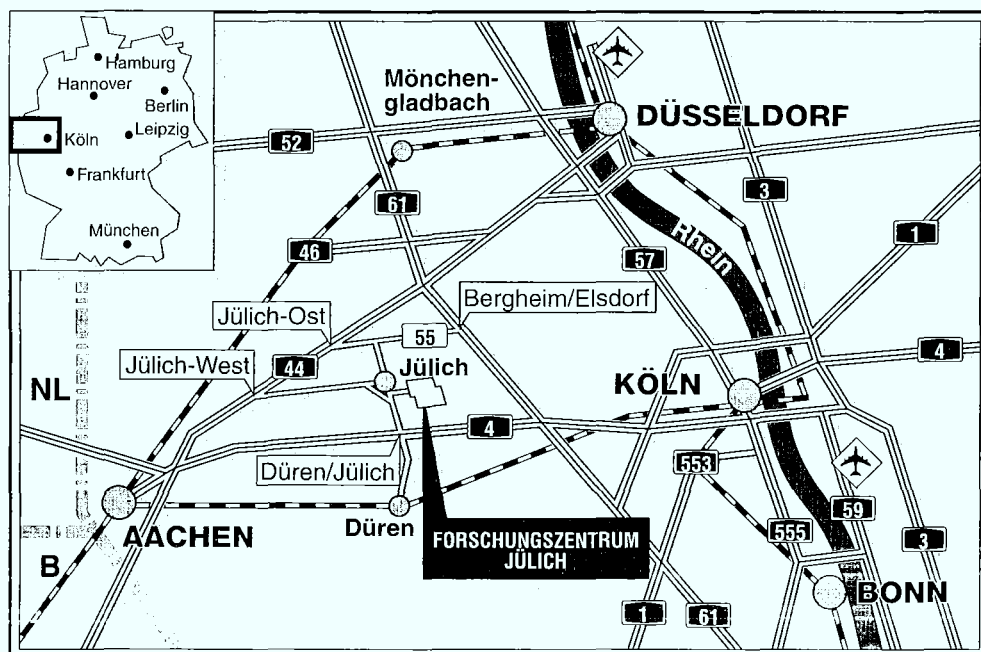




Institut für Nuklearchemie

***Produktion und radiochemische
Abtrennung von ^{147}Gd zur Markierung
und in vivo SPET-Evaluierung von
Magnetopharmaka***

Frank-Oliver Denzler



Berichte des Forschungszentrums Jülich ; 3338

ISSN 0944-2952

Institut für Nuklearchemie Jül-3338

D 38 (Diss. Universität Köln)

Zu beziehen durch: Forschungszentrum Jülich GmbH · Zentralbibliothek

D-52425 Jülich · Bundesrepublik Deutschland

☎ 02461/61-6102 · Telefax: 02461/61-6103 · e-mail: zb-publikation@fz-juelich.de

***Produktion und radiochemische
Abtrennung von ^{147}Gd zur Markierung
und in vivo SPET-Evaluierung von
Magnetopharmaka***

Frank-Oliver Denzler

Abstract

There is a continuing interest in specific gadolinium compounds to be used in macroscopic amounts as MRI contrast agents in medical research. Their biodistributions are usually measured in animals using ^{153}Gd ($T_{1/2} = 241.6$ d) labelled analogues, which, however, cannot be used in humans. Fortunately, there is ^{147}Gd , which may be able to bridge MRI and SPECT imaging techniques. The introduction of a new radionuclide for use in humans requires several development steps. With this aim nuclear data measurements were performed and a suitable target system for irradiations was developed. Furthermore a chemical separation procedure was worked out and SPET-phantom measurements, dosimetry and finally synthesis of two already known magnetopharmaceuticals with ^{147}Gd were performed.

Excitation functions were measured by the stacked-foil technique for the $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},\text{xn})$ -processes over the energy range of 12 to 36 MeV, and the $^{144}\text{Sm}(\alpha,\text{xn})$ -reactions over the energy range of 12 to 27 MeV. Thin samples of 96.5% enriched $^{147}\text{Sm}_2\text{O}_3$ or 86.6% enriched $^{144}\text{Sm}_2\text{O}_3$ of 10 mm diameter and 2-5 mg/cm² thickness were prepared via a sedimentation method. Thick target yields of ^{147}Gd were calculated from the measured excitation functions and the levels of radiogadolinium impurities were determined experimentally.

The optimum energy range at the compact cyclotron CV28 for the production of ^{147}Gd via the $^{144}\text{Sm}(^3\text{He},3\text{n})$ -process was found to be $E_{^3\text{He}} = 36\text{--}13$ MeV and via the $^{147}\text{Sm}(\alpha,\text{n})$ -reaction as $E_{\alpha} = >27\text{--}13$ MeV. The expected thick target yield of ^{147}Gd over the respective energy ranges is 10 MBq/μAh for the ^3He -induced reaction and 4.8 MBq/μAh for the α -induced reaction.

A target system was constructed which allowed irradiation of the target material Sm_2O_3 with 15 μA beams of 36 MeV ^3He - or 27 MeV α -particles. A separation technique involving cementation with Na-amalgam followed by an ion exchange process was developed to separate the n.c.a. gadolinium from the bulk of Sm_2O_3 target material and from the n.c.a. europium isotopes. The final purification of ^{147}Gd was done using a small glass column (3 mm x 120 mm) or an HPLC column (8 mm x 300 mm) filled with a cation exchanger. Using 97% enriched ^{147}Sm and the separation technique described here about 60-70% ^{147}Gd of high radionuclidic and chemical purity could be achieved. The chemical separation procedure developed also allowed an almost quantitative (>90%) recovery of the enriched target material for cyclic use.

First SPET-phantom measurements were performed with the radiochemically isolated ^{147}Gd .

The measurement conditions of the TRIONIX 88 tomograph were optimized for this new SPET-nuclide. Especially the choice of suitable collimators, energy-window and reconstruction algorithms was important to compare ^{147}Gd with commonly used SPET nuclides.

Best results could be obtained with a middle- (MEUR) as well as a high-energy (HEGP) collimator and the Butterworth reconstruction algorithm.

Dosimetric calculations were done using available literature pharmacokinetic data of similar pharmaceuticals. The expected dose was compared with commonly used SPET radionuclides.

Finally two commonly used magnetopharmaceuticals (Gd-DTAP, $(\text{Gd-DTPA})_n$ -Polylysine) were synthesised and characterised. For $^{147}\text{Gd-DTPA}$ an on-line process using a cation-exchange column was developed which gave a product of high radiochemical purity and yield (> 95%).

For $(^{147}\text{Gd-DTPA})_n$ -Polylysine two classical routes, namely the mixed anhydrid and the bisanhydrid methods were performed. Both resulted in about 30% Gd-lysine-coupling (Gd carrier added) via the DTPA-bridge. This was shown by NMR-measurements.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Radionuklide in den Lebenswissenschaften	1
1.2.	Moderne bildgebende Verfahren in der Diagnostik	1
1.2.1.	Single Photon Emission Tomographie	2
1.2.2.	Magnetische Resonanz Tomographie	4
1.2.2.1.	Methodische Grundlagen	5
1.3.	Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie	7
1.3.1.	Physikalische Grundlagen	7
1.3.2.	Gadolinium-Kontrastmittel für MRI	9
1.4.	Evaluierung bereits vorhandener Gd-Verbindungen mit Hilfe von Gd-Radioisotopen	14
1.4.1.	Mögliche Gd-Radioisotope zur Verwendung in der SPET-Technik	15
1.5.	Ermittlung der Kerndaten zur Produktion von ^{147}Gd	16
1.5.1.	Compoundkernreaktion	16
1.5.2.	Energieverhältnisse	16
1.5.3.	Wirkungsquerschnitt und Anregungsfunktion	17
1.5.4.	Energieverlust geladener Teilchen in Materie	18
1.5.5.	Bestimmung der absoluten Aktivität	19
1.5.6.	Differentielle und integrale Ausbeute	19
1.6.	Kernreaktionen zur Herstellung von ^{147}Gd	20
1.6.1.	Anforderungen an eine Kernreaktion zur Herstellung von ^{147}Gd	20
1.6.2.	Mögliche Kernreaktionen zur Herstellung von ^{147}Gd	20
1.7.	Grundlagen der radiochemischen Lanthanidentrennung	22
1.7.1.	Trennproblem bei der Herstellung von ^{147}Gd	22
1.7.2.	Chemische Eigenschaften der Lanthaniden	23
1.7.3.	Reduktive Trennung der Lanthaniden mit Natrium-Amalgam	26
1.7.4.	Trennung der Lanthaniden auf einem Ionenaustauscher	28
2.	Problemstellung	31
3.	Experimentelles und Ergebnisse	33
3.1.	Ermittlung der Kerndaten für die Produktion von ^{147}Gd	33
3.1.1.	Targetmaterial	33
3.1.2.	Probenherstellung	33
3.1.3.	Bestrahlung	35
3.1.4.	Monitorreaktionen	35

3.1.5.	γ -Spektrometrie	37
3.1.6.	Fehlerabschätzung	38
3.1.7.	Ergebnisse der Kerndatenbestimmung der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},x)$ -Reaktionen	40
3.1.7.1.	Die $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},xn)^{146,147,148,149}\text{Gd}$ -Reaktionen	41
3.1.7.2.	Die $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},pxn)^{146,147,148}\text{Eu}$ -Reaktionen	43
3.1.7.3.	Integrale Ausbeuten der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},xn)$ -Kernreaktionprodukte	44
3.1.8.	Ergebnisse der Kerndatenbestimmung der $^{144}\text{Sm}(\alpha,x)$ -Reaktionen	46
3.1.8.1.	Integrale Ausbeuten der $^{144}\text{Sm}(\alpha,x)$ -Reaktionsprodukte	48
3.1.9.	Vergleich der Kernreaktionen zur Produktion von ^{147}Gd	48
3.2.	Entwicklung einer Produktionsmethode für ^{147}Gd	50
3.2.1.	Targetmaterial	50
3.2.2.	Targethalterungen	50
3.2.3.	Targetpräparation	51
3.2.4.	Verbesserung des Preß- und Entnahmesystems	52
3.2.5.	Konstruktion einer Targethalterung	53
3.3.	Radiochemische Abtrennung von ^{147}Gd	55
3.3.1.	Herstellung radioaktiver Tracer für die Vorversuche	55
3.3.2.	Lösen des Targetmaterials Sm_2O_3 und schnelle Entfernung des ^{18}F	55
3.3.3.	Schnelle Natrium-Amalgam-Extraktion der Hauptmenge des Samariums von trägerfreiem Europium und Gadolinium	56
3.3.3.1.	Herstellung von Natrium-Amalgam	56
3.3.3.2.	Durchführung der Natrium-Amalgam Extraktion	57
3.3.4.	Optimierung der Natrium-Amalgam Extraktion	58
3.3.4.1.	Abhängigkeit der Extraktion von pH-Wert der Lösung und Na-Anteil im Amalgam	58
3.3.4.2.	Abhängigkeit der Extraktion von der NaCl-Konzentration	59
3.3.4.3.	Abhängigkeit der Extraktion von der Reaktionszeit	61
3.3.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse	61
3.3.6.	Feinreinigung des n.c.a. ^{147}Gd durch Abtrennung von n.c.a. Europiumisotopen und Samariumträger durch Säulenchromatographie	62
3.3.6.1.	Trennung mit Hilfe eines Anionenaustauschers	63
3.3.6.2.	Trennung mit Hilfe eines Kationenaustauschers auf einer Glassäule	64
3.3.6.3.	Trennung mit Hilfe eines Kationenaustauschers und der HPLC	66
3.3.7.	Vergleich der Trennung auf einer Glassäule mit der HPLC	68
3.3.8.	Überprüfung auf Quecksilberspuren	69
3.3.9.	Gesamtbilanz der Trennung	70
3.3.10.	Rückgewinnung des angereicherten Targetmaterials	71
3.4.	SPET Phantommessungen mit ^{147}Gd	73
3.4.1.	Grundlagen der SPET Phantommessung	73
3.4.2.	SPET-Tomograph	74
3.4.3.	Wahl der Phantome	74
3.4.4.	Bereitstellung von ^{147}Gd	76
3.4.5.	Wahl des Energiefensters	76
3.4.6.	Wahl des für den Energiebereich besten Kollimators	77

3.4.7.	Phantommessungen und digitale Bildauswertung	79
3.4.7.1.	Intrinsische- und Bildauflösung	80
3.4.7.2.	Kontrast der Aufnahmen	80
3.4.8.	Ergebnisse der digitalen Bildauswertung	82
3.4.8.1.	Intrinsische Auflösung	82
3.4.8.2.	Bildauflösung	82
3.4.8.3.	Kontrastwert	83
3.4.9.	Vergleich von ^{147}Gd mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$	83
3.5.	Abschätzung der Dosisbelastung durch ein ^{147}Gd-markiertes Magnetopharmakon	84
3.5.1.	Grundlagen der Dosisberechnung	84
3.5.2.	Dosisberechnung von ^{147}Gd -markierten Magnetopharmaka	86
3.5.2.1.	Berechnung der durch die Gadoliniumisotope hervorgerufenen in vivo-Dosis	87
3.5.2.2.	Strahlenbelastung durch die Tochternuklide	89
3.5.3.	Resumé	94
3.6.	Synthese ausgewählter Magnetopharmaka	95
3.6.1.	Darstellung von Gd-DTPA	95
3.6.1.1.	Darstellung makroskopischer Mengen Gd-DTPA	96
3.6.1.2.	Darstellung von trägerfreiem (n.c.a.) ^{147}Gd -DTPA	96
3.6.2.	Qualitätskontrolle von ^{147}Gd -DTPA	97
3.6.3.	Darstellung von $(^{147}\text{Gd-DTPA})_n$ -Polylysin	99
3.6.3.1.	DTPA _n -Polylysin-Synthese nach der gemischten Anhydrid-Methode	100
3.6.3.2.	DTPA _n -Polylysin-Synthese nach der Bis-anhydrid-Methode	101
3.6.3.3.	Analyse des Kopplungsgrades von DTPA an Polylysin mit Hilfe der NMR	102
3.6.3.4.	Darstellung von $(^{147}\text{Gd-DTPA})_n$ -Polylysin	103
3.6.3.5.	Reinigung durch Gelausschlußchromatographie	104
3.6.3.6.	Versuch der Analyse des Endproduktes mit NMR	106
3.6.4.	Schlußfolgerung zu ^{147}Gd -Magnetopharmaka Synthesen	106
4.	Zusammenfassung	108
5.	Anhang	111
5.1.	Benutzte Chemikalien	111
5.2.	Bei der Detektoreichung benutzte Standardpräparate	112
5.3.	Zeichnung der Targethalterung zur Produktion von ^{147}Gd	113
6.	Literatur	114
7.	Danksagungen	124

1. Einleitung

1.1. Radionuklide in den Lebenswissenschaften

Die Radioaktivität ist eine Eigenschaft vieler, auch in der Natur vorkommender Stoffe und Verbindungen. Da der Mensch jedoch kein Sinnesorgan für sie besitzt, blieb sie bis zum Ende des 19ten Jahrhunderts im Verborgenen. Erst 1896 entdeckte Henry Becquerel, daß Fotoplatten durch Uranerze und -verbindungen geschwärzt wurden (Becquerel 1896; zur hist. Übersicht: Genet 1995). Mit dieser Entdeckung, die nur ein Jahr nach den von Wilhelm Konrad Röntgen 1895 gefundenen X- oder Röntgenstrahlen erfolgte (Scheuss 1965), begann ein neues Zeitalter der Wissenschaft, das alle Naturwissenschaften gleichermaßen beeinflusste.

Kurz darauf begann im Jahre 1898 mit Marie und Pierre Curie, die damals in Becquerels Laboratorium arbeiteten, das Zeitalter der Radiochemie. Durch sorgfältigste Anwendung vielfältiger chemischer und physikalischer Arbeitsmethoden gelang ihnen die Entdeckung und Isolierung der radioaktiven Elemente Polonium und Radium aus Joachimsthaler Pechblende (zur historischen Übersicht: Adloff und MacCordick 1995).

Bereits 1919 beschrieb Sir Ernest Rutherford, allerdings ohne es zu ahnen, die erste künstliche Kernreaktion. Bei der Bestrahlung von Stickstoff mit α -Teilchen aus einer $^{214}\text{Bi}/^{214}\text{Po}$ Quelle waren Protonen gemäß der $^{14}\text{N}(\alpha, p)^{17}\text{O}$ Kernreaktion freigesetzt worden (Rutherford 1919).

Bereits im Jahre 1934, nur zwei Jahre nach der Entdeckung des Neutrons durch Sir James Chadwick (Chadwick 1932), gelang dem Ehepaar Frédéric Joliot und Irène Curie, der Tochter von Marie und Pierre Curie, die Entdeckung und Beschreibung der künstlichen Radioaktivität (zur hist. Übersicht: Guillaumont und Trubert 1995).

Parallel dazu nutzte der Chemiker Georg von Hevesy im Jahre 1923 erstmalig ein Radionuklid (^{212}Pb), um Lebensvorgänge in einer Pflanze zu studieren. Im Jahre 1924 untersuchte er mit ^{210}Bi den Bismutmetabolismus in Kaninchen (Hevesy 1923, 1924). Dem folgte kurz darauf das erste wirkliche Experiment der nun neugeschaffenen Nuklearmedizin durch Blumgart und Weiss im Jahre 1927 (Blumgart und Weiss 1927; zur hist. Übersicht: Stöcklin *et al.* 1995). Sie nutzten Radium, um den Blutfluß im Herzen zu messen. Alle diese Entdeckungen führten schließlich nach und nach zu dem, was wir heute (obwohl von Chemikern initiiert) Nuklearmedizin nennen.

1.2. Moderne bildgebende Verfahren in der Diagnostik

Eine Annahme der Medizin besagt, daß alle biologischen Vorgänge das Ergebnis dynamischer biochemischer Reaktionen sind. Diese zunächst trivial anmutende Aussage gewinnt jedoch an Wert, wenn man bedenkt, daß somit auch alle pathologischen Veränderungen auf Störungen eben dieser Reaktionen zurückzuführen sind. Es liegt daher in unserem Interesse, solche Störungen in einem möglichst frühen Stadium der Krankheit zu lokalisieren und zu bekämpfen.

Eine schon länger praktizierte Methode besteht darin, dem Patienten eine radioaktive Substanz (Tracer) zu verabreichen und ihr Schicksal im Körper zu verfolgen. Da die Strahlungsquelle somit im Körper ist, die Meßgeräte jedoch außerhalb des Körpers installiert sind, ergeben sich hieraus bestimmte Auswahlregeln für die Molekülwahl. Abgesehen von der biochemischen Eignung des Moleküls in Bezug auf den entsprechenden Stoffwechselvorgang können hierbei in erster Linie γ - und

β^+ -Strahler eingesetzt werden. α -Strahlen würden im Gewebe absorbiert und starke Schädigungen hervorrufen, ohne in bedeutendem Maße nach außen zu dringen. Aufgrund der hohen Meßempfindlichkeit bei radiologischen Messungen können auch toxische und zentral wirksame Substanzen im Nanogrammbereich (sog. trägerfreie Mengen) eingesetzt werden. Damit lassen sich krankhafte Veränderungen auf molekularer Ebene erfassen, noch ehe sie sich makroskopisch als Krankheit auswirken.

Die schon früh angewandte flächige Messung konnte jedoch nur geringe Aussagen über die dreidimensionale Verteilung einer Substanz treffen. Erst mit der Entwicklung von Computertomographen*, die in der Lage waren ein Objekt aus mehreren Blickwinkeln abzutasten und als dreidimensionales Bild zu rekonstruieren, begann der Durchbruch der Emissionstomographie (z.Ü. Jordan und Knoop 1988).

Dies führte zur Entwicklung der modernen nuklearmedizinischen Diagnostikverfahren Positronen Emissions Tomographie (PET z.Ü: Lorenz und Ostertag 1983, Volkow *et al.* 1987, Stöcklin und Pike 1993) und Single Photon Emission Tomographie (SPET).

Gerade mit der rasanten Entwicklung der Computertechnologie in den 70er und 80er Jahren kam noch eine weitere, nichtnukleare Technik zur Anwendung: Die Kernspintomographie oder auch Magnet Resonanz Tomographie (MRT), wobei sich die internationale Bezeichnung MRI (MR Imaging) durchgesetzt hat. Da es sich in dieser Arbeit um die Kombination der Verfahren MRI und SPET handelt, sollen die Grundlagen dieser beiden Techniken hier kurz erläutert werden.

1.2.1. Single Photon Emission Tomographie

Neben der PET hat sich die SPET einen festen Platz in der Diagnostik erobert, obwohl sie rein meßtechnisch und physiologisch (keine C,O,N-Isotope) der PET unterlegen ist (z.Ü. Buddinger 1980, 1982, Parker 1989, Holman und Tumeh 1990). Bei der SPET werden mit einem oder mehreren um die Körperachse des Patienten rotierenden flächigen NaI(Tl)-Szintillations-Detektoren Schichtaufnahmen erhalten, die schließlich in der angeschlossenen Rechneinheit zu einem dreidimensionalen Bild rekonstruiert werden. Um eine starke Fokussierung der Strahlung und damit eine möglichst optimale Bildrekonstruktion zu erhalten, werden die Kameras mit sogenannte Kollimatoren ausgestattet. Hierbei handelt es sich um mit vielen Löchern (Pinholes) versehene Bleiplatten, die als Blende mit Richtwirkung fungieren.

Besonders durch die Einführung sogenannter Multidetektorsysteme und ausgefeilter mathematischer Algorithmen konnten in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte in der Bildrekonstruktion erzielt

*Überträgt man den aus den griechische Bestandteilen (τομή = Schnitt; γράφω = ich schreibe, male, zeichne) gebildeten Name ins Deutsche, erhält man eine "Schnittzeichnung". Tatsächlich ist es Problematik und Ziel der Tomographischen Verfahren, Abbildungen von beliebig orientierten durch den Körper des Patienten gelegten Schnittflächen zu gewinnen, die Informationen über die örtliche Verteilung bestimmter Eigenschaften und Merkmale geben sollen. Die echte Computer unterstützte Tomographie entwickelte sich jedoch erst Anfang der 70'er Jahre mit der Entwicklung der ersten Röntgentomographen. Daher spricht man exakter von der Transmissions-Computertomographie (TCT, Röntgenstrahlung) und der hier zu behandelnden Emissions-Computer Tomographie (ECT), bei der sich die Strahlungsquelle im Körper selber befindet und ihn nicht von außen durchdringt.

werden (z.B. Jordan und Knoop 1988, Parker 1989). 1991 wurde ein solches Drei-Kopf-SPET System (TRIONIX, Triad 88 Kameras) im Institut für Medizin des Forschungszentrum Jülich installiert. Die folgenden Abbildungen zeigen das Zusammenwirken von Strahlungsquelle und Kollimator bei der Bilderfassung, sowie die Auswirkungen auf die Bildschärfe und Auflösung.

