode des Vordilatierens der Ader vor dem Setzen eines Stents ist der sogenannte "Geographic Miss", d.h. das Durchführen einer PTCA am nicht exakt gleichen Ort wie die nachfolgende Stentimplantation. So verletzt man auch Gefäßbereiche, die später nicht von der Gefäßstütze überdeckt werden und demnach auch nicht behandelt werden. Häufig wird auch nach der Behandlung der Stent nachdilatiert, um den optimalen Gefäßdurchmesser zu erreichen, was dazu führt, dass die Gefäße erneut geschädigt werden.



Abbildung 1.3: Schematische Darstellung der drei aufeinanderfolgenden Stadien einer Restenose [29]

Restenose, also die Wiederverengung eines Gefäßes nach vorheriger PTCA Behandlung, läuft in den folgenden drei, zeitlich nacheinander folgenden Stadien ab [29, 30] (s. Abb. 1.3):
- **Elastischer Recoil:** Durch das Überdehnen der Gefäßwand (s.o.) tritt unmittelbar nach Entfernung des Ballons ein Zusammenziehen der Ader auf, da das umgebende gestauchte Gewebe sich wieder ausdehnt und auf die Arterie drückt. Dieser sogenannte elastische Recoil (Rückstoß) verringert den Durchmesser des Lumens gegenüber dem maximalen Durchmesser bei der Expansion um durchschnittlich ein Drittel. Nach wenigen Minuten ist er zum Stillstand gekommen.
- **Gewebsproliferation:** Das zweite Stadium ist die Gewebsproliferation und Migration. Die durch Verletzungen des Gefäßes durch die Überdehnung bei der PTCA hervorgerufene Wundheilung der Arterienwand läßt glatte Muskelzellen in das Lumen wandern und wuchern. Sie verengen dabei das Gefäß und bilden eine neue Blutgefäßinnenhaut, eine sogenannte Neointima (NI). Dieser Prozess beginnt Tage nach dem Eingriff und dauert einige Wochen an.
- **Wundkontraktion:** Dieses dritte Stadium ist aus der Wundheilung bekannt. Hierbei schrumpft die ganze Arterie im Durchmesser [31].

Die oben genannten Stadien eins und drei lassen sich einfach durch das Platzieren eines Stents verhindern. Hingegen ist die Behandlung der Gewebsproliferation ein bisher ungelöstes Problem und betrifft im Mittel jeden dritten Patienten [3, 4]. Das Auftreten und die Stärke der Restenose ist unter anderem abhängig von der Art, der Lokalität und der Länge der vorherigen Stenose. Aber auch Erkrankungen beim Patienten [32] (z.B. Diabetes Mellitus [33]) und das Stentdesign [34–38] spielen eine Rolle. Überraschend hat sich gezeigt, dass nicht die Stütze, die im expandierten Zustand das Gewebe möglichst großflächig mit ihren Metallstreben bedeckt auch optimal in der Verhinderung der Restenose wirkt [37].

Die Verhinderung von Restenosen ist ein weites Forschungsfeld mit vielen verschiedene Lösungsansätzen. Externe Medikation hat sich bisher in mehr als 50 Studien mit über 12000 Patienten als nicht erfolgreich erwiesen. Eine Vielzahl von Stoffen (Antithrombotika, antiproliferative und vasoaktive Medikamente, Lipidsenker) erwies sich als unwirksam oder in ihrer Wirksamkeit umstritten [39, 40]. Ein anderer Ansatzpunkt ist nicht die Verhinderung, sondern die Behandlung von Restenose durch Gewebeabtrag:

- Atherektomie: Mittels eines Führungskatheders führt man an den verengten Stellen einen Schaber vorbei, der die Gefäßwände freischabt
- Rotablator: Ein Miniaturfräser fräst das gewucherte Gewebe weg
- **PTLA:** Bei der Perkutanen Transluminalen Laser Angioplastie beseitigt man die Restenose durch gepulstes Laserlicht

Keines der oben genannten Konzepte konnte nachhaltig überzeugen [41]. Das neueste Konzept, sogenannte Drug-Eluting Stents sind mit Pharmazeutika beschichtete Gefäßstützen. Sie geben den Wirkstoff lokal an das Gewebe ab. Hierdurch können höhere Wirkstoffdosen lokal appliziert werden als bei der externen Medikation möglich ist. Im Moment sind viele dieser Systeme im klinischen Teststadium. Erste Ergebnisse geben Anlass zum Optimismus [42–44]. Eines der Systeme ist inzwischen auf dem Markt eingeführt.

Ein anderer Ansatzpunkt ist die intrakoronare Brachytherapie (Brachy-: aus dem Griechischen: kurz, klein [16]). Nach dem Einsetzen einer Gefäßstütze wird mit ionisierender Strahlung intrakoronar das Gewebe bestrahlt. Ziel ist es, mit einer entsprechenden Strahlendosis Zellwucherungen zu unterdrücken. In den sechziger Jahren gab es schon erste Studien über Strahlungseffekte bei atheosklerotischen Arterien [45]. Man zeigte, dass ionisierende Strahlung Migration vaskulärer Zellen verhindert [46] und fand, dass intrakoronar angewandt, Restenose verhindert wird [5–14]. Es gibt vielerlei Möglichkeiten, Gefäße lokal zu bestrahlen. Am weitesten ausgereift ist die Verwendung sogenannter Afterloader. Hierbei handelt es sich um Katheder mit radioaktiven Quellen, die bei einer hohen Energiedosisrate (im Bereich von 20-60 Gy/h) kurzzeitig (ca. 5-10 min) am Ort der zu behandelnden Engstelle verbleiben. Hierfür verwendet man sowohl γ -strahlende (z.B. ¹⁹²Ir), als auch β -strahlende Isotope (z.B. ⁹⁰Sr/⁹⁰Y). Bisherige klinische Tests waren erfolgreich [47-49]. Die Nachteil dieser Methode sind die hohen Kosten des Strahlenschutzes - durch den Umgang mit sehr hohen Aktivitäten sind Kliniken verpflichtet, einen Strahlenphysiker und einen Strahlenmediziner zur Behandlung zusätzlich zum Kardiologen abzustellen - und die extreme Strahlenbelastung des Patienten bei der Behandlung mit γ -Strahlung emittierenden Isotopen. Diese Strahlung ist im benachbarten Gewebe, das nicht zur Restenose beiträgt, noch biologisch wirksam und kann zu Schädigungen führen. Seit 2000 ist das Afterloading-System von Novoste (Beta-Cath) als erstes System zur Behandlung von In-Stent Restenosen von der Food and Drug Administration (US Gesundheitsbehörde) zugelassen.

Ein anderer Ansatz ist die Verwendung von radioaktiven Stents, die permanent im Patienten verbleiben. Ein Vorteil dieser Methode ist die Einfachheit des Umgangs bei der Implantation in den menschlichen Körper. Da die Aktivität pro Stütze ein Vielfaches kleiner ist als bei einem Afterload System, ist die Strahlenbelastung für Patient und Arzt deutlich geringer. Erste radioaktive Gefäßstützen stellte man 1992 im Forschungszentrum Karlsruhe mittels Aktivierung des Stentgrundmaterials (Aktivierung der Legierungselemente des austenitischen Stahls durch Protoneneinfang) her [50]. Hierbei werden jedoch eine Vielzahl von aktiven Isotopen unterschiedlichster Strahlungscharakteristik und Halbwertszeit erzeugt. Da die Gewebsproliferation nur einige Wochen andauert und sich das Zielgebiet in direkter Umgebung des Strahlers befindet [29], ist es sinnvoll, in Anbetracht der Strahlenbelastung des Patienten, Nuklide zu verwenden, deren Halbwertszeit im Bereich von 14 Tagen liegt und deren Strahlung die gesamte Energie innerhalb einer kurzen Weglänge abgibt. Hierzu eignen sich hervorragend sowohl hochenergetische β -Strahler, als auch niederenergetische Röntgenstrahler (s. Kap. 1.2.3.2), deren Eindringtiefe in das Gewebe bei therapeutisch wirksamen Strahlendosen zwischen wenigen Millimetern bis Zentimetern liegt. ³²P besitzt ideale Voraussetzungen zur Herstellung einer Elektronen emittierenden Gefäßstütze (s. Tab. 1.2). Die ersten aktiven Stents mit definierter Radioaktivität wurden auch im Forschungszentrum Karlsruhe entwickelt. Dabei wurde das Nuklid mittels Ionenimplantation in das Stentgrundmaterial implantiert [51-53] und man erreichte so einen hohen Widerstand gegenüber dem Abwasch von Aktivität ins Blut (Abwaschverhalten) und eine homogene Verteilung des Phosphorisotops über die gesamte Gefäßstütze. In zahlreichen Tierversuchen und klinische Studien wurde die Wirksamkeit dieses Produkts getestet [54–57]. Die Ergebnisse zeigen, dass es eine hervorragende Wirkung im Kampf gegen die sogenannte In-Stent Restenose (d.h. Restenose im Stent) besitzt, es jedoch außerhalb der Stütze zu überhöhter Gewebewucherung kommt. Dieser sogenannte Edge-Effekt (oder auch Candy-Wrapper Effekt) [58–61] ist auf die Verletzung der Gefäßwand in nächster Nachbarschaft des Stents und den Abfall der Energiedosis am Ort der Verletzung zurückzuführen [57, 62]. Der Versuch, mit höher aktivierten Enden dem Dosisabfall entgegen zu wirken schlug fehl [63]. Ein Ansatz zur Lösung des Edge-Effektes ist die Erhöhung der Reichweite der Strahlung, d.h. der Wechsel zu anderen Isotopen wie z.B. ¹³¹Cs und ¹⁰³Pd (s. Tab. 1.2). Erste Versuche, mit

lsotop	Strahlungsart	Strahlungsart Energie Halbwertszeit		Reichweite
^{32}P	eta-Strahler	1,7 MeV (Max.)	14 d	8,4 mm
^{131}Cs	Röntgenstrahler	29 keV	10 d	57 mm
^{103}Pd	Röntgenstrahler	20 - 22 keV	17 d	26 mm

Tabelle 1.2: Radiologische Charakteristika potenziell geeigneter Nuklide zur Stentaktivierung. Die Reichweite ist bei dem Elektronen emittierenden Isotop als die maximale Reichweite der Elektronen mit der maximalen Energie von 1,7 MeV angegeben. Bei den Röntgenstrahlung emittierenden Isotopen ist die Reichweite angegeben, bei der 99,9 % der Strahlung absorbiert wurde.

¹³¹Cs mittels lonenimplantation eine aktivierte Gefäßstütze zu produzieren waren erfolgreich, mussten aber wegen anderer, weiter fortgeschrittener Technologien (z.B. ¹⁰³Pd Stent) fallen gelassen werden. Der ¹⁰³Pd-Stent konnte im Rahmen dieser Arbeit mit einem kanadischen Industrieunternehmen in Konkurrenz entwickelt werden. Tierversuche zeigten erste Erfolge [64]. Im Moment sind keine klinischen Tests in Planung.

1.2.2 Biokompatibilität

Der Begriff Biokompatibilität [18–20, 65] oder auch Bioverträglichkeit ist ein sehr unscharfer, weit gefasster Begriff. Die genaue Definition [66] der Europäischen Gesellschaft für Biomaterialien aus dem Jahre 1986 lautet:

Die Biokompatibilität ist die Fähigkeit eines Materials bei einer spezifischen Anwendung eine angemessene Reaktion seiner Umwelt zu erzeugen,

d.h. da kein Fremdkörper vom menschlichen Körper reaktionslos aufgenommen wird, sondern teils leichte, teils schwere Reaktionen auftreten, sind biokompatible Materialien solche, die in ihrem Anwendungsgebiet auf Grund ihrer Materialeigenschaften den anwendungsspezifischen Anforderungen genügen und tolerierbare Körperreaktionen hervorrufen. Es wird also die Reaktion des menschlichen Körpers auf einen absichtlich eingebrachten Fremdkörper beschrieben. Diese ist aber abhängig von dem Einsatzbereich im Organismus. Ein Beispiel hierfür ist die Verwendung von PMMA (PlexiglasTM) Linsen als Ersatz der körpereigenen Linsen des Auges bei der Behandlung von Linsentrübungen (grauer Star). Das Material kommt hier nur mit Gewebe und Gewebsflüssigkeit in Kontakt. Ein PMMA Implantat im Blutkreislauf und damit im ständigen Blutkontakt jedoch führt zu einer starken negativen Reaktion der Blutkörperchen [67]. An diesem Beispiel erkennt man deutlich, dass man den Begriff der Biokompatibilität auf das Anwendungsgebiet eingrenzen muss. Im Einsatzgebiet des Blutkreislaufs spricht man deshalb von Hämokompatibilität (Blutkompatibilität). Diese ist unterteilt in die Reaktion von Blutzellen auf endzündliche Prozesse der Arterienwand, in Thrombogenität (Bildung von Blutpfropfen) und anderes.

1.2.3 Kern- und Strahlenphysikalische Grundlagen

1.2.3.1 Radioaktiver Zerfall

Elemente unterscheiden sich nur durch ihre Protonenzahl voneinander, Atomkerne hingegen durch ihre Protonen- und ihre Neutronenzahl. So unterschieden nennt man sie auch Nuklide. Jedes davon besitzt eine definierte Massenzahl B (Gesamtzahl der vorhandenen Protonen und Neutronen im Kern) und eine Kernladungszahl Z (Zahl der Protonen im Kern). Ihre physikalische Nomenklatur ist

$$^{B}_{Z}X_{N} \tag{1.1}$$

- X : Element
- B: Massenzahl
- Z : Kernladungszahl
- N: Neutronenzahl

1.2. GRUNDLAGEN

Nuklide einer Atomart nennt man auch verschiedene Isotope. Die Mehrzahl der in der Natur vorkommenden oder künstlich erzeugten Nuklide ist nicht stabil. Aus energetischen Gründen zerfallen die Atomkerne in andere Nuklide. Die Rate der Zerfälle einer Vielzahl von gleichen Nukliden nennt man Aktivität. Sie ist definiert als die Zahl der zerfallenden Atomkerne einer Nuklidart pro Zeiteinheit [68]

$$A = \frac{dN^*}{dt} \tag{1.2}$$

A: Aktivität

 N^* : Zahl der zerfallenen Kerne einer Nuklidart

t: Zeit

Es ergibt sich hieraus

$$A = \lambda N^* = \frac{ln2}{T_{1/2}} N^*$$
 (1.3)

 λ : Zerfallskonstante

 $T_{1/2}$: Halbwertszeit (Zeit, nach der die Hälfte aller Nuklidkerne zerfallen ist)

Das Maß der Aktivität ist Zerfall pro Sekunde (1 Zerfall/s= 1 Becquerel). In der Strahlenmedizin ist es jedoch üblicher, für die Aktivität die alte Maßeinheit Curie (Ci) statt Becquerel (Bq) zu benutzen (1 Ci= $3,7 \cdot 10^{10}$ Bq). Der Zerfallsprozess geschieht unter Freisetzung von Energie. Diese Energie tritt in der Form von Strahlung auf. Es gibt hierbei zwei Zerfallstypen:

- α -Zerfall: Bei diesem Typ wird ein Heliumkern (α -Teilchen) emittiert. Er tritt nur bei Kernen mit hoher Massenzahl auf.
- β-Zerfall: Der β-Zerfall ist unterteilt in $β^-$ -Zerfall, bei dem ein Elektron und ein Antineutrino, in $β^+$ -Zerfall, bei dem ein Positron und ein Neutrino emittiert werden und in den Elektroneneinfang (EC: Electron Capture).

Das in dieser Arbeit verwendete Palladiumisotop 103 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 16,991 Tagen zu ¹⁰³Rhodium [69, 70]. Es handelt sich hierbei um den Elektroneneinfang (EC: Electron Capture). Beim EC wandelt sich ein Kernproton in ein Kernneutron um [71]:

$$e^- + p \longrightarrow n + \nu_e$$
 (1.4)

 e^- : Hüllenelektron

p: Kernproton

n: Kernneutron

 ν_e : Elektronenneutrino

Für den Kern bedeutet dies:

$$e^{-} + {}^{B}_{Z} X_{N} \longrightarrow {}^{B}_{Z-1} X_{N+1} + \nu_{e}$$

$$(1.5)$$

X : Element

B: Massenzahl

Z : Kernladungszahl

N: Neutronenzahl

Die Aufenthaltswahrscheinlichkeit ρ_a eines Elektrons ist definiert als Betragsquadrat der Elektronenwellenfunktion Ψ , $\rho_a = |\Psi^2(\vec{r})|$. Für Elektronen aus der K-Schale ist sie am Ort des Kerns am Größten. Beim Einfang eines Elektrons mit der Energie W_0 ergibt sich für die Ruheenergie des Mutterkerns:

$$W_{Mutter} = W_{Atom}(Z, B) - ZW_0(e)$$
(1.6)

W_{Mutter} :	Ruheenergie des Mutterkerns
$W_{Atom}(Z,B)$:	Energie des Atoms mit Kernladungszahl Z und Massenzahl B
$W_0(e)$:	Energie des Elektrons
Z :	Kernladungszahl

Diese geht über in die Ruheenergie des Tochterkerns:

$$W_{Tochter} = W_{Atom}(Z - 1, B) - (Z - 1)W_0(e)$$
(1.7)

$W_{Tochter}$: Ruheenergie des Tochterkerns

Hieraus folgt die Zerfallsenergie:

$$W_Q(EC) = [W_{Mutter} + W_0] - [W_{Tochter}]$$
 (1.8)

$$= W_{Atom}(Z,B) - W_{Atom}(Z-1,B)$$
(1.9)

>
$$W_B(e)$$
 (1.10)

 $W_Q(EC)$: Zerfallsenergie des Elektroneneinfangs $W_B(e)$: Bindungsenergie des Elektrons

Das fehlende Elektron hinterlässt in der Atomhülle eine Vakanz, die durch Rekombination verschwindet. Dies kann sowohl strahlungsfrei (z.B. Auger-Elektronen (AE): Emission von Hüllenelektronen durch Energieübertrag bei der Rekombination), als auch strahlend (Emission der charakteristischen Strahlung (XR) des Tochterkerns) erfolgen. Zusätzlich zu dieser Hüllenstrahlung treten Konversionselektronen (CE) und γ -Strahlung auf. Konversionselektronen existieren bei Nukliden, die, wie beim EC,



Abbildung 1.4: Zerfallsschema von ¹⁰³Pd zu ¹⁰³Rh mit Angaben der Energie der Zwischenzustände, deren Lebensdauer und Zerfallswahrscheinlichkeiten (Branching) [69]

Strahlung	Quelle	Energie (keV)	Branching (%)	
AE	L-Schale (L)	2,390	167	
CE	K-Schale (K)	16,52	9,5	
AE	K	17,00	18,39	
CE	L	36,336	71,2	
CE	М	39,121	14,4	
CE	K	39,19	0,00119	
XR	L	2,700	8,8	
XR	$K_{lpha 2}$	20,07370	22,06	
XR	$K_{lpha 1}$	20,21610	41,93	
XR	K_{meta}	22,70	13,05	
γ	Kern	39,748	0,0683	
γ	Kern	62,41	0,00104	
γ	Kern	294,98	0,00280	
γ	Kern	357,45	0,0221	
γ	Kern	497,080	0,00396	

Tabelle 1.3: Wichtigste Zerfallslinien (Branching > 0,001%) beim 103 Pd-Zerfall [70]

eine erhöhte Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Hüllenelektronen im Kern besitzen [71]. Der angeregte Nukleus gibt seine Energie an das Elektron ab, das daraufhin das Atom verlässt. Auch hier entsteht eine Hüllenvakanz, die wiederum strahlungsfrei oder strahlend aufgefüllt wird. Der ¹⁰³Pd Kernzerfall ist schematisch in Abbildung 1.4 zu sehen. Die Pfeile zeigen die möglichen Zerfallswege (Zerfallskanäle) des Kerns an. Die Prozentzahlen geben das Branching (s.u.), die Angaben der Energie die freigesetzte Energie für den markierten Weg an. Bei den Zwischenzuständen des Kerns ist die Energie des Kernzustandes und seine Lebensdauer angegeben. Abbildung 1.4 zeigt nur die Kernzustände und deren Kernzerfallswege und Energien. Ein großer Teil der meßbaren Strahlung tritt nicht als Kernstrahlung sondern als Hüllenstrahlung auf. Hierzu wird über Elektroneneinfang, Konversionselektronen oder Augerelektronen Energie an die Umwelt abgegeben. Die intensivsten Linien des messbaren Strahlungsspektrums von ¹⁰³Pd sind in Tabelle 1.3 wiedergegeben, wobei die fettgedruckten die für die Therapie (20-22 keV) und zur Bestimmung der Aktivität (357 keV) wichtigen sind. Das Branching gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der der Zerfallskanal pro Zerfall auftritt. Man erkennt Abweichungen zwischen der Abbildung 1.4 und der in Tabelle 1.3 gegebenen Strahlungsenergien und Branchings. Dies hat zweierlei Gründe. Der Erste ist, dass die Tabelle die messbare Strahlung angibt. D.h. Kernzerfälle, die keine Strahlung direkt emittieren, werden nicht berücksichtigt. Zum Zweiten gibt es im Branching und in der Energie leichte Unterschiede zwischen den beiden Quellen, die durch Messfehler und Unterschiede in den theoretischen Modellen und den praktischen Messungen hervorgerufen werden. Ein Beispiel ist die 357 keV Kernstrahlung, die in der Quelle [69] mit 357,41 keV und einem Branching von 0,0248 % angegeben wird gegenüber der Quelle [70], die diese Strahlung mit 357,45 keV und 0,0221 % angibt. Dies ist bei etwaigen Berechnungen der Dosisleistung zu berücksichtigen. Bei der weiteren Betrachtung der Strahlungsspektren wurde die Tabelle 1.3 verwendet, da diese experimentell bestimmte Werte auflistet.

1.2.3.2 Wechselwirkung von Strahlung mit Materie

Wichtig bei therapeutischen Strahlern ist die Kenntnis über die Wechselwirkung von Strahlung und Materie. Dies dient sowohl zur Abschätzung der therapeutischen Wirkung als auch zur Berücksichtigung der Absorption von Strahlung innerhalb des Schicht- und des Substratmaterials (Selbstabsorption). Bei dem in dieser Arbeit verwendeten Palladiumisotop wird sowohl niederenergetische Elektronen-, als auch Röntgen- und γ -Strahlung emittiert.

Der Intensitätsverlauf von elektromagnetischer Strahlung beim Durchgang durch Materie ist beschreibbar durch das Lambert-Beer-Bouguer-Gesetz [72]:

$$I(x) = I_0 e^{-\alpha x} \tag{1.11}$$

 α : Absorptionskoeffizient

*I*₀ : Ausgangsstrahlungsintensität

I(x) : Intensität bei der Eindringtiefe x

Es ergibt sich so für die Eindringtiefe $x_{0,1}$, bei der nur noch 0,1 % Intensität verbleibt

$$x_{0,1} = -\frac{1}{\alpha} \ln 10^{-3} \tag{1.12}$$

Vernachlässigbar für die Behandlung von Patienten sind die Komponenten der Strahlung mit Branching < 0,05 %. Therapeutisch am interessantesten ist die Röntgenstrahlung von 20-22 keV. Diese gibt im Gewebe die Hälfte ihrer Intensität wegen des exponentiellen Absorptionsverhaltens (s. Abb. 1.5 a)) innerhalb eines Zentimeters ab und sorgt so für eine therapierelevante Energiedosis im Bereich der Stentenden und der Arterienwand. Durch die elektromagnetische Natur dieser Strahlung wird sie jedoch erst nach etwa 12 cm im Gewebe fast vollständig absorbiert (s. Tab. 1.4 [73]). Durch ihre geringe Energie sind die Elektronen und die 2,7 keV Photonenstrahlung zur Restenoseprophylaxe irrelevant, können jedoch das sich um den Stent ausbildende Endothelgewebe schädigen (s. Abb. 1.5 b)). Dies kann zu einer Erhöhung der Throm-



Abbildung 1.5: Reichweite der Röntgenstrahlung in weichem Gewebe: a) Lange Reichweite der 20-22 keV Strahlung zur Verhinderung des Edge-Effekts, b) Reichweite der Strahlung in der Arterienwand durchschnittlicher Dicke

bosegefahr führen. Eine möglichst vollständige Absorption dieser Strahlung mit einer möglichst geringen Schwächung der 20-22 keV Strahlung ist deshalb sinnvoll. Die mittelenergetische Gammastrahlung bei 357 keV besitzt nur ein geringes Branching und ist deshalb therapeutisch unbedeutend. In Abbildung 1.5 a) ist der Abfall der 20-22 keV Linie gut zu beobachten. Hingegen ist die 2,7 keV Linie bereits verschwunden. In Abbildung 1.5 b) ist schematisch der Schichtaufbau einer durchschnittlichen Arterienwand zur Reichweite der Röntgenstrahlung aufgetragen. Als Maß der durch die Strahlung an ein Material pro Masseneinheit abgegebene Energie dient die Energiedosis *D*. Man berechnet sie aus der Differenz der Energie aller in das Material eintretenden und aus dem Material austretenden Teilchen bezogen auf die Masse des Mediums. Es ergibt sich so das Differential:

$$D = \frac{d(W_e - W_a)}{dm} \tag{1.13}$$

$$D = \frac{dW_D}{dm} \tag{1.14}$$

D: Energiedosis

 W_D : Energiedifferenz

 W_e : Energie aller in das Material eindringender Teilchen

 W_a : Energie aller aus dem Material austretender Teilchen

Energie	Material	Dichte $ ho~({ m g/cm^3})$	lpha (1/cm)	$x_{0,1}$ (μ m)
2,7 keV	Luft	$1,205 \cdot 10^{-3}$	0,1945	355 $\cdot 10^3$
2,7 keV	Blut	1,060	277,51	248,92
2,7 keV	Weiches Gewebe	1,060	274,96	251,23
2,7 keV	PMMA	1,190	146,13	472,71
2,7 keV	Eisen	7.874	4358,3	15,85
2,7 keV	Gold	19,32	47991	1,44
20 keV	Luft	1,205 ·10 ⁻³	6,494 ·10 ⁻⁴	106,4 $\cdot 10^6$
20 keV	Blut	1,060	0,6181	111,76 $\cdot 10^3$
20 keV	Weiches Gewebe	1,060	0,6003	115,07 ·10 ³
20 keV	PMMA	1,190	0,3960	174,44 $\cdot 10^3$
20 keV	Eisen	7.874	177,95	388,19
20 keV	Gold	19,32	1260,1	54,82

Tabelle 1.4: Absorption von 2,7 keV und 20 keV Röntgenstrahlung in verschiedenen Stoffen [73] nach Gleichung 1.12

1.2.4 Herstellung galvanischer Schichten

Wie in Kapitel 1.1 erläutert, eignet sich zur Herstellung eines ¹⁰³Pd Stents am besten die galvanische Abscheidung eines Mehrschichtsystems auf das Stentsubstrat. Vorüberlegungen und Vorversuche haben gezeigt, dass die Beschichtung aus galvanischen Verfahren gegenüber PVD-Verfahren von Vorteil ist. Die Ursache dafür liegt in der geometrischen Form der Substrate, die zum größten Teil aus lichter Weite zwischen den dünnen Metallstegen bestehen. Jedes Beschichtungsverfahren, das aus einem Stoffstrom aus einer Richtung auf die Substrate und an ihnen vorbei besteht, ist naturgemäß weniger effizient als ein ungerichtetes Abscheideverfahren und es geht unnötig viel abzuscheidendes Material verloren, das sich an Wänden oder Halterungen niederschlägt. Abscheiden mittels galvanischen und PVD-Verfahren direkt auf das Stahlsubstrat ist nicht erfolgreich. Die Verwendung einer Haftvermittlerschicht hingegen verspricht bessere Erfolge. Sie muss auf dem Substratmaterial gut haften und gleichzeitig als guter Haftgrund für das Palladium dienen. Erforderlich ist ein Material mit hoher Duktilität, das die starke plastische Verformung des Substrats schadlos überstehen kann. Unter galvanischen Schichten versteht man aus wässrigen Elektrolyten mit Hilfe elektrischen Stroms auf ein Substrat abgeschiedene Metallund Metalllegierungsüberzüge [74]. Eine Galvanikbeschichtungseinheit besteht in der Regel aus einem Elektrolyt, zwei Elektroden und einer Stromquelle. Elektrolyte sind wässrige Lösungen, deren elektrische Leitfähigkeit hauptsächlich auf Ionenbewegung beruht. Sie enthalten das Schichtmaterial in Form von hydrolysierten Salzen. Üblicherweise werden sie in saure (pH < 7) und alkalische (pH > 7) Lösungen aufgeteilt. Ihre Hauptbestandteile sind:

- Metallträgersalze
- Stoffe zur Regelung der Elektrolyteigenschaften, z.B.:
 - Pufferung
 - Leitfähigkeit
 - Komplexbildung
- Stoffe zur Regelung der Schichteigenschaften, z.B.:
 - Duktilität
 - Härte
 - Farbe

In der Regel werden als Metallträgersalze anorganische Salze oder anorganische und organische Komplexverbindungen verwendet. Diese dissoziieren durch die Anlagerung von Wasserdipolen (Hydrolyse) in ein positiv geladenes Metallion (Kation) und in einen negativ geladenen Salzrest (Anion). Zu den anorganischen Salzen zählen die Chloride und Sulfate, die besonders gute Löslichkeit in wässrigen Lösungen besitzen. Bei den Komplexverbindungen sind vor allem Fluoroborate, Fluoroborsilikate und Cyanide in Verwendung. Solche Verbindungen verringern durch ihre schwächere Hydrolyse die Ionenleitfähigkeit im Elektrolyt. Diese kann man durch Zugabe von Stoffen mit einem hohen Dissoziationsgrad (z.B. Säuren, Salze) erhöhen. Organische Zusätze können Härte, Porosität, Glanz und Korngröße regeln [75]. Viele Elektrolyte sind gegenüber Verunreinigungen, z.B. durch Einschleppung von Schmutz, Wasser und anderen Salzen sensibel. Die Kontrolle oder ständige Erneuerung des Bades unterstützen die Sicherung der Qualität.

Bei der Erzeugung galvanischer Schichten bedient man sich der Elektrolyse. Hierbei handelt es sich um einen elektrischen Ladungstransport durch einen Elektrolyt. Es treten dabei Elektrodenreaktionen und Ionenwanderung auf [76]. An den Phasengrenzen Elektrode/Elektrolyt erfolgt eine chemische Umsetzung, bei der entweder Elektronen aufgenommen (Reduktion) oder abgegeben (Oxidation) werden. Bei unlöslichen Elektroden scheiden sich so die positiv geladenen Metallionen an der Kathode ab. An der Anode hingegen oxidieren Bestandteile des Elektrolyten. Ein in einem Elektrolyt gelöstes Ion verspürt in einem elektrischen Feld eine elektrostatische Anziehungskraft [77]

$$\vec{F}_C = z e_0 \vec{E} \tag{1.15}$$

 \vec{F}_C : Coulombkraft

- *z* : Wertigkeit der Ionenart
- e_0 : Elementarladung
- \vec{E} : Elektrische Feldstärke

Gleichzeitig wirkt dem eine Reibkraft in der Lösung entgegen. Diese kann durch die Stokessche Reibungskraft beschrieben werden. Beim Kräftegleichgewicht besitzt das Ion seine maximale Geschwindigkeit

$$\vec{F}_C = \vec{F}_R \tag{1.16}$$

$$ze_0\vec{E} = 6\pi\eta r_I\vec{v} \tag{1.17}$$

$$\Rightarrow \vec{v} = \frac{ze_0 E}{6\pi\eta r_I} \tag{1.18}$$

- \vec{F}_R : Stokessche Reibungskraft
- η : Viskosität
- r_I : Ionenradius
- \vec{E} : Elektrische Feldstärke
- \vec{v} : Ionenmaximalgeschwindigkeit

In einer Lösung mit einer definierten Konzentration an Kationen und Anionen ergibt sich beim Durchfluss einer Fläche für den fließenden Strom die Dichte

$$\vec{j} = \frac{1}{O}(\vec{I}^+ + \vec{I}^-)$$
 (1.19)

$$\vec{j} = e_0(n^+ z^+ \vec{v}^+ + n^- z^- \vec{v}^-)$$
(1.20)

O: Fläche

 n^+ : Kationenzahl

 n^- : Anionenzahl

Falls in der Lösung noch andere Kationen- und Anionenarten vorhanden sind, ist Gleichung 1.20 entsprechend zu ergänzen. Mit dem Einführen der Stoffmengenkonzentration $c = \frac{n}{N_A}$ (N_A : Avogadrozahl) folgt so

$$\vec{j} = e_0 N_A (c^+ z^+ \vec{v}^+ + c^- z^- \vec{v}^-)$$
(1.21)

 \vec{j} : Elektrische Stromdichte

 N_A : Avogadrozahl

c: Stoffmengenkonzentration

n : Stoffmenge

Der Faktor $e_0 N_A$ ist auch als Faradaykonstante F bekannt. Mit Gleichung (1.18) ergibt sich für die Gesamtstromdichte nun

$$\vec{j} = \frac{e_0 F}{6\pi\eta} \left(\frac{c^+ z^{+2}}{r_I^+} + \frac{c^- z^{-2}}{r_I^-} \right) \vec{E}$$
(1.22)

Da in verwendeten Bädern häufig nicht nur jeweils ein Kationen/Anionen-Paar auftritt und Nebenreaktionen (z.B. Wasserstoffabscheidung) möglich sind, ist die Berechnung der umgesetzten Massen nicht trivial.

Der Motor der galvanischen Abscheidung ist die elektrische Feldstärke (s. Gl. 1.22) \vec{E} . Eine räumlich homogene Beschichtung eines Substrats ist also nur bei homogener Feldverteilung möglich. Dies ist vor allem bei sehr dünner Beschichtung wichtig, da die Variation in der Schichtdicke bei dünnen Schichten stärker ins Gewicht fällt. Eine Optimierung der Abscheidegeometrien auf eine möglichst gleichverteilte elektrische Feldstärke ist notwendig. An den Rändern der Elektroden kommt es durch Feldverzerrungen zu Feldstärkeerhöhungen. Eine Berechnung des lokalen elektrischen Potenzials und daraus der elektrischen Feldstärke und deren lokalen Gradient ist äußerst hilfreich bei der Konzeption einer möglichst optimalen Abscheidegeometrie. Dies wurde im Rahmen dieser Arbeit mit Hilfe der Finiten Elemente Methode (FEM) durchgeführt. Hierzu wird das zu berechnende geometrische Modell in endlich viele polygonale Teilregionen zerlegt. In jeder dieser Regionen kann man nun das

Problem lokal als Randwertproblem lösen. Nach Lösung aller Teilprobleme setzt man diese wieder als Gesamtlösung zusammen. Je feiner die Zerlegung ist, desto genauer ist die Gesamtlösung. Diese Methode wurde erstmalig im Rahmen dieser Arbeit zur Bestimmung von elektrischen Feldstärken in galvanischen Bädern durchgeführt.

Da das Palladium, das alleine aus einem Bad abgeschieden wird, radioaktiv ist, kann man aus der Aktivität auf die Schichtdicke schließen. Die Dicke der benötigten Palladiumschichten d^* des aktiven Materials bei vorgegebener Aktivität ermittelt sich mit bekannter Palladiumdichte $\rho^* = 12 \ g/cm^3$ [78], molarer Masse $M^*_{mol} = 103 \ g/mol$ und Substratoberfläche $O = 66 \ mm^2$ für IsoStent BX 18,9 mm Stents aus der Masse der aufgebrachten Aktivität m^* , der Stoffmenge n^* und der Avogadrozahl N_A [68]

$$d^* = \frac{m^*}{\rho^* O} \tag{1.23}$$

$$d^{*} = \frac{N^{*}M_{mol}^{*}}{N_{A}\rho^{*}O}$$
(1.24)

- d^* : Schichtdicke des radioaktiven Materials
- m^* : Masse des aufgebrachten radioaktiven Materials
- ρ^* : Dichte des radioaktiven Materials
- *O* : Substratoberfläche

 n^* : Stoffmenge des radioaktiven Materials

 M^*_{mol} : Molare Masse des radioaktiven Materials

 N^* : Zahl der radioaktiven Atome

aus Gleichung 1.3 und 1.24 folgt

$$d^* = \frac{T_{1/2}M_{mol}^*}{N_A ln2\rho^* O} \cdot A$$
 (1.25)

Bei einer gewünschten Radioaktivität von 1 mCi $(37 \cdot 10^6 \text{ Bq})$ (1 Bq= 1 Becquerel= 1 Zerfall/s) ergäbe sich eine theoretische Schichtdicke des abgeschiedenen ¹⁰³Pd bei homogener Verteilung von

$$d^*(1mCi) = 16,9\,pm\tag{1.26}$$

d.h. es ist nicht zu erwarten das sich eine geschlossene Schicht bildet.

1.2.5 Eigenschaften und Herstellung von inaktivem und radioaktivem Palladium

Palladium besitzt eine Dichte von $\rho = 12 \text{ g/cm}^3$ und einen Schmelzpunkt von T_S= 1550 °C. Es ist silbrig, glänzt aber heller [76]. Es gehört zu den Edelmetallen der Platingruppe und steht auf Platz 71 der Vorkommenshäufigkeit der Elemente [76].