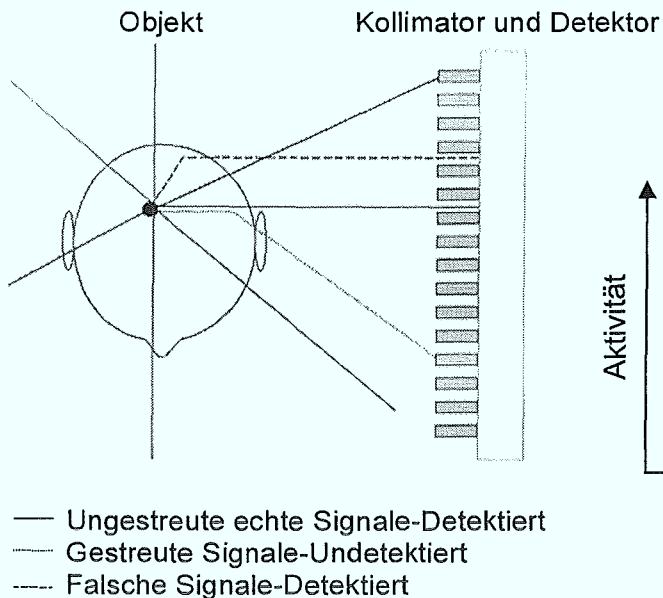


Abb. 1: Funktionsweise eines SPET-Kollimators

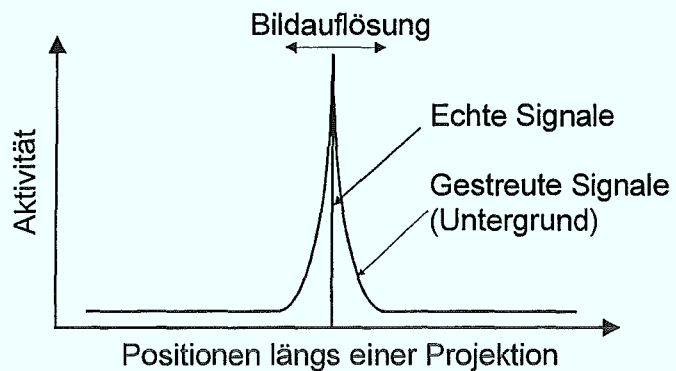


Abb. 2: Auswirkung der Signale auf die Auflösung

Ziel einer optimalen SPET-Messung muß es daher sein, durch die Wahl der richtigen Kollimatoren sowie der entsprechenden Bildrekonstruktionsalgorithmen die Zahl der gestreuten falschen Signale klein zu halten oder mathematisch herauszufiltern.

Einige Nachteile eines SPET-Systems werden für den Praktiker in der täglichen diagnostischen Routine allerdings durch die leichte Verfügbarkeit des am meisten verwendeten SPET-Isotops ^{99m}Tc zum Teil ausgeglichen. Es hat als Tochter des $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ Generatorsystems (z.Ü. Elias 1971, Boyd 1980) mit der für SPET besonders geeigneten γ -Energie von 141 keV für eine hohe Verbreitung dieser Technik gesorgt. Gerade in diesem Energiebereich zeigen die als Gammakameras verwendeten Szintillationszähler die höchste Effektivität. Daneben wurden jedoch auch weitere Nuklide hinsichtlich ihrer Eignung für die SPET hin evaluiert. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über einige diagnostisch wichtige SPET-Nuklide.

Tabelle 1: Diagnostisch wichtige SPET-Nuklide (Browne und Firestone 1986)

Nuklid	T _{1/2}	Zerfallsart (% Häufigkeit)	Haupt γ -Linie [keV] (% Häufigkeit)
^{99m} Tc	6,02 h	IT (>95)	141 (87)
¹²³ I	13,02 h	EC	159 (83)
⁶⁷ Ga	78,3 h	EC	93 (37), 184 (20), 300 (17)
²⁰¹ Tl	73,1 h	EC	69 (27), 71 (46), 80 (16), 167 (9,4)
¹¹¹ In	67,9	EC	245 (94), 171 (90), 537 (87)

1.2.2. Magnetische Resonanz Tomographie

Die Magnetresonanztomographie (MR-Tomographie oder MRI) ist ein nicht-invasives bildgebendes Diagnoseverfahren, das auf dem Kernmagnetismus (Kernspin) beruht (z.Ü Roth und Gronenborn 1982, Semmler und Felix 1984, Lufkin *et al.* 1993, Kresse *et al.* 1994).

Bereits 1973 veröffentlichte Lauterbur (Lauterbur 1973) einen grundlegenden Laborversuch, in dem die Kernresonanz für die Bildgebung beschrieben wurde. So hat sich neben der NMR-Spektroskopie (Nuklear Magnetische Resonanz) in vivo, die zur Strukturaufklärung und Lösung verschiedener biochemischer Fragestellungen dient (Dweek 1973, Shaw 1981, Shulman 1988, Gronenborn und Roth 1982), die dreidimensionale Magnetresonanztomographie in der medizinischen Diagnostik einen wichtigen Platz erobert. Inzwischen hat sich diese Methode, die sich wie die anderen tomographischen Verfahren dank der rasanten technischen Entwicklung in den letzten 20 Jahren sprunghaft weiterentwickelt hat, zu einer ernsthaften Konkurrenz für die anderen bildgebenden Verfahren entwickelt. Dies liegt sicher auch an der hohen Sicherheit für den Patienten bei einer Magnetresonanztomographie, da er keinerlei ionisierender Strahlung wie bei SPET, PET oder der konventionellen Computertomographie (CT) mit Röntgenstrahlen ausgesetzt ist. Auch gibt es bisher kaum Anhaltspunkte, daß die eingestrahlte Hochfrequenz unter Einhaltung der entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen irreversibel schädliche Auswirkungen auf den Organismus hat (Buddinger 1981, Kanal *et al.* 1990).

Von den biologisch wichtigen Atomen hat der Wasserstoffkern bei dieser Methode die bei weitem höchste Nachweisempfindlichkeit (ergibt sich aus Häufigkeit, NMR-Empfindlichkeit und Anteil im Gewebe), so daß man sich heute bei MR-Tomographie fast ausschließlich auf die Abbildung von Protonen konzentriert. Neben dem Wasserstoff enthalten biologische Gewebe jedoch noch eine ganze Reihe weiterer Elemente. Sucht man sich die Elemente heraus, die zum einen ein NMR-aktives Isotop enthalten und zum anderen in genügend hoher Konzentration im Gewebe vorhanden sind, so zeigt sich, daß deren relative Nachweisempfindlichkeiten um mindestens drei Zehnerpotenzen unter denen des Wasserstoffs liegen (Roth 1984).

Im Prinzip sind MR-Aufnahmen neben ¹H in erster Linie nur noch mit ³¹P und ²³Na meßtechnisch zu realisieren. Von größten medizinischen Interesse sind ³¹P-MR-Tomogramme, da sie durch die Verteilung der Phosphormetaboliten den Zustand des Energiehaushaltes im Gewebes widerspiegeln.

Auch hier wurde 1980 erneut aus der Gruppe um Lauterbur ein mathematischer Formalismus zur Berechnung von MR-Tomogrammen des individuellen Phosphormetabolismus entwickelt und erste Phantommessungen durchgeführt (Bendel *et al.* 1980). Nelson *et al.* konnten dann 1991 in einem kombinierten ^1H und ^{31}P MR-Tomogramm den Phosphorkreatinmetabolismus in vivo beobachten. Gerade diese neuen Entwicklungen der Magnetresonanztomographie machen das Verfahren in den letzten Jahren für den medizinischen Praktiker immer attraktiver. So zeigen die mit diesem Verfahren (^1H) aufgenommenen dreidimensionalen Bilder eine sehr hohe morphologische Auflösung, die der bei PET und SPET zu erreichenden Auflösung bei weitem überlegen ist. Gleichzeitig sind durch Verfeinerung der Technik und kombinierte Aufnahmen mit anderen Elementen wie ^{31}P auch Metabolismusstudien ohne Strahlenbelastung möglich, die bisher den nuklearmedizinischen Diagnoseverfahren vorbehalten waren. Hier zeigt sich die enorme Potenz dieses Diagnoseverfahrens heute und in Zukunft.

1.2.2.1. Methodische Grundlagen

Physikalisches Prinzip

Im allgemeinen besitzen die Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl ein magnetisches Moment, das direkt proportional zum Eigendrehimpuls des Atomkerns ist (z.Ü. Kaufmann *et al.* 1981, Roth und Gronenborn 1982, Günther 1983, Pykett *et al.* 1983, Semmler und Felix 1984, Lissner und Seidere 1990). Wasserstoff ist der einfachste Vertreter dieser Art. Er besitzt nur ein Proton im Atomkern und ist wie bereits erwähnt das häufigste aller Elemente. Dieser Umstand und auch sein großes magnetisches Moment macht ihn ideal geeignet zur Untersuchung von biologischem bzw. lebendem Gewebe und Strukturen.

Die Wasserstoffkerne sind aufgrund der natürlichen thermischen Bewegung statistisch im Raum ausgerichtet. Beim Anlegen eines äußeren Magnetfeldes H_0 richten sich diese Kernmagnete entweder parallel oder antiparallel zum äußeren Magnetfeld aus. Genauer ist es eine Präzessionsbewegung, die solche Atomkerne um die Richtung dieses Magnetfeldes mit einer bestimmten Frequenz (Larmor-Frequenz) ausführen. Dabei ist die parallele Ausrichtung energetisch etwas günstiger als die antiparallele Einstellung. Schaltet man nun ein zweites, durch ein hochfrequentes Wechselfeld realisiertes Magnetfeld H_1 zu, das genau der Energiedifferenz zwischen diesen beiden Einstellungen entspricht (Resonanzfrequenz), so werden Übergänge zwischen diesen beiden Energieniveaus induziert. Wird dieses zweite Magnetfeld abgeschaltet, so beginnt das angeregte System durch Wechselwirkung mit der umgebenden Materie wieder in den Ausgangszustand zurückzukehren. Das System *relaxiert*. Die Relaxation ist dabei abhängig von der Stärke der Kopplung zwischen dem Kern und der umgebenden Materie und wird Spin-Gitter- oder longitudinale Relaxation T_1 genannt. Die Wechselwirkung des Spins der Nachbaratome mit dem betrachteten Kern führt zu einer zusätzlichen Dämpfung des freien Induktionsabfalls (Free Induction Decay FID) und wird als Spin-Spin-Relaxation oder transversale Relaxation T_2 bezeichnet.

T_1 liegt in Gewebe im allgemeinen im Bereich von 100 ms bis >1 s, T_2 im Bereich von 10 ms bis 1 s. Zur Bestimmung der jeweiligen Relaxationszeiten dienen spezielle Pulssequenzen, auf die hier allerdings nicht weiter eingegangen werden soll (Semmler und Felix 1984).

Wichtig ist nicht die Bestimmung der Wasserverteilung, sondern die Beobachtung, daß die Relaxationszeiten T_1 und T_2 in charakteristischer Form von der Art und Weise, wie das Wasser im Gewebe gebunden ist, abhängen. Man erzeugt also Bilder, die nicht nur die Wasserdichteverteilung, sondern über die Unterschiede der Relaxationszeiten T_1 und T_2 biochemische Bindungszustände wiedergeben (Fribolin 1988). Die dreidimensionale bildliche Darstellung bei der MR-Tomographie entsteht dann (im Gegensatz zur Spektrendarstellung bei der NMR-Spektroskopie) durch Schaltung von Zusatzfeldern lokal unterschiedlicher Energieaufspaltung (Gradientenverfahren). Die Kerne sind dann in räumlich unterschiedlichen Regionen unterschiedlichen Feldstärken ausgesetzt und ihre Larmorfrequenzen sind verschieden. Ist die natürliche Linienbreite der einzelnen Resonanzen im Vergleich zum Feldgradienten klein, kann man Signale aus verschiedenen Bereichen von Kernen, die dann in verschiedenen Ebenen senkrecht zum Gradienten angeordnet sind, unterscheiden (Lauterbur 1973, 1974; Roth und Groenborn 1982).

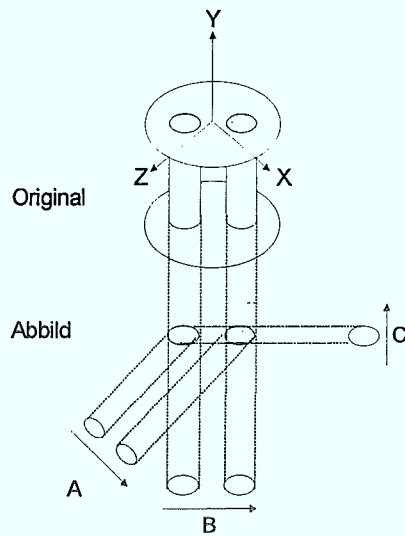


Abb. 3: Schema des Prinzips der MR-Tomographie (Lauterbur 1973)

unterscheiden (Lauterbur 1973, 1974; Roth und Groenborn 1982). Da man bei der MR-Tomographie so jedem Absorptionssignal einen definierten Ort zuweisen kann, gelingt ein punkt- oder schichtweiser Bildaufbau. Abbildung 3 macht das Meßprinzip anhand einer simplen zweidimensionalen Rekonstruktion schematisch deutlich (nach Lauterbur 1973). Dazu wurde ein einfaches, nur aus zwei mit Wasser gefüllten Röhren bestehendes Phantom unter drei unterschiedlichen Feldgradienten (A, B, C) abgetastet. Die NMR-Signale von diesen drei Experimenten mit verschiedenen Feldgradienten-Richtungen (Pfeile), liefern drei verschiedene Projektionen der mit Wasser gefüllten Kapillaren. Diese spektralen Daten dienen zur Rekonstruktion einer in diesem Fall zweidimensionalen Repräsentation. Die Addition vieler solcher Schichtbilder liefert das dreidimensionale tomographische Bild, das MR-Image (MRI).

Bildauflösung und Kontrast

Auf der Suche nach geeigneten Methoden zur Optimierung der Bildauflösung hilft die mathematische Formel für die Signalintensität I (Kaufmann und Crooks 1981).

$$I = N(H) \cdot e^{-\frac{T_E}{T_2}} \cdot (1 - e^{-\frac{T_R}{T_1}}) \quad (1)$$

Dabei sind neben den Meßparametern T_E (Wartezeit zwischen Anregung und Messung) und T_R (Wartezeit zwischen zwei Messungen) besonders die folgenden gewebespezifischen Parameter interessant, die bei MRI kontrastbestimmend sind:

1. Die Protonendichte $N(H)$
2. Die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1
3. Die Spin-Spin-Relaxationszeit T_2

Der Kontrast einer MR-tomographischen Aufnahme von Geweben hängt somit sowohl von der Protonendichte $N(H)$ im Organismus (Wasser, Fette) als auch von den Relaxationszeiten T_1 und T_2 ab. Die folgende Übersicht gibt die entsprechenden Veränderungen in der Bildhelligkeit wieder:

Gewebeunterschied	Bildhelligkeit
Wassergehalt	Wasserreicheres Gewebe wird heller abgebildet
Spin-Gitter Relaxationszeit T_1	Gewebe mit größerem T_1 wird dunkler abgebildet
Spin-Spin Relaxationszeit T_2	Gewebe mit größerem T_2 wird heller abgebildet

Grundsätzlich ist so eine tomographische Aufnahme hoher Strukturaufklärung möglich. Da jedoch der Kontrast zwischen verschiedenen Geweben vom Gehalt an Wasser- oder Fettprotonen in ihnen abhängig ist, wird schnell klar, daß dieser Methode bei sich in diesen Faktoren nur gering unterscheidenden räumlich nah beieinander liegenden Strukturen Grenzen gesetzt sind. Zwar lassen sich durch die Anwendung spezieller Pulsfolgen oder Verbesserungen in der Gerätetechnik noch Steigerungen erzielen, aber letztendlich wird zunehmend von einem alternativen Ansatz, dem Einsatz von Kontrastmitteln, Gebrauch gemacht (Lufkin *et al.* 1990).

1.3. Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie

1.3.1. Physikalische Grundlagen

Der durch den Unterschied im Wassergehalt und den Relaxaktionszeiten bedingte Kontrast zweier Gewebe im MRI-Tomogramm kann durch Zugabe von Kontrastmitteln vergrößert werden. Ein Kontrastmittel ist dann definiert als eine Verbindung, die zum einen durch ihre speziellen chemischen oder physikalischen Eigenschaften den Kontrast bei einem diagnostischen bildgebenden Verfahren verbessert und zum anderen möglichst wenig in die spezifischen Körperfunktionen eingreift (biochemisch inert).

Da sich die Konzentration der Wasser- und Fettprotonen in vivo praktisch ebensowenig beeinflussen läßt wie ihr Beweglichkeitszustand, mußte nach anderen Möglichkeiten der Kontrasterhöhung gesucht werden. Eine deutliche Kontrasterhöhung zwischen sich sonst nur schwach unterscheidenden Gewebereichen, wie z.B. bei Entzündungen der Fall, kann durch Zugabe von Substanzen erreicht werden, die durch ihre eigenen magnetischen Eigenschaften in der Lage sind, "Störfelder" aufzubauen, die wiederum zu einer Verkürzung der bei den üblichen T_1 gewichteten MR-Messungen entscheidenden magnetischen Relaxationszeiten T_1 führen (siehe Gleichung 1).

Die zugrundeliegende Wechselwirkung des Kerns mit seiner Umgebung ist sowohl magnetischer als auch elektrischer Natur. Da hier nur Protonen betrachtet werden, die kein elektrisches Quadrupolmoment besitzen, sind nur die magnetischen Wechselwirkungen zu berücksichtigen (Weiss *et al.* 1972). Dies geschieht durch den Einsatz von paramagnetischen Ionen (ungerade Elektronenzahl) mit einem möglichst großen magnetischen Moment, das allerdings nicht zu schnell die Richtung wechseln darf, da dann nach außen nur ein gemittelter Nullbetrag erscheinen würde (Dweek 1973, Burton *et al.* 1979, Mendonca-Dias *et al.* 1983, Lauffer 1987, Kresse *et al.* 1994). Beeinflußt werden dabei in erster Linie die Protonen, die sich in der Hydrathülle (inner-sphere) um das paramagnetische Ion befinden.

Die Abnahme der Relaxationszeit T_1 ist dann der Konzentration N dieser Ionen direkt und dem effektiven magnetischen Moment μ_{eff} quadratisch proportional (Formel 2; Bloembergen *et al.* 1948, Dweek 1973, Brago 1977, Runge *et al.* 1983, Semmler *et al.* 1985):

$$\Delta\left(\frac{1}{T_1}\right) = \frac{12 \pi^2 \gamma^2 e \mu_{\text{eff}}^2 N}{5 kT} \quad (2)$$

μ_{eff} : effektives magnetisches Moment in Bohr'schen Magneton
 ($\mu_B = 9,274078 \cdot 10^{-24} \text{ Am}^2$)
 e : Viskosität der Lösung
 k : Boltzman Konstante
 T : Absolute Temperatur
 γ : magnetogyrisches Verhältnis des Protons

μ_{eff} kann bei den Ionen der ersten Übergangsperiode und der Lanthaniden über den Gesamtdrehimpuls J ($J = L \pm S$, Spin-Bahn Kopplung) mit Formel 3 berechnet werden* (Tabelle 2).

$$\mu_{\text{eff}} = g \cdot \sqrt{J(J+1)} \quad (3)$$

g = Landé Faktor ($[S(S+1) - L(L+1) + 3J(J+1)] / 2J(J+1)$)
 z.B. Gd^{3+} ($^8S_{7/2}$): $S, J = 7/2, L=0; g = 2$

Tabelle 2: Magnetische Momente einiger paramagnetischer Ionen (Holleman und Wiberg 1985).

Ion	Elektronen			μ_{eff}	
	3d	4f	ungepaart	[Bohr'sche-Magneton] berechnet	experimentell
Cr^{3+}	4		3	3,87	3,7-3,9
$\text{Mn}^{2+}, \text{Fe}^{3+}$	5		5	5,92	5,7-6,0
Fe^{2+}	6		4	4,90	5,0-5,6
Co^{2+}	7		3	3,87	4,3-5,2
Cu^{2+}	9		1	1,73	1,9-2,1
Gd^{3+}	10	7	7	7,94	7,8-8,0
Dy^{3+}	10	9	5	10,63	10,4-10,5

Von allen diesen Ionen scheint das Gadoliniumion am besten geeignet zu sein. Dysprosium ist trotz seines höheren magnetischen Moments ungeeignet, da dieses sehr schnell die Richtung wechselt (Kresse *et al.* 1994). Es wird in der NMR-Spektroskopie *in vitro* und auch *in vivo* allerdings als sogenanntes Shift-Reagenz eingesetzt, da es die chemischen Verschiebungen ändert und so einzelne Peaks in einem NMR-Spektrum unterscheidbar macht (Hofer 1976, Preston und Foster 1993). Ähnliche Effekte zeigen Eu^{3+} (^1H), Pr^{3+} (^1H , ^{13}C) und Yb^{3+} (^{13}C).

* Für die Metalle der ersten Übergangsperioden (n = Zahl der ungepaarten e^-) vereinfacht sich diese Formel sogar zu $\mu_{\text{eff}} = \sqrt{n(n+2)}$. Auch für Gd^{3+} gilt diese Formel, da g im Grundzustand den Wert 2 hat.

Mißt man die Relaxationszeiten von wäßrigen Lösungen dieser Ionen, so zeigt sich die erwartete Analogie zum magnetischen Moment (Tabelle 3).

Tabelle 3: Relaxationszeiten in 1 mM wäßriger Metallsalzlösung bei 4 MHz
(Mendonca-Dias *et al.* 1983, Morgan und Nolle 1959).

Ion	T_1 [s]	T_2 [s]
Cu^{2+}	0,5	0,5
Cr^{3+}	0,1	0,1
Fe^{3+}	0,1	0,05
Mn^{2+}	0,06	0,02
Gd^{3+}	0,04	0,04

Man erkennt deutlich, daß Gd^{3+} die kürzesten T_1 -Zeiten bewirkt. Gleichzeitig ist T_2 gleich T_1 , was die unerwünschte, durch kürzere T_2 -Zeiten hervorgerufene Spektrenverbreiterung ($\sim 1/T_2$) bei einer T_1 -gewichteten Messung unterdrückt. Somit ist Gadolinium noch vor dem ebenfalls eingesetzten Mangan das Element der Wahl im Kontrastmitteldesign.

1.3.2. Gadolinium-Kontrastmittel für MRI

Der Einsatz des Gd^{3+} -Ions in Form eines Chlorids, Sulfates oder Acetats verbietet sich wegen seiner schlechten Verträglichkeit sowie der Tatsache, daß diese Verbindungen wie auch viele andere Metallionen in wäßriger Lösung unlösliche Hydroxide bzw. Phosphate bilden, die sich nach intravenöser Gabe im retikuloendothelialen System anlagern. Diese Verbindungen sind daher nicht geeignet, einen optimalen Kontrast für MRI zu erzeugen (Weinmann 1994). Bestimmte Komplexe mit Aminopolycarbonsäuren sind dagegen so stabil, daß praktisch keine signifikanten Mengen an Metallionen (weder in vitro noch in vivo) freigesetzt werden. Das Gd^{3+} -Ion besitzt zur Komplexbildung neun Koordinationsstellen, wobei durch solch einen Liganden i.A. acht (Aminstickstoff, Carbonylsauerstoff) besetzt werden. Eine Koordinationsstelle ist dann noch frei, um einen direkten Kontakt zu den umgebenden Wassermolekülen (inner-sphere) zu ermöglichen und dort die Relaxationszeit der Protonen zu verkürzen.

Verschiedene solcher Gadoliniumverbindungen sind bereits als MRI-Kontrastmittel auf ihre Eignung zur Kontrastverbesserung für unterschiedliche Organe wie Hirn (z.B. Atlas 1993, Drayer 1993, Sze *et al.* 1993), Herz und Blutfluß (z.B. Adzhami *et al.* 1991, Kantor *et al.* 1994, Wiener *et al.* 1994) oder auch spezifisch für Tumore (Brechtel *et al.* 1986, Göhr-Rosenthal *et al.* 1993) entwickelt und klinisch erprobt worden. In Anlehnung an den Begriff Radiopharmaka hat sich für diese Substanzklasse der Begriff Magnetopharmaka etabliert (Kresse *et al.* 1994).

Das Zielgebiet in vivo läßt sich dabei bereits durch die Art der Applikation eingrenzen. Während sich oral eingenommene Kontrastmittel vor allem zur kontrastreichen Darstellung des Gastrointestinaltraktes eignen, erlauben intravenöse Applikation eine bessere Abgrenzung von entzündlichen und ischämischen Bereichen. Daneben wurden die Verbindungen auch hinsichtlich ihrer renalen oder auch hepatobiliären Ausscheidung auf die Zielorgane Niere und Leber hin optimiert (Pettigrew *et al.* 1986, Unger *et al.* 1991, Vogl *et al.* 1992, Schuhmann-Giamperi *et al.* 1993).

Bekannte Kontrastmittel

Das Gadolinium wird dem Patienten meistens in Form von Chelatkomplexen offenkettiger Amino-polycarbonsäureliganden wie DTPA (Diethylentriaminpentaessigsäure; MagnevistTM) oral oder intravenös als Methylglucamin-Salz verabreicht (z.Ü. Karraker 1970, Weinmann 1984, 1994, Lauffer 1987, Tweedle *et al.* 1988, Rocklage und Watson 1993).

Aufbauend auf das Grundgerüst des DTPA wurde daneben das Gd-DTPA-BMA (DTPA-Bismethylamid, *Gadodiamid*) als erstes nichtionisches Mittel eingeführt (Chang *et al.* 1992). Es zeigt eine höhere in vivo-Stabilität und reduzierte Osmolarität bei teilweiser Überwindung der intakten Blut-Hirn Schranke (VanWagoner 1991, Sze 1993, Baleriaux 1993).

Die Einführung einer lipophilen Gruppe in das Molekül führte zum Gd-DTPA-EOB (DTPA-Ethoxybenzyl), das aufgrund dieser Tatsache eine höhere Anreicherung in der Leber zeigt. Dies wird auch in der, aufgrund von Blut- und Urinuntersuchungen ermittelten, anderen Pharmakokinetik im Vergleich zum Gd-DTPA deutlich (Schuhmann-Giampieri 1993, Marchal *et al.* 1993).

Die Entwicklung bei den mit makrozyklischer Aminocarbonsäureliganden wie DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-N,N',N'',N'''-tetraessigsäure) komplexierten Gadoliniumverbindungen verlief analog. DOTA selber zeigt schon aufgrund seiner größeren Komplexbildungskonstanten (Gd^{3+} log K ~ 25) eine größere in vivo-Stabilität und damit geringere Toxizität als die DTPA-Derivate (Gd^{3+} log K ~ 23) (Magerstädt *et al.* 1986, Meyer *et al.* 1988, Allard *et al.* 1988, Chang 1991). Wie bei den DTPA-Derivaten war der erste Schritt die Entwicklung einer nichtionischen Spezies, in diesem Fall dem Gd-HP-DO3A Gd-(1,4,7-tris-(carboxymethyl)-10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, *Gadoteridol*), das ebenfalls zuerst für Hirnuntersuchungen eingesetzt wurde (Cohan *et al.* 1991, Runge *et al.* 1990, Runge *et al.* 1991, Eaton *et al.* 1993, McLachlan *et al.* 1992, Chang *et al.* 1992).

Neben diesen vier klassischen Blutfluß-Tracern konzentrieren sich neuere Forschungen insbesondere auf funktionale Substanzen wie die phosphonat-modifizierten Verbindungen (Kontrolle von Calciumstörungen nach einem Herzinfarkt, Knochen) Gd-HPDP-DTPA und Gd-EDTMP (Adzamli 1989, Geraldès 1989) oder auch polymer über eine Polypeptid (Polylysin: PL) an ein spezielles Peptid oder Protein wie z.B. Albumin (Ogan *et al.* 1987, Schmiedel *et al.* 1987, Marchal *et al.* 1990) gebundene Präparate wie z.B. (Gd-DTPA)_n-PL-PEPTID oder (Gd-DOTA)_n-PL-PEPTID (Lauffer 1985, Lauffer *et al.* 1986, Sherry *et al.* 1989, Ogan *et al.* 1987, Sieving *et al.* 1990, Baxter *et al.* 1991, Bogdanov *et al.* 1993).

Bei der Markierung monoklonaler Antikörper (MAB; z.B.: Unger *et al.* 1985, Göhr-Rosenthal *et al.* 1993, Bogdanov *et al.* 1993) zeichnen sich weitere interessante Perspektiven in der Tumordiagnostik ab. Durch Kopplung von etwa 100 Gd-DTPA Chelaten an Polylysin und anschließende Verbindung mit einem Antikörper konnten erstmals die für eine MRI-Diagnostik nötigen Gadoliniumkonzentrationen innerhalb des Tumors erreicht werden. Durch die große Veränderung des Molekulargewichtes und die damit verbundene Reduzierung der Mobilität des Antikörpers ist die biologische Funktion allerdings stark vermindert, so daß hier noch weitere Forschungen nötig sind (Hnatovich *et al.* 1983, Unger *et al.* 1985, Göhr-Rosenthal *et al.* 1993).

Daneben sind noch das zur Leberdiagnostik entwickelte Gd-BOPTA (Gd-Benzoyloxypropiontetraacetat), markierte Liposome (Kabalka *et al.* 1987, Vittadini *et al.* 1988, Pavonne *et al.* 1990), Polysac-

* Für die meisten dieser Verbindungen werden bereits in der Entwicklungsphase Trivialnamen vergeben.

charide (Armitage *et al.* 1990), Dendrimere (Wiener *et al.* 1992/94) oder besonders Tetraphyrol-(Porphyrine)-Komplexe (Sessler *et al.* 1989, Wei und Hsu 1993, Hindré *et al.* 1993) synthetisiert worden, wobei die letzteren durch ihre spezifische Tumoranreicherung neue und interessante Wege der Anwendung aufzeigen. Die Abbildungen 4 und 5 und die dazugehörige Tabelle 4 geben eine Übersicht über die bekanntesten auf Aminocarbonsäuren basierenden Gadolinium-Kontrastmittel.

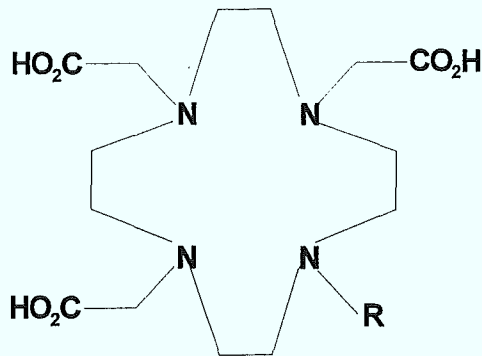


Abb. 4: Grundstruktur zyklischer Aminopolycarbonsäuren

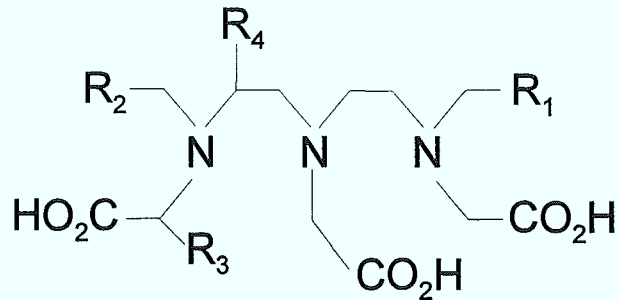


Abb. 5: Grundstruktur offenkettiger Aminopolycarbonsäuren

Tabelle 4: Übersicht über die gebräuchlichsten Magnetopharmaka
(Moeller und Thompson 1962, Cacheris *et al.* 1990, Kresse *et al.* 1994)

Amino-polycarbon-säuretyp	Reste	Ligand	log K	Name	Ziel-organ	Handelsname (Hersteller)
offen (DTPA-Typ)	$R_1=R_2=COO^-$ $R_3=R_4=H$	DTPA	23*	Gadopentetat	Blut-fluß	Magnevist (Schering)
	$R_1=R_2=CO-NH-CH_3$ $R_3=R_4=H$	DTPA-BMA	17	Gadodiamid	Hirn	Omniscan (Nycomed Wintrop/Salutar, Schering)
	$R_1=R_2=COO^-$ $R_3=H$ $R_4=CH_2-C_6H_4-O-C_2H_5$	DTPA-EOB	~18		Leber	
	$R_1=R_2=COO^-$ $R_3=CH_2-O-CH_2-C_6H_5$ $R_4=H$	BOPTA	22	Gadobenat	Leber	(Bracco)
geschlossen (DOTA-Typ)	$R=CH_2-COO^-$	DOTA	25	Gadotenat	Blut-fluß	Dotarem (Guerbet)
	$R=H$	DO3A	20		Hirn	
	$R=CH_2-CHOH-CH_3$	HP-DO3A	25	Gadoteridol	Hirn	

* bei pH 7,4: 18,3 (berücksichtigt physiologische Wechselwirkungen, Weinmann 1994)

Toxizität

Für Kontrastmittel ist einerseits ihre Applikation in maximaler Dosierung (0,1-10 mMol/kg) erwünscht ($N \sim 1/\Delta T_1$, Gleichung 2), andererseits sind Gd-Verbindungen giftig (Haley 1965, Lauffer 1987, Cacheris *et al.* 1990), so daß für die maximale Dosis ein Kompromiß zwischen Konzentration und Toxizität gefunden werden muß.

Der LD₅₀-Wert von GdCl₃ liegt bei etwa 0,5 mMol/kg (Haley *et al.* 1961, Haley 1965, Weinmann *et al.* 1984, 1994), der des freien DTPA bei etwa 2 mMol/kg (Catsch 1964), wogegen der des Komplexes (z.B. Gd-DTPA-Dimeglumin) bei >10 mMol/kg liegt (z.B. Weinmann *et al.* 1984, 1994, Cacheris *et al.* 1990). Somit ist für die klinische Anwendung eines solchen Pharmakons eine hohe in vivo-Stabilität der eingesetzten Verbindung nötig, um eine Freisetzung des freien Gadoliniumions zu verhindern.

Obwohl für Gd-DTPA, als längstes bisher zugelassenes Mittel, in keiner toxikologischen Untersuchung eine spezifische, durch das Gadolinium induzierte Nebenwirkung beobachtet wurde (Weinmann 1994), kann diese Frage bei neueren Komplexen und Magnetopharmaka durchaus noch nicht gelöst sein.

Bei den trägerfrei applizierten Radiopharmaka in der Nuklearmedizin spielt die Giftigkeit eines Substanz nur eine untergeordnete Rolle. Bei den hohen Konzentrationen, die zur MRI-Bildverbesserung nötig sind (z.B. Gd-DTPA-N-Methylglucamin 0,1 mMol/kg $\sim$ 7 g/70 kg) setzen lokale MR-Messungen daher die genaue Kenntnis der Aufnahmekinetik bzw. relativen oder absoluten Akkumulationen in den zu untersuchenden Bereichen voraus. Gerade bei Dosierungen nahe der Toxizitätsgrenze, darf keine Information dadurch verloren gehen, daß zur falschen Zeit (Meßzeitpunkt) am falschen Ort (Organ) gemessen wird.

Zur Klärung dieser Fragen bei der Neuentwicklung von Magnetopharmaka reicht es nicht aus, über einfache Blut- und Urinuntersuchungen eine Körperclearance zu berechnen, sondern es erfordert eben diese exakte in vivo-Bestimmung der Pharmakodynamik und Kinetik im lebenden menschlichen Körper, wie dies mit den nuklearmedizinischen Methoden PET und auch modernster SPET durch die um ein Vielfaches höhere Empfindlichkeit als bei der MRI schon seit langem praktiziert wird.

Pharmakokinetik und -dynamik

Pharmakologische Daten sind zwar für einige MRI-relevante Gd-Verbindungen an der Maus oder anderen Tieren (Allard *et al.* 1988, Tweedle *et al.* 1988, Eaton *et al.* 1993) exakt bestimmt, am Patienten aber nur aus den oben genannten Blut-, Stuhl- und Urinuntersuchungen bekannt (Le Mignon M.M. *et al.* 1990, VanWagoner *et al.* 1991, McLachlan *et al.* 1992, Hausstein *et al.* 1993). Neben der prinzipiellen Problematik der Übertragbarkeit der Ergebnisse eines Tierversuches sind auch für die endgültige Zulassung eines Medikamentes aussagekräftige Phase I-III Untersuchungen notwendig.

Pharmakologisch ähneln die meisten dieser Kontrastmittel (Polyaminocarbonsäuren) in ihrem Verhalten den bekannten urographischen oder angiographischen Röntgenkontrastmitteln (Weinmann 1994). So zeigte sich, im Gegensatz zum nichtchelatisierten Gd-Kation, welches in der Leber, Milz und im Knochen angelagert wird, bei z.B. Gd-DTPA, eine sehr schnelle renale Elimination. Mehr als 50% des Komplexes wurden in den ersten drei Stunden nach Injektion bei Ratten im Urin gemessen.

Auch die Verträglichkeit ist im Falle von Gd-DTPA bei über 99% der Patienten gut und ohne unerwünschte Nebenwirkungen (Behrend-Steins *et al.* 1994).

Eine eventuelle pharmazeutische Optimierung hinsichtlich eines Zielorgans ist jedoch wegen dieser unzureichender Daten (nur biologische Halbwertszeiten der Gesamtaufnahme und der Gesamtclearance $T_{1/2\alpha}$, $T_{1/2\beta}$) erschwert. Mit Hilfe dieser Daten kann a priori keine Aussage über eine spezifische Akkumulation in individuellen Organen getroffen werden. Während man bei Blutfluß-Tracern wie den hochstabilen Gd-Chelat-Komplexen (Gd-DTPA, Gd-DOTA) noch in erster Näherung von annähernd paralleler Aufnahme-Kinetik in den meisten Bereichen des Organismus ausgehen könnte, kann diese Vereinfachung für funktionelle organspezifische Magnetopharmaka nicht mehr angenommen werden. Die am Menschen mit Hilfe der obengenannten Blut oder Plasmauntersuchungen bestimmte Gesamtclearance ist somit kein Anhaltspunkt für die Optimierung eines Magnetopharmakons hinsichtlich organspezifischer Akkumulation, Biotransformation und Elimination.

Optimierung von Anwendung und Meßregime

Aus den oben genannten Gründen sind Gd-MRI-Kontrastmittel in ihrer Anwendung in Bezug auf die Auswahl einer geeigneten Verbindung (Pharmadesign) sowie besonders des Meßregimes (optimaler Meßzeitpunkt) unoptimiert (empirisches Magnetopharmaka-Design). Ziel muß es daher sein, durch eine Aufklärung des in vivo-Verhaltens bereits vorhandener und eventuell neu zu entwickelnder Gd-Kontrastmittel deren Einsatz zu optimieren sowie ihre Pharmakokinetik und den Verbleib der Gadolinium-Chelatkomplexe im Körper aufzuklären. Aufbauend auf diesen Ergebnissen können Strategien erarbeitet werden, um Verbindungen zu synthetisieren, die einen längeren oder organspezifischeren Verbleib des applizierten Metalls im Körper erlauben. Wenn dann zu optimaler Zeit am richtigen Ort gemessen wird, kann die zu applizierende Dosis des Kontrastmittels deutlich reduziert werden.

Andererseits kann in speziellen Fällen und bei Kenntnis dieser Daten auch ganz auf das Kontrastmittel verzichtet werden, da es sich in dem speziellen Organ oder Geschwulst gar nicht anreichert. In solch einem Fall lassen sich eventuell sogar bessere Aufnahmen ohne Kontrastmittel aber mit speziellen Meßsequenzen erreichen (Heindel *et al.* 1986).

Radiopharmakabewertung von Magnetopharmaka

Zur Lösung der Probleme kann die Radiopharmakabewertung von Magnetopharmaka äußerst hilfreich sein. Durch die Substitution eines geeigneten trägerfreien Radioisotops des Gadoliniums anstelle des nichtradioaktiven Elements entstehen chemisch und biochemisch analoge Verbindungen (Radiopharmaka), deren in vivo-Verhalten am Patienten mittels SPET bzw. PET diagnostiziert werden kann. Die erhaltenen Daten sind großteils auf die entsprechenden Magnetopharmaka übertragbar und somit relevant für deren Aufnahmekinetiken und Akkumulationsverhältnisse in individuellen Organen bzw. Organbereichen, für Dosisberechnungen, Metabolismus-Modelle usw..

Bei Optimierung von Meßzeitpunkt und Organspezifizität lassen sich bessere Kontraste bei gleichzeitig deutlicher Gesamtdosisreduzierung des Magnetopharmakons erreichen. Hierbei verbinden sich wissenschaftliche und ethische Aspekte. Die Optimierung verläuft primär über die Entwicklung neuer organ- bzw. funktionsspezifischer Gd-Verbindungen, wobei eine Korrelation der chemischen Eigenschaften der Verbindungen mit ihrer in vivo-Pharmakodynamik und -kinetik erforderlich ist (Struktur-Wirkung-Zusammenhänge). Hier besteht grundsätzlich weiterer Handlungsbedarf.

1.4. Evaluierung bereits vorhandener Gd-Verbindungen mit Hilfe von Gd-Radioisotopen

Um dem Mediziner die Überprüfung der genauen Pharmakokinetik der Gd-Verbindungen zu ermöglichen, müßten die bei der MR-Tomographie eingesetzten Substanzen mit radioaktiven Gd-Isotopen markiert werden. Am Tier wurden dazu bereits die schon angesprochenen Versuche mit am Reaktor produzierten geträgerten $^{153}\text{Gd-DTPA}$ durchgeführt (z.B. Eaton *et al.* 1993). Besonders aufgrund der langen Halbwertszeit von 241,6 Tagen scheiden Versuche mit diesem Isotop am Menschen jedoch von vornherein aus.

Ziel soll es daher sein, ein zur Verwendung in der PET- oder SPET-Technik geeignetes Gd-Isotop herzustellen, das aufgrund seiner Zerfallsdaten ($T_{1/2}$, eventueller β^+ -Anteil, γ -Energien) für die in vivo-Untersuchung am Menschen geeignet erscheint. Damit ergibt sich für den Mediziner neben der Möglichkeit der Evaluierung bekannter und neuer Radio- und Magnetopharmaka auch die Option, SPET und MRI grundsätzlich in der klinischen Praxis zu verknüpfen. Damit bestünde die Möglichkeit, die hohe morphologische Auflösung der MRI mit der großen biochemischen Spezifität geeigneter SPET-Verbindungen zu kombinieren (vgl. Borkowski *et al.* 1983, Schad *et al.* 1987).

Es existiert jedoch ein prinzipieller Unterschied der Produktion von Magnetopharmaka zur Produktion reiner, nur SPET-relevanter Radiopharmaka. Wie bereits angeführt, werden die Magnetopharmaka in makroskopischen Mengen (g-Bereich) und nicht trägerfrei wie bei den szintigraphischen Verfahren appliziert. Da die zur Synthese eingesetzte makroskopische Gadoliniummenge nur mit wenig radioaktivem Tracer (^{147}Gd) versetzt werden muß, entfallen damit die bekannten Probleme des trägerfreien Arbeitens wie Absorptions- und Oberflächeneffekte.

Andererseits stellt dies grundsätzlich andere Anforderungen an das Design dieser MRI-Diagnostika. Bei der radioaktiven Markierung SPET-relevanter Moleküle oder auch Therapeutika reicht es grundsätzlich aus, ein Atom eines Radioisotopes an ein Targetmolekül zu koppeln. Bei einfachen Chelaten in der MRI wie Gd-DTPA oder Gd-DOTA kann die zur effektiven Kontrasterhöhung benötigte in vivo-Konzentration noch durch die Gabe hoher Dosen erreicht werden. Bei markierten Peptiden haben Berechnungen ergeben, daß zur Sichtbarmachung eines Tumors mit einem Gd-markierten Antikörper etwa 100-1000 Gadoliniumionen (Göhr-Rosenthal *et al.* 1993) an den Antikörper gekoppelt werden müssen. Dies erfordert grundsätzlich andere Strategien und Überlegungen. Beispielsweise werden in einem ersten Schritt so viele Gadoliniumionen wie möglich durch DTPA (oder einen anderen Liganden mit freien Carbonylfunktionen) an eine Polypeptid mit einer freien Aminofunktion angekoppelt. Dieses Molekül kann dann schon für sich alleine als makroskopisches Kontrastmittel für Blutflußmessungen o.ä. (Ogan *et al.* 1987) dienen, oder seinerseits in einem zweiten Schritt an einen Antikörper gekoppelt werden. Aufgrund des stark geänderten Molekulargewichts können solche komplexen Verbindungen eventuell völlig anders reagieren als das ursprüngliche unmarkierte Molekül (vergl. 1.3.1., Göhr-Rosenthal *et al.* 1993). Die radioaktive Markierung dieser Verbindungen scheint auch zur Klärung solcher Fragestellungen sehr vielversprechend zu sein.

1.4.1. Mögliche Gd-Radioisotope zur Verwendung in der SPET-Technik

Ein in der Radiagnostik verwendbares Isotop soll den Patienten einer möglichst geringen Strahlendosis aussetzen und in seiner Strahlenemission mit den entsprechenden Meßanordnungen gut detektierbar sein. Daher sollte die Halbwertszeit im Falle der MRI-Analogie Stunden bis maximal wenige Tage betragen und das Nuklid entweder einen hohen β^+ -Anteil (für die Option PET) oder einzelne und intensive Gammalinien im Bereich >100 bis etwa 400 keV (Option SPET) haben. Bei der Durchsicht der Nuklidkarte erkennt man, daß es leider kein Gd-Isotop mit einem für die PET-Messungen nötigen hohen β^+ -Anteil gibt.

Das bereits erwähnte ^{153}Gd sollte aufgrund seiner Halbwertszeit von $241,6$ d nur für (ex vivo) Vorversuche am Tier verwendet werden. Für die SPET-Verwendung am Menschen kommt von den neutronenarmen Gadoliniumisotopen nur das ^{147}Gd in Frage. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über beiden Nuklide und Abbildung 6 zeigt die Zerfallskette von ^{147}Gd bis zum stabilen ($T_{1/2} = 1,1 \cdot 10^{11}$ a) ^{147}Sm .

Tabelle 5: Diagnostisch geeignete Gd-Nuklide (Browne und Firestone 1986)

Nuklid	$T_{1/2}$	Zerfallsart	Haupt γ -Linie [keV]
^{153}Gd	241,6 d	EC	97 (30%), 103 (22%)
^{147}Gd	38,1 h	EC	229 (61%), 396 (33%), 370 (17%)

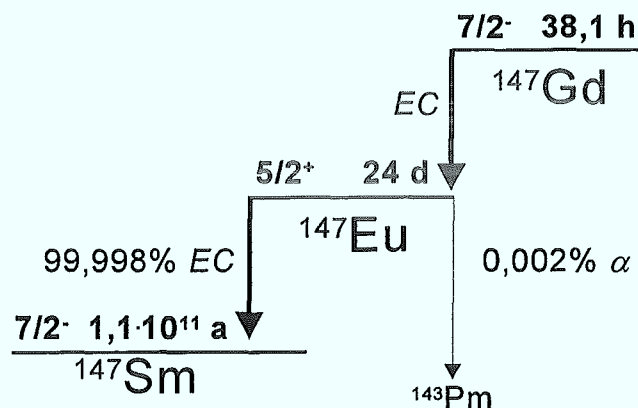


Abb. 6: Vereinfachtes Zerfallsschema von ^{147}Gd (Browne und Firestone 1986)

^{147}Gd zerfällt zu 100% über Elektroneneinfang zu ^{147}Eu ($T_{1/2} = 24$ d). Dieses geht zu 99,998% über Elektroneneinfang zum ^{147}Sm und zu 0,002% über einen α -Zerfall (2,908 MeV) zum ^{143}Pm .