Palladium besitzt ein kubisch flächenzentriertes Gitter (kfz) [78] mit einer Gitterkonstante von a = 0,274 nm. Bei genügend großer Schichtdicke bildet Palladium ein kubisch flächenzentriertes Gitter aus. Die Härte von chemisch reinem bei 1000 °C wärmebehandeltem Palladium beträgt 42 HB und 37-42 HV [79]. Galvanisch abgeschiedenes Palladium ist hingegen deutlich härter. Aus Chlorid haltigen Bädern erzeugtes Palladium besitzt eine Härte von 190 HV; aus Bädern mit Nitridkomplexen abgeschiedenes Palladium hat eine Härte von bis zu 400 HV [79]. Gemessene Elastizitätsmodule lagen im Bereich zwischen E_{el} = 110,66-126,02 GPa [78, 79]. Palladium ist beständig gegen Wasser, Luft (Raumtemperatur RT), Flusssäure, Salzsäure (RT), Schwefelsäure (RT). Es löst sich in Salpetersäure und Königswasser besonders gut. Palladium Schwamm hingegen wird auch von Salzsäure und Schwefelsäure gelöst [78]. Es tritt in Verbindungen sowohl 0-, 2-, 3- und 4-wertig auf und bildet eine Vielzahl von Komplexsalzen. Es existieren eine große Anzahl an Palladiumlegierungen, von denen besonders die Goldbasis- und Silberbasis-Palladiumlegierungen in der Medizintechnik interessant sind. Sie finden beispielsweise in der Zahnmedizin Verwendung. Da man im Bereich der kardiovaskularen Therapie positive Erfahrungen mit Gold beschichteten Stents gewonnen hat [80-83], ist die Verwendung von Au zur Haftvermittlung des aktiven Materials medizinisch unproblematisch. Palladium-Gold-Legierungen besitzen eine kontinuierliche feste kfz-Phase von 0-100 at-% Pd, wobei es bei 12-32 at-% Pd zu einer Au₃Pd und bei 68-90 at-% Pd zu einer AuPd₃ intermetallischen Phase kommt. Bei Temperaturen unterhalb von 100 °C existiert eine AuPd intermetallische Phase [84] (s. Abb. 1.6). Da bei der Herstellung von 103 Pd gleichzeitig 103 Rh entsteht (s.u.) ist auch das Verhalten einer ternären Gold-Palladium-Rhodium Legierung interessant. In Abbildung 1.7 erkennt man, dass zwischen Gold und Rhodium bei Palladiumabwesenheit kein bekannter mischbarer Zustand bei Raumtemperatur existiert. Dies zeigt auch das Phasendiagramm der binären Legierung Gold-Rhodium. Bei Raumtemperatur ist der dominante Zustand eine Zweiphasenregion aus einer Gold-Palladium-Phase in Koexistenz mit einer reinen Rhodiumphase. Rhodium und Palladium hingegen bilden zwei Mischphasen aus; eine Palladium-reiche und eine Rhodium-reiche Phase. Bei Gold und Palladium bleibt die komplette Mischbarkeit erhalten [85–87] (s. Abb. 1.7). Bei Zugabe von Rhodium in das binäre Gold-Palladium-System kommt es bei Rhodiumanteilen von 5-10 at-%, 10-35 at-% Gold und 60-80 at-% Palladium zur Ausbildung einer Mischphase. Palladiumschichten finden unter anderem in der Schmuckindustrie als allergiearme Überzüge Verwendung [88]. Die Mehrzahl aller kommerziellen galvanischen Abscheidebäder arbeiten auf Ammoniakbasis und besitzen einen pH-Wert zwischen pH= 7-9. Die erzeugten Schichten wirken weiß und besitzen eine hohe Härte von 350 HV [88]. Sie weisen aber einen Mangel auf; sie neigen zur Rissbildung. Durch Abscheiden aus ammoniakalischen Bädern bildet die Schicht eine Betaphase aus, die stark Wasserstoff aufnimmt. Hierbei kommt es zu einer Gitterverzerrung und zu inneren Spannungen, die zu Rissen führen. Stark saure Elektrolyte hingegen bilden die wasserstoffarme Alphaphase aus, die weniger zur Rissbildung neigt [88]. Galvanisch aus einer wässrigen Lösung mit PdCl₂ abgeschiedenes Palladium bildet Pd-Schwamm [78], der sich in Salzsäure und Schwefelsäure löst.



Abbildung 1.6: Binäres Phasendiagramm der Legierung Gold-Palladium [84]



Abbildung 1.7: Ternäres Phasendiagramm der Legierung Gold-Palladium-Rhodium bei Raumtemperatur [86]

Wie in Kapitel 1.2.3.1 erwähnt, zerfällt das Isotop ¹⁰³Pd durch Elektroneneinfang. Dabei wird zum überwiegenden Teil Röntgenstrahlung mit Energien von 2,7 keV und 20-22 keV emittiert (s. Tab. 1.3). Es gibt zwei Varianten der Herstellung des Isotops. Die gängige ist die Erzeugung aus einer Rhodium Folie (Rhodium besitzt nur ein stabiles Isotop: ¹⁰³Rh), die durch Protoneneinfang zu ¹⁰³Pd in einem Zyklotron aktiviert wird. Zur Herstellung werden Protonen einer Energie zwischen 9-10 MeV verwendet. Für die notwendige (p,n) Reaktion (Protoneinfang bei Neutronabgabe) besitzen sie einen Protoneneinfangsguerschnitt von etwa 600 mbarn [89]. Reaktionen des Typs (p, γ) führen zum stabilen Isotop ¹⁰⁴Pd. Beachtenswert sind nur die Nebenreaktionen, die zu den langlebigen Isotopen ¹⁰¹Rh und ¹⁰²Rh führen. Hierbei handelt es sich in der Hauptsache um (p,np) (Protoneneinfang unter Abgabe eines Protons und eines Neutrons) und (p,2np). Diese treten jedoch in diesem Energiebereich mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit auf. Nach der Bestrahlung wird das Targetmaterial aufgelöst. Es folgt eine lonentrennung zur Extraktion des gewünschten radioaktiven Isotops. Bevorzugt ist Palladium als ¹⁰³PdCl₂ in einer HCI-Lösung erhältlich. Dadurch kann man es direkt in einem sauren Elektrolyten zur Abscheidung verwenden, um bei der abgeschiedenen Schicht die wasserstoffarme Alphaphase auszubilden. Eine zweite Variante ist die Erzeugung aus angereichertem ¹⁰²Pd (Vorkommenswahrscheinlichkeit: 1,02 %) mittels Neutronenaktivierung in einem Reaktor. Hierbei verwendet man den (n,γ) Übergang, der einen Einfangsquerschnitt von thermischen Neutronen mit einer Energie von 25 meV von 11 barn besitzt [90]. Jedoch wird das Palladium, um einen hohen Neutronenfluss zu gewährleisten, bei der Herstellung nahe des Reaktorkerns gebracht. Dabei wird es einem breiten Neutronenenergiespektrum ausgesetzt. Es treten so unter anderem (n,p) (0,3 barn bei 12,5 MeV), (n,2n) (1 barn bei 13 MeV) und (n,np) (0,6 barn bei 20 MeV) Reaktionen auf. Dabei wird wie in voriger Methode ¹⁰¹Rh und ¹⁰²Rh erzeugt, jedoch mit einer erheblich höheren Wahrscheinlichkeit. Der erste Herstellungsweg ist bisher kostengünstiger wegen der noch teuren Anreicherung des Ausgangsmaterials. Jedoch ist für die Massenproduktion die Herstellung mittels Beschleunigern ungeeignet, da weniger Material pro Bestrahlung in Palladium umgewandelt werden kann. Der Umsatz in Reaktoren ist deutlich höher, da der Wirkungsquerschnitt mehr als eine Größenordnung höher ist. Derzeit sind Bestrebungen im Gange, in Zukunft Palladium mittels der zweiten Methode herzustellen. Hierzu soll das Palladiumisotop ¹⁰²Pd großtechnisch angereichert werden. Das könnte den Preis senken und den hohen Bedarf an Palladium für die Herstellung sogenannter Seeds zur Behandlung von Prostatatumoren decken. Bisher jedoch ist ¹⁰³Pd auf dem Markt selten und relativ teuer.

1.2.6 Eigenschaften von Gold

Gold besitzt eine Dichte von ρ = 19,32 g/cm³ und einen Schmelzpunkt von T_S= 1064 0 C [76]. Gold besitzt ein kubisch flächenzentriertes Gitter mit einer Gitterkonstante von a= 0,4079 nm [91], die etwa 1,5 fach größer ist als die des Palladiums

(s. Kap. 1.2.5). Bei genügend großer Schichtdicke bildet Gold ein kubisch flächenzentriertes Gitter aus [92]. Goldschichten können mittels Molkularstrahlepitaxie epitaktisch aufwachsen. Bei galvanischem Beschichten ist dies jedoch nicht der Fall.

Die Brinellhärte von chemisch reinem Au beträgt 18,5-25 HB [92, 93]. Gemessene Elastizitätsmodule lagen im Bereich zwischen E_{el} = 55,41-87,67 GPa [92, 93]. Gold ist beständig gegen Wasser, Luft, Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und die meisten Salzlösungen [76]. Es löst sich in Chlorwasser und Königswasser, außerdem in wässrigen Kalium- und Natriumcyanidlösungen unter Ausbildung von Komplexverbindungen [76]. Gold tritt in Verbindungen sowohl 1-, 2-, 3- und 5-wertig auf; die stabilsten sind 1- und 3-wertig [76].

Üblicherweise werden in der Galvanik keine Reingoldschichten abgeschieden [75], wodurch die Härte und Abriebfestigkeit des an sich sehr weichen Goldes erhöht wird. Man kann Farbveränderungen hervorrufen und spart Gold ein. Reine Schichten besitzen eine hohe Duktilität und eine geringe Härte von etwa 80-120 HV [74]. Die Abscheidung kann sowohl in saurer, als auch in alkalischer Umgebung erfolgen. Mit Kaliumdicyanoaurat betriebene galvanische Bäder finden in einem pH-Bereich von 3,5-9 Verwendung. Im stark Sauren pH \leq 1,5 kommt Kaliumtetracyanoaurat zum Einsatz. Stark saure Bäder, die zur Direktvergoldung von Chrom-Nickel-Stählen geeignet sind, bilden wesentlich weniger Poren in den Schichten aus als alkalische [74]. Hierdurch ist ein besserer Korrosionsschutz gegeben. Der am häufigsten auftretende Korrosionstyp bei Goldschichten ist Kontaktkorrosion an den Grenzflächen zum unedleren Substrat.

1.2.7 Korrosion

1.2.7.1 Korrosionsmechanismen

Elektrochemische Korrosion benötigt die Anwesenheit eines Elektrolyten und mindestens einer Metalloberfläche. Kommt das Metall mit dem Elektrolyten in Kontakt, gehen Metallionen in Lösung und lassen Elektronen im Metall zurück. Das Metall oxidiert. Ein Teil der gelösten Metallionen geht mit den Anionen des Elektrolyts ionische Verbindungen ein. Ein anderer Teil ordnet sich in der Nähe der negativ geladenen Metalloberfläche an. Die Spannungsdifferenz zwischen negativ geladener Metalloberfläche und positiv geladenen gelösten Metallionen fördert eine Abscheidung der Metallionen auf der Metalloberfläche. Es stellt sich ein charakteristisches Potenzial ein [94]. Ein Korrosionsprozess kann nur fortschreiten wenn die im Metall verbliebenen Elektronen in einer Reduktionsreaktion verbraucht werden. Die Oxidation nennt man auch anodische Reaktion, da Elektronen abgegeben werden, die Reduktion auch kathodische Reaktion, da Elektronen aufgenommen werden. Die Korrosionsreaktion wird so im Allgemeinen in zwei Teilreaktionen unterteilt: in die anodische und in die kathodische Reaktion [94, 95]. Man kann den Korrosionsprozess in zwei wichtige Korrosionstypen unterteilen [94–98]:

- Wasserstoffkorrosion: Oxidation des Metalls mit Reduktion der Elektronen unter Entwicklung von Wasserstoffgas, bei Metallen die unedler sind als eine Wasserstoff-Vergleichselektrode
- Sauerstoffkorrosion: Oxidation des Metalls mit Reduktion der Elektronen unter Bildung von Hydroxidionen

Bei bei der Sauerstoffkorrosion entstehende negativ geladene Hydroxidionen bilden nun mit den Metallionen ein Korrosionsprodukt, das sich entweder in der Lösung löst oder die Oberfläche passiviert. Bei dem Vorhandensein zweier unterschiedlicher Metalle, die elektrisch leitfähig verbunden sind, und eines Elektrolyts bildet sich ein Korrosionselement aus [94, 97, 98]. Durch die unterschiedlichen Potenziale der Metalle fließt zur Ausbildung eines gemeinsamen Mischpotenzials ein Strom zwischen den beiden Metallen. Das unedlere Metall wird hierbei noch unedler. Das edlere Metall noch edler. Die Korrosionsgeschwindigkeit beim unedleren Metall steigt. Das edlere Metall jedoch korrodiert weniger oder gar nicht mehr. Diese Art der Korrosion nennt man auch Kontaktkorrosion. Eine weitere Art ist der Lochfraß. Hier korrodiert das ansonsten passive Metall lokal an einigen wenigen Stellen. Wegen der geringen Oberfläche der Angriffsstellen treten extrem hohe Korrosionsstromdichten auf. Es bildet sich ein stabiler Prozess aus, der seine Ursache in der Veränderung des Elektrolyts im Loch hat. Dort häufen sich gelöste Ionen des Metalls und Anionen, die durch elektrostatische Anziehung in die Korrosionsstelle strömen. Hingegen verarmt der Ort an Sauerstoff und die kathodische Reaktion im Loch lässt nach, die anodische Metallauflösung jedoch bleibt bestehen [94]. Dieser Prozess entsteht bei einer Poren-behafteten Passivschicht. Lochfraß findet man in der Praxis fast durchweg bei Anwesenheit von Chlorionen [97]. Die interkristalline Korrosion (auch Kornzerfall) tritt an Korngrenzen und in korngrenzennahen Bereichen auf, in denen sich Anreicherungen bzw. Ausscheidungen gebildet haben. Am Ort der Korrosion ist das Material entmischt und sozusagen heterogen. Es bilden sich so lokale Korrosionselemente zwischen legierungsreichen und legierungsarmen Bereichen aus [94, 99, 100]. Bei der Spannungsrisskorrosion treten in einem korrosiven Medium zunächst häufig an Gleitebenen gebildete Mikrorisse auf, welche nach Wachstum und Addition in einem sich senkrecht zur Zugspannung ausbreitenden Makroriss enden. Man unterscheidet zwischen transkristalliner und interkristalliner Spannungsrisskorrosion. In Ersterer breiten sich die Risse in den Körnern aus, wo hingegen bei der Letzteren die Risse entlang den Korngrenzen verlaufen [99, 100].

1.2.7.2 Elektrochemische Messmethoden

Elektrochemische Methoden sind äußerst sensitiv. Sie ermöglichen durch die vorhandene empfindliche Messtechnik (Potentiostaten), Korrosionserscheinungen früher nachzuweisen als es mit der Messung von Materialverlust oder Korrosionsprodukten möglich ist [95]. Bei einer Eisenprobe zum Beispiel entspricht ein Materialabtrag von 11 μ g in fünf Monaten einer gemessenen Korrosionsstromdichte von 3 nA/cm². Es lassen sich so großflächige und lokale Korrosionprozesse quantifizieren. Verschiedene Methoden der potentiodynamischen Korrosionsmessung stehen als Analysewerkzeuge zur Verfügung. In Abbildung 1.8 ist der typische Spannungsbereich der gängigen Methoden mittels Pfeilen verdeutlicht. Eine Erläuterung der verschiedenen Methoden erfolgt im Laufe dieses Kapitels. Die Aufnahme von Tafelplots (Messung des Gesamtstroms bei Variation des angelegten Potenzials im Bereich von +/-200 mV um das Korrosionspotenzial) eignet sich zur Bestimmung der allgemeinen Korrosionsrate. Lokale Korrosionsphänomene lassen sich durch zyklische Polarisation bestimmen (Messung des Gesamtstroms bei Variation des angelegten Potenzials im Bereich von - 200 mV bis zu 1 V über dem Korrosionspotenzial und anschließender Verringerung bis zum Ausgangspotenzial). Die Korrosion eines Metalls ist eine anodische Reaktion, bei der das Metall oxidiert wird. Gleichzeitig kommt es zu kathodischen Reaktionen. Hier kann es sich um Wasserstoffreduktion $(2H^+ + 2e \rightarrow H_2)$, Sauerstoffreduktion in sauren Lösungen $(O_2 + 4H^+ + 4e \rightarrow 2H_2O)$, Sauerstoffreduktion in basischen oder neutralen Lösungen $(O_2 + 2H_2O + 4e \rightarrow 4OH^-)$, Metallionenreduktion $(M^{+n} + e \rightarrow M^{+(n-1)})$ und Metallablagerung $(M^{+n} + ne \rightarrow M)$ handeln [101]. Bei der realen Korrosion kommen mehrere anodische und kathodische Reaktionen vor, die jeweils einen Strom erzeugen. Das sich einstellende makroskopische Potenzial nennt man auch Korrosionspotenzial E_{corr} . Bei Erreichen dieses sind die



Abbildung 1.8: Verschiedene potentiodynamische Korrosionsmessbereiche [95]

kathodischen und die anodischen Ströme gleich groß. Wenn die Probe ohne leitende Verbindung zur Gegenelektrode im Korrosionsmedium verweilt, stellt sich nach einer gewissen Dauer das Korrosionspotenzial ein. Man nennt es auch Open Circuit Potenzial (OCP). Die Stromstärke, die beim OCP die Korrosionreaktion beschreibt nennt man auch Korrosionsstromstärke I_{corr} [101]. Sie kann nicht direkt gemessen werden, da sie ein Teil der auftretenden Gesamtstromstärke ist. Das Verhalten der Gesamtstromstärke bei kleinen Spannungen um das Korrosionspotenzial lässt sich mit der Stern-Geary-Gleichung [102] (Gl. 1.27) beschreiben.

$$I(E) = I_{corr} \left(10^{\frac{E - E_{corr}}{\beta_a}} - 10^{\frac{E_{corr} - E}{\beta_c}} \right)$$
(1.27)

- I(E): Gesamtstromstärke bei angelegtem Potenzial E
- *I*_{corr} : Korrosionsstromstärke
- *E* : Angelegtes Potenzial
- E_{corr} : Korrosionspotenzial
- β_a : Tafelproportionalitätskonstante für anodische Reaktionen
- β_c : Tafelproportionalitätskonstante für kathodische Reaktionen

Daraus lässt sich nun die Korrosionsstromstärke berechnen und somit die Korrosionsrate CR (s. Gl. 1.28).

$$CR = C \cdot \frac{EW}{\rho} \cdot \frac{I_{corr}}{O} \tag{1.28}$$

- CR: Korrosionsrate
- C: Konversionskonstante ($C = 3,268 \cdot 10^3 \text{ g/(A \cdot mol)}$)
- EW: Äquivalenzmasse der Probe ($EW = M_{Mol}$ /Wertigkeit)
- ρ : Dichte des Probenmaterials
- *O* : Probenoberfläche

Hieraus kann man nun die Korrosivität der Gesamtoberfläche bestimmen.

Bei einer zyklischen Polarisationsmessung (s. Abb. 1.8) startet man im kathodischen Bereich, bei dem der Strom durch kathodische Prozesse getragen wird. Beim Erreichen des Korrosionspotenzials E_{corr} (auch OCP genannt) kommt es zu einer dramatischen Verringerung des Gesamtstroms. Bei einer weiteren Erhöhung der Spannung steigt der Strom rasch an. Hierfür ist der Korrosionsstrom verantwortlich, d.h. die Korrosionsprozesse starten. Ab der Spannung E_{pp} passiviert die Probe (s. Abb. 1.9). Es bildet sich eine schützende Schicht von Korrosionsprodukten auf der Oberfläche aus. In der Regel bleibt bei Spannungserhöhung der Gesamtstrom gleich oder sinkt sogar.



Abbildung 1.9: Bereichsbezeichnungen bei einer potentiodynamischen Messung [95]

Das Ende des passiven und der Beginn des transpassiven Bereiches gibt das sogenannte Breakdown Potenzial E_{Bd} an. Ab dieser Spannung wird die passive Schicht durchbrochen. Es kommt in der Regel zu einem starken Anstieg des Gesamtstroms. Nach kurzer Erhöhung der Spannung wird bei einer zyklischen Polarisationsmessung die Spannung zum OCP zurückgefahren. Aus dem Verlauf einer solchen Messung können lokale Korrosionsmechanismen teilweise abgelesen werden. Tritt eine positive Hysterese auf (Stromdichte beim Zurückfahren des Potenzials höher als beim Hochfahren) kann die passivierende Schicht nach dem Ubertritt in die transpassive Zone nicht mehr repariert werden und Lochfraß entsteht. Bei einer negativen Hysterese hingegen passiviert die Probe wieder. Aus den Kurven kann weiter die Breite des passiven Bereichs bestimmt werden. In Abbildung 1.9 sind die einzelnen Regionen verzeichnet. Einen wichtigen Einfluss auf die Messung des Stroms besitzt die Variationsgeschwindigkeit der angelegten elektrischen Spannung. Da die Korrosionsprozesse einige Zeit benötigen, um ins Gleichgewicht zu gelangen, kann eine zu hoch gewählte Variationsgeschwindigkeit die Messung verfälschen. Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse sollte bei allen Proben die gleiche Geschwindigkeit gewählt werden.

1.3 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung von neuartigen radioaktiven Gefäßstützen, bei denen definiert das Isotop ¹⁰³Pd rein, abwaschfest, homogen, effizient und in ausreichendem Maße (mind. 4 mCi) auf ein Stentsubstrat aufgebracht wird. Dies soll mittels eines Mehrschichtaufbaus, der aus einer Goldhaftvermittlerschicht, der aktiven Palla-

1.3. ZIELSETZUNG

diumschicht und einer abdeckenden Goldschicht besteht, durch galvanische Abscheidung erfolgen. Die abdeckende Goldschicht soll zusätzlich zur Verringerung des Ab-



Abbildung 1.10: Schematische Darstellung des Beschichtungs- und Analyseprogramms zur Optimierung der Schichteigenschaften

wasches auch zur möglichst hohen Absorption der schädigenden niederenergetischen 2,7 keV Röntgenlinie des ¹⁰³Pd dienen. In Abbildung 1.10 ist das Versuchsprogramm der Arbeit schematisch skizziert. Zuerst erfolgt die Charakterisierung der Oberflächen der Stent- und der Blechsubstrate. Daran schließt die Prüfung des Korrosionsverhaltens der unbeschichteten Gefäßstützen mittels elektrochemischer Messmethoden

und die Prüfung des Ermüdungsverhaltens der Substratbleche gegenüber zyklischer Belastung mittels einer Biegewechseleinrichtung an. Darauf folgt die radioaktive Beschichtung der Stentsubstrate, die nach ihrer radiologischen Reinheit und der Höhe der aufgebrachten Aktivität untersucht werden. Daran anschließend wird der radioaktive Abwasch und die Effizienz der Abscheidung des radioaktiven Materials bestimmt. Diese Ergebnisse dienen zur Optimierung der Abscheidestromdichten der Palladiumschicht und der abdeckenden Goldschicht. Parallel dazu erfolgt die Bestimmung der Homogenität der abgeschiedenen radioaktiven Palladiumschicht. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse und zusätzliche FEM-Analysen führen zu einer Optimierung der Abscheidegeometrien. Alle so gesammelten Ergebnisse werden auf die Beschichtung mit inaktivem Material übertragen. Hierbei werden sowohl Bleche als auch Gefäßstützen verwendet. Nach der Beschichtung erfolgt eine Oberflächenanalyse, nach der sich an den beschichteten Blechen die Untersuchung des Ermüdungsverhaltens der Schichten unter zyklischer Belastung anschließt. Parallel dazu wird das Korrosionsverhalten der beschichteten Stents untersucht. Diese beiden Untersuchungen werden in Abhängigkeit der Abscheidestromdichte der abdeckenden Goldschicht durchgeführt. Zusätzlich erfolgen an beschichteten Stents und Blechen Schichtprofilanalysen. Die so gewonnenen Ergebnisse und die der radiologischen Untersuchungen führen zu einem optimierten Schichtaufbau. Tierversuchstudien und Biokompatibilitätstests sind nicht Teil der Arbeit.

Kapitel 2

Materialien und experimentelle Methoden

2.1 Versuchsmaterialien

2.1.1 Substrate

2.1.1.1 Stents

Zur Ermittlung der radiologischen und der Korrosionseigenschaften fanden IsoStent BX 18,9 mm Stents Verwendung. Tabelle 2.1 listet die geometrischen Maße und das Material des verwendeten Stentsubstrats auf. In Abbildung 2.1 ist solch eine

Bezeichnung	Länge (mm)	Innen- durchmesser (mm)	Wandstärke $(\mu { m m})$	Material
IsoStent BX 18,9 mm	18,9	1,33	80	AISI 316L

Tabelle 2.1: Material und geometrische Maße des nicht dilatierten verwendeten Stentsubstrats

Gefäßstütze vor und nach der Dilatation zu sehen. Diese wurden aus AISI 316L Rohren mit einem Innendurchmesser von 1,33 mm und einer Wandstärke von 80 μ m mittels eines Lasers herauspräpariert [103]. Beim AISI 316L Stahl handelt es sich um einen rostfreien Chrom-Nickel-Stahl (Zusammensetzung siehe Tabelle 2.2). In Deutschland führt er die Bezeichnung 1.4404 (X 2 CrNiMo 17 13 2) oder 1.4435 (X 2 CrNiMo 18 14 3) [104]. Oberflächenbehandlungen nach dem Schneiden sind nicht bekannt, jedoch scheinen die Grate nach dem Schneiden entfernt worden zu sein. Das Gefüge



Abbildung 2.1: Verwendete Stentsubstrate: IsoStent BX 18,9 mm Stent vor und nach Dilatation [103]

	С	Cr	Ni	Мо	Mn	Si	Р	S	Andere
				(N	lassen	-%)			
316L	\leq	16,0	10,0	2,0	\leq	\leq	0,045	0,030	$N \leq$
	0,030	- 18,0	- 14,0	- 3,0	2,00	0,75			0,10
316	\leq	16,0	10,0	2,0	\leq	\leq	0,045	0,030	$N \leq$
	0,080	- 18,0	- 14,0	- 3,0	2,00	0,75			0,10

Tabelle 2.2: Legierungszusammensetzung verwendeter Substratstähle [104, 105]

	T_S (0C)	E_{el} (GPa)	$R_{p0,2}$ (MPa)	R _m (MPa)	δ (%)
316L	1375 - 1400		170	480	30 - 40
316	1375 - 1400	193	205	515	30 - 40

Tabelle 2.3: Einige physikalische und mechanische Eigenschaften verwendeter Substratstähle [105, 106]

war austenitisch [104, 105]. Einige physikalische und mechanische Eigenschaften sind in Tabelle 2.3 aufgeführt. Diese Stähle bilden durch den hohen Gehalt an Chrom eine passivierende Chromoxid-Oberfläche aus [106] und sind biokompatibel [18–20].

Die verwendeten Stentsubstrate des Typs IsoStent BX 18,9 mm sind vom Hersteller zum Tragen von Radioaktivität konstruiert worden. Ihre Geometrie ist so optimiert, dass die lichte Weite zwischen den Stegen im expandierten Zustand möglichst klein ausfällt. In den Bereichen außerhalb der Stege tritt so ein möglichst kleiner Energiedosisabfall auf. Das Design ist im Gegensatz zu anderen Stents symmetrisch, wodurch eine symmetrische Bestrahlung der erkrankten Arterie erfolgt. Die komplexe Form dient außerdem zur optimalen Durchmesservergrößerung bei kleinster Änderung der



Abbildung 2.2: IsoStent BX 18,9 mm Stentgitter a) vor und b) nach Dilatation ohne signifikante Längenänderung bei hoher Gesamtdurchmesservergrößerung [103]

Stentgesamtlänge. In Abbildung 2.13 kann man sehen, dass bei vollständiger Dilatation die Gesamtlänge der Gefäßstütze gleich bleibt.

2.1.1.2 Bleche

Zur Untersuchung der Biegewechselfestigkeit, des Gefüges und der Schichtzusammensetzung kamen AISI 316 Bleche zum Einsatz. Das verwendete Grundmaterial AISI 316 (Zusammensetzung s. Tab. 2.2, physikalische Eigenschaften s. Tab. 2.3) lag als 15 cm breites und 1 mm dickes Blech vor. Aufgrund der begrenzten Aufnahmekapazität des



Abbildung 2.3: Wöhlerkurven von kaltverformten AISI 316L Stahlblechen. Messungen erfolgten dehnungskontrolliert bei Raumtemperatur [107].

Kraftaufnehmers der Biegewechseleinrichtung musste das Blech auf 0,2 mm Dicke

kalt gewalzt werden. Danach folgte eine Präparation der Substrate auf 3 mm Breite und 4 cm Länge mittels Laserschneidens. Es schloss sich eine einstündige Glühung bei 1050 0 C (+/- 20 0 C) im Vakuum bei etwa 10⁻⁴ mbar an. Die Proben wurden anschließend im Vakuum langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Wegen der begrenzten Vergleichbarkeit der Substrattypen kamen die Bleche bei der Messung der Korrosionseigenschaften nicht zum Einsatz. In Abbildung 2.3 ist eine Wöhlerkurve für AISI 316L Stahl zu sehen [107]. Die dort abgebildeten Messungen erfolgten an kaltverformten AISI 316L Blechen bei Raumtemperatur. Die dargestellte Kurve ergibt sich aus den Mittelwerten verschiedener Messungen.

2.1.2 Ausgangsmaterialien und Zusammensetzung der galvanischen Bäder

2.1.2.1 Goldbad

Durch die komplexe Probengeometrie musste eine spezielle Beschichtungseinrichtung entwickelt werden. Diese wird in Kapitel 2.2.1 erläutert.

Die passivierende Chromoxid Schicht verhinderte eine gute Haftung der aufgebrachten Goldschicht auf dem Substrat. Zur haftfesten Abscheidung musste deshalb diese Schicht entfernt werden. Halogenwasserstoffsäuren, wie zum Beispiel Salzsäure, eignen sich hierbei durch ihre reduzierende Wirkung hervorragend [76]. Eine hohe Konzentration dieser Säuren, d.h. ein niedriger pH-Wert ist deshalb von Vorteil. Goldbäder bestehen in der Regel aus Goldcyano-Komplexen. Für eine stark saure Abscheidung muss, um die Entstehung von freiem Cyanid zu verhindern, ein stabiler Goldkomplex verwendet werden. Da bekannte Bäder entweder alkalisch oder aber aus Sulfaten bestehen [75] und so eine schlechte desoxidierende Wirkung haben, kam ein neues, nicht kommerzielles Bad zum Einsatz. Das Gold ist in diesem Bad in einem besonders stabilen Cyanokomplex gebunden, der es ermöglicht, pH-Werte unter 1 einzustellen. Die Zusammensetzung ist unter Tab. 2.4 beschrieben. Die Abscheidung von Goldlegierungen (s. Kap. 1.2.6) war hier nicht von Nutzen, da wegen der starken plastischen Verformung eines Stents eine duktile Reingoldschicht sehr von Vorteil ist. Da die erzeugten Schichten nur eine geringe Menge an Gold enthielten (ca. 0,3 g je Stent), spielten Materialeinsparungen keine Rolle. Auch waren Variationen in der Farbe unwichtig. Als Ausgangsstoffe kamen Nickel(II)chlorid-Hexahydrat der Firma Merck mit einer Reinheit von 98 Massen-% und Kaliumtetracyanoaurat mit einem Goldgehalt von 57,8 Massen-% und einer Reinheit von 99,9 Massen-% zum Einsatz. Das Bad wurde mit deionisiertem Wasser angesetzt. Eine Analyse ergab einen Leitwert von $8,55 \ \mu S/cm$ und einen pH-Wert von 7,4. Die Gesamtmasse an gelösten lonen war kleiner als 2,5 mg/l. So ergab sich eine Reinheit von 99,9997 Massen-% des Wassers. Die pH-Wert Einstellung erfolgte durch rauchende Salzsäure (37 Massen-%).

2.1. VERSUCHSMATERIALIEN

Für die Überwachung des pH-Wertes kam ein pH-Meter Typ HI 98150 der Firma HANNA Instruments zum Einsatz. Eine regelmäßige Kalibrierung erfolgte durch die mitgelieferten Pufferlösungen. Der Messfehler bei Raumtemperatur lag bei Δ pH= 0,02 (Angabe des Herstellers).

Salz	Konzentration (g/l)			
$KAu(CN)_4$	3,5			
$NiCl_2 + 6 H_2O$	2			
pH= 0,5				
Einstellung mit HCI _{conc}				
Abscheidung bei Raumtemperatur				
${\sf Stromdichten} \le 1 \; {\sf A}/{\sf dm}^2$				
Unlösliche Pt-Anode				

Tabelle 2.4: Zusammensetzung und Parameter des verwendeten Goldbades

2.1.2.2 Palladiumbäder

Das radioaktive Palladium wurde aus Russland bezogen von der Firma Cyclotron Co., Ltd. aus Obninsk. Im Anlieferungszustand lag es als in 1-molarer HCI-Lösung gelöstes Palladium(II)chlorid vor. Die spezifische Aktivität (Aktivität bezogen auf die Masse des gesamten Palladiums) schwankte zwischen 0,5-10 Ci/mg laut Herstellerangaben. Der theoretisch erreichbare Wert liegt bei 75 Ci/mg. Das heißt, dass etwa 90 at.-% des vorliegenden Palladiums inaktiv war. Außerdem wurde eine ¹⁰³Rh Verunreinigung von weniger als 2 μ g/mCi und eine Radionuklidreinheit von 99,9 at.-% angegeben. Da man zur Herstellung aktiver Schichten äußerst wenig aktives Palladium braucht (bei 1 mCi $1,338 \cdot 10^{-8}$ g, siehe auch Kap. 1.2.4) war eine Abscheidung in einer Lösung in der andere Ionen zur Leitfähigkeit beitragen äußerst ineffektiv. Zur Abscheidung wurde nur eine geringe Menge an Palladium in den Elektrolyt gegeben. Dies jedoch ist in der Galvanik unüblich, da normalerweise aus dem Überschuss abgeschieden wird, d.h. mehr Material in dem Elektrolyt vorhanden ist als zur Bildung der Schicht auf dem Substrat benötigt wird. Das Bad zur Palladiumabscheidung bestand aus einer mit rauchender Salzsäure auf pH= 2,0 gepufferten wässrigen Lösung, da bei saurer galvanischer Abscheidung die weniger rissanfällige Alphaphase ausgebildet wird [88], in die die gewünschte Quantität an aktivem Palladium aus der Lieferung direkt zugegeben wurde.

Zur Herstellung inaktiver Proben kam eine an die aktiven Lieferungen angepasste inaktive Palladium(II)chloridlösung zum Einsatz. In einer 1-molaren HCI-Lösung wurden entsprechende Mengen an Palladium(II)chlorid (wasserfrei, zur Synthese) und Rhodium(III)chlorid-Trihydrat (zur Synthese) gelöst. Zur Simulation eines aktiven Palladiumbades mussten pro 1 mCi Aktivität $1,338\cdot 10^{-8}$ g Palladium als Ersatz für das aktive Palladium, $1,204\cdot 10^{-7}$ g Palladium als Ersatz für das im aktiven Bad vorhandene inaktive Palladium und $9,15\cdot 10^{-8}$ g Rhodium zugegeben werden. Die Ausgangsstoffe wurden von der Firma Merck, Darmstadt bezogen. Des Weiteren war die Vorgehensweise gleich der bei aktiven Schichten (s.o.).

2.2 Galvanische Schichtherstellung

2.2.1 Aufbau der Beschichtungseinrichtungen

2.2.1.1 Probenhalterung

Wegen der komplexen Struktur der Stents und der Problematik der Kontaktierung, bei der keine kontinuierliche Abdeckung des Substrats an einer Stelle erfolgen durfte,



Abbildung 2.4: Schematische, nicht maßstäbliche Zeichnung der optimierten Probenhalterung für die homogene galvanische Abscheidung auf Stents

da dort ein unvollständiger Schichtaufbau zur Korrosion führen könnte, musste eine vollständig neuartige Probenhalterung entwickelt werden (s. Abb. 2.4). Dazu wurden die Stents auf 70 mm langen und im Durchmesser 1 mm dicken Stahldrähten aufgefädelt. Diese Drähte dienten zur Kontaktierung und zur Erzeugung von Feldlinien im Probeninnern, indem sie als Innenelektrode wirkten. Zur Befestigung der Stents

kamen kleine Teflonschlauchstücke, die über die Drähte geschoben wurden, zum Einsatz. Auf deren oberer Stirnseite saßen die Proben auf und konnten so nicht von den Innenelektroden rutschen. Der Abstand zum unteren Drahtende war genauso groß wie der des oberen Probenendes zur Badoberfläche. Die Innenelektroden waren über Klemmkontakte mit der Halterung verbunden. Sie saßen auf einem Kreisring mit konstantem Abstand zueinander. Die Klemmkontakte wiederum waren mit Zahnrädern verbunden, die ihrerseits mit einem Elektromotor in Verbindung standen. So konnte jeder einzelne Stahldraht um seine eigene Achse rotieren. Durch Schleifkontakte auf den Zahnrädern hatte jede Elektrode elektrischen Kontakt. Mit dieser Halterung konnten gleichzeitig bis zu 15 Stents beschichtet werden.

Zur Vergleichbarkeit der Beschichtung von Blechen und Stents erfolgte für die Blechbeschichtung eine Anpassung der Stenthalterung. Das ursprüngliche Design blieb (ver-



Abbildung 2.5: Schematische, nicht maßstäbliche Zeichnung der Probenhalterung für die homogene galvanische Abscheidung auf Bleche

gleiche Abb. 2.5 mit Abb. 2.4). Die Bleche jedoch wurden direkt mit den Kontakten außerhalb des Bades über einen Klemmmechanismus verbunden. Diese wiederum waren an den Zahnrädern befestigt. Die Bleche konnten so bei der Abscheidung um ihre Längsachse rotieren.

2.2.1.2 Badbehälter und Prozesskontrolle

Die Goldabscheidung erfolgte in Glasbechergläsern, in denen sich eine zentrierte platinierte Titanringnetzanode mit einem Außendurchmesser von 55 mm und einer Breite von 40 mm befand. Diese fertigte die Firma Winter Metalle GmbH nach unseren Plänen an. Die eingefüllten Bäder unterliefen einer ständigen Umwälzung mittels eines Magnetrührgerätes Modell RCT-Basic der Firma IKA Labortechnik. Die Probenhalterung wurde so im Bad zentriert, dass die Anode und der Innenelektrodenkreisring konzentrische Kreise bildeten. Jede Innenelektrode rotierte um ihre eigene Achse mit einer konstanten Winkelgeschwindigkeit. Dadurch sollte eine rotationssymmetrische Abscheidung der Aktivität auf den aufgefädelten Stents gewährleistet werden. Durch die Bewegung des Bades mit dem Rührgerät und die Rotation der Innenelektroden bewegten sich die Implantate auf ihren Halterungen und vermieden so die Ausbildung einzelner, dauerhafter Kontaktflächen mit den Innenelektroden. In Abbildung 2.6 ist der Aufbau der kompletten Abscheideapparatur zu sehen. Die Palladiumabscheidung



Abbildung 2.6: Schematische, nicht maßstäbliche Darstellung des apparativen Aufbaus der Abscheidung von Gold auf Stents

folgte sowohl aktiv als auch inaktiv in einem speziell entworfenen Gefäß (s. Abb. 2.7). Wie auch bei der Goldabscheidung bildeten Anode und Kathoden konzentrische Kreise. Dadurch war eine hohe Symmetrie bei der Abscheidung gewährleistet. Die Innenelektroden wurden am von der Halterung abgewendeten Ende im Gefäß durch kleine Bohrungen zentriert, die Halterung wiederum durch einen Kunststoffring an der Oberseite des Gefäßes. Die Außenwand aus rostfreiem Stahl diente gleichzeitig



Abbildung 2.7: Schematische, nicht maßstäbliche Darstellung des optimierten Badbehälters zur homogenen Palladiumabscheidung



Abbildung 2.8: Schematische, nicht maßstäbliche Darstellung des apparativen Aufbaus der Abscheidung von Palladium auf die mit Gold vorbeschichteten Stents

als Anode. Durch die Befestigung der Stents in der Mitte der Innenelektroden und der Anode, die viel größer war als die Stentlänge, war ein symmetrischer Aufbau in Richtung Längsachse gegeben (s. Abb 2.8). In der Bodenmitte des Behälters befand sich eine Aussparung für einen Rührer. Das inaktive und das aktive Palladium konnten mit einer Mikroliterspritze (Firma Hamilton) fein dosiert werden (Auflösung 1-10 μ l).

Ein konstanter, oberwellenfreier Gleichstrom wurde durch eine Laborstromquelle des Typs LD 7,5/5 GA Standard der Firma Zentro Elektrik, Pforzheim ermöglicht. Zur Kontrolle der Stromstärke und der Spannung kam ein Multimeter Typ 350E der Firma Voltcraft zum Einsatz. Die Abscheidedauerbestimmung erfolgte durch eine handelsübliche Laboruhr. Mit einem Hewlett-Packard Netzteil Typ 6002A DC konnte die Rotation der Proben geregelt werden. Zur Ultraschallbehandlung diente ein Gerät des Typs Sonorex Super RK 103H der Firma Bandelin.

2.2.2 Reinigung der Substrate

Sehr wichtig für eine gute Haftung einer auf ein Substrat aufgebrachten Schicht ist die gründliche Reinigung der Oberfläche von allen Adsorbaten. Bei REM-Aufnahmen mit EDX-Analyse fanden sich auf fast allen unbehandelten IsoStent BX 18,9 mm Stents kohlenstoffhaltige und vereinzelt auch anorganische Verunreinigungen, die nicht homogen auf der Oberfläche verteilt waren. Deshalb fanden vor jeder Beschichtung mehrere, aufeinander folgende Reinigungsschritte der Substrate bei Raumtemperatur statt. Zur Optimierung des Reinigungsprozesses folgte nach jedem Schritt eine Untersuchung mittels REM und EDX.

- 15 Minuten Ultraschall in Isopropanol p.A. der Firma Carl Roth zur Entfernung leicht löslicher Fette
- 15 Minuten Ultraschall in deionisiertem Wasser zur Entfernung etwaiger wasserlöslicher Adsorbate
- Elektrolytische Entfettung in einer wässrigen Lösung mit 4,5 g/l NaOH, 9 g/l Natriummetasilikat, 22,5 g/l Trinatriumphosphat und 9 g/l Natriumcarbonat mit einer Ringstahlanode:
 - 30 Sekunden anodische elektrolytische Entfettung bei 3,5 Volt Spannung
- 30 sekündige Dekapierung (Angriff auf die abdeckende Oxidschicht) in rauchender Salzsäure

Im ersten Reinigungsschritt wurden die Substrate im Ultraschallbad von ihren gröbsten kohlenstoffhaltigen und vollständig von den anorganischen Verunreinigungen befreit. Es folgte eine fünfzehnminütige Ultraschallbehandlung mit deionisiertem Wasser zur Lösung etwaiger wasserlöslicher Adsorbate wie z.B. Salze. Die elektrolytische Entfettung ist ein Standardreinigungsverfahren in der Galvanotechnik und dient zur vollständigen Entfettung von Metalloberflächen [76]. Hierzu wurde an das Substrat und an eine Gegenelektrode in einer alkalischen Lösung eine Spannung angelegt. Die Gasentwicklung verstärkte dabei die reinigende Wirkung der Lösung. Danach folgte eine Dekapierung (kurzzeitiges Beizen einer metallischen Oberfläche zum Aktivieren [76]) in rauchender Salzsäure. Diese diente, wegen ihrer reduzierenden Wirkung und der Löslichkeit von Chrom in ihr, zur Schwächung der passiven Chromoxidoberfläche. Zusätzlich dazu konnte sie eine Reihe von metallischen Adsorbaten lösen und so die Oberfläche weiter reinigen. Zu den löslichen Metallen zählen unter anderem Aluminium, Chrom, Cadmium, Eisen, Mangan, Nickel, Blei, Zinn, Zink und Titan. Nach diesen zuvor genannten Schritten schloss sich die Beschichtung der Substrate an.

2.2.3 Galvanische Beschichtung

Aus einer Vielzahl von Vorversuchen mit verschiedenen Beschichtungsmethoden erwies sich ein Sandwichaufbau am geeignetsten, da direktes haftfestes Abscheiden von Palladium auf die verwendeten austenitischen Stahlsubstrate nicht möglich ist. Deshalb musste eine Haftvermittlungsschicht aufgebracht werden. Wie in Kapitel 1.2.5 erwähnt, eignet sich Gold wegen seiner Mischbarkeit mit Palladium und wegen seiner Einsetzbarkeit im menschlichen Körper als Haftvermittler. Nach den Ultraschallbehandlungen wurden die Stents, wie oben beschrieben, auf den Innenelektroden symmetrisch befestigt. Hierauf folgte die elektrolytische Entfettung und die Dekapierung (s. Kap. 2.2.2). Nach der vollständigen Reinigung der Substrate folgte das Aufbringen einer haftfesten dünnen Goldschicht auf den Stahl aus einem Goldbad mit der oben genannten Zusammensetzung (s. Kap. 2.1.2.1) und unter der bekannten Geometrie (s. Kap. 2.2.1.2) bei einer konstanten Abscheidestromdichte von 0.5 A/dm^2 . Während des Vorgangs wälzte der Magnetrührer das Bad kontinuierlich um und die Substrate rotierten auf ihrer Halterung. Nach vier Minuten kathodischer Abscheidung wurden die Proben mit deionisiertem Wasser gewaschen. Danach folgte die Palladiumbeschichtung (entweder aktiv oder inaktiv) mittels der Abscheideapparatur aus Abbildung 2.8. In die 80 ml, auf pH= 2,0 gepufferte Lösung kam eine entsprechende Menge an Palladium (der Hersteller gab die Aktivität pro Volumenanteil der Anlieferungslösung an). Die Dosierung erfolgte mit einer Mikroliterspritze. Der Dosierungsfehler bei der Zugabe lag bei 5 vol.-%. Aus dem Volumenanteil konnte dann die Menge an zugegebener Aktivität berechnet werden. Durch die äußerst geringe Menge an Palladium im Gegensatz zu den vorhanden Wasserstoffionen (pH= 2,0 $\Rightarrow 5\cdot 10^{20}$ H⁺-Ionen in 80 ml Lösung gegenüber $8 \cdot 10^{15}$ ¹⁰³Pd⁺⁺-lonen in 100 mCi Aktivität) war die Konzentration an abzuscheidendem Material in Probennähe sehr gering. Da die Leitfähigkeit fast hauptsächlich durch den vorhandenen Wasserstoff getragen wurde, sollte eine geringe Stromdichte bei einer langen Abscheidedauer am effektivsten sein, da die Lösung einer ständigen Umwälzung unterlag und so immer eine ähnliche Konzentration an Palladiumionen in Probennähe vorlag. Nach einer einstündigen Abscheidung bei variablen Stromdichten im Aktiven, erfolgte eine erneute Reinigung mit deionisiertem Wasser.



Abbildung 2.9: Prinzipieller Aufbau der erzeugten Schichten, Sandwichaufbau

Die Goldbeschichtung zum Ende sollte eine Umschließung der Aktivität erbringen. Auch hier erfolgte eine Variation der Stromdichte bei konstanter Abscheidedauer von zehn Minuten. Nach einer erneuten Reinigung mit deionisiertem Wasser schloss sich eine fünfzehnminütige Ultraschallbehandlung mit Ethanol (Carl Roth, zur Analyse) an. Diese Beschichtungsschritte ergaben einen Sandwichschichtaufbau (s. Abb. 2.9) mit einem Substrat, gefolgt von einer dünnen Goldhaftvermittlerschicht. Darauf wiederum befand sich ein Bereich mit Palladium (wegen der geringen Zahl an benötigten Atomen war nicht zu erwarten, dass sich eine vollständig deckende Schicht ausbildete) der wiederum abgedeckt wurde mit einem Goldcoating. Die erwartete Gesamtschichtdicke lag bei 80-400 nm. In den Tabellen 2.5, 2.6 und 2.7 sind die Bezeichnungen der Parameterklassen der Proben, die Stromdichten und die Abscheidedauern der einzelnen Beschichtungsschritte aufgeführt. Mittels der Bezeichnungen der Proben lassen sich die Abscheidebedingungen einfach rekonstruieren. Alle aktiven Proben führen in ihrer Bezeichnung an erster Stelle den kleinen lateinischen Buchstaben a für aktiv. Der kleine lateinische Buchstabe *i* kennzeichnet inaktive Proben. Der zweite Buchstabe (großer lateinischer Buchstabe) kennzeichnet entweder einen Stent S oder ein Blech B. Allen inaktiven Proben folgt nun die Buchstabenkombination Au für reine goldbeschichtete oder Pd für Gold-Palladium beschichtete Stents oder Bleche. Bei aktiven Stents bezeichnen die ersten beiden Ziffern die Abscheidestromdichte der abdeckenden Goldschicht (Bsp.: 02 entspricht 0.2 A/dm^2). Die letzten Ziffern kennzeichnen die Abscheidestromdichte der Palladiumschicht (Bsp.: 035 entspricht 0,35 A/dm²). Bei inaktiven Proben kennzeichnen die Ziffern die Abscheidestromdichte der abdeckenden Goldschicht. Bei der Probe aS0302 handelt es sich also um einen radioaktiven Stent, dessen abdeckende Goldschicht unter 0,3 A/dm² und dessen Palladiumschicht unter $0,2 \text{ A/dm}^2$ abgeschieden wurde. Bei der Probe iBPd083 handelt es sich um ein inaktives Blech mit Palladium, bei der die abdeckende Goldschicht bei 0,83 A/dm² abgeschieden wurde.
Radioaktive Stents								
Substrat		lsostent BX 18,9 mm Stents						
1. Schicht		G	old j= 0,5	A/dm^2				
Haftvermittler			t= 4 n	nin				
2. Schicht		F	Palladium	t= 1 h				
3. Schicht	Gold t= 10 min							
Deckschicht								
Abscheidestromdichten	Palladium j (A/dm²)							
	0,1 0,2 0,35 0,8							
	0,2	aS0201	aS0202	aS02035	-			
Gold	0,3	aS0301	aS0302	aS03035	aS0308			
j (A/dm²)	0,5 - aS0502 aS05035 -							
	1,0	-	aS1002	aS10035	-			

Tabelle 2.5: Parameter und Bezeichnung der hergestellten aktiven Stentparameterklassen (Stentprobenklassen) in Abhängigkeit der Abscheidestromdichten

Inaktive Stents							
Bezeichnung	iSAu100	iSPd100	iSPd075	iSPd050	iSPd030	iSPd024	
Тур	Au	AuPd	AuPd	AuPd	AuPd	AuPd	
Substrat	Isostent BX 18,9 mm Stents						
1. Schicht		Gold j= 0,5 A/dm ² t= 4 min					
2. Schicht	-	- Palladium j= 0,35 A/dm ² t= 1 h				ı	
3. Schicht	Au	Au	Au	Au	Au	Au	
j (A/dm ²)	1,0	1,0	0,75	0,5	0,3	0,24	
t	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	

Tabelle 2.6: Schichtaufbau, Abscheidestromdichte und Abscheidedauer inaktiver Stentprobenklassen

Bei den radioaktiven Stents gehören mindestens 7, maximal 14 Stents jeweils zu einer Parameterklasse. Bei den inaktiven Gefäßstützen handelt es sich jeweils um mindestens fünf, maximal 10 Stents pro Parameterklasse. Bei den Blechen um mindestents drei, maximal 7 Proben. Zur Charakterisierung der radiologischen Eigenschaften wurden so circa 130 Stents, bei den inaktiven Proben für die Korrosionstests und die REM- und EDX-Analysen 60 Stents und 30 Bleche für die Biegewechselversuche verwendet. Diese hohe Zahl an Proben war wichtig für die Verringerung des statistischen Fehlers. Zusätzlich wurden noch etwa 100 aktive Stents und 300 inaktive Stents

Inaktive Bleche								
Bezeichnung	iBAu100	iBPd090	iBPd083	iBPd050	iBPd027			
Тур	Au	AuPd	AuPd	AuPd	AuPd			
Substrat		AISI 316 Stahlblech						
1. Schicht		Gold j= 0,5 A/dm ² t= 4 min						
2. Schicht	-	- Palladium j= 0,35 A/dm ² t= 1 h						
3. Schicht	Au	Au Au Au Au Au						
j (A/dm 2)	1,0	0,9	0,83	0,5	0,27			
t	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min			

für Vorversuche und Industriepartner hergestellt und weitgehend charakterisiert. Eine

Tabelle 2.7: Schichtaufbau, Abscheidestromdichte und Abscheidedauer inaktiver Blechparameterklassen (Blechprobenklassen)

Optimierung der Abscheidung erfolgte hinsichtlich der radiologischen Eigenschaften. Dabei wurde eine Variation der Abscheidestromdichte bei der Palladiumbeschichtung und der letzten Goldschicht durchgeführt. Danach folgte eine Qualifizierung im Inaktiven unter Beibehaltung der optimierten Palladiumabscheidung und Variation der Abscheidestromdichte der letzten Goldschicht.

2.3 Schichtcharakterisierung

2.3.1 Rasterelektronenmikroskopie REM

Mittels Rasterelektronenmikroskopie konnten die Substrate und die Schichtoberflächen auf Blechen und Stents charakterisiert werden. Hierzu kam ein Mikroskop der Firma Philips, Typ XL 30 ESEM, mit einer EDX-Analyseeinheit der Firma EDAX, Typ DX4 mit der Software EDXi, zum Einsatz.

Als Wechselwirkungsteilchen verwendet man bei einem REM Elektronen [96, 108]. Diese ermöglichen eine maximale (theoretische) Auflösung von bis zu 5 nm bei einer 800fach höheren Tiefenschärfe gegenüber Lichtmikroskopen [96]. In einer Kathode (z. B. Wolframhaarnadel-Kathode, Lanthanhexaborid-Kathode) werden die Elektronen (Primärelektronen) thermisch oder auch durch Anlegen eines elektrischen Feldes (Feldemissionskathode) erzeugt. Nach einer Beschleunigungsphase in einem elektrischen Feld können die Elektronen durch eine Optik (mehrere aufeinander folgende Magnetlinsen) fokussiert werden. Diese treffen auf die zu untersuchende Oberfläche, dringen ein und wechselwirken mit den Atomen der Probe. Hierbei tritt zum größten

Teil inelastische Streuung an der Atomhülle auf [108]. Dabei verlassen Hüllenelektronen das Atom und werden detektiert. Diese nennt man auch Sekundärelektronen. Ihre Energie ist kleiner oder gleich 50 eV. Rückstreuelektronen sind elastisch gestreute, einfallende Elektronen mit einer Energie größer als 50 eV. Standardmäßig benutzt man zur Kontrasterzeugung Sekundärelektronen. Durch eine Saugspannung können sie mit einem Szintillator detektiert werden. Man verwendet hier oft organische Szintillatoren, aber auch YAG (Cer dotierter Yttrium Aluminium Granat Kristall) oder YAP (Cer dotierter Yttrium Aluminium Perowskit Kristall). Die detektierten Signale werden durch einen Photomultiplier in Stromsignale verstärkt, umgewandelt und anschließend über die Messelektronik verarbeitet. Der Elektronenstrahl rastert die Probe ab. Die an jedem einzelnen Punkt gemessenen Sekundärelektronen verknüpft die Elektronik mit der Information über den Ort des Anregungsstrahls. Hieraus ergibt sich ein Bild, das sowohl topographische als auch atomare Informationen enthält. Bei dünnen Schichten ist es wichtig, eine geringe Primärelektronenenergie zu wählen, um die Eindringtiefe gering zu halten und so möglichst wenig oder keine Information aus dem Substrat zu erhalten. Durch die hohe Dichte und die große Massenzahl von Gold beträgt bei einer Beschleunigungsspannung von 15 kV die Eindringtiefe etwa 200 nm. Die Untersuchungen an Blechen und Stents wurden alle mit einer Beschleunigungsspannung von 15 kV durchgeführt.

2.3.2 Energiedispersive Röntgenanalyse EDX

Eine Erweiterung der Elektronenmikroskopie ist die energiedispersive Röntgenanalyse. Hierbei kann man lokal die atomare Zusammensetzung des Materials detektieren. Dazu werden Elektronen mit einer gegebenen festen Energie auf das Grundmaterial beschleunigt. Diese wechselwirken wie oben erwähnt. Durch die Erzeugung von Sekundärelektronen entstehen Vakanzen in der Atomhülle. Das Auffüllen dieser erzeugt Photonen, die mit der charakteristischen Energie des Atomhüllenzustandes emittiert werden. Einige für diese Arbeit wichtige Elemente sind in Tabelle 2.8 [109, 110] mit Linien bis 25 keV angegeben. Die emittierten Röntgenquanten kann man mit Hilfe eines Lithium dotierten Siliziumhalbleiterdetektors detektieren. Sie wechselwirken mit dem Halbleiter und erzeugen Elektron-Loch-Paare im Valenzband und in den 3,8 eV darüberliegenden Dotieratomzuständen. Die kinetische Energie des Lochs regt sich langsam ab und erzeugt hierbei weitere Elektron-Loch-Paare. Es entstehen nun

$$u = E_{Photon} / (3, 8 \, eV) \tag{2.1}$$

Paare. Die Zahl der Paare ist so ein Maß für die Energie des detektierten Elektrons. Durch ein angelegtes elektrisches Feld sammelt man alle so erzeugten Elektronen und verstärkt sie. Aus der Höhe des Stromimpuls erhält man ihre Gesamtzahl und daraus die Gesamtenergie des Photons. Bei genügend langsamer Messung ist es möglich, mittels eines Vielkanalanalysators alle einfallenden Photonen nach ihrer Energie zu

Element	\mathbf{K}_{lpha} (keV)	\mathbf{L}_{lpha} (keV)	\mathbf{M}_{lpha} (keV)
С	0,277	-	-
0	0,525	-	-
Na	1,041	-	-
Al	1,486	-	-
Si	1,739	-	-
Р	2,013	-	-
S	2,307	-	-
CI	2,621	-	-
K	3,312	-	-
Ca	3,690	0,341	-
Cr	5,411	0,573	-
Mn	5,894	0,637	-
Fe	6,398	0,705	-
Ni	7,471	0,851	-
Cu	8,040	0,930	-
Мо	17,441	2,293	-
Rh	20,165	2,696	-
Pd	21,121	2,838	-
Pt	-	9,441	2,050
Au	-	9,712	2,123

Tabelle 2.8: Charakteristische Röntgenstrahlung einiger Elemente bis 30 keV [109, 110]

sortieren und zu zählen [111, 112]. Die Intensität der gemessenen Photonenstrahlung, d.h. die Zahl der detektierten Röntgenquanten, gibt die Häufigkeit der emittierenden Elemente an und ist umrechenbar in die prozentuale Zusammensetzung der Probe. Wie bei den REM-Untersuchungen wurde zur Anregung der Photonen eine Beschleunigungsspannung der Primärelektronen von 15 kV verwendet.

2.3.3 Sekundär Neutralteilchen Massenspektrometrie SNMS

Die Sekundär Neutralteilchen Massenspektrometrie, kurz SNMS, eignet sich zur Aufnahme von Tiefenprofilen [113–115]. Hierbei wird die Probe schichtweise durch ein Plasma oder eine externe Sputtergun zerstäubt. Die bei diesem Prozess freigesetzten Teilchen sind zu 90 % ungeladen. Der Rest sind sogenannte Sekundärionen. Die Neutralteilchen werden etwa 1 μ m über der Probenoberfläche nachionisiert. Entweder geschieht dies durch ein Plasma (Plasma-SNMS) [116], einen Laser (Laser-SNMS) oder einen Elektronenstrahl (Elektronenstrahl-SNMS) [117]. Eine Sekundärionenoptik beschleunigt die geladenen Teilchen in das Massenspektrometer in dem die Atomart analysiert wird. So ist es möglich, mit einer Tiefenauflösung von etwa 1 nm und mit 10 ppm Elementauflösung die Schicht zu analysieren [117].

Die in dieser Arbeit eingesetzte Plasma-SNMS der Firma Leybold Heraeus, Typ INA III, verwendete ein Plasma aus Argonionen mit einem Partialdruck von $2 \cdot 10^{-3}$ mbar und hatte einen Sputterspotdurchmesser von 2 mm, der durch eine Tantallochmaske vorgegeben wurde. Die Sputterrate bei Gold betrug 1 nm/s.

2.3.4 Augerelektronen-Spektrometrie AES

Augerelektronen sind Elektronen, die durch den Energieübertrag beim Füllen von Hüllenvakanzen vom Atom emittiert werden [76, 118, 119]. Diese besitzen charakteristische Wellenlängen bzw. Energien, die man energiedispersiv detektieren kann. Dies erlaubt eine elementspezifische Analyse. Durch die geringe Energie der Augerelektronen ist nur eine Detektion von oberflächennahen Bereichen (< 10 nm) und so eine reine Oberflächenelementanalyse möglich. Zum Erstellen von Tiefenspektren wird Schicht für Schicht das Material abgetragen und eine Analyse durchgeführt. Bei Kenntnis der materialspezifischen Sputterrate ist so eine Verknüpfung von Elementkonzentration und Schichtdicke möglich. Elemente ab einer Kernladungszahl von 3 sind nachweisbar [115].

Bei der in der Arbeit verwendeten AES (Augerelektronen-Spektrometrie) Anlage handelte es sich um eine Anlage der Firma Physical Electronics vom Typ Phi 680 Auger Nanoprobe. Die Beschichtung wurde durch ionisiertes Argongas mit einer Beschleunigungsspannung von 2 kV abgetragen. Darauf folgte die Anregung der Augerelektronen unter 45⁰ zur Probenoberfläche mit Elektronen einer Energie von 10 keV und einem Strahlstrom von 20 nA für ein gutes Signalrauschverhältnis.

2.4 Radiologische Charakterisierungsmethoden

2.4.1 Gammaspektroskopie

In der Medizintechnik hat es sich durchgesetzt, zur Vergleichbarkeit unterschiedlicher radioaktiver Implantate, die aufgebrachte Gesamtaktivität anzugeben, d.h. die Zahl der Zerfälle pro Sekunde. Hingegen werden die medizinisch relevanteren Größen, die Energie- bzw. Aquivalenzdosis und deren Raten, seltener aufgeführt. Die Energiedosis gibt die in einem Massenelement applizierte Gesamtenergie, die Dosisrate oder auch Dosisleistung, die in dem Volumenelement applizierte Energie pro Zeiteinheit an. Zur Bestimmung der Aktivität misst man die Zahl der Zerfälle in einem Energiebereich bei bekanntem Branching (Auftrittswahrscheinlichkeit). Bei niederenergetischer Strahlung tritt jedoch das Problem der Selbstabsorption der Strahlung innerhalb der Probe auf. Die Selbstabsorption des Schicht- und des Substratmaterials führt zu einer Verringerung der niederenergetischen Strahlung, die außerhalb der Probe messbar ist. Sie ist deshalb zu berücksichtigen. Dies ist jedoch bei komplexen Geometrien und Schichtaufbauten nicht möglich. Bei vielen verwendeten niederenergetischen Isotopen führt dies deshalb zu einem erheblichen messtechnischen Problem. ¹⁰³Pd jedoch besitzt eine mittelenergetische Gammalinie mit bekanntem Branching bei 357 keV von 0,0221 %, die nach dem Lambert-Beer-Bouguer-Gesetz (s. Gl. 1.11) beim Durchgang von 0,5 mm dickem Eisen (typische Stegdicke eines Stents) nur um 3,5 % geschwächt [73] wird. Die Messung dieser ermöglicht die genaue Bestimmung der aufgebrachten Gesamtaktivität an radioaktivem ¹⁰³Pd. Dieser Weg wird von den Nuklidherstellern nur selten genutzt. Dadurch trat häufig eine Abweichung in der tatsächlich gelieferten, zur vom Hersteller angegebenen Aktivität des Ausgangsmaterials auf. Die Messung der Radionuklidreinheit des angelieferten radioaktiven 103 PdCl₂ erfolgte durch die Analyse des Spektrums der emittierten γ -Linien. Sowohl für die Messung der Gesamtaktivität als auch zur Bestimmung der Radionuklidreinheit wurde ein kalibrierter hochreiner Germaniumhalbleiterdetektor der Firma EG&G Ortec Typ HPGe GEM-2185-P verwendet, der permanent mit flüssigem Stickstoff gekühlt wurde. Der Kristall erfasste einen Energiebereich von 50-4000 keV. Die Detektorkalibrierung, Datenaufnahme und Datenanalyse erfolgte mit der Software Gamma Vision der Firma EG&G Ortec. Mittels einer Energiekalibrierung konnten die gemessenen Linien auf 0,02 % genau einer Energie zugeordnet werden. Die Effizienzkalibrierung war optimiert auf einen Bereich um 357 keV. Hierbei lag der Fehler bei maximal 10 % der gemessenen Aktivität (verwendete Proben s. Tab. 2.9). Die Proben wurden bei konstantem Detektorabstand (20 cm) in einer Bleiabschirmung, die die Umgebungsstrahlung abschirmen sollte, jeweils dreimal gemessen. Darauf folgte eine Mittelung der Ergebnisse, wobei die Variation der Einzelergebnisse kleiner als 10 % war. Die Effizienz der Abscheidung konnte durch Addierung der Probenaktivitäten und der Berechnung aus der Menge an zugegebenem aktiven Material mit einem Fehler von 10 % bestimmt werden.

lsotop	Halbwertszeit	Linien (keV)	Branching (%)
^{152}Eu	12,7 y	40,12	38
		121,78	29,24
		344,30	27
		1408,08	21,21
		964,00	14,58
		1112,07	13,58
		778,90	12,99
		1085,80	10,29
		244,67	7,616
		867,39	4,176
^{133}Ba	10,7 y	355,86	62,27
		81,01	34,06
		302,71	18,62
		383,70	8,84
		276,29	7,3
^{109}Cd	1,241 y	88,04	3,79
^{40}K	$1,28\cdot 10^9$ y	1460,75	10,7
^{57}Co	271,8 d	122,07	85,6
		136,43	10,6
^{103}Pd	16,991 d	357,50	0,0221
		497,10	0,0039

Tabelle 2.9: Verwendete Isotope zur Kalibrierung des Germaniumdetektors zur Aktivitätsmessung und Spektralanalyse

2.4.2 Homogenitätsscanner

Die Homogenität der abgeschiedenen Aktivitäten auf Stents ist nicht einfach zu bestimmen. Bei Beginn der Arbeit musste sie mittels Autoradiographie ermittelt werden. Hierzu lag jede Probe auf einem röntgensensitiven Film. Nach einer kurzen Belichtungszeit folgte die Filmentwicklung. Anhand der Schwärzungsunterschiede auf dem Film konnte qualitativ die Homogenität bestimmt werden. Eine quantitative Analyse konnte erst nach der Entwicklung eines sogenannten Stentscanners (schematische Darstellung in Abb. 2.10) folgen. Diese Eigenentwicklung der Hauptabteilung Zyklotron, Forschungszentrum Karlsruhe, besteht aus einem Detektorkopf aus Aluminium mit einer zylindrischen Längsbohrung, in deren Mitte sich senkrecht zu ihr zwei um 180 Grad verschobene Wolframschlitzblenden befinden, hinter denen je ein mit Lithium dotierter Siliziumhalbleiterdetektor fixiert ist. Durch die Bohrung können nun Nadeln aus Tantal mit einem Durchmesser von 1,3 mm, auf denen sich die Proben befinden, durch den Detektorkopf geschoben werden. Ein Gleichstrommotor treibt einen Greifer an, der die Nadeln fixiert und schiebt diese mit konstanter Geschwindigkeit an den Schlitzblenden vorbei. Nach einem Durchlauf dreht der Greifer die



Abbildung 2.10: Schematische Darstellung des verwendeten Stentscanners zur Homogenitätsmessung

Nadel mit dem Stent um 90 Grad und führt sie erneut an den Detektoren vorbei. Die so gewonnenen vier Messkurven geben jeweils die transversale Homogenität der Aktivität auf dem Stent, bei einer azimutalen Verschiebung um 90 Grad, wieder. Die Schlitzblenden und die geringe Schrittgeschwindigkeit des Elektromotors ermöglichen eine Auflösung von 0,3 mm.

Die Software zur Datenaufnahme entwickelte die Firma Dr. Westmeier Gesellschaft für Kernspektrometrie mbH, Ebsdorfergrund. Die Software zur Steuerung der Elektromotoren und zur Datenauswertung sind Eigenentwicklungen der Hauptabteilung Zyklotron, Forschungszentrum Karlsruhe.

2.4.3 Bestimmung des radioaktiven Abwaschs

Die Messung des radioaktiven Abwaschs soll die Gefahr einer eventuellen Kontamination des Blutes und so des Körpers des Patienten abschätzen. Als Waschmedium kamen 10 ml einer auf 42 ⁰C erwärmten isotonischen (0,9 % NaCl-Gehalt) Kochsalzlösung der Firma B. Braun Melsungen AG zum Einsatz. Die aktiven Proben wurden in die damit befüllten Reagenzgläser eingetaucht. Danach folgte eine Ultraschallbehandlung in einem Gerät der Firma Bandelin, Typ Sonorex Super RK 103H, nach der 1-3 ml der Waschlösung entnommen wurde. Die Dosierung der Flüssigkeiten erfolgte mittels einer kalibrierten Pipette der Firma Labsystems, Typ Finnpipette Digital 1-5 ml. Laut Herstellerangaben liegt der maximale Pipetierfehler bei 10 % . Der Fehler konnte aber durch gleichzeitiges Wiegen der Proben mit einer Laborwaage der Firma Drexel Wiegesysteme, Hannover, Typ PF-M 600 (Linearitätsfehler +/-4 mg) auf maximal 5 % beschränkt werden. Die so entnommenen Proben wurden mit 20 ml eines Flüssigszintillators der Firma Canberra Packard GmbH, Dreieich, Typ Ultima Gold gemischt. Dieser Szintillator ist optimiert für den ³H-Nachweis mit Hilfe der 17 keV Elektronen. Da Palladium um die 17 keV Konversions- und Augerelektronen mit einem Branching von 9,5 bzw. 18,5 % besitzt (s. Tab. 1.3), eignet sich dieser Szintillator. Mittels eines Liquid Szintillation Counters (LSC), Typ TriCarb 3000 der Firma Canberra Packard GmbH, konnte so die ausgewaschene Aktivität bestimmt werden.

Die Kalibrierung des LSC erfolgte durch die Messung mehrerer Kalibrierproben, deren Aktivität man zuvor mit einem HPGe Halbleiterdetektor (s.o.) maß. Die erhaltenen Kalibrierfaktoren hatten eine Streuung von maximal 20 %; die daraus folgenden Messungen waren mit einem maximalen Fehler von 20 % behaftet. Der Abwaschvorgang wurde mehrfach mit neuer Waschlösung wiederholt. Ein weiterer Abwaschtest einiger Proben erfolgte nach der Dilatation mittels eines PTCA-Ballons der Firma Cordis auf einen Außendurchmesser von 3 mm. Die Ergebnisse aller Messungen sind angegeben als relativer Abwasch, d.h. die abgewaschene Aktivität ist bezogen auf die Gesamtaktivität des Stents. Alle Datenpunkte sind Mittelungen der Messungen aller Stents einer Probenklasse.

2.5 FEM-Modellierung der elektrischen Feldverteilung

Die Berechnung der Feldverteilung in den Abscheidegeometrien erfolgte mit Hilfe der Finiten Elemente Methode (FEM). Hierzu kam die FEM-Software Quickfield der Firma Tera Analysis zum Einsatz. Dieses Programm ist in der Lage, elektrostatische zweidimensionale Probleme zu lösen und fand ursprünglich in der Berechnung von Mobilfunkfeldern Verwendung. Ein solches Programm wurde zur Berechnung von Feldern in Elektrolyten bisher noch nicht eingesetzt. Die Berechnungen erfolgten an einem PC mit Pentium III Prozessor unter Windows NT 4.0. Mit Hilfe eines im Programm erzeugten geometrischen Modells löst die Software das Problem unter Aufspaltung in endlich viele Randwertprobleme. Hierzu löst es lokal die Poissongleichung (Gl. 2.2) für ein skalares elektrisches Potenzial Φ

$$\Delta \Phi = -\frac{\rho_L}{\epsilon_0} \tag{2.2}$$

- Φ : Skalares elektrisches Potenzial
- ρ_L : Elektrische Ladungsdichte
- ϵ_0 : Dielektrizitätskonstante

unter bestimmten Randbedingungen. Hiervon gibt es zwei unterschiedliche Typen. Zum einen die Dirichlet-Randbedingung, bei der Φ auf der Randfläche gegeben ist [120], und die auf der Randfläche gegebene Neumann-Randbedingung (Gl. 2.3).

$$\frac{\partial \Phi}{\partial n} = -\vec{n} \cdot \vec{E} \tag{2.3}$$

- \vec{n} : Normalenvektor
- \vec{E} : Elektrische Feldstärke

[120] Auf Leiteroberflächen gilt die Dirichlet-, auf geladenen und Dipolschichten die Neumann-Randbedingung. Die Software behandelt einen im Modell beschriebenen geladenen Punkt als geladene eindimensionale Kette senkrecht zur Modellebene. Im Modell beschriebene geladene Kanten behandelt Quickfield als Ebenen deren Normalen in der Zeichenebene liegen, die eine Oberflächenladung besitzen. Geladene Flächen im Modell sind dreidimensionale Körper mit einer Raumladung. Die Software kann sowohl die elektrische Feldverteilung, lokale Feldgradienten und Äquipotenziallinien berechnen.