Gerade die Hauptgammalinie bei 229 keV (61%) macht das ^{147}Gd für die Anwendung als SPET-Nuklid interessant. Sie liegt hinreichend isoliert von den nächst stärkeren Gammalinien bei 396 keV (33%) und 370 keV (17%). Als problematisch könnte sich auf den ersten Blick die Tochter erweisen. Das ^{147}Eu besitzt eine intensive Gammalinie bei 197 keV mit 26%. Durch die lange Halbwertszeit von 24 Tagen dürfte diese Linie bei Untersuchungen im Zeitraum von einigen Stunden bis 1-2 Tagen allerdings kaum zu registrieren sein. Es müssen nun geeignete Kernreaktionen zur Darstellung von ^{147}Gd gefunden und auf ihre Eignung zur Produktion hin überprüft werden. Dazu sind zuerst einige grundlegende Bemerkungen zur Bestimmung von Kerndaten nötig.

1.5. Ermittlung der Kerndaten zur Produktion von ^{147}Gd

1.5.1. Kernreaktionen

Bei den in dieser Arbeit betrachteten Kernreaktionen handelt es sich um Niederenergie-Kernprozesse ($<100\text{ MeV}$). Hier kommt es in den meisten Fällen zu Reaktionen, die nach dem sogenannten *Compoundkern*-Mechanismus ablaufen. Man geht bei der Beschreibung solch einer Kernreaktion von einer sehr kurzlebigen als Compoundkern (C^*) bezeichneten Zwischenstufe aus, so daß sich die Kernreaktion eines Projektils x mit dem Target A wie folgt beschreiben läßt:



Die Vorstellung von der Bildung des Compoundkerns geht auf Bohr (Bohr 1936, zur. hist. Übersicht Friedmann *et al.* 1955) zurück. Ein Teilchen, das sich dem Kern nähert, kommt in den Bereich der Kernkräfte und verteilt seine kinetische Energie auf alle Nukleonen des Kerns. Die Energieverteilung ist dabei von den Gesetzen der Statistik bestimmt, so daß der Kern verschiedene Energiezustände und -Verteilungen einnimmt. Es bildet sich ein angeregter Compoundkernzustand ähnlich dem Übergangszustand einer chemischen Reaktion.

Aufgrund des ständigen Wechsels der verschiedenen Energiekonfigurationen kann, nachdem der Compoundkern einmal gebildet worden ist, keine Information über seine Entstehung mehr abgeleitet werden*. Folglich ist die Wahrscheinlichkeit des Zerfalls unabhängig von der Wahrscheinlichkeit der Bildung. Ein Zerfall unter Aussendung eines bestimmten Nukleons findet dann statt, wenn sich eine Konfiguration bildet, bei der ein genügend großer Energiebetrag auf dieses Nukleon entfällt. Der Compoundkern geht unter Aussendung dieses Nukleons in den Produktkern über.

Die verschiedenen Wege der Bildung und des Zerfalls des Compoundkerns bezeichnet man als Kanäle (Eingangs- und Ausgangskanäle), die unabhängig voneinander durchlaufen werden können.

1.5.2. Energieverhältnisse

In Analogie zu einer chemischen Reaktion wird die bei der Kernreaktion freiwerdende Energie als ΔE oder Q -Wert bezeichnet. Die Energiedifferenz berechnet sich aus der Differenz der Nuklidmassen (m) der Reaktionspartner (Targetnuklid A und Geschossteilchen x), dem sogenannten Massendefekt. Mit der Einsteinschen Energiegleichung lassen sich der Q -Wert bzw. die kinetischen Energien von Geschosß- und emittierten Teilchen berechnen ($Q = E_B + E_Y - E_X$).

$$\Delta E = Q = (m_A + m_x - m_B - m_y) \cdot c^2 \quad (5)$$

Ist der Q -Wert negativ, wird also Energie aufgewendet, spricht man von einer endoergischen, im anderen Fall von einer exoergischen Reaktion.

* Diese Betrachtungsweise ist nicht ganz richtig. Bei genauer Kenntnis der Kerndrehmomente und Berücksichtigung der bekannten Erhaltungssätze zeigt der Compoundkern natürlich gewisse Abhängigkeiten von der Art des Targets und des Projektils.

Die zur Auslösung der Kernreaktion mindestens benötigte Schwellenenergie berechnet sich dann unter Berücksichtigung von Rückstoß und Impulsverteilung der Reaktionsprodukte klassisch nach:

$$E_s = -Q \cdot \left(1 + \frac{M_x}{M_A}\right) \quad (6)$$

Kernreaktionen von positiv geladenen Geschossen wie α -Teilchen oder auch Protonen mit schweren Kernen sind im allgemeinen endoergisch. Trifft ein positiv geladenes Partikel auf den ebenfalls positiv geladenen Atomkern, so wirkt auf das einfallende Teilchen zunächst die abstoßende Coulombkraft. Das Teilchen wird an der Coulombwand gestreut. Erst bei höheren Energien kann sich das positive Teilchen dem Kern soweit nähern, daß es in den Bereich der Kernkräfte kommt und dort die Kernreaktion auslöst. Für die Energie der Coulomb-Barriere ergibt sich näherungsweise:

$$E_c = \frac{z \cdot Z \cdot e^2}{R} \quad (7)$$

e: Elementarladung
 $z \cdot e$: Ladung des Geschößteilchens
 $Z \cdot e$: Ladung des Targetkerns
 R: Für die Auslösung der Kernreaktion nötige Abstand (Bereich der Kernkräfte).

Diese Schwelle gilt nicht nur für die eintretenden, sondern auch die den Kern verlassenden geladenen Teilchen. In Näherung läßt sich R durch $(A_A^{1/3} + A_x^{1/3}) \cdot 10^{-15}$ m ersetzen und man erhält:

$$E_c = \frac{z \cdot Z}{A_A^{1/3} + A_x^{1/3}} \text{ [MeV]} \quad (8)$$

Die für die Auslösung der Kernreaktion nötige Energie (klassische Definition der Reaktionsschwelle ohne quantenmechanische Betrachtungsweise) setzt sich dann aus der Schwellenenergie und der Coulombenergie zusammen. Durch den quantenmechanischen Tunneleffekt besteht jedoch eine Wahrscheinlichkeit für Teilchen mit Energien unterhalb der Coulombschwelle, diese zu durchdringen und so dennoch die Kernreaktion auszulösen.

1.5.3. Wirkungsquerschnitt und Anregungsfunktion

Wirkungsquerschnitt

Eine besonders wichtige Größe zur Charakterisierung einer Kernreaktion stellt der (integrale) Wirkungsquerschnitt (σ) dar. Er ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit der Wechselwirkung der einfallenden Teilchen mit den Nukleonen des Targetkern. Die Einheit des Wirkungsquerschnitts ist das "barn", welches die Dimension einer Fläche besitzt: $1 \text{ barn} = 10^{-28} \text{ m}^2$. Die Bestimmung des Wirkungsquerschnitts erfolgt oft über die Aktivierungsungleichung:

$$\sigma(E) = \frac{A_{\text{abs}}}{N \cdot I \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t})} \quad (9)$$

- $\sigma(E)$: Energieabhängiger Wirkungsquerschnitt der Reaktion
 A_{abs} : Absolute Aktivität des gebildeten Nuklids
 I : Fluß der einfallenden Teilchen
 N : Zahl der Targetatome pro Flächeneinheit
 t : Bestrahlungsdauer
 λ : Zerfallskonstante des gebildeten Nuklids ($\ln 2 / T_{1/2}$)

Anregungsfunktion

Der Wirkungsquerschnitt zeigt eine deutliche Abhängigkeit von der Energie der einfallenden Teilchen. Trägt man den experimentell ermittelten Wirkungsquerschnitt gegen die Energie auf, ergibt sich die Anregungsfunktion.

Umgekehrt kann bei bekanntem Wirkungsquerschnitt der auf das Target auftreffende Teilchenfluß berechnet werden. Solche zur Flußbestimmung verwendeten Reaktionen bezeichnet man dann als *Monitorreaktionen*. Sie sind für eine exakte Berechnung unverzichtbar und werden bei der Kerndatenbestimmung in Kombination mit dem eigentlich zu bestrahlenden Nuklid eingesetzt.

1.5.4. Energieverlust geladener Teilchen in Materie

Geladene Teilchen verlieren beim Durchgang durch Materie durch verschiedene Ionisierungs- und auch Anregungseffekte (elastische und inelastische Streuungen) nach und nach ihre Energie. Gleichzeitig kann es durch Wechselwirkung mit dem elektrischen Feld des Atomkerns auch zu Streuungen kommen, so daß der Teilchenstrahl von seiner ursprünglichen Richtung abweicht. Der Energieverlust geladener Teilchen in Materie wird über das lineare Bremsvermögen quantifiziert. Er ergibt sich aus der Energieänderung pro Wegeinheit ($-dE/dx$).

Dieser auf elektromagnetischer Wechselwirkung beruhender Energieverlust wurde von Bethe und Livingston 1934 berechnet. Er erfolgt grundsätzlich in diskreten Schritten (Stöße mit einzelnen Atomen), die jedoch so klein sind, daß der Energieverlust hochenergetischer Teilchen als kontinuierlich angesehen werden kann. Williamson et al. (1966) sowie Sternheimer (1966) entwickelten daraus eine Gleichung mit deren Hilfe (Computer) der Energieverlust berechnet werden kann, ohne auf Tabellenwerke wie die von Williamson et al. (1966) zurückzugreifen.

1.5.5. Bestimmung der absoluten Aktivität

Die Aktivität einer Probe ergibt sich aus der folgenden Gleichung:

$$A = \frac{P_A}{\epsilon_d \cdot I_\gamma \cdot T_K} \quad (10)$$

A : absolute Aktivität
P_A: Peakfläche (Summe der Impulse unter einem Peak)
T_K: Meßzeit mit Totzeitkorrektur
I_γ: Intensität der γ-Linie
ε_d: Ansprechwahrscheinlichkeit des Detektors

Die Ansprechwahrscheinlichkeit des Detektors ist abhängig von Detektormaterial und -größe (Geometrie, Volumeneffekt), vom Abstand der Proben von der Detektoroberfläche und der γ-Energie. Koinzidenzverluste konnten in dieser Arbeit vernachlässigt werden, da die Messungen in der Regel bei Abständen > 20 cm durchgeführt wurden. Um diese Werte zu bestimmen, wurde eine Eichung mit Standardpräparaten bekannter Aktivität (siehe Anhang) durchgeführt. Oberhalb ~120 keV ergibt sich bei einer doppelt logarithmischen Auftragung der Ansprechwahrscheinlichkeit gegen die γ-Energie eine annähernd lineare Korrelation, so daß dieser Bereich durch eine Geradengleichung angenähert werden kann.

1.5.6. Differentielle und integrale Ausbeute

Bei der Produktion eines Radionuklids werden dicke Targets bestrahlt, um eine hohe Ausbeute zu erreichen. Die Ausbeute (Y_i) des gewünschten Radionuklids läßt sich mit folgender Formel berechnen:

$$Y_i = \frac{N_L}{A} \cdot H \cdot I \cdot (1 - e^{-\lambda t}) \cdot \int_{E_1}^{E_2} \left(\frac{dE}{dpx} \right)^{-1} \sigma(E) dE \quad (11)$$

A: Atommasse des Nuklids [amu]
N_L: Avogadro'sche Konstante (6,02205 · 10²³)
H: Häufigkeit des Nuklids (100% = 1)
I: Stromstärke (Fluß)

Die differentielle Reichweite im Target (dE/dpx)⁻¹ kann aus Tabellenwerken wie denen von Williamson *et al.* (1966) entnommen werden. Man bezieht sich auf eine Stromstärke von 1 μA (I = 3,12 · 10¹² s⁻¹ für zweifach geladene Projektile) und eine Bestrahlungsdauer von t = 1 h. Die differentielle Ausbeute bezieht sich damit auf die Energieabsorption von jeweils einem MeV im Target. Die integrale Ausbeute berücksichtigt die gesamte Energieabsorption im betrachteten Energiebereich (Summe über die differentiellen Ausbeuten). Die integrale Ausbeute ist damit eine wichtige Größe zur Beurteilung einer Radionuklidproduktion, da sich mit ihr die gesamte zu erwartende Aktivitätsmenge an dem gewünschten Isotop in einem dicken Target (z.B. Pellet) berechnen läßt.

1.6. Kernreaktionen zur Herstellung von ^{147}Gd

1.6.1. Anforderungen an eine Kernreaktion zur Herstellung von ^{147}Gd

Ein Ziel dieser Arbeit ist es, eine oder mehrere Kernreaktionen zu finden und zu charakterisieren, mit deren Hilfe ^{147}Gd in größerem Maßstab ($>100\text{ MBq}$) produziert werden kann. Eine solche Kernreaktion muß in erster Linie zwei Anforderungen erfüllen:

1. Hohe Ausbeute an ^{147}Gd
2. Hohe Radionuklid- und Isotopenreinheit

1.6.2. Mögliche Kernreaktionen zur Herstellung von ^{147}Gd

Eine Produktion am Reaktor über eine (n,γ) -Reaktion scheidet für ein neutronenarmes Nuklid (ohne noch neutronenärmere stabile Nachbarn bzw. durch Neutroneneinfang erzeugbare nicht isotope Mutternuklide) aus. Neutronenarme trägerfreie Nuklide wie ^{147}Gd werden in der Regel am Zyklotron durch Bestrahlung mit geladenen Teilchen gewonnen. Beim Blick auf die Nuklidkarte erkennt man die zur Produktion von ^{147}Gd an einem Kompaktzyklotron geeigneten Kernreaktionen (Abbildung 7).

^{146}Gd 48,3 d	^{147}Gd 38,1 h	^{148}Gd 75 a	^{149}Gd 9,5 d	^{150}Gd $1,8 \cdot 10^6\text{ a}$
^{145}Eu 5,9 d	^{146}Eu 4,5 d	^{147}Eu 24,6 d	^{148}Eu 55,6 d	^{149}Eu 93,1 d
^{144}Sm 3,1 %	^{145}Sm 340 d	^{146}Sm $1,03 \cdot 10^8\text{ a}$	^{147}Sm $1,06 \cdot 10^{11}\text{ a}$ 15%	^{148}Sm $7 \cdot 10^{15}\text{ a}$ 11,3%
α, n			$^3\text{He}, 3n$	

Abb. 7: Ausschnitt aus der Nuklidkarte im Bereich von ^{147}Gd

Neben den aus der Literatur bekannten Hochenergiereaktionen über Spallationsprozesse (Rupp und Fenesch 1970) oder auch den (p,xn)-Reaktionen an natürlichem Europium mit Protonenenergien von 100 MeV (Lebedev *et al.* 1988), kommen für eine Produktion an einem Kompaktzyklotron, wie dem am Institut für Nuklearchemie vorhandenen CV 28 (max. Energie: $E_{\alpha}=27$ MeV, $E_{^3\text{He}}=36$ MeV), nur die (α ,n)- sowie die(^3He ,3n)-Reaktionen an den Samariumisotopen 144 und 147 in Frage (Abbildung 7; Archenti *et al.* 1988, Ozafran *et al.* 1992). Aufgrund der geringen Anteile von 3,1% ^{144}Sm und 15% ^{147}Sm muß für isotoopenreine Produktion mit hohen Ausbeuten zudem angereichertes Targetmaterial verwendet werden.

Die Q-Werte sowie die Schwellenenergien für die am Kompaktzyklotron CV 28 möglichen Kernreaktionen, die zur Produktion von ^{147}Gd sowie möglicher Nebenreaktionen führen, sind in Tabelle 6 zusammengefaßt. In die Berechnung der Reaktionsschwelle geht nur die Coulombenergie für das eintretende Teilchen (α , ^3He) mit ein. Damit kann bereits eine Abschätzung über den für eine maximale Ausbeute nötigen Energiebereich getroffen werden.

Tabelle 6: Reaktionsenergien der möglichen Kernreaktionen an $^{144,147}\text{Sm}$ mit α - oder ^3He -Teilchen. (Nuklidmassen aus Lieser 1980)

Kernreaktion	Produkt nuklid	Schwellenenergie [MeV]	Reaktionsschwelle [MeV]
$^{144}\text{Sm}(\alpha,n)$	^{147}Gd	12,7	27,7
$^{144}\text{Sm}(\alpha,2n)$	^{146}Gd	20,3	35,2
$^{144}\text{Sm}(\alpha,p)$	^{147}Eu	9,6	24,5
$^{144}\text{Sm}(\alpha,pn)$	^{145}Eu	18,3	33,2
$^{147}\text{Sm}(^3\text{He},n)$	^{149}Gd	0 (+2,7*)	13,5
$^{147}\text{Sm}(^3\text{He},2n)$	^{148}Gd	4,3	20,6
$^{147}\text{Sm}(^3\text{He},3n)$	^{147}Gd	13,6	29,9
$^{147}\text{Sm}(^3\text{He},4n)$	^{146}Gd	21,1	37,4
$^{147}\text{Sm}(^3\text{He},p)$	^{149}Eu	0 (+4,8*)	11,3
$^{147}\text{Sm}(^3\text{He},pn)$	^{148}Eu	3,5	19,8
$^{147}\text{Sm}(^3\text{He},p2n)$	^{147}Eu	10,4	26,7
$^{147}\text{Sm}(^3\text{He},p3n)$	^{146}Eu	19,1	35,4

* Der in Klammern angegebene Q-Wert ist in diesen Fällen positiv (exoergisch)

Ausbeuten an ^{147}Gd

In den meisten Fällen steigt der Wirkungsquerschnitt einer Kernreaktion mit geladenen Teilchen von der Schwellenenergie ausgehend mit zunehmender Projektilenergie stetig an (Tunneleffekt, 1.5.2), um nach etwa 6-10 MeV seinen Maximalwert zu erreichen und dann langsam wieder abzunehmen. Dies entspricht bei vielen Kernreaktionen mit geladenen Teilchen der klassischen Definition der Reaktionsschwelle ($E_s + E_c$), so daß hier eine erste Abschätzung der Anregungsfunktion möglich wird (Lange und Münzel 1968). Somit sollten die am Zyklotron erreichbaren Energien zur Auslösung einer Kernreaktion für die Produktion von ^{147}Gd die Reaktionsschwelle mindestens erreichen und auch überschreiten, um möglich hohe Ausbeuten zu erzielen.

Die Reaktionsschwelle für die α -induzierte Kernreaktion an ^{144}Sm liegt bereits oberhalb der mit dem Kompaktzyklotron CV 28 maximal zu erreichenden α -Energie von 26 MeV. Bei der ^3He -induzierten Kernreaktion an ^{147}Sm liegt sie dagegen deutlich unter der maximal erreichbaren ^3He -Energie von 36 MeV, so daß diese Kernreaktion vermutlich die vielversprechendere zur Herstellung von ^{147}Gd darstellt.

Radionuklid- und Isotopenreinheit

Auf Tabelle 6 erkennt man, daß es bei der ^3He - im Vergleich zur α -Partikel induzierten Reaktion zu der größeren Anzahl von weiteren Nebenreaktionen und der Bildung von unerwünschten Gadolinium- und Europiumisotopen kommen kann.

Da sich der Produktion von ^{147}Gd eine radiochemische Trennung anschließen soll, sind für die in vivo-Eignung eines mit ^{147}Gd markierten Magnetopharmakons in erster Linie die Verunreinigungen durch die anderen Gadoliniumisotope zu betrachten. Hier muß besonders das ^{148}Gd ($T_{1/2} = 75 \text{ a}$) herausgestellt werden, da es sich um einen hoch radiotoxischen α -Strahler ($E_\alpha = 3,182 \text{ MeV}$) handelt.

Experimentelle Bestimmung der Anregungsfunktionen

Somit ist für die endgültige Beurteilung der beiden Kernreaktionen eine genaue experimentelle Ermittlung der Anregungsfunktion, d.h. die Abhängigkeit des Wirkungsquerschnittes von der Projektilenergie, notwendig. Erst dann können mit Hilfe dieser Daten die zur Aktivitätserzeugung günstigsten Bestrahlungsbedingungen (Teilchenart und -energie, Energiebereich) gewählt und das Zyklotron optimal eingesetzt werden. Aufbauend auf diese Daten kann dann ein effektives Targetsystem ausgewählt oder konstruiert werden, mit dem mit einer größeren Menge Targetmaterial eine effektive Produktion möglich ist.

1.7. Grundlagen der radiochemischen Lanthanidentrennung

1.7.1. Trennproblem bei der Herstellung von ^{147}Gd

Wie in Tabelle 6 gezeigt ist, entstehen bei der Produktion von ^{147}Gd neben anderen Gadoliniumisotopen noch trägerfreie (n.c.a.) Europiumisotope. Diese müssen gemeinsam mit dem in makroskopischen Mengen vorliegenden Samarium-Targetmaterial von dem n.c.a. ^{147}Gd abgetrennt werden. Die Trennung trägerfreier Produktnuklide von makroskopischen Mengen Targetmaterial ist ein bei der Radionuklidproduktion oft anzutreffendes Problem (z.B. Qaim *et al.* 1974, Qaim 1976/84, Quinby *et al.* 1988, Lebedev *et al.* 1988, Mel'nik *et al.* 1995, Naour *et al.* 1996).

Als Konzept wurde eine zwei-Stufen-Trennung gewählt. Im ersten Schritt wird eine schnelle Abtrennung des makroskopischen Targetmaterials mittels einer Natrium-Amalgam-Extraktion durchgeführt. Daran schließt sich eine Feinreinigung auf einer Kationenaustauschersäule an. Zur Anwendung und Optimierung dieser Techniken auf das hier vorliegende Trennproblem sind vorab einige grundlegende Bemerkungen zur Chemie der Lanthaniden notwendig.

1.7.2. Chemische Eigenschaften der Lanthaniden

Im Gegensatz zu den anderen in einer Periode angeordneten Elementen zeigen die Lanthanide (Ordnungszahlen 57-71) eine hohe chemische Analogie, so daß ihre Trennung gewöhnlich schwierig ist. Dieser Effekt kommt dadurch zustande, daß sie sich im wesentlichen nur im Bau der drittäußeren, vierten Elektronenschale unterscheiden, die nur sehr geringen Einfluß auf die chemischen Eigenschaften hat. Sie können daher als Untergruppe der Nebengruppen Periode IIIb (Sc, Y, La-Lu) aufgefaßt werden. Diese Besonderheiten drücken sich auch in ihren chemischen Eigenschaften aus, von denen die für eine radiochemische Trennung wichtigsten im folgenden vorgestellt werden.

Oxidationsstufen der Lanthanide

Bei den auf Scandium und Yttrium folgenden Nebengruppenelementen werden die Elektronen noch nach und nach in die 3d- und die 4d-Schalen eingebaut. Ab Lanthan fällt dann die Energie der 4f Schale unter die Energie der 5d-Schale und die folgenden Elektronen werden dann in die weiter innen liegenden und besser abgeschirmten 4f-Orbitale eingebaut. Da es sieben solcher Orbitale gibt, die jeder zwei Elektronen aufnehmen können, resultiert daraus die Zahl von 14 dieser sogenannten f-Typ Elemente. Erst ab dem Lu wird das 5d-Orbital wieder regulär aufgefüllt. Tatsächlich wird, wie in Tabelle 7 zu sehen, die 4f-Schale aber nicht völlig gleichmäßig aufgefüllt

Tabelle 7: Elektronenkonfiguration einiger Lanthanide (aus Cunningham 1961)

Element	Ordnungszahl	Idealfall	Beobachtet
La	57	$5d^1 6s^2$	$5d^1 6s^2$
Ce	58	$4f^1 5d^1 6s^2$	$4f^1 5d^1 6s^2$
Pr	59	$4f^2 5d^1 6s^2$	$4f^3 \quad 6s^2$
Nd	60	$4f^3 5d^1 6s^2$	$4f^4 \quad 6s^2$
Pm	61	$4f^4 5d^1 6s^2$	$4f^5 \quad 6s^2$
Sm	62	$4f^5 5d^1 6s^2$	$4f^6 \quad 6s^2$
Eu	63	$4f^6 5d^1 6s^2$	$4f^7 \quad 6s^2$
Gd	64	$4f^7 5d^1 6s^2$	$4f^7 5d^1 6s^2$
Tb	65	$4f^8 5d^1 6s^2$	$4^9 \quad 6s^{2*}$

* oder $4f^8 5d^1 6s^2$

Man erkennt deutlich die Tendenz, leere, halb oder schließlich auch ganz gefüllte 4f-Elektronenschalen zu bilden, was zu einer höheren Stabilität führt.