2.6 Elektrochemische Korrosionsmessapparatur

Der Aufbau eines standardmässigen elektrochemischen Korrosionsmessverfahrens ist in Abbildung 2.11 zu sehen. Die elektrochemischen Korrosionsmessungen erfolgten in einer doppelwandigen elektrochemischen Messzelle, in der sich 80 ml eines Elektrolyts, hier eine sogenannte Hanks Balanced Saline Solution der Firma Life Technologies, befanden. Hierbei handelt es sich um eine wässrige Lösung mit der exakten anorganischen Zusammensetzung des menschlichen Blutes und eingestelltem Glukosegehalt. Diese wurde vor jeder Messung eine Stunde mit Stickstoffgas gespült, um die Lösung von gelöstem Sauerstoff zu befreien. Die Messungen fanden bei einer Badtemperatur von 37 ^oC statt, die durch einen Durchlaufthermostaten der Firma Haake, der kontinuierlich auf 37 ^oC temperiertes Wasser durch die doppelwandige Messzelle pumpte, konstant gehalten wurde. Als Referenzelektrode zur Potenzialmessung kam eine Ag/AgCI-Elektrode, gefüllt mit 3 mol KCI-Lösung und als Gegenelektrode ein Platin Blech zum Einsatz. Diese und die Probenhalterung waren zur Durchführung einer Strommessung bei vorgegebenem Potenzial an einen Potentiostaten der Firma EG&G Model 273 angeschlossen. Mittels der Analyse- und Steuerungssoftware 352 SoftCore III der Firma EG&G konnte der Potentiostat gesteuert und die Messungen anschließend ausgewertet werden. Die Kontaktierung der Stents verlief wie in Abb. 2.12 zu sehen. Zuerst erfolgte die Isolierung der Stirnfläche des Metallkontakts mit-



Abbildung 2.11: Schematischer Aufbau einer elektrochemischen Korrosionsmessapparatur

tels Isolationslack Typ Lacomit. Daraufhin wurde der auf 3 mm expandierte Stent auf den Stahlkontakt geschoben und zur besseren Leitfähigkeit mit Leitsilber kontaktiert. Abschließend erfolgte die Isolierung der Kontaktfläche, damit es zu keiner Ausbildung von lokalen galvanischen Elementen kommen konnte, mit Abdecklack des Typs Lacomit. Nach einstündiger Stickstoffspülung wurde zuerst die zeitabhängige Einstellung des Korrosionspotenzials aufgenommen. Von diesem Wert ausgehend folgte die Aufnahme von Tafelplots und danach die einer zyklischen Polarisationskurve [121]. Bei allen Messungen kam eine fixe Spannungsvariationsgeschwindigkeit von 0,5 mV/s zum Einsatz. Der Korrosionsstrom und daraus die Korrosionsrate konnten mit Hilfe der Software ermittelt werden. Hierzu führte die Fitroutine ParcCalc der Software einen nicht linearen Least Square Fit, zum Anfitten der Stern-Geary-Gleichung (s. Gl. 1.27) aus. Die Oberflächen der Proben wurden jeweils vor und nach den Korrosionstests mit einem REM charakterisiert.



Abbildung 2.12: Schematische Darstellung der Durchführung einer Stentkontaktierung zur Korrosionsmessung: a) Metallkontakt, b) Isolierung der Stirnseite des Kontakts mit Isolationslack, c) Kontaktierung des Stents mit Leitsilber, d) Endisolierung mittels Isolationslack

2.7 Biegewechselfestigkeits-Messeinrichtung

Stents unterliegen nach der Implantation und der dazu notwendigen Expansion einer ständigen Wechselbelastung durch die vom Herzschlag verursachten Aderkontraktionen. Diese liegen in einem Bereich von 3-5 % des Aderinnendurchmessers [122-124]. Diese Belastung unter Vorbiegung wurde durch eine Biegewechseleinrichtung simuliert. Hierzu kam eine im IMF 1, Forschungszentrum Karlsruhe, entwickelte spezielle Biegewechselfestigkeits-Messeinrichtung FATIBEND [125, 126] zum Einsatz. Diese ermöglicht eine reine querkraftfreie Biegeschwellbelastung von dünnen Blechen. Einstellbar sind sowohl Biegeradius, als auch Vorbiegung, Amplitude und Frequenz. Mittels Dehnungsmessstreifen können Biegemomente gemessen werden [126]. Jeder Biegezyklus wird mittels Software aufgezeichnet und kann anschließend ausgewertet werden. Bei einem IsoStent BX 18,9 mm Stent sind die Streben vor und nach der Expansion auf 3,5 mm um jeweils 15° zur longitudinalen Achse verbogen (s. Abb. 2.13). Die hier auftretenden Biegeradien ($R = L/\alpha$ mit L: Messlänge und α : Biegewinkel in Bogenmaß) liegen bei 1,43 mm. FATIBEND [125, 126] ermöglicht nur Messlängen ab 1 mm. Ein entsprechender Biegeradius bei einer Messlänge von 1 mm entspricht einer Biegung um 40° . Bei 5 % Änderung des dilatierten Außendurchmessers ergibt sich so eine Winkelvariation von 2,6⁰. Bezogen auf eine Messlänge von 1 mm erhält man so eine Winkelvariation von 3,5⁰. Durch die Vorbiegung des Materials ergibt sich eine



Abbildung 2.13: Verformung des Stentgitters bei Expansion eines IsoStent BX Stents [103]

Dehnung von 7 %. Die Winkelvariation erzeugt eine zusätzliche periodische Dehnung von +/- 0,6 %.

Zur Biegewechselfestigkeitsuntersuchung kamen im Rahmen dieser Arbeit AISI 316 Bleche der Breite 3 mm, Länge 40 mm und Dicke von 200 μ m zur Verwendung, deren Oberfläche jeweils vor und nach der Belastung mittels REM charakterisiert wurde. Die Bleche wurden in der Messeinrichtung befestigt und mit einer Biegegeschwindigkeit von 65 0 /s in einem Winkelbereich von 35 0 bis 45 0 bewegt. Dies ergibt eine Variation des Außendurchmessers eines BX Stents von +/- 7 %. Die Belastung brach beim Unterschreiten von 10 % der Biegemomentamplitude ab.

Kapitel 3

Versuchsergebnisse

3.1 Charakterisierung von Substrat und Beschichtung

3.1.1 Radiologische Eignung der Ausgangsstoffe

Das angelieferte radioaktive Palladium wurde vor der Verwendung mittels Gammaspektroskopie charakterisiert, da die gelieferte Aktivität häufig von der wahren abwich. Zuvor jedoch musste die Anlage nach gammastrahlenden Störstrahlern untersucht werden. Hierzu diente die Aufnahme eines sogenannten Nullspektrums, das ohne Probe das Aktivitätsspektrum der Geräteumgebung widerspiegelt. Abbildung 3.1 zeigt die Störstrahler der Umgebung auf. Es handelt sich hier in der Hauptsache um natürlich auftretende Isotope [71] wie zum Beispiel das Kaliumisotop ⁴⁰K. Dieses Isotop ist unter anderem in Baumaterialien wie Beton und Zement enthalten. Einzig das Wismutisotop ²⁰⁷Bi ($T_{1/2}$ = 33,4 a) tritt deutlich auf und ist nicht durch die natürliche Strahlung erklärbar. Es wird angenommen, dass es aus den Bleisteinen stammt, die zur Strahlungsabschirmung dienen. Es besteht die Möglichkeit, dass sie zuvor als Abschirmung in einem vorhandenen Protonenzyklotron dienten und hierbei aktiviert wurden. Dabei kann durch Einfang eines Protons mit späterer Abgabe eines (pn-Aktivierung) oder zweier Neutronen (p2n-Aktivierung) das Isotop aus den stabilen Bleiisotopen ²⁰⁷Pb und ²⁰⁸Pb generiert werden.

Die angelieferten Palladiumlösungen wurden vor der Verwendung auf ihre Aktivität und ihre radiologische Reinheit untersucht. Die Abbildungen 3.2 und 3.3 zeigen die Gammaspektren zweier unterschiedlicher Lieferungen der Firma Cyclotron Co. Ltd. (Obninsk). Bei Abbildung 3.3 wurde der Untergrund abgezogen. Als Fremdnuklid ist dabei nur ^{102M}Rh erkennbar. Zur Verringerung der Totzeit des Detektors mussten bei besonders aktiven Lösungen Proben entnommen werden.



Abbildung 3.1: Intensität der Gammalinien im Gammaspektrum des Untergrundes des Gammaspektroskopiemessplatzes



Abbildung 3.2: Beispiel eines Gammaspektrums einer gesamten Palladiumlieferung

Hierzu wurden entsprechende Mengen (ca. 100 μ I) aus der Palladiumlösung mittels einer Mikroliterspritze entnommen und in einen Referenzprobenbehälter gegeben. Darauf folgte die Messung des Gammaspektrums zur Untersuchung der radiologischen Verunreinigungen und die Bestimmung der Aktivität der Probe und dann die Berechnung der Gesamtaktivität der Lösung. Die Lieferungen hatten im Schnitt eine 10 % geringere Aktivität als im Datenblatt angegeben. Alle gemessenen Lieferungen be-



Abbildung 3.3: Beispiel eines Gammaspektrums einer Probe einer Palladiumlieferung mit abgezogener Untergrundstrahlung

stachen durch ihre äußerst hohe Radionuklidreinheit an ¹⁰³Pd. Das einzig messbare gammastrahlende Fremdnuklid war ^{102M}Rh ($T_{1/2}$ = 206,019 d). Dies trat jedoch in so geringen Mengen auf, dass im Schnitt die Konzentration von ¹⁰³Pd gegenüber allen gammastrahlenden Nukliden bei 99,9998 % lag. Die messbare Wismutstrahlung stammte wohl aus den umgebenden Bleisteinen (s.o.). Des Weiteren fand eine Analyse aller Inhaltsstoffe statt. Hierzu wurden 10 μ l der Ausgangslösung, deren Spektrum in Abbildung 3.2 zu sehen ist, in 200 ml einer 2 % HNO₃ Lösung gelöst und davon 10 ml in einer ICP-MS gemessen. Eine ICP-MS (ICP: Inductively coupled plasma, MS: Massenspektroskopie) verbindet zwei Messtechniken miteinander, die Analyse der charakteristischen Hüllenstrahlung von Atomen mit der anschließenden Messung in einem Massenspektrometer. Die entnommene Probelösung besaß eine Aktivität von 326 nCi. Zum Vergleich verwendete man eine Probe der selben HNO₃ Lösung ohne zugegebenes Palladium. Die Ergebnisse aus der Messung der Gammalinien und der ICP-MS sind in Tabelle 3.1 auf den Anlieferungszustand der Palladiumlösung skaliert

lsotop	Konzentration (mg/l)	Materialanteil (at-%)
^{103}Pd	1,17	1,54
^{102}Pd	42,31	55,9
^{102}Rh	1,7 \cdot 10 $^{-6}$	1,9 \cdot 10 $^{-6}$
^{103}Rh	32,24	42,6

Tabelle 3.1: Mittels ICP-MS bestimmte metallische Bestandteile der Palladiumlieferung aus Abb. 3.2



Abbildung 3.4: Gammaspektrum einer Palladiumlieferung eines alternativen Herstellers mit radiologischen Verunreinigungen

angegeben. Probelieferungen von radioaktivem 103 Pd alternativer Hersteller zeigten eine geringere radiologische Reinheit. In Abbildung 3.4 ist das Gammaspektrum einer Lieferung eines alternativen Herstellers beispielhaft zu sehen. Die Radionuklidreinheit lag bei etwa 99,99 %. Es waren zusätzlich zu den Verunreinigungen an 102M Rh auch die Isotope 100 Rh (T $_{1/2}$ = 20,8 h), 101 Rh (T $_{1/2}$ = 3,2 y) und 102 Rh (T $_{1/2}$ = 2,89 y) vorhanden. Wegen der schlechten radiologischen Qualität erfolgte keine Analyse mittels ICP-MS mehr.

3.1.2 Substrate

3.1.2.1 Stents

Vor der Charakterisierung der Stentsubstrate mit Hilfe des REM wurden sie nach der im Kapitel 2.2.2 beschriebenen Prozedur gereinigt, da kohlenstoffhaltige und vereinzelt auch organische Verunreinigungen auf den nicht gereinigten Proben gefunden werden konnten. Die Reinigungswirkung der einzelnen Schritte wurde an einigen Proben untersucht und die Verunreinigungen mittels REM und EDX analysiert.

Bei den anorganischen Verunreinigungen handelte es sich um Metallkörner und Späne aus Gold oder Platin. Ihre Herkunft ist nicht bekannt. Eine fünfzehnminütige Ultraschallbehandlung in Isopropanol entfernte diese. Die kohlenstoffhaltigen Verunreinigungen könnten ihren Ursprung in Resten von chemischen Politurbädern, die beim Lieferanten Einsatz fanden, in Fetten oder Oberflächenverunreinigungen der Verpackung haben. Ersteres konnte deshalb ausgeschlossen werden, da die Kontaminationen nur auf der Probenaußenseite auftraten. Eine Verschmutzung durch Berührung mit der bloßen Haut könnte das selektive Auftreten erklären, jedoch sollten bei Schweißverschmutzung auch Mineralsalze (z.B. NaCl) zu finden sein. Berührung mit verunreinigten Handschuhen oder durch Oberflächen, die selber mit Fetten kontaminiert waren, ist wahrscheinlicher. Die Tatsache, dass die Anlieferungsverpackung aus Kunststoff bestand kann auch auf anhaftendes Trennmittel, das bei der Herstellung der Verpackung verwendet wird, hindeuten. Im ersten Reinigungsschritt wurden die Substrate im Ultraschallbad von ihren gröbsten kohlenstoffhaltigen und vollständig von den anorganischen Verunreinigungen befreit. Die großen Kohlenstoffkontaminationen verschwanden so, hingegen traten eine Vielzahl von kleinen, mit einem Durchmesser kleiner als 1 μ m, auf. Diese bedeckten nach der Behandlung eine größere Oberfläche als zuvor. Eine mögliche Erklärung ist, dass es sich um die vom Substrat gelösten Fette handelte, die auf der Isopropanol Oberfläche schwammen und beim Herausnehmen des Substrats wieder an der Oberfläche anhafteten. Das würde die geringe Größe, das nicht Vorhandensein bei einer unbehandelten Probe und die größere Oberflächenbedeckung erklären. Die nachfolgende fünfzehnminütige Ultraschallbehandlung mit deionisiertem Wasser änderte nichts. Nach der elektrolytischen Entfettung konnten sowohl im inneren als auch im äußeren Bereich des Stents keine Kontaminationen an der Oberfläche gefunden werden. REM-Untersuchungen nach dem Dekapierungsschritt zeigten einen leichten Angriff auf die Oberfläche.

Die Proben waren für die REM-Untersuchungen mittels eines Kohlenstoffklebekontaktes auf einem Aluminiumteller fixiert.



Abbildung 3.5: REM-Aufnahme eines AISI 316L Stentsubstrats a)-c) vor und d)-f) nach Dilatation auf Endgröße unter 15 kV Beschleunigungsspannung

In Abbildung 3.5 ist die Außenseite eines Substrates, stellvertretend für alle untersuchten, vor und nach Expansion von 1,49 mm auf 3 mm Außendurchmesser zu sehen. Auf der ansonsten glatten Oberfläche sind Poren zu sehen (s. Abb. 3.5 c) Pfeile). Diese stammen aus der vorhergehenden Reinigung des Substrates mit rauchender Salzsäure. Sie diente zur Schwächung der passivierenden Chromoxidoberfläche und zur Reinigung der Oberfläche von sich in Salzsäure lösenden, metallischen Adsorbaten (siehe auch Kapitel 2.2.2). In Abbildung 3.5 d)-f) ist der Stent auf seine Endgröße plastisch verformt worden. Man kann im Stahlsubstrat keine Risse entdecken. Jedoch sind auf der Oberfläche Gleitstufen erkennbar, die durch die starke plastische Verformung bei der Expansion (s. Abb. 3.5 f) Pfeil) hervorgerufen wurden. Deutlicher ist dies in Abbildung 3.6 zu sehen. Hier sind vier unterschiedliche Substrate in gleicher Vergrößerung an stark plastisch verformten Stellen abgebildet. An den Rändern sind deutlich die Gleitstufen erkennbar, die etwa 10 μ m vom Rand aus in Richtung der neutralen Faser verlaufen. Eine Rissbildung blieb aus. Der Korndurchmesser der untersuchten Proben



Abbildung 3.6: Dehnungsstreifen bei vier unterschiedlichen Stentsubstraten nach Dilatation, REM-Aufnahme unter 15 kV Beschleunigungsspannung



Abbildung 3.7: REM-Aufnahme eine Stentsubstrats unter 15 kV Beschleunigungsspannung, a) Übersicht des in b) vergrößerten Gebietes, b) hervorgehobene Korngrenzen, verdeutlicht durch Nachzeichnung

lag bei 5-10 μ m. In Abbildung 3.7 sind die Korngrenzen einer Probe weiß markiert.

Die Innenseiten der Stents wiesen Oberflächenschädigungen auf. Es waren teilweise pockennarbige Vertiefungen erkennbar (s. Abb. 3.8). Die Kanten der Innenseite waren schärfer als die äußeren. Auch hier traten nach der plastischen Verformung Stufen an der Randseite auf. Jedoch waren auch hier keine Risse erkennbar.

Die elementare Zusammensetzung der Substrate konnte mittels EDX gemessen werden. Die Messungen ergaben eine Zusammensetzung wie es die Werkstoffklasse erwarten lässt. Hierbei streuten die Ergebnisse kaum. Ein Beispielspektrum ist in Abb. 3.9



Abbildung 3.8: REM-Aufnahmen von pockennarbigen Substratschäden (s. Pfeile) auf Stentinnenseite a)-c) vor Dilatation und d)-f) nach Erreichen des Enddurchmessers, unter 15 kV Beschleunigungsspannung

wiedergegeben. Das Element Kohlenstoff konnte nicht quantitativ gemessen werden, da die Streustrahlung der Primärelektronen auch die Kohlenstoffklebekontakte traf und so ein fiktiver erhöhter Kohlenstoffgehalt in der Probe von über 2 Massen-% auftrat. Die Messung der Elemente Schwefel und Phosphor war wegen ihrer geringen Konzentration nicht möglich. In Tabelle 3.2 sind die Mittelwerte der gemessenen Zusammensetzungen tabelliert.



Abbildung 3.9: EDX-Spektrum eines Stentsubstrats bei 15 kV Beschleunigungsspannung

	С	Cr	Ni	Мо	Mn	Si	Andere
				(Massen-%	6)		
Stents	-	17,50	13,60	2,46	-	0,75	-
		+/-0,09	+/-0,18	+/- 0,12		+/-0,04	

Tabelle 3.2: Mittlere, mit EDX gemessene Stentsubstratzusammensetzung

3.1.2.2 Bleche

Die verwendeten Bleche konnten mit denselben Methoden charakterisiert werden wie bei den Stents beschrieben. Es fanden sich metallische Verunreinigungen auf den Blechen vor dem Reinigungsschritt. Es handelte sich hierbei um Aluminium und Titan. In Abbildung 3.10 ist ein Blech stellvertretend für alle analysierten dargestellt. Die



Abbildung 3.10: REM-Aufnahme eines AISI 316 Substratbleches unter 15 kV Beschleunigungsspannung in verschiedenen Vergrößerungen, Pfeile markieren Oberflächenkontaminationen



Abbildung 3.11: REM-Aufnahme eines Blechsubstrats unter 15 kV Beschleunigungsspannung, a) Übersicht des in b) vergrößerten Gebietes, b) hervorgehobene Korngrenzen, verdeutlicht durch Nachzeichnung

Oberfläche ist mit metallischen Verunreinigungen leicht kontaminiert (s. Pfeile). Die

Korngrenzen sind deutlich erkennbar. Es wurden keine Löcher oder pockennarbige Veränderungen an der Oberfläche gefunden. Die Kanten der Bleche jedoch waren scharf und nicht abgerundet wie bei den Stentsubstraten. Die Korndurchmesser waren größer als die der Gefäßstützen (s. Abb. 3.11). Sie bewegten sich in einem Bereich von 20-100 μ m. Ein Grund hierfür ist die thermische Behandlung nach dem Walzen und Laserschneiden. Die Korngrenzen traten deutlicher hervor als bei den Stentsubstraten. Ein Grund ist das Fehlen einer Oberflächenpolitur, die bei Stents durchgeführt wird, um scharfe Kanten nach dem Laserschneiden abzutragen. Dieser Prozess ist von Hersteller zu Hersteller unterschiedlich und wurde deshalb nicht simuliert. In Abb. 3.10 a) und 3.11 a) ist der Rand der Probe zu sehen.



Abbildung 3.12: EDX-Spektrum eines AISI 316 Blechsubstrats bei 15 kV Beschleunigungsspannung

	С	Cr	Ni	Мо	Mn	Si	Andere
				(Massen-%	6)		
Bleche	-	17,24	13,69	2,71	-	0,69	-
		+/-0,18	+/-0,46	+/- 0,20		+/-0,13	

Tabelle 3.3: Mittlere, mit EDX gemessene Blechsubstratzusammensetzung

Eine EDX-Analyse der Elementkonzentrationen im Blech ergab keine überraschenden Ergebnisse (Abb. 3.12: Beispiel eines EDX-Spektrums eines Stahlblechs). In Tabelle 3.3 sind die gewonnenen Mittelwerte aufgelistet. Die Konzentrationen der Elemente entsprechen den erwarteten Ergebnissen für ein AISI 316 Blech.

3.1.3 Beschichtung

3.1.3.1 REM- und EDX-Untersuchungen

Es wurden im Rahmen dieser Arbeit alle hergestellten beschichteten inaktiven Stents und Bleche mit Hilfe des REM und EDX analysiert. Die Gold-Palladium Proben unterschieden sich in der letzten Schicht, die bei konstanter Zeit mit unterschiedlicher Stromdichte abgeschieden wurde. Die Palladiumabscheidung konnte durch die Analyse der radiologischen Eigenschaften optimiert werden. Die goldbeschichteten Stents



Abbildung 3.13: REM-Aufnahme eines mit Gold beschichteten Stents Typ iSAu100 (s. Tab. 2.6) a)-c) vor der Dilatation und d)-f) danach unter 15 kV Beschleunigungsspannung, Dilatation ohne sichtbare Schichtschädigung

(Typ iSAu100 (s. Tab. 2.6)) wiesen vollständig bedeckende Filme auf. Weder an den Außenseiten noch an den Kanten waren abplatzende Schichtteile erkennbar. Auch die auf den Substraten teilweise gefundenen, pockennarbigen Vertiefungen erzeugten

keine Schichtdefekte. Sogar auf der Innenseite sah man eine vollständige Bedeckung. Dies war bei der komplexen Geometrie der Proben nur sehr schwer zu erreichen, da die Kontaktierung das Substrat abdeckte und zusätzlich der Stent das elektrische Feld im Innern abschirmen konnte. In Abbildung 3.13 ist ein Stent des Typs iSAu100 stellvertretend dargestellt. Die Schicht deckte das Substrat homogen ab.



Abbildung 3.14: Stufen in intakter Goldschicht eines goldbeschichteten Stents Typ iSAu100 (s. Tab. 2.6) nach Dilatation, REM-Aufnahme unter 15 kV Beschleunigungsspannung



Abbildung 3.15: EDX-Spektrum eines mit Gold beschichteten Stents des Typs iS-Au100 bei 15 kV Beschleunigungsspannung

Nach der Dilatation (s. Abb. 3.13 d-f) traten an den besonders beanspruchten Sub-

stratstellen keine Risse auf. Auch fehlte ein Abplatzen der Schicht oder die Bildung von Löchern. Hingegen konnte man erkennen, dass die durch die plastische Verformung im Substrat ausgebildeten Stufen weiterhin vollständig vom Goldfilm bedeckt wurden (s. Abb. 3.14). Dieses ideale Ergebnis zeugt von einem sehr duktilen Film, der für das Korrosionsverhalten wichtig ist. Die EDX-Untersuchungen zeigten keine messbaren Verunreinigungen. Die Spektren ergaben einen mittleren Goldgehalt von 97,39 Massen-%, +/- 0,11 Massen-%. Die restlichen 2,61 Massen-% entfielen auf das Substratmaterial. Ein Spektrum der Stents Typ iSAu100 ist in Abbildung 3.15 dargestellt.



Abbildung 3.16: Unvollständige Schichtabdeckung (s. Pfeile) auf einem mit Gold und Palladium beschichteten Stent des Typs iSPd024 (s. Tab. 2.6), REM-Aufnahme unter 15 kV Beschleunigungsspannung



Abbildung 3.17: Inhomogen wirkende Beschichtung eines mit Gold und Palladium beschichteten Stents Typ iSPd050, REM-Aufnahme unter 15 kV Beschleunigungsspannung

Untersucht wurden weiterhin mit Gold und Palladium beschichtete Stents und Bleche (s.u.). Bei diesen erfolgte eine Variation der Abscheidestromstärke der letzten Goldschicht bei gleichen Zeiten. Die so erzeugten Proben unterschieden sich in erster Linie in der Schichtdicke der letzten Schicht. Die mit den beiden kleinsten Stromdichten von 0,24 und 0,3 A/dm² hergestellten Stents (Typen iSPd024 und iSPd030, Erklärung der Bezeichnung siehe Tabelle 2.6) zeigten noch vor der Expansion Risse und Löcher im Film (s. Abb. 3.16 Pfeile). Man sieht in Abbildung 3.16 deutlich sowohl horizontal, als auch vertikal verlaufende, etwa 5-20 μ m lange Schädigungen der Schicht. Im rechten Teil des Bildes sind Löcher mit Durchmessern von 1-5 μ m zu sehen. Diese schienen bis zum Substrat zu reichen. Es war so mit einer Bildung von galvanischen Lokalelementen zu rechnen und damit mit einer Verschlechterung des Korrosionsverhaltens gegenüber den rein goldbeschichteten Stents iSAu100 und sogar den unbeschichteten Substraten. Nach der Dilatation war keine Verstärkung der Rissbildung erkennbar. Auch war ein Abplatzen der Schicht nicht nachweisbar. Sie haftete hervorragend auf dem Substrat. Die Beschichtungen von Typ iSPd050 hingegen wirkten inhomogener, bildeten jedoch keine Risse oder Fehlstellen aus (s. Abb. 3.17). Dies traf auch nach der Expansion zu.



Abbildung 3.18: EDX-Spektrum eines mit Gold und Palladium beschichteten Stents des Typs iSPd075 bei 15 kV Beschleunigungsspannung, kein Nachweis von Palladium möglich

Die Proben des Typs iSPd075 und des Typs iSPd100 waren im Vergleich zu den Proben der Klasse iSPd050 homogener. Auch hier traten wiederum vor und nach der Expansion keine Schäden in der Schicht auf. Wie auch bei den Proben des Typs iSPd050 war keine Erhöhung der Korrosionsanfälligkeit zu erwarten. Bei keiner mit Palladium beschichteten Probe war ein Nachweis von Palladium mittels EDX möglich (Beispielspektrum s. Abb. 3.18). Dies war durch die geringe Konzentration an zugegebenem Palladiumchlorid erwartet worden. Außer den Substratmaterialien und dem Gold konnten keine anderen Elemente (Verschmutzungen in der Schicht) nachgewiesen werden. Die EDX-Spektren der mit Gold und der mit Gold und Palladium beschichteten Proben glichen sich deshalb. Die gemessene Konzentration an Gold stieg - wie erwartet - mit zunehmender Schichtdicke (s. Abb. 3.19). Die Sättigung in der Goldkonzentration bei hohen Stromdichten kam durch die Eindringtiefe der



Abbildung 3.19: Mit EDX gemessene mittlere Goldkonzentration der Stentbeschichtung in Abhängigkeit der Goldabscheidestromdichte bei konstanter Abscheidedauer

Primärelektronen des REM, die bei großen Schichtdicken kaum Signale im Substrat erzeugten. Bei den inaktiven Palladiumstents der Klasse iSPd100 erhielt man die gleichen Werte wie bei den Reingoldproben iSAu100.

Zusätzlich zu den Stents wurden Blechsubstrate zur Bestimmung der Biegewechselfestigkeit der Schicht und zur Schichtaufbauanalyse mittels SNMS verwendet. Die auf diesen Substraten aufgebrachten Schichten zeigten bei der REM- und der EDX-Analyse vergleichbare Ergebnisse wie die der Stents. Die mit Gold beschichteten Bleche der Klasse iBAu100 (Abb. 3.20) zeigten eine optimale homogene Beschichtung ohne Schädigungen.



Abbildung 3.20: Homogene, schädigungsfreie Goldschicht auf einem mit Gold beschichteten Blech Typ iBAu100 (s. Tab. 2.7), REM-Aufnahme unter 15 kV Beschleunigungsspannung

Aus den EDX-Analysen ergab sich ein mittlerer Goldgehalt der Beschichtung von 98,27 Massen-%, +/- 0,54 Massen-%. Die mit Palladium beschichteten Proben des Typs iBPd027 (Erläuterung der Bezeichnung siehe Tabelle 2.7), als Vertreter der Proben mit einer niedrigen Abscheidestromdichte, zeigten eine leichte Neigung zur Ausbildung von Schichtschädigungen. Dieser Effekt war jedoch nicht so stark ausgeprägt wie bei den Stentsubstraten. In Abbildung 3.21 ist ein solches Blech dargestellt. Man erkennt auf der linken Hälfte des Bildes b) eine fast senkrecht laufende Linien von kleinen Löchern (Durchmesser $\leq 1 \ \mu m$) in der Schicht (s. Pfeile). Hier kann leicht ein korrosiver Angriff erfolgen. Die Probentypen mit höheren Abscheidestromdichten hingegen wiesen Schichten ohne Schädigungen auf. Wie bei den Stents sind für diese ab einer Abscheidestromdichte der letzten Goldschicht von 0,5 A/dm² bei zehnminütiger Abscheidedauer elektronenoptisch optimale Schichten zu erwarten. Es sind im Gegensatz zu den Stents keine rauen Schichten gefunden worden, egal bei welcher Abscheidestromdichte. In Abbildung 3.22 ist eine REM-Aufnahme eines Blechs des Typs iBPd083 zu sehen. Es waren keine Schädigungen wie Risse, Löcher oder Einschlüsse zu sehen. Die Schicht passt sich der Oberfläche exakt an. Die Kornstruktur des Substrats ist noch klar erkennbar. Nur bei hoher Vergrößerung ist durch den kleinen Korndurchmesser des Films erkennbar, dass das Substrat beschichtet wurde. Die durchgeführten EDX-Analysen ergaben bei den Stents ähnliche Ergebnisse. Es waren keine Spuren von Palladium oder anderer Elemente, außer den Substratelementen und



Abbildung 3.21: Schichtfehler (s. Pfeile) eines mit Gold und Palladium beschichteten Bleches Typ iBPd027, REM-Aufnahme unter 15 kV Beschleunigungsspannung



Abbildung 3.22: Intakte Schicht eines mit Gold und Palladium beschichteten Bleches Typ iBPd083, REM-Aufnahme unter 15 kV Beschleunigungsspannung

Gold zu finden. Das Beispielspektrum eines Blechs Typ iBPd083 in Abbildung 3.23 zeigt keine Indizien für den Palladiumgehalt der Schichten. Die Goldkonzentration der gemessenen Proben nahm - wie erwartet - bei steigender Goldabscheidestromdichte zu (s. Abb. 3.24).



Abbildung 3.23: EDX-Spektrum eines mit Gold und Palladium beschichteten Bleches des Typs iBPd083 (mit einer Gesamtschichtdicke im Bereich von 300 nm) bei 15 kV Beschleunigungsspannung



Abbildung 3.24: Mittels EDX gemessene mittlere Goldkonzentration der gesamten Blechbeschichtung in Abhängigkeit der Goldabscheidestromdichte

3.1.3.2 SNMS- und Auger-Tiefenspektren

Die SNMS-Tiefenspektren wurden an beschichteten Blechen aufgenommen, die zuvor mittels REM, EDX und Röntgendiffraktometrie charakterisiert werden konnten. Als Proben dienten sowohl rein mit Gold, als auch mit Gold und Palladium beschichtete Bleche der Typen iBAu100, iBPd090, iBPd083 und iBPd027. Aus der Messdauer konnte direkt auf den Tiefenabtrag und somit den Ort des Signals geschlossen werden, da die Sputterrate bekannt war. Bei Gold betrug sie 1 nm/s bei diesem Gerät, mit einem Fehler von maximal 40 %. Dadurch war es möglich, die Schichtdicken der einzelnen Schichten zu bestimmen. Das SNMS-Signal musste mit der effektiven lonisationswahrscheinlichkeit korrigiert werden (Normierung), um die Werte der verschiedenen Elemente vergleichen zu können. Eventuell wurden die Messwerte durch



Abbildung 3.25: Logarithmisches SNMS-Tiefenspektrum eines nur mit Au beschichteten Blechs Typ iBAu100

einen Untergrund aus in der Anlage vorhandenen Elementen mit ähnlicher Masse geringfügig überlagert. In Abbildung 3.25 ist ein Tiefenspektrum eines Goldblechs (iBAu100) logarithmisch aufgetragen. Man erkennt, dass innerhalb der Goldschicht, die eine Gesamtdicke von etwa 335 nm besitzt, kein Eisen, Palladium oder Rhodium vorliegt. Kurz vor Ende der Schicht sinkt das Signal langsam ab, während das Eisensignal ansteigt. An der Oberfläche des Blechs hingegen sieht man kurz einen Anstieg im Gold und im Eisenmesswert. Da sich das Sputtergleichgewicht erst nach kurzer Zeit (ca. 10-15 s) einstellte, war hier eine Aussage über das Mengenverhältnis der einzelnen Elemente zueinander nicht möglich. Trotz eines theoretisch konstanten Konzentrationsverlaufs in der Schicht kann es so zu einem scheinbaren tiefenabhängigen



Abbildung 3.26: Logarithmisches SNMS-Tiefenspektrum eines mit Au und Pd beschichteten Blechs Typ iBPd083



Abbildung 3.27: Lineare Auftragung des SNMS-Tiefenspektrums aus Abb. 3.26

Signal kommen. Zur Definition der Sputteroberfläche wurde eine Tantal Lochmaske verwendet, über der sich das Plasma befand. Gleichzeitig wurde so zusätzlich zu den Schichtmaterialien auch Tantal freigesetzt und detektiert. Dies trug durch seine gleiche Masse zu einem Untergrund im Goldmesswert bei. Die Bleche mit Palladiumbeschichtung aller Probenklassen zeigten deutlich den Schichtaufbau. In Abbildung 3.26 ist das Tiefenspektrum eines Palladiumblechs des Typs iBPd083 in logarithmischer Auftragung zu sehen. Ab etwa 150 nm trat ein Anstieg sowohl des Palladiumals auch des Rhodiumsignals auf. Ihr Maximum erreichten beide bei etwa 180 nm. Die Signale waren etwa gleich groß. Man konnte so von einer gleich großen Konzentration ausgehen. Das Goldsignal fiel in diesem Bereich ab. Dies ist in der linearen Auftragung (s. Abb 3.27) deutlicher zu sehen. Ein Fehlen des Goldmesswertes in der Palladiumschicht trat nicht auf. Alle Proben, egal welchen Typs, zeigten eine Verringerung des Goldsignals von 10-20 % und eine Breite des Palladium- und Rhodiumsignals von 20-50 nm. In Abbildung 3.28 sind die Mittelwerte der Dicke der Gesamtschicht (Haftvermittler, optional Palladium-Rhodiumschicht und abdeckende Goldschicht) aller Proben in Abhängigkeit der Abscheidestromdichte angegeben. Zu größeren Stromdichten



Abbildung 3.28: Mit SNMS gemessene mittlere Gesamtschichtdicken der Blechbeschichtungen in Abhängigkeit der Goldabscheidestromdichten

hin stieg - wie erwartet - die Gesamtschichtdicke. Aus der Lage des Palladium- und Rhodiumpeaks konnten sowohl die Schichtdicke der unteren Goldschicht als auch die der abdeckenden Schicht ermittelt werden. In Abbildung 3.29 ist die mittlere Dicke der oberen Goldschicht bzw. die mittlere Lage des Palladium- und Rhodiumpeaks in Abhängigkeit der Abscheidestromdichte (bei konstanter Abscheidedauer) gegeben. Man kann die Zunahme der Goldschichtdicke mit zunehmender Stromdichte deutlich erkennen. Dies war zu erwarten, da eine Steigerung der Abscheidestromdichte bei konstanter Zeit einen höheren Materialtransport bei einer galvanischen Beschichtung auf das Substrat bewirkt. Abbildung 3.30 zeigt die gemessene mittlere Dicke der unteren Goldschicht. Die Messungen bestätigten die erwartete konstante Abhängigkeit, da bei allen Probentypen die erste Goldschicht mit gleichen Parametern aufgebracht wurde.


Abbildung 3.29: Mittels SNMS gemessene mittlere Dicke der oberen Goldschicht der Blechbeschichtung in Abhängigkeit der Goldabscheidestromdichten



Abbildung 3.30: Mittels SNMS gemessene mittlere Dicke der unteren Goldschicht (Haftvermittlerschicht) der Blechbeschichtungen in Abhängigkeit der Goldabscheidestromdichten



Abbildung 3.31: AES-Spektrum der Oberfläche eines Stents des Typs iSPd024

Zur Ergänzung der SNMS-Messungen konnten Auger-Untersuchungen an Stents durchgeführt werden. Hierbei konnte keine exakte Bestimmung der Sputtertiefe erfolgen, da die Sputterbedingungen an solchen Schichten nicht bekannt waren. Die Herstellung von Kalibrierungsproben scheiterte, da kein alternatives Messverfahren auf die komplexe Probengeometrie angewandt werden konnte. Die Tiefenangaben sind also rein qualitativ zu verstehen, bestätigen aber die in den SNMS-Messungen gefundenen Werte. In Bild 3.31 ist das Augerelektronenspektrum an der Oberfläche eines Stents der Probenklasse iSPd024 beispielhaft zu sehen. Man erkennt deutlich das zusätzliche Kupfer Signal, das weder bei den SNMS-Messungen an Blechen, noch bei den EDX-Analysen an denselben und anderen Stents gefunden werden konnte. Der gefundene Kohlenstoff und Schwefel stammten von Oberflächenkontaminationen. Nach der Oberflächenanalyse folgte die Aufnahme des Tiefenprofils. In Abbildung 3.32 ist das Profil aufgetragen. Deutlich ist der Schichtaufbau der Probe erkennbar. Wiederum erkennt man im Bereich des Palladium- und Rhodiumpeaks nur einen leichten Abfall des Goldsignals. Der Palladium- und der Rhodiumpeak besitzen eine Breite von etwa 20 nm. Dies alles konnte auch auf den Blechen beobachtet werden. Es trat jedoch ein Kupfersignal mit einer beträchtlichen Höhe auf. Es wurde ausnahmslos nur bei den mit Palladium beschichteten Proben gefunden. Bei den mit reinem Gold beschichteten Stents trat es nicht auf. In Abbildung 3.33 ist eine vergrößerte Auftragung der Messung zu sehen. Deutlich erkennt man das Auftreten des Kupfersignals. Es verlor sich aber mit dem Verschwinden des Palladium- und Rhodiumsignals. Das heißt, es war kein Kupfer in der untersten Goldschicht zu finden. In einigen Proben konnte Nickel gefunden werden. Dies war in der ganzen Schicht gleich verteilt. Man konnte keinen Zusammenhang zwischen Schichtstruktur und Nickelgehalt finden.



Abbildung 3.32: AES-Tiefenprofil eines mit Au und Pd beschichteten inaktiven Stents des Typs iSPd024



Abbildung 3.33: Vergrößertes AES-Tiefenprofil aus Abb. 3.32

3.2 Radiologische Schichten

3.2.1 Aufgebrachte Aktivitäten

Wie in Kapitel 2.4.1 erwähnt, wird als Maß der radiologischen Wirksamkeit die gesamte aufgebrachte Aktivität angegeben. Ziel war es, bei der Herstellung der Implantate möglichst hochaktive Proben zu generieren, die den Ansprüchen der Medizintechnik genügten. Die Anforderungen lagen bei einer aufgebrachten Gesamtaktivität von bis zu 8 mCi pro Stent. Dadurch wird eine Vorlaufzeit von zwei Wochen vor der Applizierung in den Patienten mit einer Einsatzaktivität von 4 mCi ermöglicht. Dies ist unbedingt notwendig, da die Charakterisierung, die Verpackung und Sterilisierung der Implantate und der Transport ins Klinikum etwa zehn Tage bedürfen. Dies gilt für den weltweiten Einsatz der Stents.

Durch die Verbesserung des Abscheideprozesses konnte die aufgebrachte Aktivität sukzessiv und sehr schnell gesteigert werden. Innerhalb nur eines Jahres stieg sie so um das fünftausendfache auf 10 mCi. In Abbildung 3.34 ist die Entwicklung gra-



Abbildung 3.34: Zeitliche Entwicklung der maximal pro Stent aufgebrachten Aktivität an $^{103}\mathrm{Pd}$

phisch wiedergegeben. Eine weitere Erhöhung wurde nicht angedacht, da daraus kein weiterer therapeutischer Nutzen erwächst. Die erreichten Ergebnisse lassen aber die Möglichkeit einer Steigerung bei gleichbleibender Schichtintegrität, zum Beispiel für den Einsatz in der Onkologie zu. Eine mögliche Begrenzung hierbei wird in Kapitel 4.4 diskutiert.

3.2.2 Radiologische Reinheit

Die radiologische Reinheit der Implantate konnte gleichzeitig mit der Messung ihrer Gesamtaktivität bestimmt werden. Alle aufgebrachten radioaktiven Schichten zeigten eine außergewöhnlich hohe radiologische Reinheit. Sie enthielten keine messbaren aktiven Verunreinigungen. Bei niedrigen Aktivitäten traten nur zusätzlich die Wismutund Kaliumsignale aus der Umgebung auf (s. Kap. 3.1.1). Die SNMS-Untersuchungen zeigten, dass sich auch Rhodium bei dem Beschichtungsprozess mit abschied. Eine extrem kleine Verunreinigung mit dem in den Ausgangslösungen gefundenen ¹⁰⁰Rh und ^{102M}Rh Isotopen konnte nicht ausgeschlossen werden. In Abbildung 3.35 ist exemplarisch ein Spektrum eines Implantats aufgetragen. Dieser Stent besaß eine Aktivität



Abbildung 3.35: Gammaspektrum eines radioaktiven Stents Typ aS05035 (Probenaufbau siehe Tabelle 2.5) mit einer Aktivität von 1,8 mCi

von 1,8 mCi zur Zeit der Messung. Es konnten keine Rhodiumpeaks entdeckt werden. Es trat zusätzlich nur Kalium auf, das aus der Umgebungstrahlung stammte. So ergab sich eine radiologische Reinheit von mindestens 99,9995 %. Nur bei sehr hohen Aktivitäten, d.h. bei einem großen Palladiumgehalt, konnten Spuren von ^{102M}Rh gefunden werden. Das Spektrum eines 9,4 mCi aktiven Stents (s. Abb. 3.36) zeigt eine solche Linie. Die daraus ermittelte radiologische Reinheit lag bei 99,9999 %. Unterhalb von 9 mCi konnten keine Verunreinigungen festgestellt werden.



Abbildung 3.36: Gammaspektrum eines radioaktiven Gold-Palladium beschichteten Stents mit einer Aktivität von 9,42 mCi

3.2.3 Abwaschverfahren

Ein sehr wichtiges Verfahren zur Beurteilung der Integrität radioaktiver medizinischer Implantate ist die Bestimmung des radioaktiven Abwaschs in das Blut des Patienten. Dies erfolgte mittels eines in-vitro Tests in einer isotonischen Kochsalzlösung in einem Ultraschallbad. Die Wahl des Lösungsmittels und dessen Temperatur (42 0 C) erschien naheliegend, da sie die Körperumwelt simulieren. Die Behandlung in einem Ultraschallgerät erzeugte deutlich höhere Belastungen als später in der Anwendungsumgebung real auftreten. Einzig die Frage nach der Dauer und der Häufigkeit der Abwaschschritte war zu klären. Hierbei ergab sich eine Unabhängigkeit der Abwaschergebnisse von der Behandlungsdauer. In Abbildung 3.37 und 3.38 sind der erste und der zweite gemittelte Abwasch gegenüber der Abwaschdauer aufgetragen. Eine Zeitabhängigkeit war nicht zu erkennen. Dies galt auch für den dritten Waschschritt. Die Ergebnisse zeigten jedoch eine Abnahme der abgewaschenen Aktivität vom ersten, über den zweiten, bis hin zum dritten Abwaschschritt. Bei Messungen mit konstanter Waschdauer von fünf Minuten in Abhängigkeit der Zahl der nachfolgenden Tests fand man eine deutliche Abhängigkeit. In 3.39 zeigt sich, dass der anfänglich hohe Messwert nach dem dritten Waschschritt mit der Zahl der darauffolgenden Schritte konstant niedrig blieb. Daraus folgt, dass nicht die Dauer sondern die Häufigkeit des Waschens ausschlaggebend war.



Abbildung 3.37: Messung des gemittelten ersten Abwaschs verschiedener Proben in Abhängigkeit der Abwaschdauer



Abbildung 3.38: Messung des gemittelten zweiten Abwaschs verschiedener Proben in Abhängigkeit der Abwaschdauer



Abbildung 3.39: Abhängigkeit der gemittelten abgewaschenen Aktivität verschiedener Proben von der Zahl der Waschschritte bei konstanter Waschdauer pro Schritt von 5 Minuten



Abbildung 3.40: Abhängigkeit des gemittelten Abwaschs verschiedener Proben nach Dilatation gegenüber dem Gesamtabwasch davor

Ein weiterer wichtiger Punkt war das Verhalten des Abwaschs nach der Dilatation der Stents. Dazu wurden die Proben zuerst im nicht dilatierten Zustand gemessen. Darauf folgte die Dilatation mittels Ballon auf den Einsatzaußendurchmesser des Stents von 3 mm. Bei der nachfolgenden Ultraschallbehandlung ergab sich ein interessantes Ergebnis. Es konnte eine Korrelation zwischen den durchgeführten Waschschritten vor und nach der Dilatation gefunden werden. Es zeigte sich eine Linearität (s. Abb. 3.40), d.h. ein Stent mit einem Gesamtabwasch vor Dilatation von 0,5 % der aufgebrachten Aktivität verlor nach Dilatation etwa 0,06 % der aufgebrachten Aktivität in der Waschlösung. Dies Ergebnis erleichtert die Qualitätskontrolle. Man kann so direkt aus den gewonnenen Prädilatationsergebnissen auf das Verhalten nach der Dilatation im menschlichen Körper schließen.

3.2.4 Einfluss der Stromdichten bei der galvanischen Abscheidung

Es wurde eine Variation der Stromdichten bei der Palladiumabscheidung und bei der Abscheidung der abdeckenden Goldschicht zur Optimierung der Beschichtung durchgeführt. Dabei blieben die Abscheidedauern konstant. Sie betrugen bei Palladium eine Stunde und bei der abdeckenden Goldschicht zehn Minuten. Das zum Bad zugegebene Palladium sollte möglichst vollständig abgeschieden werden. Bei Vorversuchen wurde deshalb bei konstanter Spannung Palladium zwei Stunden lang abgeschieden. Der elektrische Strom und damit auch der lonenstrom verringerte dabei seine Größe, bis er nach etwa einer Stunde auf einem niedrigen Niveau sättigte. Eine Abscheidung darüberhinaus zeigte nur einen geringen Gewinn an abgeschiedener Aktivität. Es ist davon auszugehen, dass bei Erreichen des konstanten Stromniveaus der Strom hauptsächlich durch die nicht metallischen Ionen (Wasserstoff, Chlor) getragen wird, die nicht zur Abscheidung dienen. Eine Erhöhung der Abscheidedauer über eine Stunde war deshalb nicht notwendig. Bei Vorversuchen zum Aufbringen der letzten Goldschicht zeigten kürzere Abscheidezeiten als zehn Minuten bei den gewählten elektrischen Stromstärken eine unvollständige Beschichtung. Die Stents waren dunkel und besaßen keine goldene Farbe. Durch die Wahl einer zehnminütigen Abscheidezeit hatten alle hergestellten Schichten, egal welcher Stromdichte, eine goldene Farbe.

3.2.4.1 Aktivitätsverteilung

Ein Problem beim Aufbringen der Aktivität auf das Substrat lag in seiner homogenen Belegung. Erste Messungen der Homogenität mittels Autoradiographie (s. Abb. 3.41 a)) gaben keine Hinweise auf inhomogene Beschichtungen. Hingegen offenbarte ein später verwendeter Homogenitätsscanner deutliche Inhomogenitäten (s. Abb. 3.41 b)). Als maximale Inhomogenität wird im Folgenden die maximale Abweichung der



Abbildung 3.41: Inhomogene Aktivitätsverteilung eines Stents gemessen mittels: a) Autoradiographie und b) Homogenitätsscanners



Abbildung 3.42: Gemittelte maximale radiologische Inhomogenität der Gesamtschicht radioaktiver Stents in Abhängigkeit der Gold- und Palladiumabscheidestromdichte

Aktivität der Proben bezogen auf ihre Gesamtaktivität verwendet. Die Scannermessung zeigte einen trompetenförmigen Verlauf der Aktivität entlang der Stentachse. Die höher aktive Seite war immer die bei der Abscheidung untere. Eine Variation der Abscheidedauer zu kurzen Zeiten hin und ständige Umwälzung der Lösung änderte nichts. Ein Absinken des Palladiums in der Lösung konnte so ausgeschlossen werden. Zusätzlich wurden Veränderungen in der Abscheidegeometrie durchgeführt (s. Kap. 3.2.5). Hierbei ergaben sich Verbesserungen in der Aktivitätsverteilung. Jedoch blieben maximale Inhomogenitäten im Bereich von 8-22 %. Daraufhin wurde eine Stromdichtenvariation bei der Palladium- und der Goldschichtenabscheidung durchgeführt. Die Ergebnisse sind jeweils die gemittelten Probenmesswerte einer Stromdichtenparameterklasse. In Abbildung 3.42 ist die maximale Inhomogenität in Abhängigkeit der Abscheidestromdichte des Goldes und des Palladiums aufgeführt. Es konnte kein direkter Zusammenhang der Größen gefunden werden.

3.2.4.2 Abscheideeffizienz

Durch die hohen Kosten des aktiven Materials war eine hohe Effizienz der Beschichtung nötig, um die Wirtschaftlichkeit des Prozesses zu gewährleisten. Dadurch war ein Abscheiden aus einem Palladiumüberschuss nicht möglich. Wie oben erwähnt, spielte auch die Dauer der Abscheidung eine Rolle im Hinblick auf die Effizienz des Prozesses. Genauso entscheidend war aber auch die Stromdichte mit der das Mate-



Abbildung 3.43: Gemittelte Abscheideeffizienz in Abhängigkeit der Palladiumabscheidestromdichte bei konstanter Abscheidedauer von einer Stunde

rial aufgebracht wurde. Zusätzlich war die Möglichkeit des Lösens des aufgebrachten Palladiums im salzsauren Goldbad unter Bildung eines Palladiumchloridkomplexes zu bedenken. Diese konnte durch geeignete Wahl der Abscheidestromstärke des Goldes und damit des angelegten elektrischen Feldes verringert werden. Eine Messung der



Abbildung 3.44: Gemittelte Abscheideeffizienz in Abhängigkeit der Goldabscheidestromdichte der obersten Goldschicht bei konstanter Abscheidedauer von 10 Minuten



Abbildung 3.45: Gemittelte Abscheideeffizienz in Abhängigkeit der Abscheidestromdichte der abdeckenden Goldschicht und der Palladiumabscheidestromdichte

Abscheideeffizienz bei Variation der beiden Abscheidestromdichten war deshalb zur

Optimierung notwendig. Die Abscheideeffizienz in Abhängigkeit zur Goldstromdichte zeigte eine leichte Erhöhung (s. Abb. 3.44) der Effizienz bei 0,3-0,5 A/dm². Bei der Palladiumabscheidung (s. Abb. 3.43) konnte man ein Maximum bei 0,3-0,4 A/dm² in der Abscheideeffizienz erkennen. In der Auftragung gegenüber beider Stromdichten (s. Abb. 3.45) war ein Maximum der Effizienz klar erkennbar. Es lag in einem Bereich um 0,5 A/dm² bei der Goldstromdichte und 0,4 A/dm² bei der Palladiumabscheidestromdichte. Hierbei erreichte man Effizienzen von etwa 15 %, d.h. etwa ein Sechstel des zugegebene Palladiums wurde auf die Stents abgeschieden. Der Rest haftete an den Innenelektroden und verblieb in der Lösung. Eine Optimierung der Effizienz könnte über eine Verringerung der Fläche der Innenelektroden geschehen. Durch eine Verringerung des Volumens der inaktiver Lösung könnte die Konzentration der radioaktiven Bestandteilen des Bades erhöht und so die Effizienz verbessert werden.

3.2.4.3 Radioaktiver Abwasch

Wie schon in Kapitel 3.2.3 erwähnt, war die Optimierung der Gefäßstützen auf einen geringen radioaktiven Abwasch äußerst wichtig. Durch die Korrelation des Expansionsabwaschs mit dem Gesamtabwasch konnte man direkt aus den gemessenen Ergebnissen der nicht dilatierten Stents auf ihr Verhalten im Körper schließen. Der anfänglich schon niedrige Abwasch sollten durch eine Optimierung von Palladium- und Goldabscheidung noch verbessert werden. Es wurde sowohl die Palladium- als auch die Goldabscheidestromdichte variiert und danach mindestens drei Abwaschschritte durchgeführt. Die abgewaschene Aktivität wurde danach auf die Gesamtaktivität des zugehörigen Stents bezogen. Darauf folgte eine Mittelung der so gewonnenen Ergebnisse innerhalb einer Stromdichtenparameterklasse. Alle hergestellten Proben zeichneten sich durch einen außergewöhlich niedrigen Abwasch aus, der vergleichbar war mit den Ergebnissen von Konkurrenzherstellungsverfahren, bei denen im Forschungszentrum Karlsruhe mittels Ionenimplantation radioaktives Material in den Stentkörper implantiert wurde. Bei jedem einzelnen Abwaschschritt und bei der Addition aller Schritte lag die gemessene abgewaschene Radioaktivität aller Parameterklassen unter 2 %. Nur die Proben aS02035 (radioaktive Stents mit einer Goldabscheidestromdichte von 0.2 A/dm² und einer Palladiumabscheidestromdichte von 0.35 A/dm²) überschritten diesen Wert leicht. Bei einem 8 mCi Stent entsprechen 2 % Abwasch genau 10 % der zulässigen jährlichen Inhalations- und Ingestionsgrenze von ¹⁰³Pd nach der bis 2001 geltenden Strahlenschutzverordnung (StrSchV). Inzwischen wurde die StrSchV novelliert und die Grenzwerte angepasst. Der Grenzwert für die Inhalation von ¹⁰³Pd änderte sich nicht. Der Grenzwerte für die Ingestion wurde erweitert für die Gesamtbevölkerung, blieb jedoch im Wert gleich. Die Freigrenze jedoch wurde um etwa Faktor 1000 angehoben, so dass der Grenzwert der StrSchV vor 2001 ein niedriger war. Deshalb werden zur Information über das Risiko des radioaktiven Abwaschs die



Abbildung 3.46: Gemittelter erster Abwasch in Abhängigkeit der Palladiumabscheidestromdichte



Abbildung 3.47: Gemittelter Gesamtabwasch (Addition des Abwaschs aus allen Einzelabwaschschritten) in Abhängigkeit der Palladiumabscheidestromdichte

Grenzwerte der alten Strahlenschutzverordnung beibehalten, da sie entweder gleich den neuen Grenzwerten sind oder sogar noch die neuen Grenzwerte unterschreiten.

Im Folgenden wurden nur noch die Grenzwerte der alten Strahlenschutzverordnung verwendet. Für Medizinprodukte sind die Grenzwerte der StrSchV nicht bindend und dürfen überschritten werden, die Angabe dieser jedoch zeigt wie sicher und für den Patienten ungefährlich die hergestellten Implantate waren. Die Variation der Abscheidestromdichte des Palladiums zeigte beim ersten Waschschritt (s. Abb. 3.46) keine Abhängigkeiten zum radioaktiven Abwasch. Dies galt auch für alle folgenden Schritte, bei denen jedoch weniger Aktivitäten gemessen werden konnten. Beim Betrachten des Gesamtabwaschs (s. Abb. 3.47) konnte keine Systematik gefunden werden. Ein anderes Bild bot die Goldabscheidung. Es zeigte sich deutlich eine Verringerung des Messwertes zu höheren Stromdichten hin (s. Abb. 3.48). Dies setzte sich bei allen



Abbildung 3.48: Gemittelter erster Abwasch in Abhängigkeit der Goldabscheidestromdichte der abdeckenden Goldschicht

folgenden Waschschritten mit gleicher Deutlichkeit fort und war im Gesamtabwasch am deutlichsten erkennbar (s. Abb. 3.49). Durch die Wahl hoher Stromdichten bei gleicher Abscheidedauer konnte so der Abwasch eines 8 mCi Stents sogar unter die Freigrenze von ¹⁰³Pd gedrückt werden, d.h. mit der Menge an abgewaschener Aktivität durfte ohne behördliche Genehmigung umgegangen werden. Die Auftragung der Ergebnisse in Abhängigkeit beider Variablen zeigte den folgenden Verlauf (s. Abb. 3.50). Der Graph zeigt deutlich eine Verbesserung des Abwaschverhaltens bei hohen Goldstromdichten. Es schien eine leichte Verschlechterung bei höheren Palladiumwerten zu geben, die jedoch in der Einzelauftragung nicht unbedingt erkennbar war. Der ideale Bereich lag bei j_{Au}= 1 A/dm², j_{Pd}= 0,1-0,4 A/dm². Die Goldabscheidung hatte den größten Einfluss auf die Abwaschintegrität des Implantats.



Abbildung 3.49: Gemittelter gesamter Abwasch (Addition des Abwaschs aus allen Einzelabwaschschritten) in Abhängigkeit der Goldabscheidestromdichte der abdeckenden Goldschicht



Abbildung 3.50: Gemittelter gesamter Abwasch in Abhängigkeit der Abscheidestromdichte der abdeckenden Goldschicht und der Palladiumabscheidestromdichte

3.2.5 Einfluss der Abscheidegeometrie auf die Feldverteilung bei der Palladiumabscheidung

Bevor die endgültige optimierte Abscheidegeometrie bzw. Abscheidanordnung der Palladiumabscheidung gefunden wurde, mit der alle Proben, die in diese Versuchsergebnisse eingeflossen sind beschichtet wurden, kamen verschiedene Designs zum Einsatz. Folgende Designs wurden verwendet:

- Abscheideanordnung Nr. 1: Geometrie mit sieben nicht rotierenden Innenelektroden, deren Enden zur Stentfixierung gebogen waren innerhalb eines Badbehälters mit 40 mm breiter Anode
- Abscheideanordnung Nr. 2: Rotierende Innenelektroden, bei denen die Stents mittels einer Teflonhülse am Ende der Innenelektrode fixiert wurden innerhalb eines Badbehälters mit 40 mm breiter Anode
- Abscheideanordnung Nr. 3 (endgültige): Rotierende Innenelektroden, bei denen die Stents mittels einer Teflonhülse fixiert wurden. Symmetrisierung des Abstandes zwischen Stentoberseite/Badoberseite und Stentunterseite/Innenelektrodenende. Neuer Badbehälter mit Kathodenzentrierung und ca. 60 mm (je nach Badfüllstand) breite im Bad wirksame Anode (s. Abb. 2.4 und 2.8)

Die in Kapitel 3.2.4.1 erwähnten Inhomogenitäten schienen ihre Ursachen in der Abscheideanordnung zu haben, da eine Variation der Abscheidestromdichten nur eine geringe Wirkung zeigte. Deshalb wurden erstmalig elektrische Feldstärkeverteilungen in elektrochemischen Bädern berechnet. Dies geschah mit Hilfe einer FEM Analysesoftware, Quickfield, der Firma Tera Analysis, die für die Berechnung von Mobilfunkfeldern verwendet wird. Durch diese Methode war es möglich, die Auswirkung von Abscheidegeometrieveränderungen auf die Feldverteilung und dadurch auf die Beschichtung im Vorfeld abzuklären. Dadurch wurde der experimentelle Aufwand und so die Kosten nachhaltig verringert. Außerdem war eine erkenntnisorientierte Entwicklung von galvanischen Abscheideprozessen möglich. Wichtig war hierbei die Erstellung möglichst exakter Modelle. Dies erforderte einen hohen Zeitaufwand, der jedoch durch die Einsparung experimenteller Vorversuche gerechtfertigt wurde. Bei allen Rechnungen wurden folgende Annahmen zur Vereinfachung gemacht:

- Annahme eines dielektrischen Verhaltens des galvanischen Bades mit einer Dielektrizitätskonstante von 2 (Wert für Chlor)
- Alle metallischen Komponenten besitzen eine Dielektrizitätskonstante von 90
- Verwendete Teflonhülsen besitzen eine Dielektrizitätskonstante von 2
- Alle Dielektrizitätskonstanten sind isotrop
- Geometrie der Stents wird als 10 Ringe mit Abstand und Ringbreite von 1 mm angenommen

- Potenzialdifferenz zwischen Anode und Innenelektroden liegt bei 3 V
- Übergangswiderstandbedingte Potenzialdifferenz zwischen Stents und Innenelektroden von 0,1 V

Die Feldverteilungen wurden jeweils für die drei unterschiedlichen Abscheideanordnungen berechnet. Bei der Herstellung der ersten Proben kam eine Halterung ähnlich der in Abbildung 2.4 zum Einsatz, die jedoch nur sieben nichtrotierende Innenelektroden besaß, die auf einem gegenüber der Halterung in Abbildung 2.4 kleineren Ringdurchmesser verteilt waren. Zur Befestigung der Stents wurden keine Teflonhülsen verwendet, sondern die unteren Drahtenden nach innen gebogen. Abbildung 3.51 zeigt die elektrische Feldstärkeverteilung eines vertikalen Schnitts durch diese Abscheideanordnung (Nr. 1). Als Badbehälter diente hier ein Becherglas mit einer Ringnetzanode aus platiniertem Titan. Deutlich ist die Innenelektrode mit dem gebogenen Ende zu sehen.



Abbildung 3.51: Vertikaler Schnitt durch die elektrische Feldverteilung der Abscheideanordnung Nr. 1. Stent auf Innenelektrode mit gebogenem Ende

Auf dieser ist ein Stent aufgesteckt, der durch 10 Ringe (Stege) simuliert wird. Direkt oberhalb des Stents ist die Oberfläche des Elektrolyts als Linie symbolisiert. Am rechten und am linken Rand des Gefäßes ist die Anode simuliert. Der breitere, untere Teil des Gefäßes simuliert den metallischen Laborrührer, auf dem das Gefäß während

3.2. RADIOLOGISCHE SCHICHTEN

der Abscheidung stand. Deutlich ist eine lokale Erhöhung der Feldstärke am Ende des Drahtes gegenüber der Anode zu sehen. Diese breitete sich bis zu den zwei untersten Stentstegen aus. Nach dem fünften Steg kam es zu einer weiteren Verringerung der Feldstärke, die bis zum oberen Stentende verlief. Die der nächsten Anode abgewandte Seite zeigte ein deutlich geringeres Feld. Durch das Umbiegen des Drahtes am unteren Ende kam es zu einer zusätzlichen Feldverringerung bei den drei untersten Stegen. Die fehlende Rotation der Innenelektroden und die Biegung am Drahtende erzeugten Inhomogenitäten im Feld und damit auch in der Abscheidestromdichte. Man sieht im horizontale Schnitt im oberen Stentbereich (s. Abb. 3.52) eine rotationssymmetrische



Abbildung 3.52: Horizontaler Schnitt durch die elektrische Feldverteilung im oberen Bereich der Abscheidegeometrie Nr. 1, Schnitt durch die Abscheidegeometrie in Höhe der ersten oberen Stentstege

Feldverteilung. Auf die der Anode abgewandten Seite wirkte jedoch eine geringere elektrische Feldstärke. Ein horizontaler Schnitt im unteren Stentbereich (Abb. 3.53) zeigte einen stärkeren Feldgradienten zwischen den der Anode zugewandten (äußere Innenelektrodenseite) und abgewandten Seiten (innere Innenelektrodenseite). Diese lokal unterschiedlichen Feldverteilungen könnten eine Erhöhung der Aktivität an den Stentenden erklären.

Zur Herstellung der ersten, mit einem Homogenitätsscanner gemessenen Proben kam die Stenthalterung aus Abbildung 2.4 zum Einsatz (Abscheideanordnung Nr. 2). Die Fixierung der Stents erfolgte durch Teflonhülsen, die an den rotierenden Innenelektroden befestigt waren. Im Gegensatz zu der endgültigen Abscheidegeometrie (Abb. 2.4) war jedoch die untere Seite der Implantate etwa 2 mm vom Innenelektrodenende



Abbildung 3.53: Horizontaler Schnitt durch die elektrische Feldverteilung im unteren Bereich der Abscheidegeometrie Nr. 1, Schnitt durch die Abscheidegeometrie in Höhe der gebogenen Spitzen der Innenelektroden

und die obere Seite etwa 2 mm von der Badoberfläche entfernt. Es kam der gleiche Badbehälter der ersten Halterung zum Einsatz (s. Abb. 3.51). Abbildung 3.54 zeigt die so erzeugte horizontale Feldverteilung. Die beiden in dieser Abbildung sichtbaren größeren Lücken zwischen den Stents waren technisch bedingt (Kupplungspositionen) und erzeugten bei den dort liegenden Innenelektroden eine leichte Erhöhung der Feldstärke gegenüber denen mit zwei nächsten Nachbarn. Diese Positionen sollten höher aktive Stents erzeugen. Es trat wieder ein Feldgradient zwischen den der Anode zugewandten (Außenseite der Innenelektroden) und abgewandten (Innenseite der Innenelektroden) Seiten auf. Dieser jedoch besaß durch die Rotation der einzelnen Elektroden um ihre eigenen Achse keine Einfluss auf die Homogenität. Eine azimutale Gleichverteilung der Aktivität wurde dadurch gewährleistet. Der vertikale Schnitt (s. Abb. 3.55) zeigte jedoch wiederum Inhomogenitäten in der Feldverteilung bei den untersten drei Stegen. Die Nähe des Elektrodenendes und die vorhandene Teflonhülse sind hierfür verantwortlich. In Abbildung 3.41 zeigt ein Beispiel einer Probe, die in dieser Geometrie hergestellt wurde. Auf dem Bild ist wieder eine Innenelektrode zu sehen, auf die ein Stent gesteckt wurde. Dieser wurde durch eine Teflonhülse fixiert, die sich am Ende der Innenelektrode befand.

Zu der im Kapitel 3.2.4.1 durchgeführte Parameterstudie kam eine neue Abscheidegeometrie (Nr. 3) zum Einsatz. Auf der oben beschriebenen Stenthalterung wurden die Proben mit gleichem Abstand zur Badoberfläche und zum Innenelektrodenen-

3.2. RADIOLOGISCHE SCHICHTEN

de befestigt. Eine zusätzlich Teflonhülse oberhalb der Implantate wurde wegen der schlechteren Handhabbarkeit nicht eingesetzt. Die Fixierung der Stents wurde so auf der Innenelektrode symmetrisiert. Die Abscheidung fand in einem neuen Badbehälter statt mit einer gegenüber den Stents breiteren Anode. Die Innenelektroden konnten durch Bohrungen in der Bodenplatte zentriert werden. In Abbildung 3.56 ist ein vertikaler Schnitt durch die Feldstärkeverteilung zu sehen. Erkennbar ist der etwa gleiche Abstand der Stentunterseite zum Boden des Badbehälters und der Stentoberseite zur Badoberfläche. In axialer Richtung traten keine starken Feldstärkeschwankungen auf. Eine homogene Beschichtung wurde somit ermöglicht. Da die gleiche Stenthalterung wie in Geometrie Nr. 2 verwendet wurde, war der horizontale Schnitt der Geometrie Nr. 3 gleich dem bei Geometrie Nr. 2. Trotzdem traten wie in Kapitel 3.2.4.1 erwähnt noch Aktivitätsschwankungen bis maximal 21 % auf. Eine genauere Diskussion über die eventuellen Ursachen erfolgt später. Die Veränderung der Abscheidegeometrien konnte das Problem der Inhomogenitäten verbessern, aber nicht vollständig lösen.



Abbildung 3.54: Horizontaler Schnitt durch die elektrische Feldverteilung der Abscheidegeometrie Nr. 2 und Nr. 3 bei denen ein neues Design der Innenelektrodenhalterung zum Einsatz kam, Schnitt in mittlerer Höhe der Abscheideanordnung

Einen Einfluss der Geometrien auf den radioaktiven Abwasch konnte nicht gefunden werden. Der Gewinn an Homogenität ging mit der Verschlechterung der Abscheideeffizienz einher. Der Grund lag in der Oberflächenverdreifachung der Innenelektrode zur Symmetrisierung. Diese Oberflächenvergrößerung war bedingt durch die größere Eintauchtiefe der Innenelektrode in das Bad. Die Effizienz fiel von durchschnittlich 40 % auf etwa 10 %.



Abbildung 3.55: Vertikaler Schnitt durch die elektrische Feldverteilung der Abscheidegeometrie Nr. 2, Stent auf Innenelektrode, fixiert mit einer Teflonhülse



Abbildung 3.56: Vertikaler Schnitt durch die elektrische Feldverteilung der zur Parameterstudie verwendeten Abscheidegeometrie Nr. 3, Stent mittels Teflonhülse in der Mitte der Innenelektrode fixiert. Innenelektrode wird an ihrem Ende durch Bohrungen im Badbehälterboden geführt. Symmetrisierung der Abscheidegeometrie

3.2.6 Dosisratenverteilung eines Stents

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Essen konnte die lokale Dosisratenverteilung eines unter der Abscheidegeometrie Nr. 2 hergestellten Stents direkt gemessen werden. Hierzu kam ein anorganischer Szintillator zum Einsatz, der mit einer Auflösung von einem halben Millimeter die Probe und die nächste Umgebung abrasterte. Dies geschah in Wasser, das eine dem Körpergewebe ähnliche Absorptionskonstante besitzt. In Abbildung 3.57 ist die Energiedosisratenverteilung zu sehen. Zur besseren Orientierung ist die Stentlänge eingezeichnet. Die Modulation der Ener-



Abbildung 3.57: Lokale Energiedosis
ratenverteilung eines aktiven $^{103}{\rm Pd}$ Stents gemessen in Wasser

giedosisleistung entsprach dem Stegabstand des gemessenen Stents. Deutlich ist ein axialer Abfall in der Dosisrate innerhalb der Probe von links nach rechts zu sehen. Dies war eine nochmalige Bestätigung der Ergebnisse, der Homogenitätsmessungen. Zwischen 2-3 mm von den Stenträndern entfernt trat der erwartete Energiedosisratenabfall, wegen der begrenzten Reichweite der Röntgenquanten, auf. Hierbei fiel die Rate auf etwa 15 % des im Stent herrschenden Wertes ab. Da bis heute durch die Medizin nicht geklärt ist, bei welchem Abstand welche Energiedosis zur Restenoseprophylaxe wirken muss, ist es nicht möglich, aus dieser Messung Rückschlüsse auf die Wirksamkeit gegen den Edge-Effekt zu ziehen.

3.3 Korrosion inaktiver Stents

Die Korrosionsbeständigkeit im Blutkreislauf befindlicher Implantate ist sehr wichtig. Korrosionsprodukte können zu negativen Körperreaktionen führen. Bei aktiven Gefäßstützen kommt ein durch elektrochemischen Materialabtrag erzeugter Abwasch von Aktivität ins Blut dazu. Die Beschichtung von Stahlstents mit chemisch edleren Metallen kann bei Rissbildung zu galvanischen Lokalelementen führen und so zu einem starken Substratabtrag. Durchgeführte Korrosionstests liefern so wichtige Informationen zur Schichtintegrität, da selbst kleinste Risse oder Poren zu einer deutlichen Verschlechterung der Korrosionseigenschaften führen. Zur Optimierung der Korrosionseigenschaften der beschichteten Stents wurde die Stromdichte der letzten Goldschicht bei konstanter Abscheidezeit und konstanten Palladiumabscheidebedingungen variiert. Diese konnten aus den radiologischen Untersuchungen gewonnen und, bei einer Abscheidestromstärke von 0,35 A/dm² bei einstündiger Dauer, festgelegt werden.

3.3.1 Korrosionspotenzial

Alle Potenziale wurden in Bezug auf eine Standard Calomel Elektrode (SCE) angegeben. Es handelt sich hier also um ein gemessenes Relativpotenzial zu einer Standardelektrode. Dies wird im Folgenden bei der Angabe des Potenzial mit dem Zusatz vs. SCE vermerkt.

Vor der Bestimmung der Korrosionseigenschaften wurde zuerst das Korrosionspotenzial gemessen. Dies ist das Potenzial (auch Ruhepotenzial oder OCP), bei dem anodische und kathodische Ströme gleich sind. Edlere Metalle besitzen ein höheres Potenzial als unedlere. Das Korrosionspotenzial dient als Anhaltspunkt für die dynamischen Polarisationsmessungen. Der Verlauf einer idealen Kurve ist in Bild 3.58 zu sehen. Nach etwa 30 Minuten stellte sich ein zeitlich konstantes Potenzial ein. Auch bei den beschichteten Proben war dies zu erkennen. Die Einstelldauer variierte auch innerhalb der Probenklassen. Es konnte dabei keine Systematik gefunden werden. In Abbildung 3.59 sind die Messungen als Mittelwerte der Probenklassen (Mittelwert mehrerer Stents, bei denen die abdeckende Goldschicht mit der gleichen Abscheidestromdichte aufgebracht wurde) aufgetragen. Es trat ein deutlicher Unterschied zwischen beschichteten und unbeschichteten Stents auf. Unter Berücksichtigung des statistischen Fehlers der Messungen ergab sich sowohl für die Gold- als auch die Palladiumstents bei gleicher verwendeter Goldabscheidestromdichte ein annähernd gleiches Korrosionspotenzial. Dieses lag deutlich über dem der unbeschichteten Proben. Es ergab sich im statistischen Mittel ein Potenzial von 126,7 mV (gegen SCE) +/- 16,1 mV gegenüber 73,8 mV (gegen SCE) +/-7,2 mV bei den unbeschichteten Stents. Die beschichteten Stents ähnelten sich also untereinander. Es war anhand der Messungen nicht zu erkennen, ob Palladium in den Schichten enthalten war.