Eine analoge Reihe läßt sich auch für die Ionen und die damit verbundenen Oxidationsstufen aufstellen. Am stabilsten sind dann die Elektronenkonfigurationen $4f^0$ (La^{3+}), $4f^7$ (Gd^{3+}) und $4f^{14}$ (Lu^{3+}), bei denen die 4f-Orbitale unbesetzt, einfach besetzt oder doppelt besetzt sind. Dies führt schließlich auch dazu, daß die jeweils benachbarten Elemente Ce, Pr und auch Terbium in der Oxidationsstufe +4, sowie die Elemente Eu, Sm und Yb in der Oxidationsstufe +2 auftreten können. Gadolinium kommt im Gegensatz zu Europium und auch Samarium in Lösung einzig und allein in der Oxidationsstufe +3 vor (Klemm *et al.* 1937, Pearce 1935/36, Rizkalla 1993, Seaborg 1993). Die möglichen Oxidationsstufen der Lanthanide sind in Abbildung 8 aufgetragen.

M^{IV}		●	○					○						
M^{III}	◻	●	●	●	●	●	◻	●	●	●	●	●	●	◻
M^{II}					○	●							●	
	La	Ce	Pr	Nd	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu

Abb. 8: Wertigkeit der Lanthaniden (● stabil, ○ weniger stabil, ◻ halb, einfach und doppelt besetztes 4f-Orbital).

Die Elektronenkonfigurationen der verschiedenen Oxidationsstufen von Samarium, Europium und Gadolinium sind in Tabelle 8 gezeigt.

Tabelle 8: Elektronenkonfiguration von Sm, Eu und Gd in den Oxidationsstufen +2 und +3

Element	Oxidationsstufe +2	Oxidationsstufe +3
Sm	$4f^6$	$4f^5$
Eu	$4f^7$	$4f^6$
Gd	-----	$4f^7$

Damit erklärt sich auch die ungewöhnlich hohe Stabilität von Eu^{2+} . Der Transfer eines 5d-Elektrons in eine 4f Orbital führt zu dem relativ stabilen Eu^{2+} mit der günstigen f^7 -Elektronenkonfiguration (halb gefülltes f-Orbital). Dies drückt sich auch in den entsprechenden Redoxpotentialen aus, die in Tabelle 9 aufgeführt sind.

Tabelle 9: Betrag der Redoxpotentiale von Sm, Eu und Gd relativ zum Wasserstoff-Potential (Ionova *et al.* 1990, Herman und Rairden 1976)

Element	$E_{III/II}$ [V]	$E_{III/0}$ [V]	Differenz
Sm	-1,55	-2,29	0,74
Eu	-0,30	-2,00	1,70
Gd	(-2,85)	-2,27	-0,58

Man erkennt deutlich die große Differenz zwischen den jeweiligen Redoxpotentialen (III/II und III/0) bei Sm und besonders Eu, womit der stabile zweiwertige Zustand auch in Lösung wahrscheinlich wird. Im Vergleich dazu kehrt sich der Wert bei Gd um, so daß es eher zu einer direkten Reduktion zum elementaren Zustand, als zu einem "Umweg" über den zweiwertigen Zustand kommt.

Dies zeigt sich auch in der Möglichkeit, Dichloride von Sm und Eu in Lösung herzustellen, wogegen solche Verbindungen beim Gd völlig unbekannt sind (Rossmanith 1979, Kamenskaya *et al.* 1979).

Lanthanidenkontraktion

Die sukzessive Auffüllung der inneren 4f-Schale führt noch zu einem weiteren wichtigen Effekt. Die Auffüllung einer weiter innenliegenden und dadurch gegenüber der ebenfalls ansteigenden positiven Kernladung weniger abgeschirmten Schale führt besonders bei den dreiwertigen Ionen zu einer immer stärker werdenden Kontraktion (Abbildung 9). Dieser Effekt wiederum drückt sich in der

stetigen Abnahme der Basizität in der Reihe der dreiwertigen Ionen aus. Für die hier behandelten Lanthanide ergibt sich somit für die Basizität die Reihe: $\text{Sm}^{3+} > \text{Eu}^{3+} > \text{Gd}^{3+}$. Umgekehrt kann man die weiter rechts in der Periode stehenden Lanthaniden als immer stärkere oder härtere Säuren betrachten. Die Unterschiede in der Basizität drücken sich in Eigenschaften wie der Hydrolyse der Ionen, der Löslichkeit von Salzen, der thermischen Zersetzung der Oxide und besonders bei der Komplexbildung aus (Moeller 1963).

Aufbauend auf dem von Pearson eingeführten Prinzip der harten und weichen Säuren und Basen (HSAB Prinzip, Pearson 1973) lassen sich so Voraussagen über die Stabilität von Komplexverbindungen treffen. Eine harte Säure verbindet sich dann bevorzugt mit einer harten Base und weiche Säuren verbinden sich bevorzugt mit weichen Basen. Die Stabilität von Komplexen der Lanthanide mit einer harten Base (NH_3 , RNH_2 , RCOO^-) wird dann umso stärker, je weiter rechts das Lanthanid in der Periode steht und seine "Säurehärte" zunimmt.

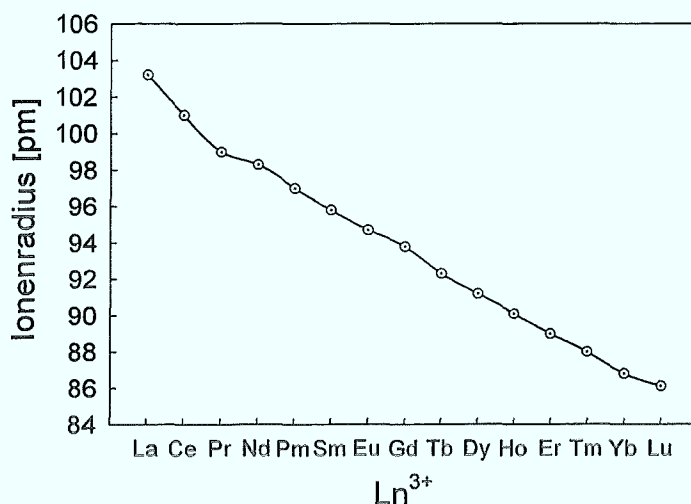


Abb. 9: Ionenradien der dreiwertigen Lanthanidionen (Aus: *Elseviers Periodic Table of the Elements*, Elsevier Science Pub. BV 1987, Amsterdam, Niederlande)

Eine effektive chemische Trennung der Lanthanide kann somit entweder bei den unterschiedlichen Stabilitäten der Oxidationsstufen und den Redoxpotentialen oder bei den Unterschieden im Ionenradius und den damit verbundenen unterschiedlichen Komplexstabilitäten, aufbauend auf dem HSAB Prinzip, ansetzen.

1.7.3. Reduktive Trennung der Lanthaniden mit Natrium-Amalgam

Für die erste schnelle Trennung des angereicherten Targetmaterials $^{144,147}\text{Sm}$ von den n.c.a. Eu- und n.c.a. Gd-Isotopen wurde eine reduktive Extraktionsmethode mit Natrium-Amalgam, die auf den unterschiedlichen Stabilitäten der Oxidationsstufen beruht, gewählt*. Sie bietet den Vorteil, daß mit geringem experimentellen Aufwand und innerhalb weniger Minuten Lanthanidmengen im Gramm-Maßstab getrennt werden können. Das Verfahren wurde erstmals von Marsh (1942, 1943) beschrieben. Weiterführende Experimente wurden später von Barret *et al.* (1962), Novgorodov *et al.* (Novgorodov *et al.* 1966, Novgorodov und Khalkin 1968), Lebedev *et al.* (1988) sowie Mel'nik *et al.* (1995) durchgeführt.

Experimentell geht man dabei so vor, daß die Lanthanidsalze (Chloride, Acetate) in wäßriger Lösung mit Natrium-Amalgam ausgeschüttelt werden, wobei durch Einstellen entsprechender Parameter der Lösung (pH-Wert, Puffer, Natrium-Anteil im Amalgam, Na^+ -Konzentration in Lösung etc.) jeweils bestimmte Lanthanidgruppen oder auch einzelne Lanthanidpaare abgetrennt werden können. Bestimmte Lanthanide werden dann in das Natrium-Amalgam extrahiert, wogegen andere Lanthanide in der wäßrigen Phase verbleiben.

Theoretisch begründen läßt sich die reduktive Abscheidung von Lanthaniden in Natrium-Amalgam durch die unterschiedlichen Stabilitäten der Oxidationsstufen (0, +2, +3) und der damit verbundenen Redoxpotentiale (Tabelle 9). Daher kann der Vorgang mit den folgenden Formeln (Barret *et al.* 1962, Hickling und Salt 1942, Mel'nik *et al.* 1995) beschrieben werden:



oder



Daneben kann es zu einer direkten Reaktion des Natriums und bereits extrahierten Lanthaniden aus dem Amalgam mit den Protonen in der Lösung kommen. Dadurch kommt es zu einer Rückextraktion der Lanthaniden in die Lösung.



Ein Vergleich der polarografischen (Tabelle 9, Noddack und Bruhl 1937, Purushottam und Ragbava Rao 1955) und anderen Daten (z.B. Pearce 1935, Klemm und Bommer 1937, Herman und Rairden 1976, Ionova *et al.* 1990, Rizkalla 1993) legt die Vermutung nahe, daß sowohl Eu^{3+} als auch Sm^{3+} bei dieser Reaktion über die bei diesen Elementen mögliche zweiwertige Stufe reduziert werden und daher über Gleichung 13 beschrieben werden können.

* Daneben existieren noch verschiedene andere Extraktions- und Chromatographiemethoden, die besonders im Umfeld der nuklearen Wiederaufarbeitung (Purex-Prozeß) weite Verbreitung gefunden haben (Weaver 1964, Bertram-Berg *et al.* 1992). Dabei kommen besonders Phosphorsäureester wie TBP oder HDEHP (z.B. Gd_2O_3 Anreicherung: Weaver *et al.* 1952, 1953, Naour *et al.* 1996) Ketone (besonders Theonyltrifluoracetone TTA: Fischer *et al.* 1964, Genow *et al.* 1967) und langkettige Amine (z. Ü. Coleman, 1963) zur Anwendung.

In der Literatur finden sich jedoch oft widersprüchliche Erklärungen über den detaillierten Reaktionsmechanismus. Vermutlich können die Verhältnisse bei diesem Vorgang mit denen an einer Na⁺/Na-Amalgam-Elektrode verglichen werden. Somit kann der Einfluß der Na⁺/Na-Konzentration auf die Reduktion der Lanthanide bzw. die Redoxspannung mit der Nernst'schen Gleichung beschrieben werden:

$$E = E^0 + \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{a_{\text{Na}^+}}{a_{\text{Na}}} \quad (16)$$

E: Elektrodenpotential

E⁰: Standardpotential Na/Na⁺ (2,7 [-V])

a: Aktivität von Na⁺ in Lösung und Na im Amalgam

F: Faraday Konstante (9,65 · 10⁴ C/mol)

T: Temperatur [K]

R: Gaskonstante (8,314 J/mol K)

Da die Aktivität bei kleinen NaCl-Konzentrationen in erster Näherung der Konzentration der Na⁺-Ionen proportional ist (Dunsch1983), herrscht kein Zweifel darüber, daß die wichtigsten experimentellen Parameter der pH-Wert der Lösung, die Na⁺-Konzentration in der Lanthanidlösung und der Natrium-Anteil im Amalgam sind. Auch die Reaktionszeit spielt für diese Trennungen eine Rolle. Malan und Münzel (1966) fanden bei ähnlichen Experimenten etwa 5 min für den nach ihrer Meinung geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, nämlich die Reduktion vom drei- zum zweiwertigen Zustand des Europiums bzw. Samariums.

Da jedoch die elektrochemischen Vorgänge unter den hier herrschenden Reaktionsbedingungen weit von jedem idealen Zustand entfernt sind, lassen sich genaue quantitative Aussagen nur sehr schwer treffen.

Aufbauend auf den Arbeiten von Novgorodov *et al.* (1966,1968) sollte die Trennung daher durch Variation der experimentellen Parameter auf die hier spezifische Problemstellung (Sm+Eu / Gd) hin optimiert werden.

Ziel war den makroskopischen Samariumanteil bei der Natrium-Amalgam-Extraktion auf unter 10% des Ausgangswertes zu senken, um bei einer anschließenden Feinabtrennung des n.c.a. Gadoliniums nur noch mit diesen Samarium-Mengen zu kalkulieren.

1.7.4. Trennung der Lanthaniden auf einem Ionenaustauscher

Die der Natrium-Amalgam-Trennung folgende Feinreinigung sollte mit Hilfe einer mit Ionenaustauscher gefüllten Säule erfolgen (Säulenchromatographie). Die Trennung der Lanthanide mit einem Ionenaustauscher ist in der Literatur ausführlich beschrieben (Marcus und Nelson 1959, Marcus und Abraheimer 1961, Edge 1963, Hamguchi *et al.* 1965). Dabei wurden die Trennungen sowohl auf Kationen- als auch auf Anionenaustauscherharzen durchgeführt. Die wesentlich breiteste Verbreitung bei der Lanthanidentrennung hat jedoch die Trennung auf einem Kationenaustauscherharz mit einem Komplexbildner (Chelat) als Eluens gefunden. Sie bot erstmals die Möglichkeit, die gesamte Elementperiode in einem kontinuierlichen Verfahren zu trennen (z.Ü. Choppin und Harvey 1956, Karol 1973, Schädel *et al.* 1977, Maoliang *et al.* 1988, Dadachowa *et al.* 1994, Chuveleva *et al.* 1995). Besonders für die schnelle radiochemische Trennung trägerfreier Lanthaniden von einem Targetmaterial zur Produktion oder auch Kerndatenermittlung (Qaim *et al.* 1974, Qaim 1976, 1984, Quinby *et al.* 1988, Lebedev *et al.* 1988, Mel'nik *et al.* 1995, Naour *et al.* 1996) hat diese Methode ein weites Anwendungsfeld gefunden.

Kationenaustausch

Die Harze, die als Kationenaustauscher (gilt analog für die Anionenaustauscher) in den Handel kommen, besitzen für die Trennung der Lanthaniden eine verhältnismäßig niedrige Selektivität. Um diese zu erhöhen, macht man sich die bereits angesprochene Kontraktion und die damit zunehmende Säurehärte der Ln^{3+} -Ionen zunutze (vergl. 1.7.2.). Um eine selektive Trennung zu erreichen, sollte es sich bei den als Eluens verwendeten Liganden um eine nach dem HSAB-Prinzip harte Base (NH_3 , RNH_2 , RCOO^-) handeln. Dadurch kann die Selektivität bei der Elution und damit der Trennfaktor sehr stark erhöht werden. Dies beruht darauf, daß im Bereich bestimmter pH-Werte dieser Faktor dann durch die Unterschiede in den Stabilitätskonstanten der Komplexe und nicht mehr durch die verhältnismäßig geringen Unterschiede in den Gleichgewichtskonstanten der Austauschgleichgewichte mit der aktiven Gruppe auf dem Harz (z.B. stark saurer Kationenaustauscher mit Sulfonsäuregruppen) bestimmt wird. Da ein so absorbiertes Ln^{3+} -Ion nun aufgrund der Kontraktion bei steigender Ordnungszahl eine stärkere Säure darstellt, bildet es mit einem als harte Base eingesetzten Liganden einen stärkeren Komplex und wird somit umso schneller eluiert. Dies sind für die hier durchzuführende Trennung ideale Verhältnisse, da das gewünschte n.c.a. Gadolinium dann vor n.c.a. Europium und besonders vor dem makroskopischen Samarium eluiert und somit zuerst abgetrennt wird.

Für die Trennung von Gemischen der seltenen Erden auf einem Kationaustauscher haben sich besonders starke Komplexbildner (i.d.R. Chelate) als Eluens bewährt. Dabei hat sich neben z.B. Citrat (Iya und Lories 1953, Radhaskrishna 1953) und auch Chelaten wie EDTA oder DTPA (Moeller *et al.* 1954, Spedding *et al.* 1954, Wheelwright und Myers 1968) bei Trennproblemen der hier betrachteten Lanthanide besonders die α -Hydroxiisobuttersäure (α -HIBA; z. B. Schädel 1977, Elchuk *et al.* 1979, Lebedev *et al.* 1988, Hentzschel 1992, Mel'nik *et al.* 1995, Naour *et al.* 1996) oder die α -Hydroxiisomethylbuttersäure (α -HIMBA; z.B. Nishi und Fujiwara 1964, Karol 1973) bewährt.

Tabelle 10 zeigt den Logarithmus der Stabilitätskonstanten für α -HIBA mit H^+ sowie verschiedenen Ionen der Lanthaniden.

Tabelle 10: Log K-Werte für L = α -HIB, Ionenstärke 0,1, 25°C (Martell und Smith 1974-79)

Ion	Gleichgewicht	log K
H ⁺	HL/H·L	3,79 ± 0,01*
Sm ³⁺	ML/M·L	2,89 ± 0,1
	ML ₂ /M·L ²	5,11 ± 0,3
	ML ₃ /M·L ³	6,50 ± 0,3
Eu ³⁺	ML/M·L	2,98 ± 0,1
	ML ₂ /M·L ²	2,71 ± 0,01
	ML ₃ /M·L ³	6,90 ± 0,6
Gd ³⁺	ML/M·L	3,00 ± 0,2
	ML ₂ /M·L ²	5,40 ± 0,4
	ML ₃ /M·L ³	7,1 ± 0,6

* Wert bleibt bis zu einer Ionenstärke von 1 annähernd konstant und wird im folgenden mit log K_s bezeichnet..

Wichtig ist für eine effektive Trennung neben der Art und Korngröße des Kationenaustauschers besonders die exakte Wahl des pH-Wertes des Eluens, da von diesem die effektive Konzentration des Chelaten abhängt. Wie in Formel 17 gezeigt, hängt die in Lösung vorhandenen $[\alpha\text{-HIB}_{\text{effektiv}}]$ -Konzentrationen mit der $[\alpha\text{-HIBA}_{\text{total}}]$ -Gesamtkonzentration (Molare Einwaage), der $[\text{H}^+]$ -Konzentration und der Dissoziationskonstanten K_s zusammen.

$$[\alpha\text{-HIB}_{\text{effektiv}}] = \frac{[\alpha\text{-HIBA}]_{\text{total}}}{1 + K_s \cdot [\text{H}^+]} \quad (17)$$

Abbildung 10 zeigt die Elution der gesamten Reihe der Lanthaniden mit den in Dubna (JINR, Russland) von Lebedev (Lebedev 1994) gefundenen Konzentrationen an $\alpha\text{-HIBA}_{\text{total}}$ (pH 4,76, Dowex 50 x 8 NH₄⁺-Form, Raumtemperatur). Eine $\alpha\text{-HIBA}$ Konzentration von 0,15 M bei einem pH Wert von 4,76 (entspricht nach Formel 17: $[\alpha\text{-HIB}_{\text{eff}}] = 0,135 \text{ M}$) sollte unter diesen Bedingungen ideal für die Abtrennung von Gadolinium und eine Konzentration von 0,17 M ideal für Europium sein.

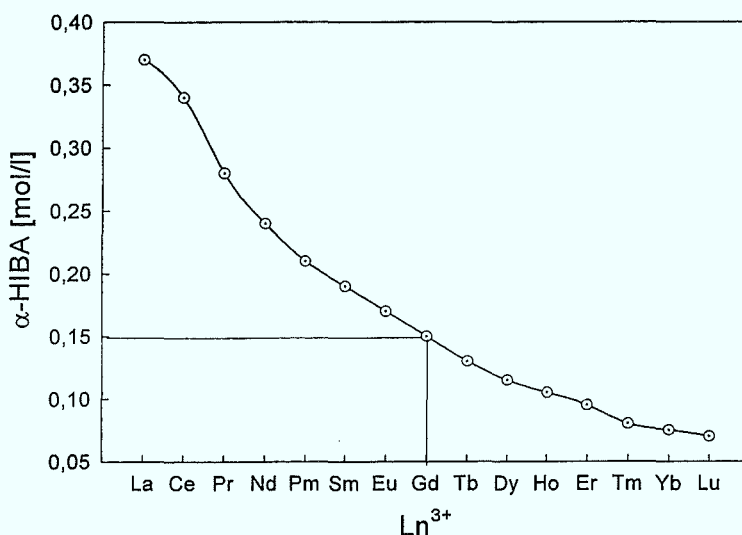


Abb. 10: Abhängigkeit der Lanthanidenelution von der $\alpha\text{-HIBA}$ -Konzentration (Dowex 50 x 8, NH₄⁺-Form; pH = 4,76; Raumtemperatur)

Anionenaustausch

Eine weitere Möglichkeit ist die Trennung der Lanthaniden auf einem Anionenaustauscherharz (Danon 1958, Marcus und Nelson 1959, Marcus und Abraheimer 1961, Edge 1963, Hamguchi *et al.* 1965, Molnar *et al.* 1966-1968). Bei der gängigsten Form der Trennung werden die Lanthanide in Form ihrer anionischen Nitratkomplexe mit einer NH_4NO_3 / Methanol-Mischung eluiert. Durch Zugabe von Alkali- oder Erdalkalinitraten (seltener Cu, Fe, Al; Danon 1958, Hamguchi *et al.* 1965) als Unterstützungslösungen läßt sich die Trennung deutlich verbessern. Hierbei erwies sich besonders LiNO_3 (Molnar *et al.* 1966-1968) als am effektivsten. Ein prinzipieller Vorteil beim Anionenaustauscher ist die höhere Beladung und ein im Vergleich mit der gleichen Menge an Kationenaustauscher oft schnellerer Fluß. Daher sollten auch Versuche mit größeren Mengen an Samariumträger als bei einer vergleichbaren Kationenaustauschersäule durchgeführt werden, da dann eventuell auf die Amalgamtrennung verzichtet werden kann.

Trennung mit Hilfe der HPLC

Dennoch erweist sich sowohl beim Kationen- als auch beim Anionenaustausch der hohe Zeitaufwand und die teilweise schlechte Reproduzierbarkeit bei Verwendung von einfachen Glassäulen als problematisch, da die Trennung große Säulen mit langen Trennzeiten und große Mengen an Eluens erforderlich macht.

Eine Besserung trat mit der Einführung der HPLC (High Performance Liquid Chromatographie; Campbell, 1973/76, Specht *et al.* 1976, Qaim *et al.* 1974/79; Qaim 1974/1984, Dadachowa *et al.* 1994) in der Säulenchromatographie der Lanthaniden ein, die die erforderliche Zeit dramatisch reduzierte. Gerade für Routinetrennungen ist ein HPLC-System von großem Vorteil, da es oft besser reproduzierbare Ergebnisse in viel kürzerer Zeit zuläßt. Aufgrund des hohen Druckes von bis zu 400 bar lassen sich viel dichter gepackte Säulen realisieren. Dies erfordert natürlich einen wesentlich größeren apparativen Aufwand, da alle unter Hochdruck stehenden Leitungen sowie die Injektionsvorrichtung dementsprechend ausgeführt sein müssen.