Abbildung 3.58: Beispiel der Bestimmung des Korrosionspotenzials eines unbeschichteten Stents durch Messung des sich einstellenden, stabilen elektrischen Potenzials in Abhängigkeit der Zeit



Abbildung 3.59: Korrosionspotenzialmesswerte bei variierender Goldabscheidestromdichte, der abdeckenden Goldschicht. Bei mit reinem Gold beschichteten Stents wurde zuerst eine Haftvermittlerschicht wie bei den Pd-Stents aufgebracht und darauf folgend eine abdeckende Goldschicht mit der hier angegebenen Abscheidestromdichte

3.3.2 Tafelplots

Ausgehend von den Korrosionspotenzialmessungen wurden Tafelplots zur Bestimmung des Korrosionsstroms und dadurch der Korrosionsrate aufgenommen. Das Po-



Abbildung 3.60: Tafelplot: Messung des zwischen der hier unbeschichteten Probe und einer Platinelektrode fließenden Stroms bei Variation des Potenzials zwischen den Elektroden in der Nähe des Korrosionspotenzials. Messung des anodischen und des kathodischen Zweigs

tenzial wird hierbei als Funktion des Stroms aufgetragen. In Abbildung 3.60 ist eine gemessene Kurve für ein unbeschichtetes Implantat zu sehen. Es ist deutlich im anodischen Teil der Kurve nach beginnender Korrosion ein Stromabfall erkennbar. Hier startet die Repassivierung, d.h. die Bildung einer passivierenden Schicht aus Korrosionsprodukten. Oftmals war sie nicht so stark ausgeprägt wie bei dieser Messung. Zur Bestimmung des Korrosionsstroms wurden der lineare anodische und kathodische Bereich um das Korrosionspotenzial ausgewertet. Hierbei wurden Fitgeraden an die lineare Steigungen des anodischen und des kathodischen Asts des Plots mit Ursprung im Korrosionspotenzial gelegt. Aus dem Strom konnte wiederum die Korrosionsrate berechnet werden. In Bild 3.61 ist die Abhängigkeit des Stroms von der Goldabscheidestromdichte der obersten Goldschicht aufgetragen. Man erkennt deutlich eine Verschlechterung des Korrosionsverhaltens bei kleinen Abscheidestromdichten. Die Lage des Maximum bei den Proben der Klasse iSPd030 kann durch den statistischen Fehler nicht als absolut angesehen werden. Eindeutig hingegen ist die Verbesserung zu höheren Abscheidestromdichten hin. Signifikant ist auch die Tatsache, dass die mit Palladium beschichteten Proben nie das Ergebnis der mit reinem Gold beschichteten

Stents erreichen. Durch die breite Streuung der Ergebnisse der unbeschichteten Stents ist nicht eindeutig belegbar, dass die Palladiumproben ab Klasse iSPd075 ein signi-



Abbildung 3.61: Gemessene Abhängigkeit des innerhalb einer Probenklasse gemittelten Korrosionsstroms von der Goldabscheidestromdichte der abdeckenden Goldschicht



Abbildung 3.62: Gemessene Abhängigkeit der innerhalb einer Probenklasse gemittelten Korrosionsrate von der Goldabscheidestromdichte der abdeckenden Goldschicht

fikant besseres Ergebnis aufweisen. Eine Tendenz jedoch ist erkennbar. Die Proben iSAu100 erwiesen sich als deutlich weniger korrosionsanfällig als die unbeschichteten Substrate. In Abbildung 3.62 sind die Korrosionsraten aufgetragen. Die Stents der Klasse iSAu100 besaßen die kleinsten Raten von etwa 100 nm in einem Jahr. Bei der Interpretation dieser Größe ist jedoch darauf zu achten, dass die gemessenen Ströme den Ladungstransport und nicht den Materialtransport berücksichtigen. Dieser kann einen Abtrag auslösen, kann aber auch nur zu einer Oxidation der Oberfläche ohne Materialverlust führen. Da es sich bei den Proben um dünn beschichtete Materialien handelt, die Schichtfehler aufweisen können, ist außerdem nicht klar, ob der gemessene Strom seinen Ursprung in den Goldschichten oder im Substrat hat. Am wahrscheinlichsten ist, dass er sowohl an der Schicht als auch an möglichen Poren oder Rissen auftritt.

3.3.3 Zyklische Polarisationsmessungen

Die zyklischen Polarisationsmessungen konnten je Probe nur einmal durchgeführt werden, da mit Erreichen des transpassiven Bereichs ein starker Materialabtrag einsetzte und die Proben zerstörte. Der Eintritt in diesen Bereich wird durch das Breakdown Potenzial gekennzeichnet. Die aufgenommenen Kurven sowohl der Stahlproben als auch aller beschichteten Proben unterschieden sich nicht grundlegend in der Form. Es traten keine negativen Hysteresen, d.h. keine Repassivierung der Proben durch Korrosionsprodukte nach dem Erreichen des transpassiven Bereichs auf. Auch konnte



Abbildung 3.63: Zyklische Polarisationsmessungen eines a) unbeschichteten Stents und b) mit Gold beschichteten Stents Typ iSAu100

nach Durchfahren des transpassiven Bereichs kein erneutes Ausbilden eines Potenzials mit I= 0 entdeckt werden. In Abbildung 3.63 ist beispielhaft die Messung eines unbeschichteten Stents (Bild 3.63 a)) und die Messung eines mit Gold beschichteten Stents iSAu100 (Bild 3.63 b)) wiedergegeben. Man kann deutlich das Ausbilden des



Abbildung 3.64: Verhalten der gemittelten Breakdown Potenzialmesswerte bei veränderter Goldabscheidestromdichte



Abbildung 3.65: Verhalten der mittleren Messwerte für die Breite des passiven Bereichs

passiven Bereichs erkennen. Ab dem Breakdown Potenzial steigt der Strom dramatisch an. Der transpassive Bereich beginnt.

Ab einer Stromstärke von 1 mA wurde die Polarisationsrichtung geändert. Man erkennt eine positive Hysterese. Das Einsetzen des transpassiven Bereichs in Abhängigkeit der Goldabscheidestromdichte ist in Abbildung 3.64 aufgetragen. Ein konstanter Verlauf ergab sich. Nur die mit reinem Gold beschichteten Proben hatten ein erhöhtes Breakdown Potenzial. Die Einordnung der unbeschichteten Stents war wegen des großen statistischen Fehlers schwierig. Sie lagen jedoch unterhalb der Probenklasse iSAu100. Die Auftragung der Breite des passiven Bereichs über der Abscheidestromdichte der abdeckenden Goldschicht ergab, dass die mit Gold beschichteten Proben signifikant höhere Werte in der Breite des passiven Bereichs zeigten als die Substrate und die Palladiumstents (s. Abb. 3.65). Diese unterschieden sich nur gering. Bei der Probenklasse iSPd030 war aber eine Verringerung der Breite des passiven Bereichs zu erkennen. Die Stahlsubstrate lagen im unteren Bereich der gemessenen Werte. Die Abhängigkeiten des Breakdown Potenzials und der Breite des passiven Bereichs zeigten ein unterschiedliches Verhalten. Der Sprung im Korrosionsstrom, der Korrosionsrate und der Breite des passiven Bereichs bei 0,3 A/dm² fehlte im Verhalten des Breakdown Potenzials (Abb. 3.64). Hingegen war das Verhalten in Abb. 3.65 konsistent mit den Messungen des Korrosionsstroms, bei dem eine deutliche Verschlechterung der Korrosionseigenschaften bei 0.3 A/dm^2 eintrat.

3.3.4 REM-Untersuchungen

Vor und nach den Korrosionstests wurden die Probenoberflächen mittels REM charakterisiert. Die unbeschichteten Stents zeigten Korrosionsangriffe sowohl an plastisch



Abbildung 3.66: Verschiedene Korrosionsangriffsstellen an einem unbeschichteten Stent nach Korrosionstest: a)-b) Stelle 1, c)-d) Stelle 2, REM-Aufnahme unter 15 kV Beschleunigungsspannung

3.3. KORROSION INAKTIVER STENTS

stark verformten aber auch an weniger belasteten Gegenden. In Abbildung 3.66 sind zwei Stellen nach dem Überschreiten des Breakdown Potenzials zu sehen. Die Aufnahmen 3.66 a) und b) zeigen den Angriff an einem relativ unbelasteten Bereich. Die stärker dimensionierten Streben der H-Zelle (Erklärung der Geometrie des IsoStent BX 18,9 mm Stent siehe Abb. 2.2 a)) werden bei der Expansion nicht verformt. Zur Expansion dienen die daran anschließenden dünneren Bögen. In Abb. 3.66 c) und d) schien der Korrosionsanfang in einem belasteten Teilbereich gelegen zu haben. Auf keinen Stahlproben konnten Stellen gefunden werden, an denen die Korrosion startet. Durch das Durchfahren des transpassiven Bereichs war der Abtrag zu groß. Mit Gold beschichtete Stents zeigten zusätzlich zum Materialabtrag noch die Ausformung einer sauerstoffhaltigen Goldschicht (s. Abb. 3.67 a) und b)). Deutlich ist in Abb. 3.67 b)



Abbildung 3.67: Korrosionsangriff bei einem mit Gold beschichteten Stent Typ iS-Au100 nach Korrosionstests an a)-b) Stelle 1, c)-d) Stelle 2 und e)-f) Stelle 3 unter 15 kV Beschleunigungsspannung

eine dunklere Schicht zu sehen, die immer wieder durch helle Streifen unterbrochen wird. Eine EDX-Analyse ergab die Anwesenheit von Sauerstoff in den dunklen Stellen.

Dieser wiederum fehlte in den helleren Unterbrechungen. In Bild 3.67 c) und d) ist ein Korrosionskeim zu entdecken. Es schien sich um eine Pore im Material gehandelt zu haben, da eine runde und nicht rissförmige Schädigung zu sehen war und er abseits der plastisch verformten Region lag. Hingegen in Abb. 3.67 e) und f) schien es sich um eine durch einen Riss in der Schicht induzierte Korrosion zu handeln. Es könnte sich hierbei um Spannungsrisskorrosion oder um die Ausbildung eines galvanischen Lokalelements handeln. Wie auch bei den unbeschichteten Stents konnte die Korrosion auch in spannungsfreien Bereichen auftreten. Die Palladiumstents zeigten das



Abbildung 3.68: Korrosionsschädigung bei einem Palladiumstent des Typs iSPd030 nach Korrosionstests: a)-b) Stelle 1 und c)-d) Stelle 2 unter 15 kV Beschleunigungsspannung

gleiche Verhalten (s. Abb. 3.68). Auch hier sah man sowohl in plastisch verformten als auch in unbelasteten Bereichen Korrosion.

3.4 Schichtversagen bei mechanischer Beanspruchung

Wie in Kapitel 2.7 besprochen, wurden die Bleche gleichen Belastungen ausgesetzt wie Stents nach einer Implantation in den Patienten. Hierzu wurden die Proben vor der Wechselbelastung vorgebogen. Ihre Dehnung betrug 7 %. Hierum wurden sie periodisch verformt mit einer Dehnung von +/- 0,6 %. Das Verhältnis zwischen Proben-

und Schichtdicke lag bei allen beschichteten Proben bei etwa 400-1000. Vor den Biegewechselversuchen wurde die Untersuchung der Haftfestigkeit der Schichten auf dem Substrat mittels Scratchtest angedacht. Es fanden Vorversuche statt, die zeigten, dass sich die Beschichtung unter Belastung nicht vom Substrat löste. In Abbildung 3.69 sind Scratchtests mit einer maximalen Normallast von 100 N zu sehen. Diese wurden an mit Gold und Palladium beschichteten und an unbeschichteten Blechen, die auch für die Biegewechselversuche verwendet wurden, durchgeführt. Über die Proben wurde ein Prüfkörper mit linear zunehmender Normalkraft (von 0 bis 100 N) horizontal bewegt. Anschließend wurden die Proben unter einem Lichtmikroskop untersucht und anhand der Messung des Abstands zwischen dem Ende der Messung (hier trat die maximale Belastung von 100 N auf) und der Stelle, an der die erste plastische Verformung auftrat, wurde die Belastung an diesem Punkt berechnet. Ab ca. 80 N verformte sich das Blechsubstrat plastisch. Die Schichten hingegen lösten sich nicht. Hingegen schmierte das Gold über die Substratoberfläche. Weitere Untersuchungen



Abbildung 3.69: Scratchtests bei linear steigender Prüfkörperkraft bis 100 N an beschichteten Blechen a) und c) Lichtmikroskop, b) und d) REM-Aufnahmen

mittels Scratchtest entfielen, da nicht zu erwarten war, dass sich die Schichten mit diesem Verfahren vom Grundmaterial lösen lassen und so quantitative Aussagen zur Haftfestigkeit ermöglichen würden.

Das Dickenverhältnis von Substrat zu Schicht und die Scratchtestvorversuche ließen darauf schließen, dass die auftretenden Biegewechselspannungen nicht vom Schichtaufbau bestimmt werden würden. Die Bleche wurden bis zur Rissausbreitung im Substrat belastet (s. Abb. 3.70). Deutlich ist die Ausbildung von Extrusionen und Intrusionen durch die zyklische Belastung zu erkennen (s. Abb. 3.70 b) Pfeile, c) und d) gesamte Bilder). Alle beschichteten Proben zeigten kein Lösen der Schicht. In Abbildung 3.71 sind REM-Untersuchungen nach der Biegewechselbelastung an Goldblechen zu sehen. Die durch die zyklische Belastung induzierten Extrusionen und Intrusionen wurden weiterhin vom Gold überdeckt. Die Duktilität der Schichten war groß genug, um die Verformung der Substrate abzubilden. Das gleiche Bild ergab sich bei den mit



Abbildung 3.70: REM-Aufnahmen des unbeschichteten Blechsubstrats nach zyklischer Belastung an einer Stelle mit Intrusionen und Extrusionen (s. Bild c) und d) und Pfeile), REM-Aufnahme unter 15 kV Beschleunigungsspannung

Gold und Palladium beschichteten Substraten. Deutlich sind Risse im Substrat nach der Belastung erkennbar (s. Abb. 3.72). An den Rändern der Risse haftete die Schicht immer noch. Alle erkennbaren Risse setzten sich in das Substrat fort. Ein Ablatieren der Schichten war selbst bei zyklischer, plastischer Verformung bei keinem Versuch aufgetreten; ein Schichtversagen würde damit erst weit nach dem Substratversagen auftreten.



Abbildung 3.71: Kein Schichtabplatzen trotz Substratversagens, Bildung von Intrusionen und Extrusionen bei mit Gold beschichteten Blechen des Typs iBAu100 (ca. 300 nm Schichtdicke) nach zyklischer Belastung, REM-Aufnahme unter 15 kV Beschleunigungsspannung, Bild a): Probenrand (schwarz) und Markierungen der Probe (s. Pfeile)



Abbildung 3.72: REM-Untersuchungen an mit Gold und Palladium beschichteten Blechen des Typs iBPd027 (ca. 100 nm Schichtdicke) nach zyklischer Belastung bis zum Substratversagen an zwei verschiedenen Stellen: a)-b) Stelle 1, c)-d) Stelle 2 unter 15 kV Beschleunigungsspannung

KAPITEL 3. VERSUCHSERGEBNISSE
Kapitel 4

Diskussion

4.1 Substrate

Zur Durchführung verschiedener Analysemethoden war es aus apparativen Gründen notwendig, zusätzlich zu den Stentsubstraten flache Blechsubstrate zu verwenden. Die Sekundär Neutralteilchen Massenspektrometrie (SNMS) benötigte eine große und flache Oberfläche. Die vorhandene Biegewechseleinrichtung FATIBEND, die die erforderliche Zyklenzahl mit einer adäquaten Biegefrequenz durchführen konnte, verwendete Bleche einer speziellen Geometrie. Für beide Verfahren wurden Bleche verwendet, die aus einem mit dem Stentmaterial vergleichbarem Stahl bestanden (Stent: AISI 316L, Blech: AISI 316). Im Kohlenstoffgehalt unterschieden sich beide. Die Vorbehandlung und die Beschichtung beider Substrattypen entstand unter gleichen Parametern und unter einer ähnlichen Abscheidegeometrie, um die Unterschiede der aufgebrachten Schichten gering zu halten. Die Ergebnisse der AES-Untersuchungen an Stents und der SNMS-Untersuchungen an Blechen zeigten die Richtigkeit der Annahme, dass die Schichten vergleichbar waren, denn die gefundenen Schichtdickenverhältnisse und der gefundene Schichtaufbau waren die gleichen.

Die Legierungszusammensetzung der Bleche und der Stents war fast identisch. Bei den verwendeten Stentsubstraten handelte es sich um AISI 316L, bei den Blechen um AISI 316 Stahl. Der Unterschied der beiden Legierungen liegt im geringeren Kohlenstoffgehalt des AISI 316L Stahls. Die restliche Zusammensetzung ist gleich (s. Tab. 4.1). Dies zeigten auch die EDX-Analysen. Der Kohlenstoffanteil war dabei nicht quantifizierbar. Der Unterschied in der Kohlenstoffkonzentration im Stahl war für die Abscheidung und den Schichtaufbau unwichtig. Die REM-Analysen zeigten einen erhöhten Korndurchmesser der Bleche im Gegensatz zu den Stents. Der Grund hierfür war die Wärmebehandlung der Bleche nach dem Walzen. Der unterschiedliche Korndurchmesser ser der Substrattypen sollte einen geringen Einfluss auf die aufgebrachten Schichten

ausüben, da deren Dicken mehrere Größenordnungen kleiner waren. Jedoch könnten die Substrate unterschiedliche mechanische Eigenschaften besitzen, die aber bei der Charakterisierung der Schichteigenschaften sekundär waren. Ein weiterer Unterschied lag in der Oberflächenqualität, da die Bleche nicht wie die verwendeten Stents poliert waren. Diese Oberflächenpolitur erfolgte nach dem Schneiden aus einem Rohr und ist je nach Hersteller unterschiedlich. Leider wurde trotz Nachfrage die Oberflächenbehandlung von den Stentherstellern nicht offengelegt. Eine Politur konnte so nicht

	С	Cr	Ni	Мо	Mn	Si	
	(Massen-%)						
316L	\leq	16,0	10,0	2,0	\leq	\leq	
	0,030	- 18,0	- 14,0	- 3,0	2,00	0,75	
316	\leq	16,0	10,0	2,0	\leq	\leq	
	0,080	- 18,0	- 14,0	- 3,0	2,00	0,75	
Stents	N	17,50	13,60	2,46	-	0,75	
(316L)	N	+/-0,09	+/-0,18	+/-0,12		+/-0,04	
EDX							
Bleche	N	17,24	13,69	2,71	-	0,69	
(316)	N	+/-0,18	+/-0,46	+/-0,20		+/-0,20	
EDX							

Tabelle 4.1: Vergleich der spezifizierten und der mittels EDX gemessenen mittleren Legierungszusammensetzungen [104]. N: Nicht bestimmt

adäquat an den Blechen durchgeführt werden. Es wurde deshalb darauf verzichtet, da eine falsche Oberflächenbehandlung die Vergleichbarkeit der Substrattypen hätte erschweren können. Eine Messung der Oberflächenrauigkeit an Stents konnte wegen deren geringer Länge und Breite und wegen ihrer geometrischen Form nicht durchgeführt werden. Deshalb war ein quantitativer Vergleich der beiden Substrattypen nicht möglich. Jedoch sollte die vermutet geringere Oberflächenrauigkeit bei Stents keinen negativen Einfluss auf die Haftfestigkeit der äußerst dünnen Schichten haben. An Blechen wurden nur SNMS und Biegewechselmessungen durchgeführt. Die obigen Überlegungen rechtfertigen sicherlich die Annahme der Übertragbarkeit der Ergebnisse des Schichtaufbaus und der Biegewechselversuche, die an Blechsubstraten durchgeführt wurden, auf das Verhalten von beschichteten Stents.

4.2 Inaktive Schichten

Die aufgebrachten Schichten (Schichtaufbau siehe Abb. 2.9), sowohl auf Stents, als auch auf die Bleche, variierten in der Abscheidestromstärke der letzten Goldschicht bei konstanter Abscheidedauer von zehn Minuten, das heißt, sie variierten in ihrer Dicke. Es wurden so Filme mit einer Dicke zwischen 80 und 400 nm hergestellt. Andere auf dem Markt befindliche Stents mit Goldbeschichtung besitzen weit dickere Schichten im Bereich von 1 - 10 μ m [81, 127, 128] als die in dieser Arbeit hergestellten. Der Grund ist weniger eine Verbesserung der therapeutischen oder der Korrosionseigenschaften des Implantats, sondern eine bessere Sichtbarkeit im Röntgentransmissionsbild (bei einer zur Durchleuchtung verwendeten Bremsstrahlung von 100 keV werden so etwa 10 % der Strahlung in der Goldschicht absorbiert). Die Vergrößerung der Schichtdicke birgt aber die erhöhte Gefahr der Rissausbildung durch Eigenspannungen in der Schicht und dadurch einer Verschlechterung der Korrosionseigenschaften. Die Ergebnisse der SNMS-Messungen zeigten eine lineare Abhängigkeit der Filmdicke von der Stromdichte. In Abbildung 4.1 ist die Gesamtschichtdicke der beschichte-



Abbildung 4.1: Linearer Fit der mittels SNMS gemessenen mittleren Gesamtschichtdicken, der mit Gold und Palladium beschichteten Bleche, in Abhängigkeit der Abscheidestromdichten der abdeckenden Goldschicht

ten Bleche in Abhängigkeit der Abscheidestromdichte der abdeckenden Goldschicht aufgetragen. Man erkennt deutlich den lineare Zusammenhang. Ein linearer Fit mit Wichtung der Fehler ergab eine Steigung von 310,3 nm/A mit einem Fitfehler von +/- 27,6 nm/A. Als Achsenabschnitt ergab sich 12,3 nm, +/- 22,1 nm.



Abbildung 4.2: Linearer Fit der mittels SNMS gemessenen mittleren Haftvermittlerdicke, der mit Gold und Palladium beschichteten Bleche, in Abhängigkeit der Abscheidestromdichten der abdeckenden Goldschicht

Aus diesem konnte man direkt die Schichtdicke der unteren Schicht ablesen und mit den Messungen vergleichen. Die Analyse der mittleren Haftvermittlerschichtdicken durch lineares Fitten mit Gewichtung der Fehler ergab einen konstanten Verlauf mit einer Schichtdicke von 46,9 nm und einem Fehler von +/- 11,2 nm (s. Abb. 4.2). Das Ergebnis lag im Bereich des aus der Gesamtschichtdicke ermittelten Wertes. In Kapitel 1.2.4 ist der Zusammenhang zwischen Stromdichte und bewegter Ionenzahl beschrieben. In Gleichung 1.20 sieht man, dass die Stromdichte direkt proportional zur Zahl der bewegten Ionen ist:

$$j \sim n^i, \quad i = +, - \tag{4.1}$$

j : Elektrische Stromdichte

 n^i : Zahl der Ionen der Sorte i

Wie schon in Kapitel 1.2.4 erwähnt, treten in komplexen Elektrolyten Nebenreaktionen auf. Das heißt ein Teil des Stroms wird durch nicht abscheidende Prozesse getragen. Diese tragen additiv zum Gesamtstrom bei. Die Zahl der abgeschiedenen Ionen und damit die Dicke der Schicht ist somit direkt proportional zur Stromdichte.

$$j \sim n \sim d \tag{4.2}$$

n: Zahl der abgeschiedenen lonen

d: Schichtdicke

Dies ist klar in Abbildung 4.1 zu erkennen. Die Variation der Abscheidedauer und des Abscheidestroms führte gleichermaßen zu einer Erhöhung der Schichtdicke. In Abbildung 4.3 sind die Messergebnisse der Gesamtschichtdicke als schwarze Quadrate gekennzeichnet. Die nicht ausgefüllten Quadrate sind die Messwerte der unteren Goldschicht, die auf eine Abscheidedauervergrößerung von 4 auf 10 Minuten (Faktor 2,5) und auf Abscheidestromdichtenveränderung auf die entsprechende Größe skaliert wurden. Man sieht, dass sowohl die Abscheidedauer als auch die Abscheidestromdichtenveränderung auf die Abscheidestromdichtenveränderung auch die Abscheidestromdichtenverän



Abbildung 4.3: Linearer Fit der mittleren Gesamtschichtdicken der mit Gold und Palladium beschichteten Bleche in Abhängigkeit der Goldabscheidestromdichten mit skalierten Messwerten bei variierter Abscheidedauer. Ausgefüllte Quadrate: SNMS-Messergebnis, Offene Quadrate: SNMS-Messwerte der Goldhaftvermittlerschicht, deren Abscheidedauer und der Abscheidestromdichte skaliert wurden

te linear mit der Schichtdicke verlaufen. Die Abhängigkeiten der Abscheidedauer und der Stromdichte sind also einfach zu beschreiben. Eine Verdopplung der Abscheidestromdichte führt, wie eine Verdopplung der Abscheidedauer, zu einer Verdopplung der abgeschiedenen Schichtdicke. Dadurch ist es möglich, bei begrenzter Erhöhung der Abscheidestromdichte eine Zeitersparnis zu erhalten. Dies ist in Hinblick einer Serienfertigung mit hoher Stückzahl sehr wichtig, da so eine Kostenersparnis durch die schnellere Produktion erzielt werden kann. Zu starke Erhöhung jedoch führt zu Gasblasenbildung im Bad. Diese können in den Maschen der Proben haften und dadurch zur Entstehung von Schichtdefekten führen.

Die SNMS-Messungen bestätigten hervorragend den vermuteten Aufbau der Schich-

ten (s. Abb. 2.9). Auf dem Substrat befand sich eine dünne Goldschicht mit konstanter Schichtdicke von etwa 40 nm, auf die ein etwa 20-50 nm breiter Bereich folgte, der sowohl Palladium und Rhodium als auch Gold enthielt. Dieser wurde wiederum von einem dickeren Goldfilm abgedeckt (50-250 nm). Der Gehalt an Palladium und Rhodium in der Beschichtung war etwa gleich groß. Beide Elemente lagen mit etwa gleicher Konzentration in der Palladiumausgangslösung vor (s. Tab. 3.1). Sie besitzen jedoch unterschiedliche Oxidationsstufen (Palladium aus PdCl₂: 2+, Rhodium aus RhCl₃: 3+) und Ionenradien [110] (Pd²⁺: 0,064 nm, Rh³⁺: 0,067 nm). Aus Gleichung 1.22 und den gegebenen Werten folgt, dass die Teilabscheidestromdichten in der vorgegebenen Palladiumlösung etwa gleich groß sind und damit auch ihr Gehalt in der Schicht. Dies entsprach den SNMS-Messergebnissen. Die Höhe des SNMS-Palladiumsignals war etwa eineinhalb Größenordnungen kleiner als die des Goldsignals (s. Abb. 3.27). Die Breite erstreckte sich über etwa 50 Nanometer. Es konnte sich hierbei nicht um eine geschlossene Schicht handeln, da sonst das Goldsignal in diesem Bereich deutlich kleiner hätte sein müssen als das des Palladiums und des Rhodiums. Die Breite des Signals von etwa 20-50 nm deutete zusätzlich darauf hin, denn eine Schicht ¹⁰³Pd mit 1 mCi aufgebrachter Aktivität würde eine Schichtdicke, bei Ausbildung einer geschlossenen homogenen Schicht, von 16,9 pm (s. Gl. 1.26) besitzen. Da Isotope die gleichen chemischen Eigenschaften besitzen [76], wurde das aktive Palladium im gleichen Verhältnis wie in der Ausgangslösung vorliegend zum inaktiven Palladium abgeschieden. Wie oben erwähnt, kam auch das Rhodium in gleicher Konzentration in der Lösung sowie in der Schicht vor. Außerdem besitzen Palladium (12,0 g/cm³) und Rhodium (12,4 g/cm³) etwa die gleiche Dichte [78, 129]. Es ergab sich hieraus eine Gesamtschichtdicke bei Ausbildung einer geschlossenen homogenen Schicht von etwa 1 nm. Dies ist signifikant kleiner als die gefundenen SNMS-Ergebnisse (20-50 nm). Die Signalhöhe und die Breite bestätigten wiederum, dass es sich um eine nicht geschlossene Palladium-Rhodium Schicht handelte. Hingegen war das Material auf der Oberfläche des ersten Goldfilms (Haftvermittlers) auf verschiedenen Höhen verteilt. Es entstanden so unabhängige Palladium-Rhodium-Bereiche. Die Zwischenräume wurden bei dem letzten Abscheideschritt mit Gold gefüllt. Es ergab sich so ein Palladium-Rhodium reicher Goldbereich in der Mitte des Schichtaufbaus. Die EDX-Ergebnisse gaben keinen Aufschluss über das Vorhandensein von Palladium und Rhodium. Diese Methode war für die Analyse solcher Schichten nicht sensitiv genug.

Die AES-Daten der Stents bestätigten die SNMS-Ergebnisse der Bleche. Die Schichtdicken waren im Rahmen des Fehlers gleich. Es konnte dasselbe Schichtprofil gesehen werden. Auch die AES fand auf den Stents einen Bereich mit Palladium-Rhodium Inseln. Eine geschlossene Schicht konnte nicht gefunden werden. Überraschend war das Vorhandensein von Kupfer. Es trat mit einer Konzentration größer als 5 at-% auf. Die EDX-Analyseergebnisse derselben Probe gaben jedoch keinen Hinweis auf die Existenz dieses Metalls. Es scheint während der Palladiumabscheidung aufgebracht worden zu sein, da es in der untersten Goldschicht nicht nachgewiesen werden konnte und auch bei reinen Goldproben nicht auftrat. Dies und der Umstand, dass es sich auch in der oberen Goldschicht finden ließ, läßt auf ein Lösen im Goldbad beim Eintauchen und einem erneuten Abscheiden mit dem Gold schließen. Bei vergleichbaren Messungen mit von uns hergestellten Stents durch die Firma IsoStent konnten weder Kupfer noch Nickel in den Schichten nachgewiesen werden. Die Ursache der Kupferverunreinigung ist unbekannt, scheint aber im Zusammenhang mit dem inaktiven Palladium-Rhodium-Bad zu stehen. Deshalb war ein Auftreten in den aktiven Schichten unwahrscheinlich, da es in der Ausgangslösung nicht vorkam (s. Tab. 3.1). Zur Sicherheit sollten aber Analysen an aktiven Schichten erfolgen. Dies war leider im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich. Das auftretende Nickel in den Schichten bei den im Hause durchgeführten Analysen stammte wahrscheinlich aus der Edelstahlanode des Badbehälters der Palladiumabscheidung (s. Abb. 2.7). Der Grund für das Fehlen der Nickelverunreinigung bei den Messungen von IsoStent ist, dass bei der Fertigung dieser noch eine alte Abscheidegeometrie (Nr. 2) zum Einsatz kam, bei der ein platiniertes Titanringnetz als Anode diente. Aus Symmetriegründen bei der Abscheidung kam es später nicht mehr zum Einsatz. Der Austausch der Edelstahl- gegen eine Platinanode könnte die Nickelkontamination der Schichten verhindern.

Die Struktur der auf die Stents und auf die Bleche aufgebrachten Schichten war in den REM-Untersuchungen nicht unterscheidbar. In hoher Vergrößerung konnten Goldkörner mit Durchmesser kleiner als 500 nm gefunden werden (Bsp.: Abb. 3.20 d)). Dies traf sowohl auf die Bleche mit Substratkorndurchmesser von ca. 20-100 μ m und auf Stentsubstrate mit Korndurchmesser im Bereich von 5-10 μ m zu. Eine Abnahme des Korndurchmessers bei Erhöhung der Stromdichte konnte nicht gefunden werden [98]. Die Beobachtungen stimmten mit Literaturangaben überein, die beschreiben, dass cyanidische Elektrolyte eine feinkörnige Schicht abscheiden [98, 115]. Die Variation der Abscheidestromdichte war in dem gewählten Bereich zwischen 0,24 und 1,0 A/dm² vor allem für die Dicke der Schicht ausschlaggebend.

Die abgeschiedenen Schichten waren extrem duktil und somit sehr gut für den Einsatzzweck geeignet. Die REM-Aufnahmen von beschichteten Stents und von Blechen nach durchgeführter Biegewechselbelastung zeigten keine Risse in den plastisch verformten Bereichen. Die Duktilität ließ keine Abhängigkeit von der Probengeometrie erkennen. Das fehlende Lösen der Schicht im gestauchten Bereich der Stentsubstrate ließ auf eine hohe Haftfestigkeit schließen. Selbst an Schichtfehlstellen kam es nicht zum Ablösen des Films. Durch die besonders große Duktilität von Feingold waren Haftfestigkeitstests, die auf mechanische Scherung beruhen (Scratch-Tests), nicht aussagekräftig. Beim Zulegieren von anderen Elementen, wie zum Beispiel Palladium, werden solche Schichten, laut Literatur, zunehmend härter [88]. Die Ergebnisse zeigten, dass der Gehalt an Palladium und Rhodium in der Schicht zu klein war, um sich auf die mechanischen Eigenschaften nachhaltig auszuwirken. Ausserdem konnte bei dem Schichtaufbau der Proben der Vergleich mit Legierungen nicht ohne weiteres durchgeführt werden. Die Variation der Gesamtschichtdicke von etwa 80-400 nm

zeigte keine Veränderung der mechanischen Eigenschaften. Die Schichtdicken waren zu klein, um Variationen im mechanischen Verhalten, z.B. signifikante Steigerung des Dilatationsdrucks zu finden. Dies galt auch für die Biegewechselbeanspruchung der Blechproben. Hierzu wurden die Bleche einer Vordehnung durch Vorbiegung von 7 % unterzogen. Die zyklische Biegeschwellbeanspruchung durch Biegewinkelvariation erzeugte eine zusätzliche periodische Dehnung von +/- 0,6 %. Die Versuche wurden nach dem Unterschreiten der Biegemomentamplitude von 10 % ihres ursprünglichen Wertes abgebrochen. Deutlich waren Risse im Substrat zu sehen jedoch kein Abplatzen oder Aufreißen der Schichten. Die Ergebnisse zeigten ein besonders duktiles Verhalten. Sowohl dünne, als auch dicke Filme platzten bei einer zyklischen Beanspruchung nicht ab. Das Substrat versagte vorher. Der Grund war auch hier die erhöhte Duktilität des Feingoldes gegenüber dem austenitischen Stahl. In den aufgenommenen Biegewechsel-Hysteresen konnte nicht zwischen unbeschichtetem Substrat und beschichteten Proben unterschieden werden. Eine Auftragung der Wöhlerkurven erübrigte sich damit, da man nur die Substrateigenschaften analysiert hätte. Diese sind jedoch weitgehend erforscht [130, 131]. Die Intrusionen-Extrusionen des Substratmaterials wurden hervorragend in den aufgebrachten Schichten abgebildet (s. Abb. 3.71 und 3.72). An diesen Stufen war keine Schichtschädigung erkennbar. Der Film blieb intakt. Die geringe Dicke erlaubte die direkte Abbildung der Substratvorgänge auf das Schichtmaterial. Auch das Verhalten des Materials an den Substratrissen zeigte kein Versagen der Schichten (s. Abb. 3.71 und 3.72). Die Analyse des Ermüdungsverhaltens der Schichten konnte nicht direkt an Stentproben durchgeführt werden. Die Wahl der Parameter bei der Biegewechselbeanspruchung sollte die mechanische Wechselbeanspruchung der Stentstreben simulieren. Das Verhalten der Beschichtung nach Stentexpansion im Vergleich zu den Blechen zeigte Ahnlichkeiten. Man erkannte keine Rissausbildung oder Schichtschädigung. Es waren Gleitstufen erkennbar, an denen sich die Schichten nicht lösten (s. Abb. 3.14). Die Korndurchmesser der aufgebrachten Schichten waren viel kleiner als die Stegbreite und Stegdicke der Stents. Auch das Schichtwachstum, sowohl auf den Blechen als auch auf den Stents, erschien gleich. Einen Einfluss der Probengeometrie auf das mechanische Verhalten der Filme war deshalb äußerst unwahrscheinlich. Der letzte Beweis konnte aber nicht erbracht werden. Gezeigt wurde, dass selbst bei Substratversagen die Schichten intakt blieben. Auch bei den Ermüdungsversuchen konnte man keinen Unterschied bei der Wahl verschiedener Abscheidestromdichten erkennen. Es trat kein Hinweis auf, der auf eine Variation der Schichtermüdungseigenschaften schließen lassen könnte. Ermüdungsmessungen an von uns beschichteten Stents führte die Firma IsoStent durch. Hierbei wurden die Proben einer zyklischen Variation ihres expandierten Durchmessers unterworfen. Dabei simulierte man die Durchmesservariation einer Arterie. Diese beträgt 3-5 %. Mit einer Frequenz von 45-55 Hz ergaben sich 100.000 Messzyklen. Eine anschließende REM-Untersuchung ergab keinen Hinweis auf Schichtschädigungen. Die gefundenen Ergebnisse zeigen ein hervorragendes Verhalten der Schichten gegenüber Biegewechselbeanspruchung.

Die Abscheidestromdichte des Goldes bei konstanter Zeit war linear zur aufgebrachten Dicke des Films (s.o.). Bei kleinen Stromdichten, d.h. bei geringer Dicke, traten in der Schicht Fehlstellen auf. Das Substrat wurde nicht vollständig bedeckt. Diese Fehlstellen hatten keinen sichtbaren Einfluss auf die Haftfestigkeit oder das Ermüdungsverhalten, jedoch auf das Korrosionsverhalten der Proben. Das relativ zum Substrat gesehen edlere Metall Gold trug in einem Elektrolyten, der das menschliche Blut darstellte, bei unvollständiger Bedeckung stark zur Ausbildung lokaler galvanischer Elemente und dadurch zur verstärkten Korrosion des Stahls bei. Solch eine unvollständige Bedeckung trat bei den beiden Probenklassen iSPd024 und iSPd030 mit Schichtdicken unter 150 nm auf. Deutlich waren die Konsequenzen solcher Fehlstellen in den Korrosionseigenschaften zu sehen. In Abbildung 4.4 ist die Abhängigkeit



Abbildung 4.4: Abhängigkeit des gemessenen mittleren Korrosionsstroms von der Gesamtschichtdicke. Die gefüllten Quadrate beschreiben die mit Gold und Palladium beschichteten Proben, das offene Quadrat unbeschichtete Stahlstents. Das Dreieck symbolisiert die mit reinem Gold beschichteten Stents

des Korrosionsstroms von der Schichtdicke aufgetragen. Unter etwa 150 nm Gesamtschichtdicke (Gesamtschicht: Haftvermittler + Palladium/Rhodium Schicht + abdeckende Goldschicht) besaßen die Proben ein deutlich schlechteres Verhalten als dickere Filme. Das gleiche, wenn auch nicht so deutliche Verhalten zeigte auch die Breite des passiven Bereiches (s. Abb. 4.5). Bei beiden Messgrößen war ein Unterschied zwischen Palladium und mit reinem Gold beschichteten Stents zu sehen. Der Unterschied im Korrosionsstrom und damit in der Rate war nicht eindeutig. Jedoch deutlicher war die Differenz in der Breite des passiven Bereichs. Hier ist jedoch zu sagen, dass bei Messung dieser Eigenschaft, die mittels zyklischer Polarisationsmes-



Abbildung 4.5: Abhängigkeit der gemessenen mittleren Breite des passiven Bereichs von der Gesamtschichtdicke

sungen bestimmt wird, ein großes Potenzial angelegt wurde. Dadurch war man weit von den realen Umgebungszuständen im Menschen entfernt. Diese Größe ist deshalb mit einer gewissen Vorsicht zu betrachten, will man die Korrosionseigenschaften beim Einsatz im Menschen beurteilen. Jedoch ist sie dabei behilflich die Korrosivität verschiedener Proben zu vergleichen und wurde deshalb in die Betrachtung und Diskussion aufgenommen. Ein Einfluss der Palladium- bzw. Rhodiumatome, die in einer Konzentration in der Schicht von weniger als 0,5 Massen-% vorkommen, auf das Korrosionsverhalten ist äußerst fraglich. Sie hatten keinen oder nur einen geringen Einfluss auf das Schichtwachstum und das Korrosionspotenzial (s. Abb. 3.59). Die Oberflächenuntersuchungen mittels REM ergaben keine signifikanten Anderungen in der abgeschiedenen obersten Goldschicht. Trotzdem schien der Grund in der Verringerung der Breite des passiven Bereichs gegenüber mit reinem Gold beschichteten Stents genau hier zu liegen. Eine denkbare Erklärung ist eine lokale Haftfestigkeitsverringerung der abdeckenden Goldschicht. Die haftvermittelnde erste Goldschicht war mit einer Dicke von etwa 20-50 nm nicht vollständig homogen abdeckend. Die Abscheidung von Palladium in solche nicht beschichtete Bereiche erzeugte eine schlecht haftende Palladium-Rhodium-Insel. Vorversuche zeigten eine schlechte Haftung von Palladium, das direkt auf AISI 316L Stentsubstrate abgeschieden wurde. Das Palladium wurde im Folgenden durch die zweite, dickere Goldschicht bedeckt. Durch extreme Bedingungen, wie zum Beispiel das Anlegen eines starken elektrischen Feldes, könnte so lokal die schützende Schicht geschädigt werden und es dadurch zu einer Verringerung der Grenzspannung E_{Bd} kommen, die das Ende des passiven Bereiches markiert und so seine Breite mitbestimmt. Im Vergleich zu den gemessenen

unbeschichteten Stents (Stahlstents) waren Proben mit Schichtdicken größer 150 nm mindestens gleichwertig im Bezug auf die Korrosionseigenschaften. Die Beschichtung war integer und ist für den klinischen Alltag geeignet. Ähnliche Ergebnisse erbrachten an die Firma IsoStent gelieferte Stents bei Untersuchungen an der Universität von Alabama in Birmingham. Diese wurden mit handelsüblichen Palmaz-Schatz Stents (Stahlstents eines anderen Designs) verglichen. Die in den REM-Untersuchungen gefundenen Angriffe in Bereichen starker plastischer Verformung trugen nur sekundär zu einer Verschlechterung der Korrosionseigenschaften bei, da sie sowohl bei dünnen, als auch bei dicken Proben gefunden wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass die abgeschiedenen Schichten äußerst duktil und haftfest waren, da sie bei extremer plastischer Verformung trotzdem ihre Integrität beibehielten.

4.3 Aktive Schichten

Die erreichten Aktivitäten pro Stent waren aus heutiger Sicht therapeutisch ausreichend und boten einen genügend großen zeitlichen Spielraum für infrastrukturelle Maßnahmen wie das Verpacken, den Transport und eine kurze Lagerung in der Klinik. Es genügt eine Einsatzaktivität von 4 mCi zur therapeutischen Behandlung von In-Stent Restenosen. Dies ermöglicht einen zeitlichen Vorlauf von etwa 20 Tagen.

Die verwendeten Stents besaßen eine Stegdicke von etwa 0,5 mm. Beim Durchgang von 20 keV Quanten durch eine Eisenschicht dieser Dicke werden 99,98 % dieser Quanten absorbiert, d.h. zur therapeutischen Wirkung tragen nur die aktiven Palladiumatome an der Stentaußenseite bei. Hingegen werden 95,6 % der 357 keV Photonen transmittiert. Dies verdeutlicht wie ungenau eine Messung der 20 keV Linie zur Bestimmung der Aktivität ist. Eine Messung der hochenergetischen Photonen zur Aktivitätsbestimmung mittels Gammaspektroskopie sollte deshalb immer bevorzugt werden.

Die Ergebnisse der gammaspektroskopischen Untersuchungen zeigten eine extrem hohe Reinheit des verwendeten Palladiums. Bei den Verunreinigungen handelte es sich um den metastabilen Zustand des Isotops Rhodium 102 mit einer Halbwertszeit von 207 Tagen [70, 90]. Es ist sowohl ein Röntgenstrahler aber gleichzeitig auch ein Gamma-, Positronen- und Elektronenstrahler. Die Elektronen- und Positronenenergien liegen im Bereich von wenigen hundert keV, d.h. durch die geringe Eindringtiefe in Gold können sie fast vollständig in der abdeckenden Goldschicht absorbiert werden. Das Röntgenspektrum ähnelt dem des Palladiumisotops 103 wegen des ähnlichen Atomhüllenaufbaus. Die Gammalinien haben bis auf die Linie bei 475 keV (Branching: 46 %) Auftrittswahrscheinlichkeiten pro Zerfall von unter fünf Prozent. Durch die hohe Reinheit des Ausgangsmaterials, die Möglichkeit der Absorption in der Goldschicht von Photonen, Elektronen und Positronen und durch das geringe Auftreten von hochenergetischen Gammaphotonen ist eine Wirkung des Rhodiums im Gewebe vernachlässigbar klein. Etwaige andere radiologische Verunreinigungen lagen unterhalb der Nachweisgrenze. Da die Analysen zeigten, dass sowohl Palladium als auch Rhodium im gleichen Verhältnis abgeschieden wurden, ist davon auszugehen, dass der Gehalt an radioaktiven Rhodiumisotopen auf den Implantaten nicht größer war als im Ausgangsmaterial und damit therapeutisch irrelevant. Eine Erhöhung der Isotopenreinheit in der Ausgangslösung war deshalb unnötig und hätte nur die Kosten erhöht ohne weitere therapeutische Vorteile zu bringen.

Das gewählte Abwaschverfahren spiegelte nicht exakt die Realität des Vorgangs im Körper wieder. Die im Ultraschall erzeugten Kavitäten beanspruchen die Oberfläche mechanisch. Dies tritt im menschlichen Körper nicht auf. Versuche mit einem Vortex-Mixer, bei dem das Implantat nur mit niederer Frequenz in der Auswaschlösung geschüttelt wurde, zeigten einen deutlich geringeren Abwasch. Das gewählte Verfahren kam auch schon bei der Charakterisierung von ³²P implantierten Stents zum Einsatz [51-53]. Die Wahl der Parameter ist in Kapitel 3.2.3 erläutert. In [53] wurde das Verhalten von Abwaschdauer zu abgewaschener Aktivität untersucht. Dabei führte man acht Waschschritte mit steigender Dauer (1 min, 2 min, 5 min, 5 min, 10 min, 15 min, 20 min, 40 min) hintereinander durch. Hierbei wurde eine Verringerung der abgewaschenen Aktivität nach mehreren Behandlungen und einem konstant großen Abwasch ab dem vierten Waschschritt, d.h. nach einer Abwaschdauer von 13 Minuten beschrieben. Der Autor in [53] argumentierte, dass dies ein Hinweis für die Abhängigkeit der abgewaschenen Aktivität von der Abwaschdauer ist. Dies steht im Widerspruch zu den in dieser Arbeit gefundenen Ergebnissen und liegt in der Art des Vorgehens in [53] begründet. Der Einfluss der Zahl der Waschschritte auf das Ergebnis wurde nicht untersucht. Man variierte nicht die Dauer einer Behandlung bei konstanter Zahl der Schritte. Dies wurde in den Untersuchungen, wie in Kapitel 3.2.3 beschrieben, durchgeführt. Hierbei konnte eindeutig gezeigt werden, dass eine Zeitabhängigkeit nicht vorlag, jedoch eine Abhängigkeit von der Zahl der Behandlungen bestand. Vergleicht man damit die Ergebnisse von [53] und beachtet dabei nur die Nummer des Abwaschschritts, dann findet man dasselbe Verhalten. Dies zeigt, dass sich das Abwaschverhalten von oberflächenbeschichteten und von mit ³²P ionenimplantierten Proben ähnelt. Der ursächliche Mechanismus des Abwaschs ist nicht ganz klar. Bei ionenimplantierten Proben scheint es aus der Tatsache herzurühren, dass bei der Implantation immer sehr resistente Oberflächenkontaminationen auftreten, die nur nach und nach abgewaschen werden. Bei den beschichteten Stents war es ähnlich. Während der ersten Abwaschschritte wurden hauptsächlich Oberflächenadsorbate abgewaschen. Nach einer Zahl von etwa 3 Waschvorgängen blieb die Menge an abgewaschener Aktivität pro Waschschritt konstant. Dieser konstante Abwasch konnte nicht mehr durch Adsorbate erklärt werden. Diffusion aus den Schichten in das Substrat sind bei Raumtemperatur nicht wahrscheinlich. Hingegen ist das Ablösen nicht vollständig mit Gold abgedeckter Palladiumatome wahrscheinlicher. Entscheidend für das zeitunabhängige Ergebnis scheint der Puls bei Beginn der Ultraschallbehandlung

4.3. AKTIVE SCHICHTEN

zu sein. Dieser Wechsel zwischen ruhender Flüssigkeit und vorhandenen Kavitäten, die bei der Ultraschallbehandlung erzeugt werden, regte die Adsorbate und die nicht vollständig bedeckten Palladiumatome an sich zu lösen. Hingegen kann eine Sättigung an gelöster Aktivität im Lösungsmedium als Ursache für die Zeitunabhängigkeit wegen der geringen Konzentration vernachlässigt werden. Die Zeitunabhängigkeit war ein sehr interessantes Ergebnis, da sie wiederum den Herstellungsprozess vereinfacht. Statt einer langen Reinigungsprozedur könnten mehrere kurze durchgeführt werden, deren Gesamtzeit kürzer ist. Gefunden werden konnte auch eine lineare Abhängigkeit des Expansionsabwaschs mit dem Abwasch an nicht dilatierten Stents.



Abbildung 4.6: Abhängigkeit des gemessenen mittleren Abwaschs nach Expansion gegenüber des Gesamtabwaschs davor. Hierbei wurden Proben verschiedener Aktivitätsklassen berücksichtigt

In Abbildung 4.6 sind die Ergebnisse mittels eines linearen Fits analysiert. Es ergab sich ein Wert für den Achsenabschnitt von 0,0181 %, +/- 0,0047 % und eine Steigung von 0,1084, +/- 0,0142. Das Ergebnis zeigt, dass die plastische Verformung die aufgebrachte Schicht nicht wesentlich in ihrer Integrität veränderte. Es ermöglicht auch eine zerstörungsfreie Prüfung, die bei einer Routineproduktion unbedingt notwendig ist.

Bei den Untersuchungen mit aktiven Proben wurde die Abscheidestromdichte bei konstanter Abscheidedauer sowohl bei der Abscheidung des Palladiums als auch bei der Aufbringung der letzten Goldschicht variiert. Wie auch im Inaktiven korrelierte die Variation der Stromdichte bei letzterer direkt mit einer Variation in der Schichtdicke. Die Abscheidung des aktiven Palladiums hingegen zeigte keine lineare Abhängigkeit. Dies war bei der Messung der Abscheideeffizienz des aktiven Materials erkennbar (s. Abb. 3.43). Es formte sich ein Maximum bei mittleren Stromdichten aus. Der Grund für die fehlende Linearität lag in der geringen Konzentration des Materials im Elektrolyt. Durch den pH-Wert von 2,0 enthielten 80 ml der Palladiumabscheidelösung etwa $4,82 \cdot 10^{20}$ Wasserstoff- und genauso viele Chlorionen. Der Gehalt an aktiven Palladiumionen lag bei Zugabe von 930 mCi ins Bad (zur Beschichtung von 14 Stents mit je 10 mCi 103 Pd bei einer Effizienz von 15 %) bei etwa 7, $3 \cdot 10^{16}$. Mit der Annahme, dass das Verhältnis der inaktiven Verunreinigungen zum aktiven Palladium in der Palladiumausgangslösung gleich dem Verhältnis im Abscheidebad war, ergab sich ein Gehalt an inaktiven Palladiumionen von $2, 7 \cdot 10^{18}$ und inaktiven Rhodiumionen von $2, 1 \cdot 10^{18}$. Im Elektrolyt waren so etwa $5 \cdot 10^{18}$ metallische lonen gelöst. Das waren etwa 1 % der positiv geladenen Ionen im Bad. Das bedeutet, dass der Gesamtstrom nur zu einem kleinen Teil von den Metallionen getragen werden konnte. Bei zu großen Stromdichten wird so in kurzer Zeit mehr Wasserstoff zur Kathode transportiert als bei geringen Stromdichten. Die dabei entstehenden Gasblasen an der Probenoberfläche behindern die elektrochemische Abscheidung durch Bedeckung der Probenoberfläche. Dies wirkt der Steigerung der Abscheiderate mit Erhöhung des Abscheidestroms entgegen. Die Abscheidestromdichte des Goldes hatte ebenfalls einen Einfluss auf die Abscheideeffizienz. Hier trat auch bei mittleren Stromdichten ein Maximum auf. Die Ursache war nicht ganz klar. Es ist aber naheliegend, dass sich beim Eintauchen in das Goldbad die aufgebrachten Palladiumatome wieder teilweise lösen. Nach dem Einschalten der Spannung reichte bei niedrigen Stromdichten das angelegte elektrische Potenzial nicht aus, sie nochmals vollständig auf dem Substrat abzuscheiden. Sie verteilten sich durch die ständige Umwälzung des Bades darin. Bei hohen Stromdichten schien die starke Goldabscheidung die Abscheidung des Palladiums zu behindern. Die Hauptursache einer schlechten Abscheideeffizienz war aber die Tatsache, dass die Innenelektroden einen großen Teil der Aktivität aufnahmen. Durch die Symmetrisierung des elektrischen Feldes zur Optimierung der Homogenität (s. Kap.3.2.5) wurde die Oberfläche der Innenelektroden vergrößert. Dadurch wurde mehr Palladium an ihnen abgeschieden. Eine Lösung zur Steigerung der Effektivität des Prozesses wäre eine Kunststoffbeschichtung der Innenelektroden bis auf den Bereich den die Stents bedecken. Dadurch wäre das elektrische Feld an der Oberseite und der Unterseite der Proben immer noch homogen, aber wegen einer nicht metallischen Oberfläche könnte das Palladium nicht darauf haftfest abgeschieden werden.

Der radioaktive Abwasch zeigte sich unabhängig von der Abscheidestromdichte des Palladiums. Seine Ursache wurde schon im Verlauf dieses Kapitels diskutiert. Die Verringerung des ohnehin hervorragenden Wertes durch dickere Goldschichten ist eindeutig erkennbar. In Abbildung 4.7 ist die Abhängigkeit des Gesamtabwaschs von der Schichtdicke der obersten Goldschicht aufgetragen. Das positivere Verhalten ist eindeutig. Eine weitere Optimierung der Schichten in Bezug auf den Abwasch war nicht



Abbildung 4.7: Abhängigkeit des gemessenen mittleren Gesamtabwaschs von der Gesamtschichtdicke (Addition der Dicke aller Schichten)

notwendig, da dieser extrem gering ist. Eine Schädigung des Patienten ist äußerst unwahrscheinlich.

Der Einfluss der Abscheidegeometrie auf die Homogenität der hergestellten aktiven Schicht war in den elektrischen Feldrechnungen klar erkennbar. Hingegen war ein Einfluss der Stromdichten nicht eindeutig nachzuweisen. Die ersten Probenhalterungen konnten keine homogene Belegung sowohl axial als auch azimutal erzeugen. Erst die Drehung der Innenelektroden um ihre eigene Achse ließ eine azimutale homogene Beschichtung zu. Die axiale Homogenität war trotz der fast vollständigen Symmetrisierung der Haltergeometrie nicht vollständig gewährleistet. Ein Grund kann das Fehlen einer oberen Teflonhülse sein. Dies ist jedoch eher unwahrscheinlich, da die Felddeformation durch die untere Hülse schon nach etwa drei Stentstreben nicht mehr vorhanden war, jedoch die Aktivität fast linear bis zur Stentoberseite abfiel. Eine andere Ursache könnte ein Stoffgradient im Elektrolyt sein. Falls das Palladium nach Zugabe langsam im Wasser sedimentieren würde, könnte eine solche Inhomogenität entstehen. Dem widerspricht die Tatsache, dass sowohl bei ständig bewegten als auch bei stehenden Bädern etwa gleich große Homogenitätsvariationen beobachtet werden konnten. Versuche mit horizontal befestigten Proben ergaben keine deutliche Verbesserung.

4.4 Idealer Schichtaufbau

Wie sieht nun der ideale Schichtaufbau radioaktiver ¹⁰³Pd Stents aus? Die Beschichtung mit Gold als Haftvermittler und als Deckschicht erwies sich als ideal. Die Schichten waren äußerst duktil und genügten den Beanspruchungen. Eine haftvermittelnde Schicht mit einer Dicke von etwa 40 nm war ausreichend zur Fixierung der Aktivität auf den Proben, sollte aber wegen des schlechteren Korrosionsverhaltens, im Gegensatz zu mit reinem Gold beschichteten Stents, um einen Faktor zwei erhöht werden. Darauf folgte eine nicht geschlossene Palladiumschicht. Eine einstündige Abscheidung mit einer Stromdichte von $0,4 \text{ A/dm}^2$ ergab die höchste Effizienz (s. Abb. 3.44). Diese hatte aber keinen Einfluss auf das Abwaschverhalten oder die Homogenität der Beschichtung. Die Vorteile einer Schicht mit unzusammenhängenden Palladiuminseln liegt in der Tatsache, dass sich die oberste Goldschicht zwischen sie legen kann und in direkten Kontakt mit der unteren Goldschicht kommt. Durch die Abscheidung auf eine Schicht gleichen Materials und unter gleichen Bedingungen ist die Wahrscheinlichkeit, durch Eigenspannungen schlechtere Haftfestigkeiten zu erzeugen geringer als bei der Abscheidung auf eine geschlossenen Fremdatomschicht. Die Palladiuminseln werden so von der Goldschicht hermetisch umschlossen. Dieser Mechanismus wird auch der begrenzende Faktor in der maximal aufzubringenden, abwaschsicheren Aktivität sein. Bei hohen Aktivitäten, bei denen sich ein geschlossener Palladium-Rhodium-Film ausbildet, ist für die Haftfestigkeit der Ubergangsbereich zwischen Goldschicht und dem Palladium-Rhodium-Film verantwortlich. Falls es hierbei zu starken Eigenspannungen kommt, besteht die Gefahr des Abplatzens der Schicht. In diesem Fall wäre die Integrität des Implantats nicht mehr zu gewährleisten. Die SNMS- und AES-Messungen zeigten jedoch, dass bei den bisher aufgebrachten Aktivitäten bis zur Ausbildung einer solchen Zwischenschicht noch ein gewisser Spielraum blieb. Eine zehnminütige Beschichtung bei einer Stromdichte des Goldes von 1 A/dm² ergab die besten Abwaschergebnisse (s. Abb. 3.48, 3.49 und 3.50). Die so aufgebrachte Deckschicht von etwa 250 nm gewährleistete auch den besten Schutz gegenüber der Korrosion (s. Abb. 3.61, 3.62 und 3.64). Außerdem war sie sehr stabil gegenüber zyklischer Verformung. Selbst bei Substratversagen verblieb sie haftfest auf dem Substrat. Bei der gewählten Schichtdicke werden 70 % aller niederenergetischen 2,7 keV Röntgenquanten in der Goldschicht absorbiert und können das Endothelgewebe nicht schädigen. Hingegen können 97 % aller 20 keV Quanten die Schicht verlassen. So ist ein sehr guter Schutz des Endothelgewebes gewährleistet. Eventuell könnte die Erhöhung der Schichtdicke auf einen halben Mikrometer sowohl zu einer Verringerung der Abwaschraten als auch der Verbesserung der Korrosionseigenschaften dienen, jedoch würde die Verbesserung durch eine Verschlechterung der Transmission der therapeutisch wichtigen 20 keV Quanten und damit der medizinischen Wirksamkeit erkauft.

Der radioaktive Abwasch war hervorragend und bedurfte keinerlei Verbesserung. Hingegen konnte das Problem der inhomogenen Beschichtung mit der Radioaktivität nicht vollständig gelöst werden. Die bisher erreichten Ergebnisse aber reichen trotzdem zum klinischen Einsatz aus. Eine weitere Verbesserung der Abscheideeffizienz würde kostendämpfend wirken, da das radioaktive Palladium den Hauptkostenfaktor bei der Herstellung darstellt.

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit wurde der Grundstein für die Entwicklung weiterer röntgenstrahlender Implantate gelegt, die bei einer Reihe anderer medizinischer Anwendungsfelder Einsatz finden können (s. Kap. 5.3). Die Entwicklungen konnten in zwei Publikationen [132, 133] veröffentlicht werden.

Kapitel 5

Weitere Ergebnisse für die Anwendung

In Zusammenarbeit mit unserem industriellen Partner konnten zusätzliche Tests an bei uns hergestellten Stents durchgeführt werden, die zur Erteilung einer Zulassung als medizinisches Implantat notwendig sind.

5.1 Biokompatibiliät

5.1.1 In-vitro Tests

Zur Bestimmung, ob Erythrozyten abgebaut werden (Hämolyse) kamen die Proben mit einer Kontrolllösung in Kontakt. Es konnte kein Hinweis auf eine einsetzende Hämolyse gefunden werden. Eine zelltoxische Wirkung der Implantate trat nicht auf. Hierbei wurden die Proben einem Test nach ISO 10993 zur Bestimmung der Biokompatibilität unterzogen. Dabei kamen sie in Kontakt mit 10 ml einer 1 X MEM-Lösung, die aus 5 % Blutserum und 2 % Antibiotika bestand. 2 ml davon wurden auf Fibroblastzellen (Vorstufe von spindelförmigen Bindegewebszellen [16]) von Mäusen gegeben. Diese lagerten für 48 Stunden bei 37 0 C in einer 5 % CO₂ Atmosphäre. Danach wurden die Veränderungen in der Zellstruktur untersucht. Zur Untersuchung der Genotoxizität kamen spezielle Salmonella typhimurium und Escherichia Coli Stämme zum Einsatz, die mit 10 ml einer isotonischen Kochsalzlösung, in der man zuvor die Proben expandiert hatte, in Kontakt kamen. Eine 24-stündige Auslagerung unter 37 ^oC folgte. Diese beiden Stämme wachsen nicht beim Fehlen von Histidin oder Tryptophan (beides Aminosäuren [16]). Falls sie aber mutieren, können sie sich auch ohne diese Stoffe schnell vermehren. Die Ergebnisse zeigten keinen Hinweis auf eine genotoxische Wirkung.

5.1.2 In-vivo Tests

In zwei Tierversuchsstudien mit Schweinen wurde die biologische Wirksamkeit der in der Arbeit hergestellten aktiven Implantate bei einer Aktivität von 0,5 und 1 mCi getestet. In diesen Tests wurde außerdem die Thrombogenität und die Pyrogenität (Einbringung von Pyrogenen in den Körper, die in den Stoffwechsel eingreifen und Fieber hervorrufen) überprüft. Hierzu wurden in 5 Schweine je drei Stents implantiert. Es handelte sich um einen 1 mCi, einen 0.5 mCi und um einen nicht radioaktiven, beschichteten Kontrollstent. Da diese Tiere nicht unter Atheosklerose litten, überdehnte man die Gefäße vor der Stentimplantation, um Gefäßschädigungen zu simulieren. Zur Untersuchung wurden die Tiere nach einem Monat geschlachtet, Gewebeproben entnommen und diese vollständig analysiert. Es konnte keine auffällige Thrombozytenaggregation an den Implantaten festgestellt werden. Auch waren keine pyrogenen Reaktionen festzustellen. Gegenüber den nicht radioaktiven Kontrollstents konnte jedoch keine Besserung der Restenoserate im Stent entdeckt werden. Die in das Tier eingesetzte Aktivität war also zu gering. Es ist im Hinblick auf die klinischen Tests mit ³²P aktivierten Stents mit einer therapeutischen Wirksamkeit zwischen 2-4 mCi zu rechnen.

5.2 Weitere Tests

In einem weiteren Test wurde der Einfluss des Stentcoatings auf den Druck bestimmt, bei dem ein Dialationsballon platzt. Er wurde nicht durch das Coating beeinflusst. Auch konnte kein Unterschied zwischen nicht beschichteten und beschichteten Stents bei der Abhängigkeit des Außendurchmessers zum Dilatationsdruck gefunden werden. Die aufgebrachte radioaktive Strahlung zeigte bei Tests keinen Einfluss auf den maximal möglichen Ballondruck. Eine Strahlenschädigung des Ballonmaterials war daher auszuschließen. Eine Röntgensichtbarkeitsprüfung unter Angiographiebedingungen ergab keine besseren Ergebnisse als bei unbeschichteten Stents. Dies ist nicht weiter verwunderlich, da bei der gewählten Schichtdicke die meisten Röntgenquanten transmittiert werden. Erst Schichtdicken ab etwa 1 μ m zeigten eine Verbesserung der Röntgensichtbarkeit [128]. Eine Bestimmung der radialen Belastbarkeit von expandierten Stents mittels Messung einer Druck-Dehnungskurve ergab keinen Unterschied zwischen beschichteten und unbeschichteten Proben. Auch änderte sich die Haftung der Proben auf dem Ballon nicht. Des Weiteren wurde eine Magnetresonanztomographie-Kompatibilitätsprüfung durchgeführt. Hierbei wurde die Wechselwirkung des Implantats mit den bei solch einer Untersuchung verwendeten Magnetfeldern überprüft. Es gab keine negativen Einflüsse der Magnetfelder auf die Beschichtung. Dieses Ergebnis war nicht überraschend, da keine ferromagnetischen Materialien vorlagen.

5.3 Andere Anwendungsgebiete

Die in der Arbeit entwickelte Beschichtungstechnologie erlaubt die Herstellung weiterer röntgenstrahlender Implantate mit unterschiedlichen Geometrien, Einsatzmöglichkeiten und Strahlungscharakteristika. So gelang es, einen Stahlstent nur an seinen beiden Enden zu aktivieren. Diese Technik ermöglicht die Herstellung sogenannter Hot-End-Stents, deren Enden mehr Aktivität als ihr Mittelteil besitzen und sogenannte Binuklid-Stents, bei denen das Palladium an den Enden aufgebracht wird, wo es zur Reichweitensteigerung der Strahlung dient. In der Stentmitte ist hingegen das billigere ³²P aufgebracht oder implantiert. Dies führt zu einer starken Kostenreduktion und vereint die Vorteile beider Strahlungstypen. Hierzu wurde ein Patent beantragt [134]. Des Weiteren entstand ein aktiver Stent auf Basis der Formgedächtnislegierung NiTi. Dieser zeigte nach Beschichtung keine Veränderung seiner mechanischen Eigenschaften. Dieser Typ von Implantat wird bevorzugt in peripheren Gefäßen eingesetzt. Außerdem konnte die Technik im Bereich der Onkologie Einsatz finden. Zur Behandlung sogenannter choroidaler Melanome (Aderhautmelanome im Auge) wird häufig lokale Strahlentherapie verwendet. Hierzu verbleibt ein radioaktives Implantat für etwa 10 Tage hinter der Aderhaut des erkrankten Auges. Nach einer solchen Behandlung stirbt langsam das befallene Gewebe ab und hinterläßt eine Narbe. Zur Behandlung dieser Erkrankung konnte ein auswaschsicheres Implantat hergestellt werden. In Zusammenarbeit mit dem Strahlenklinikum der Universitätsklinik Essen soll dieses Implantat in der Therapie zum Einsatz kommen.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit konnte das radioaktive Isotop ¹⁰³Palladium auf Gefäßstützen (Stents) abwaschsicher, homogen, in hoher Reinheit, in therapeutisch relevanter Größe von 4 mCi und effizient aufgebracht werden. Eine direkte galvanische Abscheidung des Palladiums auf dem austenitischen Stahl der Gefäßstützen zeigte sich als nicht haftfest. Dadurch wurde die Verwendung einer haftvermittelnden Schicht notwendig, deren Material sowohl auf austenitischen Stahl haftfest abgeschieden werden konnte als auch auf Palladium problemlos haftete. Die Anforderungen im Hinblick auf mechanische Eigenschaften, Biokompatibilität und Mischbarkeit mit Palladium ließen die Verwendung von Reingold, das sehr duktil aber auch gleichzeitig biokompatibel ist, als Haftvermittler zu. Zur Erhöhung der Abwaschsicherheit des radioaktiven Materials von der Gefäßstütze in das menschliche Blut wurde eine abdeckende Goldschicht über den Goldhaftvermittler und das aktive Palladium aufgebracht. Dadurch ergab sich ein Schichtaufbau beginnend mit dem austenitischen AISI 316L Stahl-Substrat, daran anschließend eine dünne haftvermittelnde Goldschicht, darauf das radioaktive Palladium, das wiederum von einer Goldschicht abgedeckt wurde. Zur Goldabscheidung wurden keine üblichen alkalischen Abscheidebäder verwendet, da das Stahlsubstrat von einer passivierenden Chromoxidoberfläche umgeben wurde, die eine gute Haftung des Schichtmaterials verhinderte und die am besten durch eine starke, nicht oxidierende Säure abgetragen werden konnte. Es kam deshalb ein modifiziertes, stark saures Goldbad mit pH= 0.5 zum Einsatz. Wegen der geringen benötigten Menge an radioaktivem Material und hohen ¹⁰³Pd Kosten war eine Abscheidung aus dem Uberschuss, d.h. mehr Material im Bad als zur Schichterzeugung notwendig, oder eine paralle Abscheidung mit dem Gold nicht durchführbar. Deshalb wurde eine saure (pH= 2,0) wässrige Lösung gewählt, in die das benötigte Palladium als $PdCl_2$ Komplex zugegeben wurde. Die Abscheidung aus dem Sauren erzeugte weniger rissanfällige Schichten als bei einer alkalische Umgebung. Die abschließende Goldschicht diente nicht nur der Verringerung des radioaktiven Abwaschs, sondern auch der Minimierung der schädigenden niederenergetischen 2,7 keV Röntgenstrahlung und der

niederenergetischen Elektronenstrahlung. Es entstand so ein etwa 400 nm dicker Dreilagenaufbau. Wegen der komplizierten Geometrie der Stents wurde eine neuartige Abscheidevorrichtung entwickelt. Diese ermöglichte es, die Proben zu kontaktieren, ohne dass sich eine dauerhafte Kontaktfläche ausbildete, die einen Fehler in der Beschichtung erzeugen würde. Sie erlaubte die Penetration des elektrischen Feldes in den Stentinnenraum und verhalf so zu einer homogenen Beschichtung auch der Probeninnenseiten. Die maximal aufgebrachte Aktivität je Stent konnte binnen eines Jahres von 10 μ Ci auf über 10 mCi gesteigert werden. Da die erwartete Einsatzaktivität je Stent nicht höher als 4 mCi ist, war die Zielaktivität in dieser Arbeit deutlich übertroffen worden. Dadurch ist ein Vorlauf zwischen Herstellung und Einsatz von über 17 Tagen und damit eine ausreichende Zeit zur Qualitätskontrolle, Verpackung, Versendung und Sterilisation möglich. Weitere Steigerungen der Aktivität waren nicht notwendig, aber möglich. Es konnte eine bislang unerreichte Radionuklidreinheit der Beschichtung von Werten größer als 99,9995 % gewährleistet werden. Zur Optimierung der Schichteigenschaften wurden die Abscheidestromdichten bei konstanter Abscheidedauer der Palladiumschicht und der abdeckenden Goldschicht bei den radioaktiven Proben variiert. Hierbei erfolgte eine Optimierung des Abwaschverhaltens, der Effizienz des Abscheideprozesses und der Abscheidehomogenität. Die Messung des radioaktiven Abwaschs in das Blut des Patienten wurde durch eine Ultraschallbehandlung in 42 ⁰C warmer, isotonischer Kochsalzlösung simuliert. Es zeigte sich im Gegensatz zu anderen Arbeiten, dass nicht die Abwaschdauer sondern die Erhöhung der Zahl der Abwaschschritte zu einer Verringerung des Abwaschs führt. Der Grund lag in der Entfernung von Adsorbaten und Bereichen schlechter Haftung. Zur Qualifizierung der Proben wurden drei Abwaschschritte zu je 20 Minuten durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten ein hervorragendes Verhalten der Proben. Die freigesetzten Aktivitäten lagen deutlich unterhalb des Inhalations- und Ingestionsgrenzwertes der Strahlenschutzverordnung von 2000 bezogen auf einen 8 mCi Stent. Als optimaler Bereich stellte sich eine Palladiumabscheidestromdichte von 0,1-0,4 A/dm² bei einer Abscheidedauer von 60 Minuten heraus. Die Verbesserung gegenüber höheren Stromdichten war nur gering. Deutlich bessere Ergebnisse lieferte die Vergrößerung der Abscheidestromdichte der abdeckenden Goldschicht. Eine Abscheidung bei 1 A/dm^2 bei einer Dauer von 10 Minuten zeigte eine signifikante Verbesserung. Der Grund lag in der Erhöhung der Schichtdicke auf 250 nm, die eine größere Abdeckung der Palladiumschicht bot als dünnere Schichten. Es zeigte sich, dass der Abwasch von nicht dilatierten und dilatierten Stents vergleichbar ist. Ein linearer Zusammenhang konnte gefunden werden. Dadurch ist eine zerstörungsfreie Prüfung der Proben möglich. Die Schichtdicke der abdeckenden Goldschicht von 310 nm absorbierte etwa dreiviertel aller 2,7 keV Quanten, die das Endothelgewebe schädigen können und transmittierte etwa 97 % aller therapeutisch wirksamen 20 keV Quanten. Die Abscheideeffizienz besaß sowohl ein Maximum bei Abscheidestromdichten des Palladiums als auch der abdeckenden Goldschicht um 0,5 A/dm². Die Homogenität zeigte keine deutliche Stromdichtenabhängigkeit, war jedoch direkt abhängig von der Abscheidegeometrie. Mit Hilfe der in diesem Einsatzbereich erstmalig angewendeten Finite

Elemente Methode konnte durch eine Berechnung der elektrischen Feldstärkeverteilung die Abscheidegeometrie systematisch optimiert werden. Dadurch war es möglich, auch gewollte Inhomogenitäten ohne zusätzliche Maskierung alleine durch gezielte Feldlinienverzerrung zu erzeugen. Tiefenprofilanalysen mittels Augerelektronen-Spektrometrie und Sekundär Neutralteilchen Massenspektrometrie an inaktiven Proben zeigten eine Ausbildung von Palladium-Rhodium-Inseln innerhalb einer Goldmatrix. Dadurch war eine bessere Haftung zwischen der abdeckenden und der haftvermittelnden Goldschicht gewährleistet. Das Palladium wurde zwischen den Schichten in einer Goldmatrix umschlossen und war somit von der Oberfläche hermetisch abgeschlossen. Die hervorragenden Ergebnisse des Abwaschs lagen hierin begründet. Die Analysen zeigten eine Linearität zwischen den Goldabscheidestromdichten und den Schichtdicken. Die im Aktiven gewonnenen Erkenntnisse über die ideale Abscheidestromdichte des Palladiums wurden auf die Probenherstellung im Inaktiven übertragen. Eine Parameterstudie des Korrosionsverhaltens und der Biegewechselfestigkeit in Abhängigkeit der Abscheidestromdichte der abdeckenden Goldschicht führte auch hier zu einer Optimierung. Bei den elektrochemischen Korrosionsuntersuchungen wurden das Korrosionspotenzial, der Korrosionsstrom und damit die Korrosionsrate, die Breite des passiven Bereichs und das Breakdown Potenzial bestimmt. Dies geschah in einem blutäquivalenten Elektrolyten bei $T = 37^{0}$ C. Die beschichteten Stents zeigten bei hohen Abscheidestromdichten und damit großen Schichtdicken der abdeckenden Goldschicht ein mit unbeschichteten Stahlstents vergleichbares Korrosionsverhalten, das die medizinischen Ansprüche vollständig erfüllte. Nur mit Gold beschichtete Stents hingegen zeigten ein noch besseres Verhalten. Begründet war dies in der nicht vollständig abdeckenden Goldhaftvermittlerschicht, die in geringem Maße Fehlstellen in der Gesamtschicht durch das nicht vollständig haftende Palladium induzieren konnte. Geringe Schichtdicken zeigten bei Untersuchungen mittels REM keine vollständige Abdeckung des Substrats und erzeugten dadurch lokale galvanische Elemente, die zu starken lokalen Korrosionserscheinungen führten. Die Biegewechselfestigkeitsuntersuchungen mit anschließender Untersuchung mittels REM ergaben, dass die bei allen Abscheidestromdichten aufgebrachten Beschichtungen haftfest und äußerst duktil waren. Sie blieben sogar bei Substratversagen noch integer. Es ergab sich aus den Ergebnissen ein idealer Probenaufbau von AISI 316L Substrat mit einer 40-100 nm dicken Goldhaftvermittler-Schicht. Darauf folgt das aktive Palladium, das bei 0.4 A/dm^2 eine Stunde abgeschieden wurde. Abgeschlossen wird der Aufbau durch eine Goldschicht von etwa 250 nm Dicke. Die Gesamtdicke des Schichtaufbaus ergab so einen Wert von ca. 310 nm. In zusätzlichen, extern durchgeführten Tests zeigten die Stents ihre Biokompatibilität in In-vitro- und in Tierversuchsstudien und erfüllten die zusätzlichen Forderungen der amerikanischen Gesundheitsbehörde (FDA) an medizinische Implantate. Die gewonnenen Ergebnisse wurden auch auf andere therapeutische Bereiche (z.B. Onkologie) angewendet. Dabei konnte ein Augenapplikator entwickelt werden, der für die Heilung von Aderhautmelanomen vorgesehen ist.