Zum Vergleich beider Methoden sollte die Feinreinigung durch Säulenchromatographie sowohl auf einer einfachen Glassäule ohne oder nur mit geringem Überdruck und zum anderen mit Hilfe der deutlich aufwendigeren aber in der Regel besseren HPLC durchgeführt werden. Beide Verfahren sollten dann verglichen und dahingehend bewertet werden, ob der Mehraufwand der HPLC für diese Art von Trennung notwendig und gerechtfertigt ist.

2. Problemstellung

Ziel dieser Arbeit ist es, die gesamte Produktionsroute eines ^{147}Gd -markierten Magnetopharmakons zu untersuchen und zu optimieren. Daher gliedert sich die Arbeit in 5 große Bereiche:

1. Ermittlung der nuklearen Daten von den verschiedenen an einem Kompaktzyklotron durchführbaren Kernreaktionen zur Darstellung von ^{147}Gd
2. Konstruktion eines Targetsystems zur effektiven Produktion von ^{147}Gd und Bestimmung von ^{147}Gd -Produktionsausbeuten
3. Radiochemische Abtrennung des trägerfreien ^{147}Gd von $^{144,147}\text{Sm}_2\text{O}_3$ -Targetmaterials inklusive der quantitativen Rückgewinnung und zyklischen Nutzung des hochangereicherten $^{144,147}\text{Sm}_2\text{O}_3$
4. Medizinisch-physikalische Beurteilung der SPET-Eignung von ^{147}Gd durch SPET-Phantommessungen und eine in vivo-Dosisabschätzung
5. Synthese verschiedener bewährter Magnetopharmaka

Zu 1: Die beiden zur Produktion ausgewählten Kernreaktionen $^{144}\text{Sm}(\alpha, n)^{147}\text{Gd}$ bzw. $^{147}\text{Sm}({}^3\text{He}, 3n)^{147}\text{Gd}$ sollen eingehend untersucht werden. Dazu werden die nuklearen Daten von allen bei den Kernreaktionen gebildeten Nukliden ermittelt und die für die Produktion beste Reaktion mit dem optimalen Energiebereich ausgewählt. Literatur zur Produktion von ^{147}Gd mit einem Kompaktzyklotron mit Teilchenenergien < 40 MeV ist nur wenig vorhanden, so daß hier grundlegende Arbeiten geleistet werden müssen. Ziel ist die Bestimmung der integralen Ausbeuten und Isotopenzusammensetzung, um abschließend durch Vergleich dieser Parameter die optimale Produktionsroute auswählen zu können.

Zu 2: Um aus den bei der nuklearen Datenbestimmung gefundenen Werten eine ^{147}Gd -Produktion mit Ausbeuten > 370 MBq (10 mCi) entwickeln zu können, ist ein optimiertes Targetsystem nötig. Da die innerhalb des Institutes vorhandenen Targetsysteme für die Bestrahlung von Lanthanidtargets bei hohen Energien und Strahlströmen weniger geeignet sind, muß ein eigenes System entwickelt werden. Hierzu gehört sowohl eine effektive Präparation des Targetmaterials als auch eine optimierte Bestrahlungstechnik. Anschließend können mit diesem Targetsystem die in Punkt 1 theoretisch berechneten Produktionsausbeuten und Isotopenzusammensetzungen der optimalen ^{147}Gd -Produktionsroute überprüft werden.

Zu 3: Bei der radiochemischen Abtrennung soll das trägerfrei (n.c.a.) gebildete ^{147}Gd von ebenfalls trägerfreiem Europium sowie makroskopischen Mengen Samarium-Targetmaterial und anderen bei der Bestrahlung aus dem Targetmaterial oder dem Targetsystem entstehenden Isotopen getrennt werden. Aufgrund der hohen chemischen Analogie der Lanthanide untereinander ist deren Trennung grundsätzlich am ehesten auf einer Ionenaustauschersäule möglich. Da aber die Kapazität des Säulenmaterials durch die große Menge an Targetmaterial beschränkt ist, soll ein zweistufiges Verfahren eingesetzt werden.

In einem ersten schnellen Schritt soll die Hauptmenge (> 90%) des Targetmaterials mit Hilfe einer reduktiven Natrium-Amalgam-Extraktion abgetrennt werden, um in einem zweiten Schritt auf eine kleine und schnelle Ionenaustauschersäule zurückgreifen zu können. Die Trennung ist so auszuführen, daß eine möglichst vollständige Wiedergewinnung des angereicherten Targetmaterials möglich wird (zyklische Nutzung).

Zu 4: Zur Bewertung der nuklearmedizinischen Eignung eines mit ^{147}Gd markierten Magnetopharmakons sollen Phantommessungen in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizin durchgeführt werden. Dabei müssen die Wahl des Kollimators, die nötige Aktivität und die speziellen Bildrekonstruktionsalgorithmen mit Hilfe standardisierter mit Aktivität gefüllter Phantome ermittelt werden. Da es sich bei ^{147}Gd um ein in der Nuklearmedizin noch nicht etabliertes Nuklid handelt, sind hier grundlegende Messungen und Berechnungen hinsichtlich SPET und auch Dosimetrie notwendig um die in vivo-Eignung von ^{147}Gd zu demonstrieren.

Zu 5: Bereits bekannte Magnetopharmaka sollen anschließend mit ^{147}Gd synthetisiert und charakterisiert werden. Die Synthese sollte sich direkt an die radiochemische Abtrennung anschließen können, um so eine reibungslose Produktion zu garantieren.

Nach Abschluß der Arbeit soll dem Praktiker damit eine Vorschrift an die Hand gegeben werden können, nach der die Produktion und radioaktive Markierung von Magnetopharmaka mit ^{147}Gd routinemäßig durchgeführt werden kann.

3. Experimentelles und Ergebnisse

3.1. Ermittlung der Kerndaten für die Produktion von ^{147}Gd

3.1.1. Targetmaterial

Die Ermittlung der Kerndaten und auch die spätere Produktion erfolgte mit angereichertem $^{144,147}\text{Sm}_2\text{O}_3$ der Firma Chemotrade (Tabelle 11). Die Verwendung der Isotope in metallischer Form wurde ebenfalls erwogen. Da das Samarium bei einer Produktion und bei der Rückgewinnung nach den verschiedenen chemischen Prozessen aber nicht als Metall vorliegt, wurde der gesamte Prozeß (Kerndatenermittlung, Targeting, Radiochemie) von vornherein für die Verwendung von Oxiden konzipiert.

Tabelle 11: Isotopenzusammensetzung und Verunreinigungen des eingesetzten $^{144,147}\text{Sm}_2\text{O}_3$

Material	Isotopenzusammensetzung [%]						
	^{144}Sm	^{147}Sm	^{148}Sm	^{149}Sm	^{150}Sm	^{152}Sm	^{154}Sm
$^{144}\text{Sm}_2\text{O}_3$	86,6	4,69	2,36	2,13	0,71	2,04	1,47
$^{147}\text{Sm}_2\text{O}_3$	0,10	96,5	2,1	0,5	0,2	0,4	0,2
Wichtigste chemische Verunreinigungen [ppm]							
Element	Ce	Pr	Nd	Eu	Gd	Yb	
$^{144}\text{Sm}_2\text{O}_3$	--	<200	<110	<110	<200	--	
$^{147}\text{Sm}_2\text{O}_3$	<800	1000	<700	<800	1200	500	

3.1.2. Probenherstellung

Die Herstellung der Proben erfolgte durch eine spezielle Sedimentationstechnik (Denzler *et al.* 1995, Rösch *et al.* 1993). Dazu wurde das angereicherte $^{144,147}\text{Sm}_2\text{O}_3$ in Benzol suspendiert und mit LevaprenTM (Ethylen-Vinylacetat Mischpolimerisat, BAYER AG) versetzt. Nach Vorversuchen mit Sm_2O_3 natürlicher Isotopenzusammensetzung erwies sich ein Levaprenanteil von etwa 5-7 Gewichtsprozent als ausreichend, dem Target eine genügende mechanische Festigkeit zu geben.

Mit einer Mikropipette wurde die Suspension auf ein sorgfältig gereinigtes und gewogenes Titan-backing (13 mm Durchmesser, 10 μm Dicke) übertragen, welches in einer Haltevorrichtung (10 mm Durchmesser, 0,78 cm^2 , Abb. 11) befestigt war. Der Ansatz wurde so gewählt, daß sich bei Entnahme von 200 μl eine Flächenbelegung von ca. 5 mg/cm^2 ergab. Nach Verdunsten des Benzols wurden die Proben entnommen und gewogen. Dabei zeigte sich trotz sorgfältiger Reinigung und langsamen Abdampfen des Benzols eine leichte Unregelmäßigkeit der Oberfläche. Dies lies sich jedoch nicht verbessern, so daß die so gewonnenen Folien mit einer Aluminiumfolie (10 μm Dicke) abgedeckt und verwendet wurden.

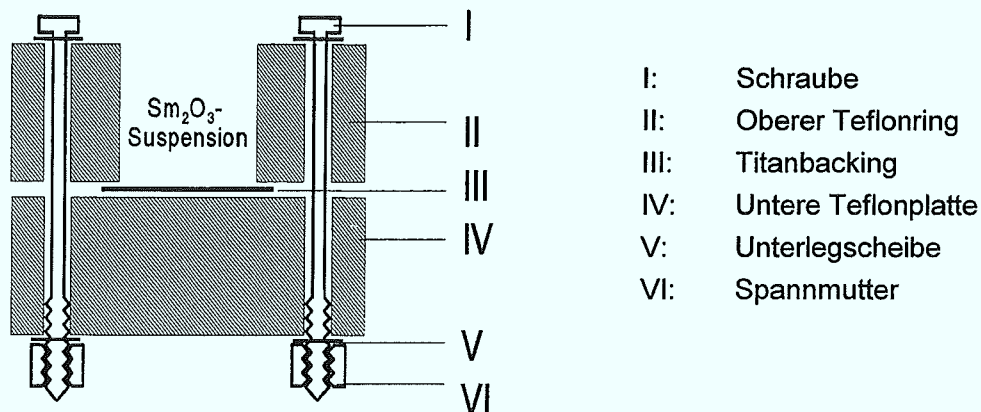


Abb. 11: Haltevorrichtung für die Probenpräparation

Der Targetaufbau geschah als Folienstapel (*stacked-foil-Technik*, Abbildung 12; z.B. Weinreich *et al.* 1974). Hierbei setzt man mehrere Folien (Monitor, Absorber und Target) so übereinander, daß die Targetprobe der gewünschten α - oder ^3He -Teilchenenergie ausgesetzt ist. Die Energiedegradierung im Target konnte mit Hilfe der Bethe-Gleichung (vergl. 1.5.4.) berechnet werden, wobei zur Berechnung der Energien die institutseigene Exceltabelle STACK benutzt wurde. Zur Energiedegradierung im Folienstapel dienten zusätzliche Aluminiumfolien in 10, 25 und 50 μm Dicke. Das Titanbacking (Titan natürlicher Isotopenzusammensetzung) wurde gleichzeitig als Monitorfolie verwendet.

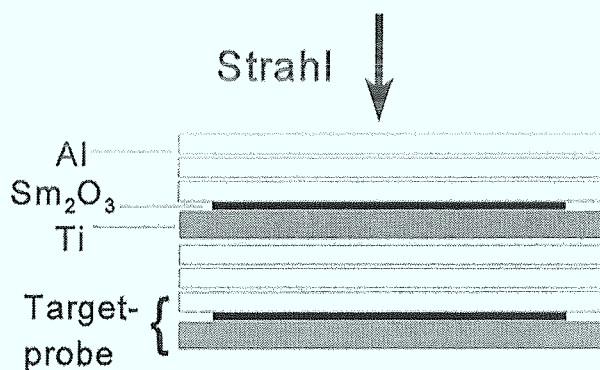


Abb. 12: Schematische Darstellung eines Stacks zur Kerndatenermittlung

Der Stapel wurde in eine Targethalterung (Abbildung 13, 2π -Target) eingesetzt. Dabei handelte es sich um eine von hinten wassergekühlte und verschraubbare Aluminiumvorrichtung, die den Stapel fest fixierte (Blessing *et al.* 1982).

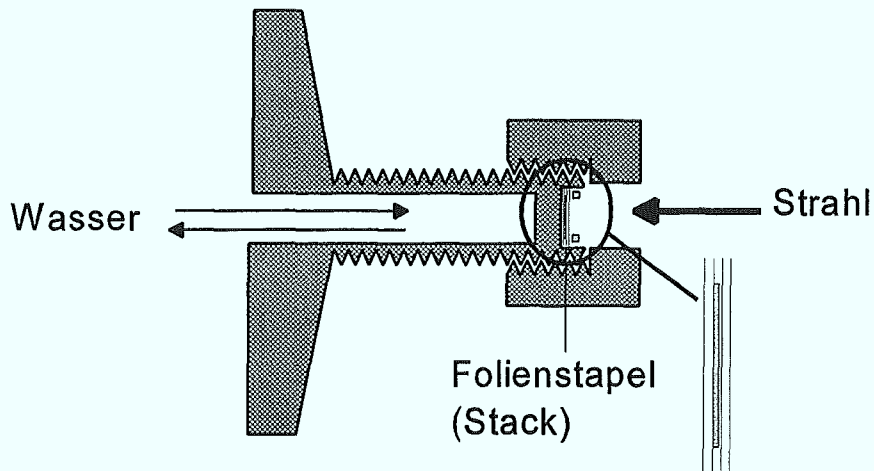


Abb. 13: Von hinten gekühlte Targethalterung für einen Folienstapel (nicht maßstabsgetreu)

3.1.3. Bestrahlung

Alle Bestrahlungen wurden am Kompaktzyklotron CV 28 des Forschungszentrums Jülich GmbH durchgeführt. Die Eintrittsenergie der α - sowie ^3He -Teilchen in den Stack betrug 27,1 bzw. 35,8 MeV und wurde mit Hilfe einer Flugzeit-Methode direkt am Kompaktzyklotron gemessen (Kormány 1994). Der Strahlstrom wurde auf 500 nA eingestellt. Die Bestrahlungsdauer betrug 60 min. Vor der ersten Bestrahlung wurde ein Strahllagetest mit Photopapier anstelle des Samariumoxidtargets durchgeführt, um die Strahllage zu ermitteln und anschließend die genaue Blendeneinstellung mit einer Blendeneinstellung von 10 mm Durchmesser zu gewährleisten.

3.1.4. Monitorreaktionen

Für die Ermittlung von Kerndaten ist die exakte Kenntnis des Teilchenflusses entscheidend. Bei den geringen Strahlströmen von 500 nA ist jedoch nicht gewährleistet, daß der am Zyklotron eingestellte Wert dem tatsächlichen Strahlstrom auf dem Target entspricht. Daher werden Monitorreaktionen zur Bestimmung eingesetzt. Hierbei handelt es sich um sorgfältig gemessene und von möglichst mehreren Autoren bestätigte Anregungsfunktionen, mit deren Hilfe sich durch die Kenntnis deren Wirkungsquerschnitte der Fluß im jeweiligen Energiefenster berechnen läßt (vergl. 1.5.3.).

Zur Bestimmung des α - (Weinreich *et al.* 1980) und auch des ^3He -Teilchenflusses (Weinreich *et al.* 1980, Tárkányi *et al.* 1992) im Energiebereich von 10-40 MeV ist Titan in natürlicher Isotopenzusammensetzung geeignet. In den Titanfolien entstehen durch Beschuß mit α - ^{51}Cr und mit ^3He -Teilchen ^{48}V mit gut detektierbaren Gammalinien bei 320 bzw. 983 keV. Die Bestimmung der α -Teilchen-Flüsse wurde der in Abbildung 14 gezeigten Anregungsfunktion der $^{\text{nat}}\text{Ti}(\alpha, \text{xn})^{51}\text{Cr}$ -Reaktion entnommen.

Zur Bestimmung des ^3He -Flusses wurde die $^{\text{nat}}\text{Ti}(^3\text{He},\text{xn})^{48}\text{V}$ -Reaktion benutzt. Sie ist in Abbildung 15 gezeigt. Durch Umstellen der Aktivierungsgleichung (Formel 10, 1.5.5.) kann der Fluß aus dem Mittelwert der aus den Titanfolien ermittelten Daten vor und hinter dem jeweiligen $^{144,147}\text{Sm}_2\text{O}_3$ -Target berechnet werden. Bei der $^{\text{nat}}\text{Ti}(^3\text{He},\text{xn})$ -Reaktion entsteht neben ^{48}V noch ^{48}Sc ($T_{1/2} = 43,8$ h, Weinreich *et al.* 1980), das die gleiche Hauptgammalinie von 983 KeV wie ^{48}V besitzt. Das für die Bestimmung des Flusses wichtige Monitornuklid ^{48}V wurde daher, um Störungen durch ^{48}Sc zu vermeiden, erst nach 14 Tagen gemessen. Damit war sichergestellt, daß das bei der Bestrahlung gebildete ^{48}Sc vollständig zerfallen war.

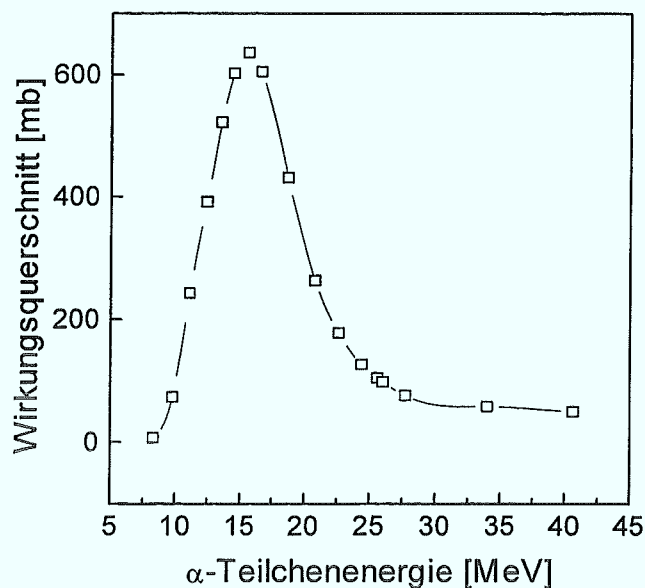


Abb. 14: Anregungsfunktion der $^{\text{nat}}\text{Ti}(\alpha,\text{xn})^{51}\text{Cr}$ -Monitorreaktion (Weinreich *et al.* 1980)

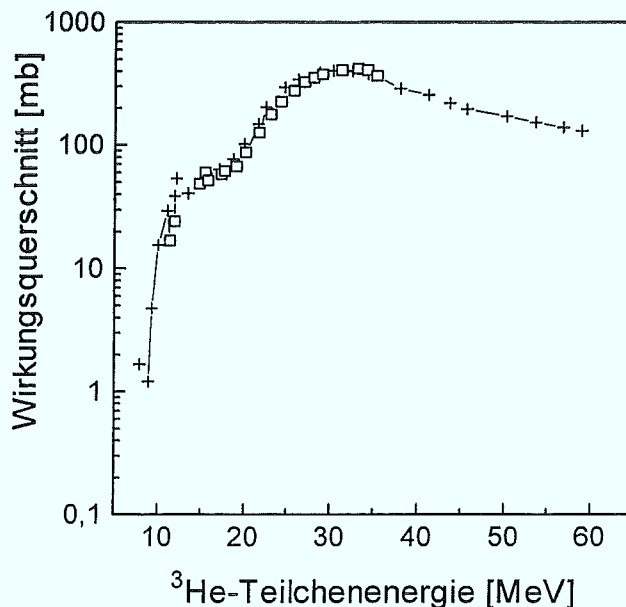


Abb. 15: Anregungsfunktion der $^{\text{nat}}\text{Ti}(^3\text{He},\text{xn})^{48}\text{V}$ -Monitorreaktion ($\square$ Tárkányi *et al.* 1992, $+$ Weinreich *et al.* 1980)

Die so ermittelten Flüsse erreichten nur etwa 50% des am Kompaktzyklotron eingestellten Wertes. Erst bei Strahlströmen oberhalb von etwa 1 μA glichen sich die eingestellten und gemessenen Werte an. Bei kleineren Strömen erweist sich die Verwendung einer Monitorreaktion zur Bestimmung des Flusses deshalb als unverzichtbar.

3.1.5. γ -Spektrometrie

Die Messung der Proben erfolgte sowohl an einem Ge(Li)- als auch an einem HPGe-Halbleiterdetektor der Firma Canberra (USA), der an eine Ortec (Spectrum ACE) Einsteckkarte der Firma EG&G Ortec (USA) gekoppelt war. Der Abstand zwischen der Probe und dem Detektor wurde so gewählt, daß eine Totzeit von 5% nicht überschritten wurde. Die Meßzeit lag zwischen 10 Minuten und einer Stunde. Tabelle 12 zeigt die für die Bestimmung der absoluten Aktivitäten der Gadolinium-, Europium- sowie der Monitorisotope verwendeten Halbwertszeiten, ihre γ -Energien und die dazugehörigen Intensitäten. Die Auswertung erfolgte über einen Personalcomputer (AT-486) mit Hilfe der Software Gamma-Vision als 4 oder 16 k-Kanalspektrum.

Tabelle 12: Nuklide und die hier verwendeten γ -Energien (aus Browne und Firestone 1986)

Nuklide	Zerfallsart (%)	$T_{1/2}$	E_γ [keV]	Intensität [%]
^{146}Gd	EC (100)	48,3 d	114,9	44
			115,6	44
			154,7	46,6
^{147}Gd	EC (100)	38,1 h	229,3	61
			395,9	33
^{149}Gd	EC (100)	9,3 d	149,9	41,9
			298,7	22,7
^{149}Eu	EC (100)	93,1 d	327	3,9
^{148}Eu	EC (100)	54,5 d	550,3	98,6
			629,9	71
^{147}Eu	EC (99,99)	24,6 d	197,4	26
	α (0,002)		121,3	22,7
^{146}Eu	EC (100)	4,6 d	664,5	6,8
			747,2	98,0
^{145}Eu	EC (100)	5,93 d	1658	25
			893	100
^{51}Cr	EC (100)	27,7	320,1	9,8
^{48}V	EC (100)	15,8 d	983,5	99,9
			1312,1	97,5

Es wurden bis auf ^{149}Eu und ^{51}Cr mindestens zwei γ -Linien gleichzeitig ausgewertet. So bestand durch Vergleich der Aktivitäten eine gewisse Kontrolle über zufällige Koinzidenzen oder unberücksichtigte andere Nuklide, die ähnliche γ -Linien aufwiesen und so die Messung verfälschen konnten. Die aus mehreren Meßwerten bestimmten absoluten Aktivitäten wurden dann gegen die Zeit aufgetragen. Da bei einer halblogarithmischen Auftragung der Zeit die Halbwertszeit die Steigung bestimmt, konnte so auf die absolute Aktivität bei Bestrahlungsende (EOB) extrapoliert werden. Mit diesen Werten wurde dann der Wirkungsquerschnitt bestimmt.

3.1.6. Fehlerabschätzung

Der Fehler für die Wirkungsquerschnitte setzte sich aus den Fehlern des Folienflächengewichts, der Foliendickenhomogenität, der Detektor-Ansprechwahrscheinlichkeit, der α - und ^3He -Teilchenenergien, des Wirkungsquerschnitts der Monitorreaktion und der Peakauswertung zusammen (Probst *et al.* 1976). Der Fehler durch Koinzidenzverluste und Detektorgeometrie konnte vernachlässigt werden, da der Abstand vom Detektor in der Regel > 20 cm betrug.