KAPITEL 6. ZUSAMMENFASSUNG

Anhang A

Probenbezeichnungen

Radioaktive Stents							
Substrat	lsostent BX 18,9 mm Stents						
1. Schicht	Gold j= 0,5 A/dm ²						
Haftvermittler	t=4 min						
2. Schicht	Palladium t= 1 h						
3. Schicht	Gold $t = 10 \min$						
Deckschicht							
Abscheidestromdichten	Palladium j (A/dm ²)						
		0,1	0,2	0,35	0,8		
	0,2	aS0201	aS0202	aS02035	-		
Gold	0,3	aS0301	aS0302	aS03035	aS0308		
j (A/dm ²)	0,5	-	aS0502	aS05035	-		
	1,0	_	aS1002	aS10035	-		

Tabelle A.1: Parameter und Bezeichnung der hergestellten aktiven Stentprobenklassen in Abhängigkeit der Abscheidestromdichten

Inaktive Stents							
Bezeichnung	iSAu100	iSPd100	iSPd075	iSPd050	iSPd030	iSPd024	
Тур	Au	AuPd	AuPd	AuPd	AuPd	AuPd	
Substrat	Isostent BX 18,9 mm Stents						
1. Schicht	Gold j= 0,5 A/dm ²						
Haftvermittler	t= 4 min						
2. Schicht	- Palladium j= 0,35 A/dm ² t= 1 h						
3. Schicht	Au	Au	Au	Au	Au	Au	
Deckschicht							
j (A/dm ²)	1,0	1,0	0,75	0,5	0,3	0,24	
t	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min	

Tabelle A.2: Schichtaufbau, Abscheidestromdichte und Abscheidedauer inaktiver Stentprobenklassen

Inaktive Bleche							
Bezeichnung	iBAu100	iBPd090	iBPd083	iBPd050	iBPd027		
Тур	Au	AuPd	AuPd	AuPd	AuPd		
Substrat	AISI 316 Stahlblech						
1. Schicht	Gold j= 0,5 A/dm^2						
Haftvermittler	t= 4 min						
2. Schicht	- Palladium j= 0,35 A/dm ² t= 1 h						
3. Schicht	Au	Au	Au	Au	Au		
Deckschicht							
j (A/dm ²)	1,0	0,9	0,83	0,5	0,27		
t	10 min	10 min	10 min	10 min	10 min		

Tabelle A.3: Schichtaufbau, Abscheidestromdichte und Abscheidedauer inaktiver Blechparameterklassen (Blechprobenklassen)

Literaturverzeichnis

- G. Breithardt, Über-, Unter-, und Fehlversorgung im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherungen, Cardio News 02 (2001) 13–17.
- [2] H. Mannebach, Ch. Hamm und D. Horstkotte, 17. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkathederlabore in der Bundesrepublik Deutschland, Technical report, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, 2001.
- [3] P. W. Serruys, P. De Jaegere, F. Kiemeneij, C. Macaya, W. Rutsch, G. Hendrickx, H. Emanuelsson, J. Marco, V. Legrand, P. Materne, J. Belardi, U. Sigwart, A. Colombo, J. J. Goy, P. van den Heuvel, J. Delcan und M. A. Morel for the Benestent study group, A comparsion of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease, N Engl J Med 331(8) (1994) 489–495.
- [4] D. L. Fischman, M. B. Leon, D. S. Baim, R. A. Schatz, M. P. Savage, I. Penn, K. Detre, L. Veltri, D. Ricci, M. Nobuyoshi, M. Cleman, R. Heuser, D. Almond, P. S. Teirstein, R. D. Fish, A. Colombo, J. Brinker, J. Moses, A. Shaknovich, J. Hirshfeld, S. Bailey, S. Ellis, R. Rake und S. Goldberg for the Stent Restenosis Study investigators, A randomized comparsion of coronary-stent placement and ballon angioplasty in the treatment of coronary artery disease, *N Engl J Med* **331**(8) (1994) 496–501.
- [5] T. A. Fischell, B. K. Kharma, D. R. Fischell, P. G. Loges, C. W. Coffey, D. M. Duggan und A. J. Naftilan, Low dose β particle emission from stent wire results in complete, localized inhibition of smooth muscle cell proliferation, *Circulation* **90** (1994) 2956–2963.
- [6] J. G. Wiedermann, C. Marboe, A. Schwartz, H. Amols und J. Weinberger, Intracoronary irradiation markedly reduces restenosis after balloon angioplasty in a porcine model, *J Am Coll Cardiol* 23(6) (1994) 1491–1498.
- [7] R. Waksman, K. A. Robinson, I. R. Crocker, C. Wang, M. B. Gravanis, G. D. Cipolla, R. A. Hillstead und S. B. King, Intracoronary low-dose β irradiation inhibits neointima formation after coronary artery balloon injury in the swine restenosis model, *Circulation* **92** (1995) 3025–3031.

- [8] P. S. Teirstein, V. Massullo, S. Janis, J. J. Popma, G. S. Mintz, R. J. Russo, R. A. Schatz, E. M. Guarneri, S. Steuterman, N. B. Morris, M. B. Leon und P. Tripuraneni, Catheter based radiotherapy to inhibit restenosis after coronary stenting, N Engl J Med 336(24) (1997) 1697–1703.
- [9] S. B. King, D. O. Williams, P. Chougule, J. L. Klein, R. Waksman, R. Hilstead, J. Macdonald, K. Anderberg und I. R. Crocker, Endovascular β radiation to reduce restenosis after coronary balloon angioplasty: Results of the beta energy restenosis trial (BERT), *Circulation* **97** (1998) 2025–2030.
- [10] R. E. Fischell und T. A. Fischell, Patent US5059166: Intra-arterial stent with the capability to inhibit intimal hyperplasia, October 1991.
- [11] J. R. Laird, A. J. Carter, W. M. Kufs, T. G. Hoopes, A. Farb, S. H. Nott, R. E. Fischell, D. R. Fischell, R. Virmani und T. A. Fischell, Inhibition of neointimal proliferation with low-dose irradiation from a β particle emitting stent, *Circulation* **93** (1996) 529–536.
- [12] A. J. Carter, J. R. Laird, L. R. Bailey, T. G. Hoopes, A. Farb, D. R. Fischell, R. E. Fischell, T. A. Fischell und R. Virmani, Effects of endovascular radiation from a β particle emitting stent in a porcine coronary restenosis model: A dose response study, *Circulation* **94** (1996) 2364–2368.
- [13] C. Hehrlein, C. Gollan, K. Dönges, J. Metz, R. Riessen, P. Fehsenfeld, E. von Hodenberg und W. Kübler, Low dose radioactive endovascular stents prevent smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia in rabbits, *Circulation* **92** (1995) 1570–1575.
- [14] C. Hehrlein, M. Stintz, R. Kinscherf, K. Schlösser, E. Huttel, L. Friedrich, P. Fehsenfeld und E. Kübler, Pure β particle emitting stents inhibit neointima formation in rabbits, *Circulation* **93** (1996) 641–645.
- [15] C. Hehrlein, The radioactive stent Any chance of a resurrection?, Eur Heart J 22 (2001) 1245–1247.
- [16] W. Pschyrembel, Editor, Medizinische Wörterbuch, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, 257. Edition, 1994.
- [17] H. Leonhardt, Histologie und Zytologie des Menschen: Einführung für Arzte und Studenten, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967.
- [18] F. H. Silver und D. L. Christiansen, Biomaterials science and biocompatibility, Springer-Verlag, New York, 1999.
- [19] J. B. Park, Biomaterials science and engineering, Plenum Press, New York, 1984.
- [20] D. F. Williams, Biocompatibility of clinical implant materials, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1981.

- [21] M. T. Rothman, The Cordis Crossflex Coronary Stent, In P. W. Serruys und M. J. B. Kutryk, Editors, *Handbook of coronary stents*. Martin Dunitz Ltd, London, 1998, pp. 71–76.
- [22] J. C. Harrington und R. A. Schatz, The Palmaz-Schatz Stent, In U. Sigwart, M. Bertrand und P. W. Serruys, Editors, *Cardiovascular Interventions*. Churchill Livingstone, New York, 1996, pp. 563–572.
- [23] G. M. Richter, J. C. Palmaz, G. Noeldge und F. Tio, Relationship between blood flow, thrombus, and neointima in stents, J Vasc Interv Radiol 10(5) (1999) 598–604.
- [24] E. van Belle, F. O. Tio, T. Couffinhal, L. Maillard, J. Passeri und J. M. Isner, Stent endothelialization. Time course, impact of local catheter delivery, feasibility of recombinant protein administration and response to cytokine expedition, *Circulation* **95**(2) (1997) 438–448.
- [25] L. Martinez-Elbal, J. M. Ruiz-Nodar, J. Zueco, J. Moreu, J. R. Lopez-Minguez, I. Calvo, R. Melgares, M. Alonso, N. Vasquez, R. Leizaun und C. Rodriguez, Direct coronary stenting vs. stenting with predilatation: Immediate results of a multicentre, prospective, randomized study. The DISCO trial, In *Proc. of the XXII Congress of the European Society of Cardiology*. Amsterdam, 2000, pp. 263.
- [26] H. Le Breton, P. H. Commeau, P. H. Brunel, J. Boschat, C. H. Breut, O. Bar, P. H. Geslin, A. Tirouvanziam, B. Mocquet und M. Bedossa, Direct stenting in coronary angioplasty of non-complex and non-calcified coronary lesions: A prospective multicentre randomized trial (SWIBAP trial), In *Proc. of the XXII Congress of the European Society of Cardiology*. Amsterdam, 2000, pp. 264.
- [27] K. Khalife, B. Citron, S. Mourali, K. Isaaz, M. Hamon, J. M. Juliard, F. Leclercq, J. P. Rinaldi, V. Boulet, J. Fourcade, R. Sabatier, F. Aboujaoude, D. Carrie und J. Puel, Is direct stenting a safe and effective therapy for a coronary artery stenting? Results of the randomized BET study, In *Proc. of the XXII Congress* of the European Society of Cardiology. Amsterdam, 2000, pp. 264.
- [28] J. M. de la Torre Hernandez, I. Gomez, F. Rodriguez-Entem, J. Zueco und A. Figueroa, Evaluation of direct stent implantation without predilatation by intravascular ultrasound, *American Journal of Cardiology* 85(8) (2000) 1028– 1030.
- [29] S. B. King, Restenosis following angioplasty, In R. Waksman, S. B. King, I. R. Crocker und R. F. Mould, Editors, *Vascular Brachytherapy*. Nucletron B. V., Veenendaal, 1996, pp. 1–8.
- [30] M. W. Lui, G. S. Roubin und S. B. King, Restenosis after coronary angioplasty, *Circulation* 79 (1989) 1374–1387.

- [31] G. S. Mintz, J. J. Popma, A. D. Pichard, K. M. Kent, L. F. Satler, J. A. Painter und M. B. Leon, Mechanism of later arterial responses to transcatheder therapy: A serial quantitative angiographic and intravascular ultrasound study, *Circulation* **90** (1994) 124–126.
- [32] R. Hoffmann, Patients and lesions likely to develop in-stent restenosis, In Proc. of the XXII Congress of the European Society of Cardiology. Amsterdam, 2000, pp. 373.
- [33] A. Abizaid, R. Kornowski, G. S. Mintz, M. K. Hong, A. S. Abizaid, R. Mehran, A. D. Pichard, K. M. Kent, L. F. Satler, H. Wu, J. J. Popma und M. B. Leon, The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation, J Am Coll Cardiol 32 (1998) 584–589.
- [34] P. Sick, R. Haas, G. Zindler, I. Gehrt, B. Lauer, R. Hambrecht, G. Gelbrich und G. Schuler, Comparsion of 9 different stent designs in 3492 stenoses, In *Proc.* of the XXII Congress of the European Society of Cardiology. Amsterdam, 2000, pp. 287.
- [35] A. Kastrati, J. Dirschinger, P. Boekstegers, S. Elzi, H. Schuehlen, J. Pache, G. Steinbeck, C. Schmitt, K. Ulm, F. J. Neumann und A. Schoemig, Influence of stent design on 1-year outcome after coronary stent placement: A randomized comparsion of five stent types in 1147 unselected patients, *Catheder Cardiovasc Interv* 50(3) (2000) 290–297.
- [36] A. S. Manolis, Reduced incidence of clinical restenosis with newer generation stents, stent oversizing and high-pressure deployment: Single-operator experience, *Clinical Cardiology* 24(2) (2001) 119–126.
- [37] C. di Mario, Effect of stent design and length on restenosis rate, In Proc. of the XXII Congress of the European Society of Cardiology. Amsterdam, 2000, pp. 373.
- [38] R. Hoffmann, C. Jansen, A. König, P. K. Haager, G. Kerckhoff, J. vom Dahl, V. Klauss, P. Hanrath und H. Mudra, Stent design related neointimal tissue proliferation in human coronary arteries: An intravascular ultrasound study, *Eur Heart J* 22(21) (2001) 2007–2014.
- [39] S. Silber, Restenose und intrakoronare Bestrahlung, In R. Bach und S. Spitzer, Editors, Aktuelle Trends in der invasiven Kardiologie. AKA-Verlag, Berlin, 1998, pp. 101–110.
- [40] P. W. Serruys, D. P. Foley, M. Pieper, J. A. Kleine und P. J. de Feyter, The TRAPIST Study; A multicentre randomized placebo controlled clinical trial of trapidil for prevention of restenosis after coronary stenting, measured by 3-D intravascular ultrasound, *Eur Heart J* 22(20) (2001) 1938–1947.

- [41] S. Silber, Koronarinterventionen: Was gibt es Neues?, Kardiologie Assistenz 12 (2000) 10–13.
- [42] Y. Honda, E. Grube, L. M. de la Fuente, P. G. Yock, S. H. Stertzer und P. J. Fitzgerald, Novel drug delivery stent: Intravascular ultrasound observations from the first human experience with the QP2 eluting polymer stent system, *Circulation* **104** (2001) 380.
- [43] M. C. Morice, P. W. Serruys, J. E. Sousa, J. Fajadet, M. Perin, E. Ben Hayashi, A. Colombo, G. Schuler, P. T. Barragan und C. Bode, The RAVEL study: A randomized study with the Sirolimus-coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions, In *Proc. of the XXIII Congress of the European Society of Cardiology*. Stockholm, 2001, pp. 484.
- [44] J. E. Sousa, M. A. Costa, A. Abizaid, A. S. Abizaid, F. Feres, I. M. F. Pinto, A. C. Seixas, R. Staico, L. A. Mattos, A. G. M. R. Sousa, R. Falotico, J. Jaeger, J. J. Popma und P. W. Serruys, Lack of neointimal proliferation after implantation of Sirolimus-coated stents in human coronary arteries : A quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study, *Circulation* **103** (2001) 192–195.
- [45] M. Friedman und S. O. Byers, Effects of iridium 192 radiation on thromboatherosclerotic plaque in the rabbit aorta, Arch Pathol 80 (1965) 285–291.
- [46] A. I. Gotlieb und W. Spector, Migration into an in vitro experimental wound. A comparison of porcine aortic endothelial and smooth muscle cells abd the effect of culture irradiation, Am J Pathol 103 (1981) 271–282.
- [47] G. S. Mintz, N. J. Weissman, P. S. Teirstein, S. G. Ellis, R. Waksman, R. J. Russo, I. Moussa, P. Tripuraneni, S. Jani, Y. Kobayashi, J. A. Giorgianni, C. Pappas, R. A. Kuntz, J. Moses und M. B. Leon, Effect of intracoronary γ radiation therapy on in-stent restenosis: An intravascular ultrasound analysis from the gamma-1 study, *Circulation* **201** (2000) 2915–2918.
- [48] D. Meerkin, J. C. Tardif, I. R. Crocker, A. Arsenault, M. Joyal, G. Lucier, S. B. King, D. O. Williams, P. W. Serruys und R. Bonan, Effects of intracoronary β radiation therapy after coronary angioplasty: An intravascular ultrasound study, *Circulation* **99** (1999) 1660–1665.
- [49] P. S. Teirstein, V. Massullo, S. Jani, J. J. Popma, R. J. Russo, R. A. Schatz, E. M. Guarneri, S. Steuterman, K. Sirkin, D. A. Cloutier, M. B. Leon und P. Tripuraneni, Three year clinical and angiographic follow-up after intracoronary radiation: Results of a randomized clinical trial, *Circulation* **101** (2000) 360.

- [50] C. Hehrlein und T. A. Fischell, History of the radioisotope stent, Vasc Radiotherapy Mon 1 (1999) 66–69.
- [51] P. Fehsenfeld, M. A. Golombeck, A. Kleinrahm, K. Schlösser, B. Schüssler, H. Schweickert und C. Hehrlein, On the production of radioactive stents, *Semin Intervent Cardiol* 3 (1998) 157–161.
- [52] H. Schweickert und C. Hehrlein, Radioactive stents, Min Invas Ther & Allied Technol 8(4) (1999) 255–260.
- [53] M. A. Golombeck, Diplomarbeit: Optimierung der Herstellung von radioaktiven Metallstützen für Herzkranzgefäße, Universität Karlsruhe, 1997.
- [54] T. A. Fischell und C. Hehrlein, The radioisotope stent for the prevention of restenosis, *Herz* 23 (1998) 373–379.
- [55] T. A. Fischell, C. Hehrlein, R. E. Fischell und D. R. Fischell, The impact of stent design and delivery upon the long-term efficacy of radioisotope stents, J Invasive Cardiol 12(3) (2000) 162–167.
- [56] C. Hehrlein, Radioactive Stents: The european experience, In R. Waksman, Editor, Vascular Brachytherapy. Futura Publishing Company, Armonk, New York, 1999, pp. 333–342.
- [57] I. P. Kay, A. J. Wardeh, K. Kozuma, G. Sianos, E. Regar, M. Knook, W. J. van der Giessen, A. Thury, J. M. Ligthart, V. M. Coen, P. C. Levendag und P. W. Serruys, The pattern of restenosis and vascular remodelling after cold-end radioactive stent implantation, *Eur Heart J* 22(15) (2001) 1311–1317.
- [58] R. Albiero, M. Adamian, N. Kobayashi, A. Amato, M. Vaghetti, C. Di Mario und A. Colombo, Short- and intermediate-term results of ³²P radioactive betaemitting stent implantation in patients with coronary artery disease: The Milan Dose-Response Study, *Circulation* **101**(1) (2000) 18–26.
- [59] R. Albiero und A. Colombo, European high-activity ³²P radioactive stent experience, J Invasive Cardiol 12(8) (2000) 416–421.
- [60] R. Albiero, T. Nishida, M. Adamian, A. Amato, M. Vaghetti, N. Corvaja N, C. Di Mario und A. Colombo, Edge restenosis after implantation of high activity ³²P radioactive beta-emitting stents, *Circulation* **101**(21) (2000) 2454–2457.
- [61] P. W. Serruys und I. P. Kay, I like the candy, I hate the wrapper: The ³²P radioactive stent, *Circulation* 101(1) (2000) 3–7.
- [62] W. J. van der Giessen, E. Regar, M. S. Harteveld, P. Levendag, J. R. Lighthart, P. W. Serruys, A. den Boer, P. D. Verdouw, V. L. M. A. Coen und H. M. M. van Beusekom, The edge-effect of coronary stents is caused by a combination of (chronic) injury and radioactive dose fall-off, In *Proc. of the XXII Congress* of the European Society of Cardiology. Amsterdam, 2000, pp. 622.

- [63] V. L. Coen, A. H. Knook, A. J. Wardeh, W. J. van der Giessen, C. de Pan, D. Sipkema, J. P. Marijnissen, M. Sabate, A. den Boer P. W. Serruys und P. C. Levendag, Endovascular brachytherapy in coronary arteries: The Rotterdam experience, *Cardiovasc Radiat Med* 2(1) (2001) 42–50.
- [64] T. A. Fischell, C. Hehrlein, M. A. Lauer, J. J. de Vries und S. D. Haller, Initial results with a gamma-emitting (¹⁰³Pd) radioisotope stent in a rabbit iliac overstretched injury model, *Circulation* **102**(Supp.II) (2000) 669.
- [65] H. J. Gurland, Definition and terminology in biocompatibility, Nephrology Dialysis Transplantation 9(Supp. II) (1994) 25–27.
- [66] D. F. Williams, Definitions in biomaterials, In D. F. Williams, Editor, Proc. of a consensus conference of the european society for biomaterials. Elsevier, Amsterdam, 1987, pp. 54.
- [67] A. Welle, Untersuchung der Blutkompatibilität von Polybistrifluoroethoxyphosphaten Oberflächen, Dissertation, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 1998.
- [68] H. Kuchling, Taschenbuch der Physik, Verlag Harri Deutsch, Thun, 4. Edition, 1982.
- [69] R. B. Firestone und V. S. Shirley, Editors, *Tabel of isotopes*, Wiley International, New York, 8. Edition, 1996.
- [70] C. L. Dunford und T. W. Burrows, Online Nuclear Data Service, Report NNDC/ONL-99/3, Brookhaven National Laboratory, Brookhaven, 1999.
- [71] G. Musiol, J. Ranft, R. Reif und D. Seeliger, Kern- und Elementarteilchenphysik, Verlag Harri Deutsch, Frankfurt am Main, 2. Edition, 1995.
- [72] C. Gerthsen und H. Vogel, *Physik*, Springer-Verlag, Berlin, 17. Edition, 1993.
- [73] J. H. Hubbell und S. M. Seltzer, Tables of x-ray mass attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients from 1 keV to 20 MeV for elements Z = 1 to 92 and 48 additional substances of dosimetric interest, Report NISTIR 5632, National Institute of Standards and Technology (NIST), Gaithersburg, 1996.
- [74] C. J. Raub, Galvanische und chemische Beschichtung Einführung und Uberblick, In *Galvanische Schichten*. Expert-Verlag, Ehningen bei Böblingen, 1993, pp. 1–6.
- [75] T. W. Jelinek, Praktische Galvanotechnik, Eugen G. Leuze Verlag, Saulgau, Württemberg, 5. Edition, 1997.
- [76] H. Römpp, J. Falbe und E. Amelingmeier, *Römpp Lexikon Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 10. Edition, 1999.

- [77] C. H. Hamann und W. Vielstich, *Elektrochemie*, Wiley-VCH, Weinheim, 3. Edition, 1998.
- [78] Palladium, In E. Pietsch, E. Haller, A. Kotowski, M. du Maire, F. Semperling und F. Struwe, Editors, *Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie*. Verlag Chemie, Weinheim, Bergstrasse, 1955.
- [79] E. M. Wise und R. F. Vines, Properties of palladium and palladium alloys, In W. H. Cubberly, H. Baker, D. Benjamin, P. M. Unterweiser, C. W. Kirkpatrick, V. Knoll und K. Nierman, Editors, *Metals Handbook, Vol. 2, Properties and selection: Nonferrous alloys and pure metals.* ASM International, Ohio, 1979, pp. 699–706.
- [80] A. Cremonesi, E. Benit, M. Carlier, A. Colombo, R. Piva, P. Probst, A. Wirtzfeld, C. Pico-Bourdonnec und T. Corcos, Multicenter registry to evaluate the efficacy of the NIRROYAL stent in de novo or restenotic coronary stenosis, *J Invasive Cardiol* 12(5) (2000) 225–232.
- [81] S. Silber, K. Naser, N. Seidel und R. von Oepen, Goldstents reduzieren die in-Stent Restenose nicht, Z Kardiol 88(Supp. 2) (1999) 107.
- [82] N. Tanigawa, S. Sawada und M. Kobayashi, Reaction of the aortic wall to six metallic stent materials, Acad Radiol 2(5) (1995) 379–384.
- [83] S. A. Harding und C. J. McKennaand A. D. Flapanand N. A. Boon, Long-term clinical safety and efficacy of NIROYAL vs. NIR intracoronary stent, *Catheter Cardiovasc Interv* 54(2) (2001) 141–145.
- [84] T. B. Massalski, H. Okamoto, P. R. Subramania und L. Kacprzak, Editors, Binary alloy phase diagrams, ASM International, Ohio, 2. Edition, 1990.
- [85] P. Villars, A. Prince und H. Okamoto, Editors, Handbook of ternary alloy phase diagrams, ASM International, Ohio, 1995.
- [86] G. Effenberg, F. Aldinger und A. Prince, Editors, *Ternary Alloys: A comprehensive compendium of evaluated constitutional data and phase diagrams*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, 1995.
- [87] A. Prince, G. V. Raynor und D. S. Evans, *Phase diagrams of ternary gold alloys*, The Institute of Metals, London, 1990.
- [88] H. J. Lübke, Edelmetallüberzüge für dekorative und funktionelle Anwendungen, In W. J. Bartz, Editor, *Galvanische Schichten*. Expert-Verlag, Ehningen bei Böblingen, 1993, pp. 20–43.
- [89] L. F. Hansen und R. D. Albert, Statistical theory predictions for 5-11 MeV (p,n), (p,p) nuclear reactions in ⁵¹V, ⁵⁹Co, ⁶³Cu, ⁶⁵Cu and ¹⁰³Rh, *Phys. Rev.* **128** (1962) 291–299.
- [90] G. Pfennig, H. Klewe-Nebenius und W. Seelmann-Eggebert, Karlsruher Nuklidkarte, Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, Karlsruhe, 6. Edition, 1998.
- [91] M. King, V. F. McClune, L. C. Andrews, H. E. Clark, B. L. Frank und T. M. Kahmer, Editors, *Powder Diffraction File*, International Centre for Diffraction Data, Swarthmore, 1994.
- [92] Gold, In R. J. Meyer, E. Pietsch, A. Kotowski, M. du Maire, F. Semperling und F. Struwe, Editors, *Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie*. Verlag Chemie, Weinheim, Bergstrasse, 1954.
- [93] J. A. Bard und M. Bishop, Properties of gold and gold alloys, In W. H. Cubberly, H. Baker, D. Benjamin, P. M. Unterweiser, C. W. Kirkpatrick, V. Knoll und K. Nierman, Editors, *Metals Handbook, Vol. 2, Properties and selection: Nonferrous alloys and pure metals.* ASM International, Ohio, 1979, pp. 679– 683.
- [94] W. Bergmann, Werkstofftechnik, Teil 1: Grundlagen, Carl Hanser Verlag, München, 5. Edition, 2003.
- [95] W. S. Tait, An introducing to electrochemical corrosion testing for practicing engineers and scientists, Pair O Docs Publications, Racine, Wisconsin, 1994.
- [96] E. Macherauch, Praktikum in Werkstoffkunde, Vieweg-Verlag, Braunschweig, 10. Edition, 1992.
- [97] H. Kaesche, *Die Korrosion der Metalle*, Springer-Verlag, Berlin, 3. Edition, 1990.
- [98] G. Milazzo, *Elektrochemie II*, Birkhäuser-Verlag, Basel, 2. Edition, 1983.
- [99] Lexikon der Korrosion, Mannesmannröhren-Werke AG, Düsseldorf, 1971.
- [100] H. H. Uhlig, Corrosion and corrosion control, Wiley International, New York, 2. Edition, 1971.
- [101] A. J. Sedriks, *Corrosion of stainless steels*, Wiley International, New York, 1979.
- [102] M. Stern und A. L. Geary, Electrochemical polarization: A theoretical analysis of the shape of polarization curves, J Elektrochem Soc 104(1) (1957) 56–63.
- [103] D. R. Fischell, T. A. Fischell, R. E. Fischell, T. Turnlund und A. Carter, The balloon expandable BX stent, In P. W. Serruys und M. J. B. Kutryk, Editors, *Handbook of coronary stents*. Martin Dunitz Ltd, London, 1998, pp. 213–220.
- [104] C. W. Wegst, Stahlschlüssel, Verlag Stahlschlüssel Wegst GmbH, Marbach, 19. Edition, 2001.

- [105] Technical data blue sheet: Stainless steels, Chromium-Nickel-Molybdenum Types 316, 316L, 317, 317L, Allegheny Ludlum Corporation, Pittsburgh, 1999.
- [106] S. D. Washko und G. Aggen, Wrought stainless steel, In J. R. Davis, K. M. Mills, S. R. Lampman, T. B. Zorc, H. F. Lampman, G. M. Crankovic, A. W. Ronke, S. D. Henry, J. L. Daquila, J. Jakel, K. L. O Keefe und R. L. Stedfeld, Editors, *Metals Handbook, Vol. 1, Properties and selections: Irons, steels and high performance alloys*, Vol. 1. ASM International, Ohio, 1990, pp. 841–907.
- [107] Seong-Gu Hong, Samson Yoon und Soon-Bok Lee, The effect of temperature on low-cycle fatigue behavior of prior cold worked 316L stainless steel, *International Journal of Fatigue* 25 (2003) 1293–1300.
- [108] P. F. Schmidt, Praxis der Rasterelektronenmikroskopie und Mikrobereichsanalyse, Expert-Verlag, Renningen-Malmsheim, 1994.
- [109] Periodensystem der Elemente mit deren charakteristischer Röntgenstrahlung, EO Elektronen Optik Service GmbH, Dortmund, 1998.
- [110] R. C. Weast, M. J. Astle und W. H. Beyer, Editors, *Handbook of chemistry and physics*, CRC Press, Boca Raton, Florida, 67. Edition, 1986.
- [111] R. S. Frankel und D. W. Aitken, Energy-dispersive x-ray emission spectroscopy, Appl Spectroscopy 24(6) (1970) 557–566.
- [112] J. C. Russ, Progress in the design and application of energy dispersion x-ray analyzer for the scanning elektron mikroscope, In *Proc. of the 4th annual SEM* symposium. Chicago, 1971, pp. 65–72.
- [113] M. Fichtner, J. Goschnik, U. C. Schmidt, A. Schweiker und H. J. Ache, Quantitative analysis of ionic solids by secondary neutral mass spectrometry, J Vac Sci Technol A 10 (1992) 362–367.
- [114] J. W. G. Bentz, H. P. Ewinger, J. Goschnik, G. Kannen und H. J. Ache, Depthprofiling of Organic Layers on Microparticles with SNMS, *Fres J Anal Chem* 346 (1993) 128–130.
- [115] R. A. Haefer, Oberflächen- und Dünnschichttechnologie, Springer-Verlag, Berlin, 1987.
- [116] R. Jede, H. Peters, G. Dünnebier, O. Ganschow, U. Kaiser und K. Seifert, Quantitative depth profile and bulk analysis with high dynamic range by electron gas sputtered neutral mass spectrometry, J Vac Sci Technol A 6 (1988) 2271– 2279.
- [117] J. Goschnik und J. Schuricht, Praktische Oberflächenanalytik, Wissenschaftlicher Bericht FZKA 5691, Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, Karlsruhe, 1995.

- [118] M. Henzler, W. Göpel und C. Ziegler, Oberflächenphysik des Festkörpers, Teubner-Verlag, Stuttgart, 1991.
- [119] E. Grimsehl, Lehrbuch der Physik, Teubner-Verlag, Leipzig, 17. Edition, 1988.
- [120] W. Nolting, Elektrodynamik, In Grundkurs: Theoretische Physik. Verlag Zimmermann-Neufang, Ulmen, 3. Edition, 1993.
- [121] R. Venugopalan, Corrosion testing of stents: A novel fixture to hold entire device in deployed form and finish, *J Biomed Mater Res* **48** (1999) 829–832.
- [122] J. Botas, D. A. Clark und F. Pino, Balloon angioplasty results in increased segmental coronary distensibility: A likely mechanism of percutaneous transluminal coronary angioplasty, J Am Coll Cardiol 23 (1994) 1043–1052.
- [123] K. G. Reddy, R. Suneja und R. N. Nair, In vivo evidence for plaque fracture following PTCA: Intracoronary ultrasound imaging of arterial distensibility, J Am Coll Cardio 19 (1992) 301A.
- [124] J. C. Gurley, S. E. Nissen und D. C. Booth, Reduction in global and regional coronary vasomotion: A descriptor of atheosklerosis by intravascular ultrasound, *J Am Coll Cardio* 17 (1991) 234A.
- [125] R. Plietsch, Diplomarbeit: Aufbau und Erprobung eines rechnergesteuerten Biegemessplatzes zur Bestimmung der Elastizitätsparameter hochflexibler Drähte, Universität Bonn, 1993.
- [126] R. Plietsch, Makroskopische und mikroskopische Phänomene im Ermüdungsverhalten einer pseudoelastischen NiTi Formgedächtnislegierung unter mechanischer Wechselbeanspruchung, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt, 1997.
- [127] A. Schömig, A. Kastrati, J. Dirschinger, J. Pache, N. von Welser, J. Mehilli, H. Schühlen, T. Schilling, C. Schmitt und F.-J. Neumann, Increased risk of restenosis after placement of gold-coated stents: Results of a randomized trial comparing gold-coated with uncoated steel stents in patients with coronary artery disease, *Circulation* **101** (2000) 2478–83.
- [128] Boston Scientific Inc., Natick, Massachusetts, *NIRROYAL: The gold standard*, 1999.
- [129] Rhodium, In E. Pietsch, E. Haller, A. Kotowski, M. du Maire, F. Semperling und F. Struwe, Editors, *Gmelins Handbuch der anorganischen Chemie*. Verlag Chemie, Weinheim, Bergstrasse, 1955.
- [130] K. Williamson und J. Wareing, Revised analysis of type 316 steel fatigue data including 316L(N), Technical report, AEA Technology, London, 1993.

- [131] W. Scheibe und R. Schmitt, Ermüdungsverhalten unbestrahlter und bestrahlter austenitischer Werkstoffe, In Jahrestagung der Kerntechnischen Gesellschaft, 83. Reaktortagung. Berlin, 1983, pp. 643–646.
- [132] A. Frey, A. Möslang und A. Przykutta, Feasibility of ¹⁰³Pd coating to manufacture a new radioactive x-ray emitting stent, In *Proc. of the XXII Congress* of the European Society of Cardiology. Amsterdam, 2000, pp. 399.
- [133] A. Frey, S. Gorodoy, A. Möslang, A. Przykutta und P. Vladimirov, Development of ¹⁰³Pd x-ray emitting stents, In *Atheosclerosis 2000*. Freiburg i. Brg., 2000, pp. 35.
- [134] A. Przykutta, A. Möslang und K. Schlösser, Patent DE10142015: Radioaktives Implantat und Verfahren zu seiner Herstellung, August 2003.