Foliendickenhomogenität, Folienflächengewicht

Für die Foliendicke bzw. das Gewicht der Titan- und Aluminiumfolien wurde eine Unsicherheit von 2% angenommen. Dieser Fehler beeinflusste sowohl den Wirkungsquerschnitt als auch die Energieverteilung innerhalb des Stacks. Wesentlich größer war der Fehler durch die Inhomogenität der sedimentierten Samariumoxidprobe. Für die leichte Unregelmäßigkeit der Oberfläche wurde ein Fehler von 10% angenommen.

Detektor-Ansprechwahrscheinlichkeit

Der Fehler für die Ansprechwahrscheinlichkeit des Detektors wurde als 5% angenommen. Dieser Fehler setzte sich zusammen aus dem vom Hersteller angegebenen und dem Fehler aus der Detektorkalibrierung.

α - und ^3He -Teilchenenergie

Die Energie wurde ausgehend von einer Anfangsenergie von 27,1 bzw. 35,8 MeV berechnet. Kormány (1994) gibt bei der hier verwendeten Methode zur Messung der Energien einen Fehler von unter 1% (ca. 0,3 MeV) an. Der Hauptfehler bei der Energiebestimmung innerhalb eines Stacks resultierte aus der oben beschriebenen Unsicherheit in der Folien- bzw. Probendicke und wächst mit steigender Folienzahl im Stapel.

Wirkungsquerschnitt der Monitorreaktion

Für die verwendeten Monitorreaktionen wird ein Fehler von etwa 8-12% angegeben (Weinreich *et al.* 1980, Tárkányi *et al.* 1992). Hier ergibt sich in Kombination mit dem Energiefehler von etwa $\pm 0,3$ MeV jedoch ein größerer Fehler. Gerade im ansteigenden Ast der Monitorreaktionen bewirkt eine Abweichung von $\pm 0,3$ MeV eine Unsicherheit in der Flußbestimmung von bis zu 40% bei der ^3He -induzierten und bis zu 15% bei der α -induzierten Kernreaktion.

Peakauswertung

Bei der Peakauswertung mit Hilfe des Programms Gamma-Vision liefert die Software für jede γ -Linie einen speziellen Fehler. Dieser Fehler wird für die Nettopeakfläche A_n (und damit die Zählrate), das heißt die Peakfläche ohne Untergrund (Abbildung 16), mit folgender Formel berechnet:

$$\Delta_{A_n} = \sqrt{A_{ag} + \left(\frac{h-i-5}{6}\right)\left(\frac{h-i-5}{h-i+1}\right)B} \quad (18)$$

- A_{ag} : adjusted gross area (Summe aller Kanäle, die durch die automatische Peakauswertung (ROI = Region of Interest) markiert worden sind)
 A_n : Nettopeakfläche
 B : Fläche des Untergrunds
 i : Das untere Limit einer ROI
 h : Das obere Limit einer ROI

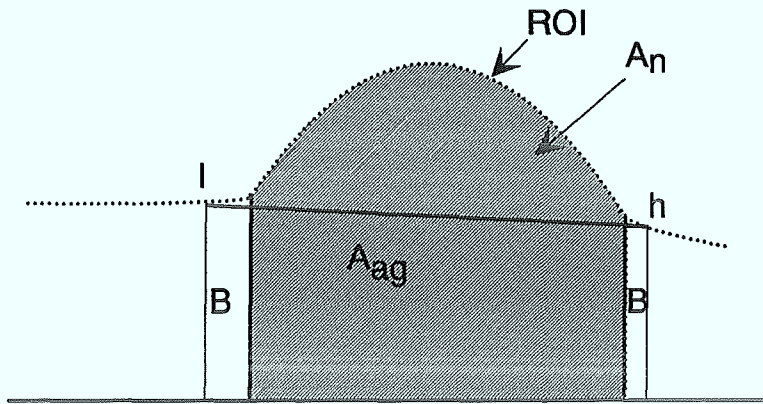


Abb. 16: Bedeutung der Peakparameter bei der Ermittlung des Fehlers der Peakauswertung

Dieser Fehler zeigte eine deutliche Abhängigkeit von Zählrate und Zählstatistik. Maximale Wirkungsquerschnitte waren in der Regel mit dem geringsten Fehler behaftet. Ausnahmen traten bei einer schlechten Auflösung bzw. eng beieinander liegenden Doppelpeaks auf. Während bei hohen Nettozählraten, d.h. im Bereich großer Wirkungsquerschnitte, der Fehler klein wurde, ergaben kleinere Wirkungsquerschnitte eine kleinere Aktivität und damit niedrige Nettozählraten und somit einen großen Fehler.

Der Gesamtfehler für die Wirkungsquerschnitte der einzelnen Produkt nuklide wurde für jeden Meßpunkt einzeln berechnet (Wurzel aus der Summe der Fehlerquadrate) und als absoluter Fehler angegeben.

3.1.7. Ergebnisse der Kerndatenbestimmung der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},x)$ -Reaktionen

Die experimentell bestimmten Wirkungsquerschnitte für die Bildung der gesuchten Gadolinium- und Europiumisotope sind in Tabelle 13 für die untersuchten ^3He -Teilchenenergien von 11,3 bis 34,6 MeV zusammengestellt.

Tabelle 13: Wirkungsquerschnitte der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},x)$ -Reaktionen von 11,3 bis 34,6 MeV

$E_{^3\text{He}}$ [MeV]	Wirkungsquerschnitt [mb]					
	^{149}Gd	^{147}Gd	^{146}Gd	^{148}Eu	^{147}Eu	^{146}Eu
34,5±0,30	---	252±40	514±77	95±14,3	275,±41	140±21
33,1±0,31	4,5±2,4	274±44	428±64	85±12,7	231±35	94±14
32,4±0,32	10,7±6	351±56	514±77	195±30,4	335±52	87±13
31,4±0,33	6,9±3,5	337±54	344±51	93±14	248±37	65±10
30,8±0,34	1,7±0,7	271±46	220±33	96±12,8	201±31	59±9
29,9±0,34	5,9±2,6	381±65	229±34	90±13,6	218±33	36,3±5,5
29,2±0,35	---	352±60	176±27	125±19,4	213±33	37,8±5,7
28,3±0,35	6,1±4,4	464±79	140±21	107±16,2	206±31	20,2±3
27,5±0,36	5,7±1,3	405±77	116±17	151±23,5	215±36	24,9±3,7
26,4±0,37	4,3±1,2	314±89	34±12	69±10,4	108±33	3,7±0,5
25,7±0,38	5,5±0,8	295±59	45,9±7	133±20,6	191±32	
24,5±0,39	5,8±0,9	386±77	12,7±2	99±14,9	102±32	
23,7±0,4	3,4±0,5	252±58	8,1±1	95±14,8	73±20	
22,5±0,42	5,9±1,1	262±60		85±12,7	69±13	
21,6±0,43	4,5±0,8	252±57		126±19,6	51±9	
20,5±0,45	2,9±0,5	181±44		74±11,2	42±8	
19,4±0,46	3,2±0,7	238±26		90±3,6	18,2±6	
18,2±0,48	2,9±0,6	81±16		58±8,4	26,5±1,5	
17,1±0,52	2±0,4	82±14		43±6,7	4,1±0,5	
15,6±0,55	2,8±0,6	18±3		25±3,9	8,7±0,5	
14,5±0,58	2±0,4	20±8		47±7,3	1±0,5	
13,8±0,65	---	5±2		20,5±3,6	1,5±0,6	
11,3±0,69	0,4±0,1	0,8±0,3		6±0,9		

Die Werte für die Gadolinium- und Europiumisotope zeigen die direkten Wirkungsquerschnitte, wobei die Werte der Europiumisotope $^{146,147}\text{Eu}$ um den Anteil aus dem Zerfall der Gadoliniumisotope $^{146,147}\text{Gd}$ korrigiert sind. Da ^{148}Gd zu 100% über α -Zerfall zu ^{144}Sm zerfällt, war für ^{148}Eu keine Zerfallskorrektur notwendig. ^{149}Eu wurde nicht gefunden. Alle Werte sind auf 100% Anreicherungsgrad von ^{147}Sm normiert. Auf den folgenden Seiten werden die einzelnen Kernreaktionen diskutiert, wobei besonders die Bildung der verschiedenen Gadoliniumisotope detailliert betrachtet wird.

3.1.7.1. Die $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},xn)^{146,147,148,149}\text{Gd}$ -Reaktionen

Experimentell bestimmte Wirkungsquerschnitte der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},xn)^{146,147,149}\text{Gd}$ -Reaktionen

Aus den Werten in Tabelle 13 erkennt man für die $^{147}\text{Gd}(^3\text{He},3n)^{147}\text{Gd}$ -Kernreaktion ein Maximum der Wirkungsquerschnitte von etwa 450 mb bei etwa 28 MeV Partikelenergie. Für die Bildung von ^{149}Gd und ^{146}Gd liegen die maximale Wirkungsquerschnitte bei 5-10 mb (20-25 MeV) bzw. bei ~600 mb (>36 MeV).

Theoretisch berechnete Wirkungsquerschnitte der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},2n)^{148}\text{Gd}$ -Reaktion

Da der α -Strahler ^{148}Gd keine auswertbaren γ -Linien besitzt, mußte die Anregungsfunktion der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},2n)^{148}\text{Gd}$ -Reaktion auf eine andere Weise ermittelt werden. Hierzu wurden von Shubin (Institute of Physics and Power Engineering IPPE, Obninsk, Rußland) 1996 die Wirkungsquerschnitte theoretisch berechnet*.

Der Code ALICE

Dieser Rechencode zur Bestimmung von Anregungsfunktionen wurde ursprünglich von Blann (1971, 1983) auf der Basis des sogenannten Hybrid-Modells entwickelt und stetig verbessert. Sein großer Vorteil liegt darin, daß sich mit ihm ohne Kenntnis experimenteller Daten eine Anregungsfunktion berechnen läßt. Er beruht auf einer Verfeinerung des Compoundkernmodells (vergl. 1.5.1.) durch die Einführung weiterer sogenannter intermediärer Prozesse (Lebensdauer $\ll$ Compoundkernzustände), deren theoretische Behandlung mit Hilfe des Excitonen-Modells bereits früher erfolgte (Griffin 1966). Durch stetige Verfeinerung dieser Codes gelang es schließlich, Anregungsfunktionen mathematisch derart zu erfassen, daß eine Berechnung auch ohne experimentelle Daten möglich war.

Der hier verwendete ALICE Code wurde von Shubin und Blann gemeinsam verbessert und optimiert (ALICE-IPPE, Shubin *et al.* 1995, Hybrid-Exciton-Modell). Tabelle 14 zeigt die damit berechneten Werte für die $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},2n)^{148}\text{Gd}$ -Kernreaktion.

Tabelle 14: Berechnete Wirkungsquerschnitte der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},2n)^{148}\text{Gd}$ -Reaktion auf der Basis des ALICE-IPPE-Modells

$E_{^3\text{He}}$ [MeV]	Wirkungsquerschnitt (mb)	$E_{^3\text{He}}$ [MeV]	Wirkungsquerschnitt (mb)
10,1	5,6	25,6	105,1
12,1	3,3	28,1	83,4
14,1	18,3	30,0	63,2
16,0	76,5	31,0	64,4
18,0	173,5	33,0	59,2
20,0	213,3	35,0	51,9
22,0	165,2	36,1	43,8

* Da es in dieser Arbeit in erster Linie nicht um die theoretischen Hintergründe von Kernreaktionen, sondern um die Entwicklung eines kompletten Produktions- und Anwendungsverfahrens des neuen SPET-Nuklides ^{147}Gd geht, sei bei der weiterführenden Theorie auf die angeführte Literatur verwiesen.

Daraus ergibt sich für die $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},2n)^{148}\text{Gd}$ -Kernreaktion ein maximaler Wirkungsquerschnitt von etwa 213 mb bei 20 MeV. Der Wert von etwa 20 MeV für den maximalen Wirkungsquerschnitt deckt sich zudem gut mit dem über die klassische Definition der Reaktionsschwelle (vergl 1.5.2. mit $E_s = 4,3$ MeV, $E_c = 16,3$ MeV) theoretisch zu erwartenden Wert von 20,6 MeV. Mit diesen Werten konnte nun die Anregungsfunktion für diese Kernreaktion konstruiert werden.

Jede dieser Rechnungen ist natürlich mit einer gewissen Vorsicht zu bewerten. So handelt es sich bei ^{148}Gd wie bei ^{146}Gd um grundsätzlich stabilere g,g-Kerne, was sich auch an den hohen Halbwertszeiten im Vergleich mit ihren g,u- bzw u,g-Nachbarkernen auszeichnet. Dies macht sich bei ^{146}Gd mit seiner magischen Neutronenzahl von 82 in einer, trotz des großen Abstandes von der Linie der β -Stabilität, ungewöhnlich hohen Halbwertszeit von 48,3 Tagen bemerkbar. Dieser und auch andere Faktoren erfordern daher auch in Zukunft die zusätzliche experimentelle Bestimmung von Anregungsfunktionen. Abbildung 17 faßt die Anregungsfunktionen aller $^{147}\text{Gd}(^3\text{He},xn)$ -Reaktionen zusammen.

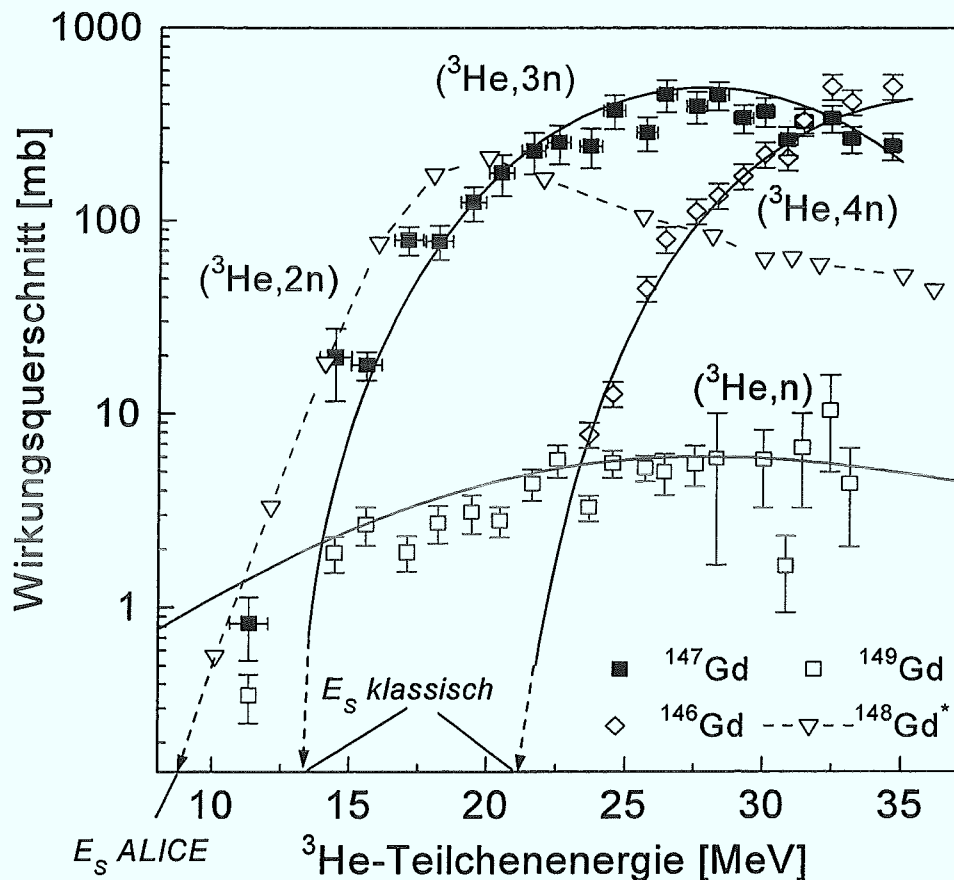


Abb. 17: Anregungsfunktionen und Schwellenenergien (E_s) der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},xn)$ -Kernreaktionen ($x = 1-4$). * ^{148}Gd theoretisch berechnet (ALICE-IPPE)

Schwellenenergien

Die einfache Extrapolation der experimentellen Werte auf die Energieachse würde für die Bildung von ^{147}Gd eine Schwellenenergie von etwa 11 MeV und für die Bildung von ^{146}Gd etwa 21 MeV ergeben. Der Wert für ^{147}Gd weicht dann allerdings von dem durch die berechnete Schwellenenergie (E_s , Formel 6, 1.5.2.) gegebenen Minimalwert von 13,6 MeV um etwa 20% nach unten ab. Hierbei ist jedoch der hohe Energie- und auch Meßfehler im Bereich der niedrigen Wirkungsquerschnitte zu berücksichtigen, so daß bei der Konstruktion der Kurve der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},3n)^{147}\text{Gd}$ -Reaktion eine ^3He -Energie von 13,6 MeV (E_s klassisch) als unterster Wert berücksichtigt wurde.

Interessant ist die Abweichung der nach Formel 6 berechneten Schwellenenergie der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},2n)^{148}\text{Gd}$ -Reaktion von 4,3 MeV (vergl. Tab. 6, 1.6.2) vom durch Extrapolation auf die Energieachse (Abbildung 17, E_s ALICE) gefundenen Wert von etwa 9 MeV aus der ALICE-IPPE Berechnung. Dies erklärt sich dadurch, daß die Coulombschwelle, die das in den Kern eintretende ^3He -Teilchen überwinden muß, bei ALICE-IPPE bereits bei der Berechnung der Schwellenenergie berücksichtigt wird (E_s nicht nur klassisch aus Q-Wert und Impuls bzw. Rückstoß der Teilchen berechnet, vergl. Formel 6, 1.5.2).

Dennoch zeigen alle vier Anregungsfunktionen ($n = 1 - 4$) die typische Form, Schwellenenergien (Differenzen entsprechen der Bindungsenergie für eine Neutron ~ 8 MeV) und auch Maximalwerte für ^3He -induzierte Kernreaktionen, die sich nur in der Anzahl der emittierten Neutronen unterscheiden. Auch die auf den ersten Blick ungewöhnlich kleinen Wirkungsquerschnitte der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},n)^{149}\text{Gd}$ -Reaktion (<10 mb), sind typisch für die Emission von nur einem Neutron (vergl. Münzel *et al.* 1982).

3.1.7.2. Die $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},pxn)^{146,147,148}\text{Eu}$ -Reaktionen

Abbildung 18 zeigt die Anregungsfunktionen der simultan über die $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},pxn)$ -Kernreaktionen gebildeten Europium-Isotope $^{146,147,148}\text{Eu}$. ^{149}Eu konnte nicht nachgewiesen werden. Es sollte bei einer Halbwertszeit von 93,1 Tagen und den hier angewendeten relativ kurzen Bestrahlungen auch nur in äußerst kleinen Ausbeuten gebildet werden. Bis auf ^{148}Eu (^{148}Gd ist ein reiner α -Strahler) sind alle Werte um den Anteil der Europium-Generierung aus dem jeweiligen Gadoliniumzerfall korrigiert. Die maximalen Wirkungsquerschnitte betragen für die Bildung von ^{148}Eu 120 mb (23 MeV), für ^{147}Eu 280 mb (29 MeV) und für ^{146}Eu ~ 150 mb (>35 MeV).

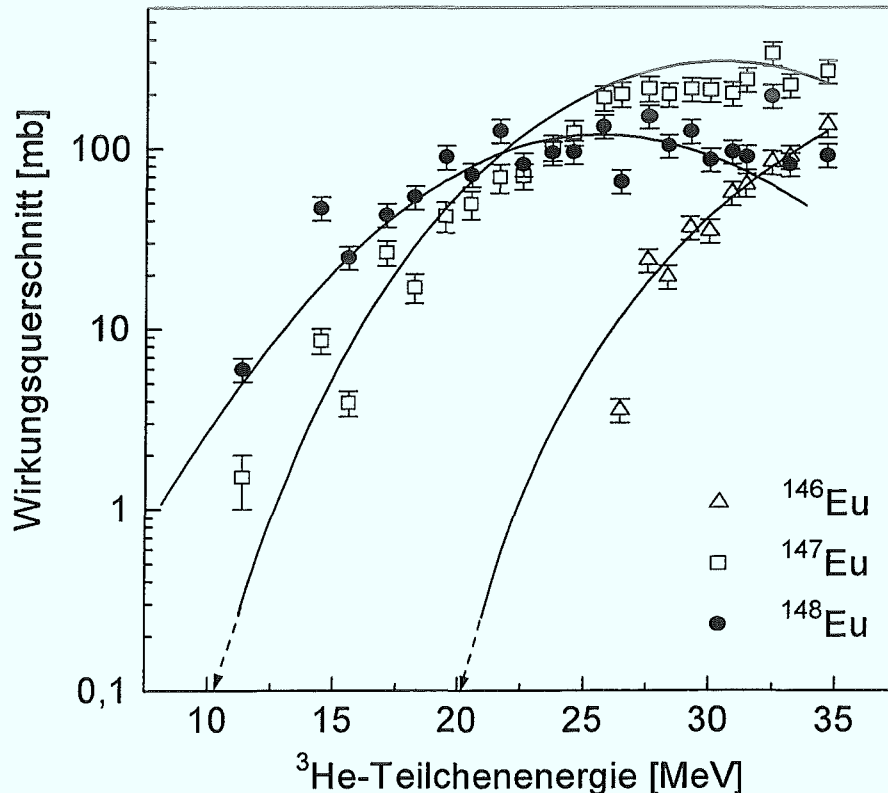


Abb. 18: Anregungsfunktionen der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},xpn)$ -Kernreaktionen ($x = 1 - 3$)

Interessant ist der Vergleich der maximalen Wirkungsquerschnitte, die zur Bildung der isobaren Gadolinium- und Europium-Isotope führen. Man erkennt deutlich, daß die jeweiligen Isobaren immer im etwa gleichen Energiebereich gebildet werden. In den kleineren Wirkungsquerschnitten, die zur Bildung der Europiumisotope führen, macht sich die zusätzliche Energie für das austretende geladene Teilchen (p) bemerkbar, das einen weiteren Coulombwall überwinden muß. (Tabelle 15).

Tabelle 15: Experimentell und rechnerisch (^{148}Gd) bestimmte maximale Wirkungsquerschnitte der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},x)\text{-Reaktionen}$.

Isotop	σ_{max} [mb]	Energie [MeV]
^{146}Gd	~600	>36
^{147}Gd	450	28
^{148}Gd	213	20,6
^{149}Gd	5-10	20-25
^{146}Eu	150	>35
^{147}Eu	280	28
^{148}Eu	120	23

An dieser Stelle stellt sich auch die Frage nach einer möglichen Konkurrenzreaktion, bei der anstelle eines (pn)-Paars ein Deuteron (Bindungsenergie 2,8 MeV) emittiert wird. Tabelle 16 zeigt dazu die Schwellenenergien der entsprechenden Kernreaktionen.

Tabelle 16: Schwellenenergien für die Bildung der Europiumisotope (Nuklidmassen, Lieser 1980)

Nuklid	n	$(^3\text{He},pn)\text{-Reaktion}$ [MeV]	$(^3\text{He},d(x-1)n)\text{-Reaktion}$ [MeV]	Experiment [MeV]
^{146}Eu	3	19,6	16,8	20
^{147}Eu	2	10,4	8,2	10
^{148}Eu	1	3,5	1,3	--

Die experimentell durch Extrapolation auf die Energieachse in Abbildung 18 gefundenen Schwellenenergien (E_s) für die Bildung von ^{146}Eu und ^{147}Eu von ca. 20 MeV bzw 10 stimmen gut mit den nach der klassischen Theorie zu erwartenden Werten von 10,4 bzw. 19,1 für die (pxn)-Emissionen überein. Bei der $(^3\text{He},p2n)\text{-Reaktion}$, die zur Bildung von ^{147}Eu führt, könnte jedoch auch die $(^3\text{He},dn)\text{-Reaktion}$ angenommen werden. Für eine Beurteilung der $(^3\text{He},pn)\text{-Reaktion}$ (^{148}Eu) stehen im unteren Energiebereich zu wenig Daten zur Verfügung, so daß eine Aussage über die Schwellenenergie schwierig ist.

3.1.7.3. Integrale Ausbeuten der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},xn)\text{-Kernreaktion}$ produkte

Abbildung 19 und 20 zeigen die nach Gleichung 11 (Abschnitt 1.5.6.) berechneten integralen Ausbeuten der in der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},xn)\text{-Kernreaktionen}$ gebildeten Gadolinium- bzw. Europiumisotope (Energiebereich 36–13 MeV).

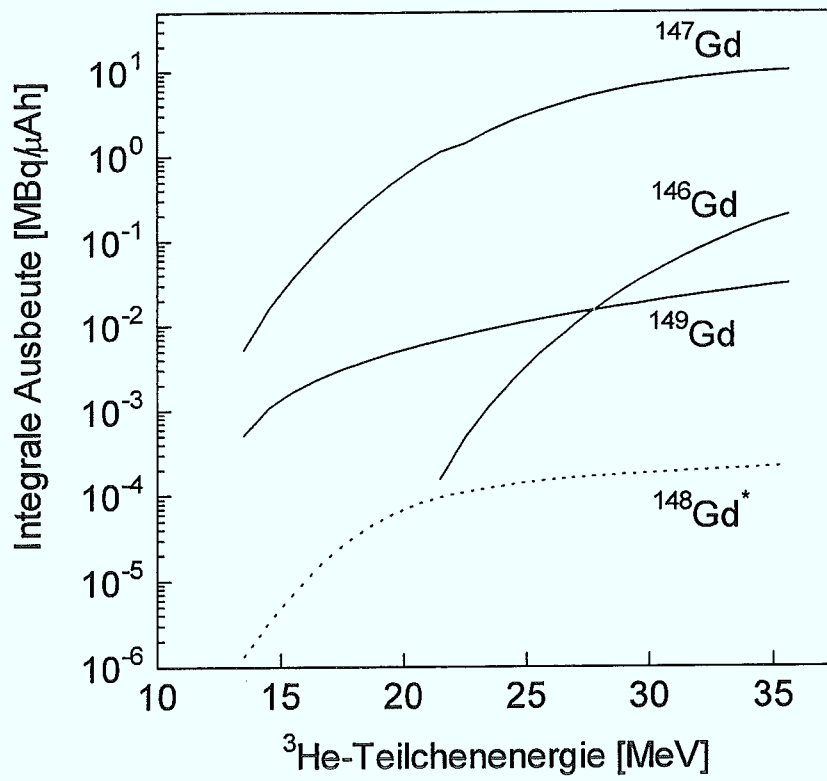


Abb. 19: Integrale Ausbeute der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He}, xn)$ -Reaktionsprodukte ($x = 1 - 4$)
 * ^{148}Gd theoretisch berechnet

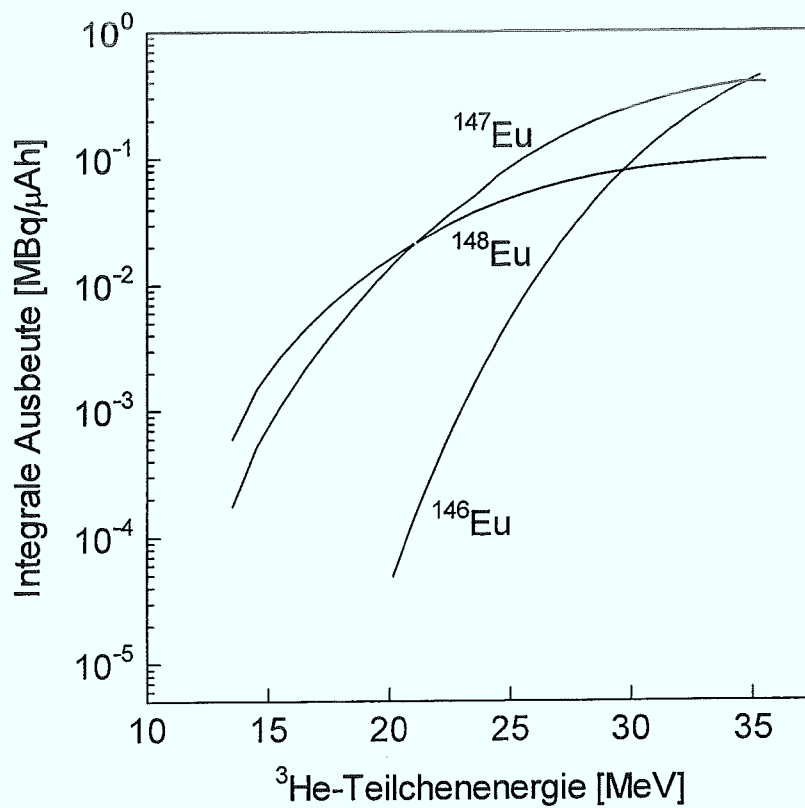


Abb. 20: Integrale Ausbeuten der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He}, pxn)$ -Reaktionsprodukte ($x = 1 - 3$)

Die maximalen integralen Ausbeuten betragen dann bei einem dicken Target 10 MBq $^{147}\text{Gd}/\mu\text{Ah}$, 0,2 MBq $^{146}\text{Gd}/\mu\text{Ah}$, 0,03 MBq $^{149}\text{Gd}/\mu\text{Ah}$ und etwa $2 \cdot 10^{-4}$ MBq $^{148}\text{Gd}/\mu\text{Ah}$ sowie 0,4 MBq $^{147}\text{Eu}/\mu\text{Ah}$, 0,45 MBq $^{146}\text{Eu}/\mu\text{Ah}$ und 0,1 MBq $^{148}\text{Eu}/\mu\text{Ah}$.

3.1.8. Ergebnisse der Kerndatenbestimmung der $^{144}\text{Sm}(\alpha, x)$ -Reaktionen

Die Wirkungsquerschnitte für die Bildung der Gadoliniumisotope sind in Tabelle 17 für die untersuchten α -Teilchenenergien von 13,3 bis 25,4 MeV zusammengestellt. Die ebenfalls γ -spektroskopisch gemessenen Europiumisotope $^{146,147}\text{Eu}$ (^{149}Eu wurde nicht gefunden) wurden um den Anteil aus dem Zerfall der Gadoliniumisotope $^{146,147}\text{Gd}$ korrigiert. Dabei wurden sie eindeutig als reine Tochterisotope der entsprechenden Gadoliniumisotope identifiziert, so daß bei dieser Kernreaktion keine meßbaren Europiumisotope gebildet werden. Alle Werte sind auf 100% Anreicherungsgrad von ^{144}Sm normiert.

Tabelle 17: Wirkungsquerschnitte der $^{144}\text{Sm}(\alpha, xn)^{146,147}\text{Gd}$ -Reaktionen von 13,3 bis 25,4 MeV

E_α [MeV]	Wirkungsquerschnitt [mb]	
	^{147}Gd	^{146}Gd
25,4±0,32	337±61	305±61
24,4±0,32	309±49	200±40
23,9±0,33	284±49	42±8
23,2±0,34	242±40	43±9
22,2±0,34	345±67	20±4
21,7±0,35	228±42	4±0,8
20,9±0,36	256±46	2±0,4
19,8±0,37	81±12	
19,2±0,38	90±15	
18,4±0,39	95±16	
17,0±0,4	45±7	
16,4±0,42	8±1	
15,8±0,44	6±1	
13,3±0,48	0,02±0,005	

Abbildung 21 zeigt die Anregungsfunktionen der $^{144}\text{Sm}(\alpha, xn)$ -Kernreaktionen verglichen mit den Literaturwerten ($\circ$) von Archenti *et al.* (1989).

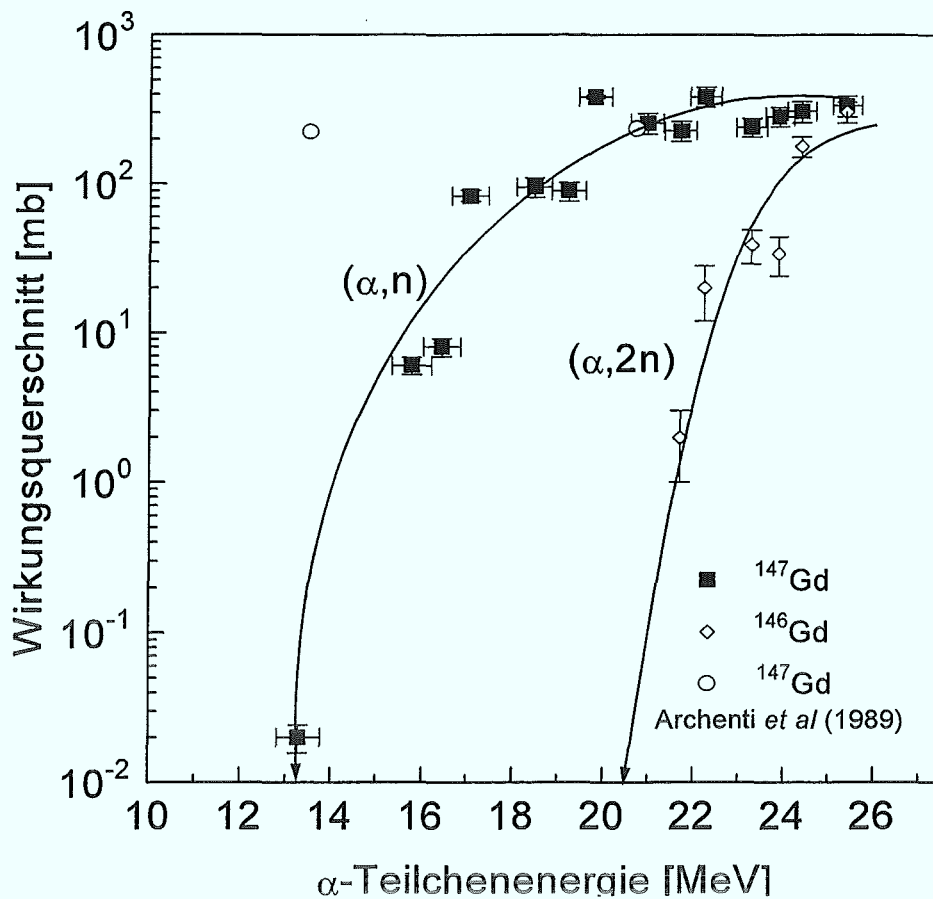


Abb. 21: Wirkungsquerschnitte der $^{144}\text{Sm}(\alpha, xn)$ -Kernreaktionen ($x = 1, 2$)

Die maximalen Wirkungsquerschnitte treten auch hier erst bei Erreichen der klassischen Reaktionsschwelle, also nach voller energetischer Überwindung des Coulombwalls ($E_s + E_c$) auf. Das ist bei der (α, n) -Reaktion bei 27,7 MeV und bei der $(\alpha, 2n)$ -Reaktion erst bei 35,2 MeV der Fall (vergl. Tabelle 6). Tatsächlich werden die maximalen Wirkungsquerschnitte bei beiden Kernreaktionen erst bei bzw. oberhalb von 25 MeV α -Partikelenergie erreicht. Bei 25 MeV liegen sie für die Bildung von ^{147}Gd bei etwa 400 mb und für die Bildung von ^{146}Gd bei etwa 300 mb.

Die durch Extrapolation auf die Energieachse gefundenen Schwellenenergien von ca. 13,3 MeV für die (α, n) - bzw. 20,5 MeV für die $(\alpha, 2n)$ -Reaktion decken sich auch hier gut mit den nach Formel 6 klassisch berechneten Werten (vergl. Tabelle 6: 20,3 MeV, 12,7 MeV).

Interessant ist der Vergleich mit den Wirkungsquerschnitten, die Archenti *et al.* (1989) bei der Bestrahlung von natürlichem Samarium und anschließender Normierung erhalten haben. Man erkennt, daß deren Wirkungsquerschnitte bereits kurz oberhalb der Schwellenenergie über 220 mb betragen. Erst oberhalb 22 MeV gleichen sich deren Werte den hier gemessenen an. Der Grund für diese unerwartet hohe Abweichung im unteren Energiebereich liegt möglicherweise in der Art, wie diese Gruppe die Bestrahlungen durchgeführt hat. Sie bestrahlten bei bis zu 8 μA Strahlstrom, was ein außerordentlich hoher Wert für die Bestimmung von nuklearen Daten ist. Bei solch hohen Strahlströmen kommt es oft zu Schäden am Target, was sich letztlich negativ auf die Berechnung der Werte auswirkt. Ihre Werte nahe an der Reaktionsschwelle sind daher viel zu hoch.

3.1.8.1. Integrale Ausbeuten der $^{144}\text{Sm}(\alpha, x)$ -Reaktionsprodukte

Die Abbildung 22 zeigt die integralen Ausbeuten der $^{144}\text{Sm}(\alpha, x)$ -Reaktionsprodukte im Energiebereich von 26,5–13 MeV. Die maximalen Ausbeuten betragen für ein dickes Target 4,8 MBq $^{147}\text{Gd}/\mu\text{Ah}$ und 0,07 MBq $^{146}\text{Gd}/\mu\text{Ah}$.

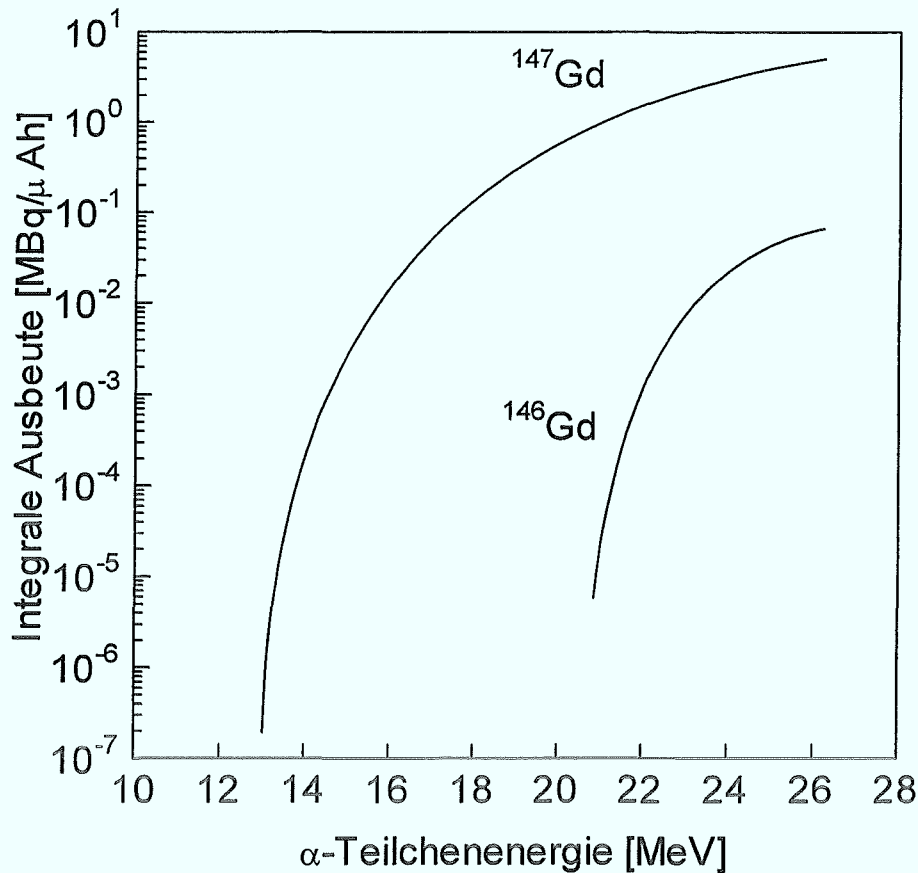


Abb. 22: Integrale Ausbeuten der $^{144}\text{Sm}(\alpha, xn)$ -Reaktionsprodukte ($x = 1, 2$)

3.1.9. Vergleich der Kernreaktionen zur Produktion von ^{147}Gd

Zum Vergleich der beiden Kernreaktionen zur Darstellung von ^{147}Gd sollen die folgenden Kriterien bewertet werden:

1. Ausbeute an ^{147}Gd
2. Radionuklid- und Isotopenreinheit
3. Kosten

Ausbeute an ^{147}Gd

In diesem Punkt ist die $^{147}\text{Sm}(^3\text{He}, 3n)$ - der $^{144}\text{Sm}(\alpha, n)$ -Kernreaktion mit 10 MBq $^{147}\text{Gd}/\mu\text{Ah}$ gegenüber 4,8 MBq $^{147}\text{Gd}/\mu\text{Ah}$ eindeutig überlegen. Bei realistischen Stahlströmen von 15 μA über einen Zeitraum von 6 h sind theoretisch 900 MBq (24 mCi) ^{147}Gd für die ^3He - gegenüber 432 MBq (12 mCi) ^{147}Gd für die α -induzierte Kernreaktion zu erwarten. Allerdings ist die Ausbeute bei der α -induzierten

Kernreaktion an das Kompaktzyklotron CV 28 gebunden. An einem Zyklotron mit 40 MeV und damit Ausnutzen des maximalen Wirkungsquerschnittsbereichs der α -induzierten Kernreaktion sollten sich deren ^{147}Gd -Produktionsraten der ^3He -induzierten Kernreaktion angleichen oder sie sogar übertreffen.

Radionuklid- und Isotopenreinheit

Diesem Punkt kommt ebenfalls eine hohe Beachtung zu, da für eine mögliche in vivo-Anwendung der Anteil an langlebigen oder stärker radiotoxischen Isotopen (α,β -Strahler) möglichst gering sein soll. Zur Bewertung zeigt Tabelle 18 die aus den integralen Ausbeuten berechnete prozentuale Zusammensetzung der Reaktionsprodukte aus beiden Kernreaktionen bei EOB.

Tabelle 18: Radionuklidzusammensetzung bei EOB

Nuklid	$^{147}\text{Sm}(^3\text{He},x)\text{-Reaktion [\%]}$	$^{144}\text{Sm}(\alpha,x)\text{-Reaktion [\%]}$
^{146}Gd	1,8	1,4
^{147}Gd	89,4	98,6
^{148}Gd	0,002	--
^{149}Gd	0,3	--
^{146}Eu	3,6	--
^{147}Eu	4,0	--
^{148}Eu	0,9	--

Man erkennt, daß die Isotopenreinheit der α -induzierten Kernreaktion wesentlich höher ist, da neben ^{147}Gd nur noch ^{146}Gd gebildet wird. Bei der ^3He -induzierten Kernreaktion werden dagegen neben ^{147}Gd und ^{146}Gd auch das Gadoliniumisotop ^{149}Gd sowie in geringem Maße ($\sim 0,002\%$) der α -Strahler ^{148}Gd gebildet.

Die zusätzliche Bildung von Europium-Isotopen ist nicht relevant, da Europium neben dem Targetmaterial Samarium vor einer nuklearmedizinischen Anwendung radiochemisch abgetrennt wird.

Kosten

Schließlich sind noch die Kosten und die Reinheit des entsprechenden Targetmaterial zu berücksichtigen. ^{147}Sm ist aufgrund seines relativ hohen Anteils in natürlichem Samarium von 15% gegenüber 3,1% von ^{144}Sm preiswerter und in höherer Reinheit herzustellen. Das zeigt sich im Anreicherungsgrad der entsprechenden Oxide von 96,5% an ^{147}Sm und einem Preis von 4,20 DM / mg gegenüber 86,6% an ^{144}Sm und einem Preis von 17,90 DM / mg (Chemotrade, Düsseldorf, Oktober 1996).

Schlußfolgerung

Da für eine ^{147}Gd -Anwendung in einer Patientenstudie mittels SPET mindestens 20 mCi (EOB) bzw. 10 - 15 mCi nach chemischer Abtrennung produziert werden müssen, entscheidet die deutlich höhere Ausbeute der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},3n)^{147}\text{Gd}$ -Kernreaktion für deren praktische Nutzung am Kompaktzyklotron CV 28.

3.2. Entwicklung einer Produktionsmethode für ^{147}Gd

3.2.1. Targetmaterial

Wie aus der Bewertung der Kernreaktionen im vorhergehenden Abschnitt ersichtlich, ist die $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},3n)^{147}\text{Gd}$ -Kernreaktion die realistischere Alternative für eine Routineproduktion des ^{147}Gd am Kompaktzyklotron CV 28. Als Targetmaterial sollten etwa 100 mg Sm_2O_3 eingesetzt werden, das mit Hilfe einer IR-Pressse zu einem zylindrischen Pellet ($\varnothing = 8 \text{ mm}^*$) gepreßt und in dieser Form bestrahlt wird. Die herkömmliche Entnahme aus dem Presswerkzeug geschah bisher durch Herauspressen über einem Distanzring, wobei das Pellet mitsamt dem Gegenstück oft heraussprang und zerbrach. Dieser Effekt kann bei den sehr empfindlichen brüchigen Sm_2O_3 -Pellets auch nicht durch eine "Polsterung" aus Watte o.ä. vermieden werden, so daß hier Verbesserungen notwendig waren. Metallfolien oder -pulver wurden trotz der wesentlich besseren Stabilität und Wärmeleitung als Targetmaterial nicht eingesetzt, da bei einer zyklischen Nutzung das Targetmaterial nach der Rückgewinnung ebenfalls nicht als Metall vorliegen wird. Dies bedingt jedoch höhere Anforderungen an das Targetsystem, da die dann eingesetzten Lanthanidoxide im allgemeinen eine sehr schlechte Wärmeleitung haben, so daß hier eine sehr gute Kühlung notwendig wird.

3.2.2. Targethalterungen

Die bisher verwendeten Targethalterungen sind entweder das einseitig gekühlte 2π -Target (Blessing *et al.* 1982), welches vorn nur mit einer Folie abgedeckt wird, oder das beidseitig gekühlte 4π -Target (Michael *et al.* 1981), welches vorn mit Folie verklebt und von beiden Seiten mit Wasser umspült wird. Abbildung 23 zeigt beide Systeme im Vergleich. Im Fall des Flachtargets werden durch die vordere Wasserkühlung und die sich vor dem eigentlichen Targetmaterial befindliche Aluminiumfolie (50-100 μm) bis zu 10 MeV der Eintrittsenergie der α - oder ^3He -Teilchen absorbiert.

Damit würde sich die Ausbeute im Energiebereich des Kompaktzyklotrons CV 28 für die $^{147}\text{Sm}(^3\text{He},x)$ -um 80% und für die $^{144}\text{Sm}(\alpha,x)$ -Kernreaktion sogar um mehr als 95% reduzieren, so daß sich die Verwendung dieser Targethalterung von vornherein ausschließt.

Um ^{147}Gd dennoch in größeren Aktivitäten produzieren zu können, sind bei der Konzeption eines Produktionstargets daher die folgenden Punkte zu beachten:

1. Optimierte Targetpräparation
2. Verbesserung des Preß- und Entnahmesystems bei der Pelletherstellung
3. Konstruktion einer gut gekühlten Targethalterung zur Verwendung bei höheren ($>10 \mu\text{A}$) Strahlströmen

* Alle in dieser Arbeit eingesetzten Pellets wurden aus Kostengründen in diesen Ausmaßen bestrahlt. Für eine maximale Produktion mit den berechneten integralen Ausbeuten muß jedoch ein Target mit einer Fläche von 1 cm^2 ($\varnothing = 1,13 \text{ cm}$) und der entsprechend größeren Sm_2O_3 -Menge (vollständige Energieabsorption) bestrahlt werden.

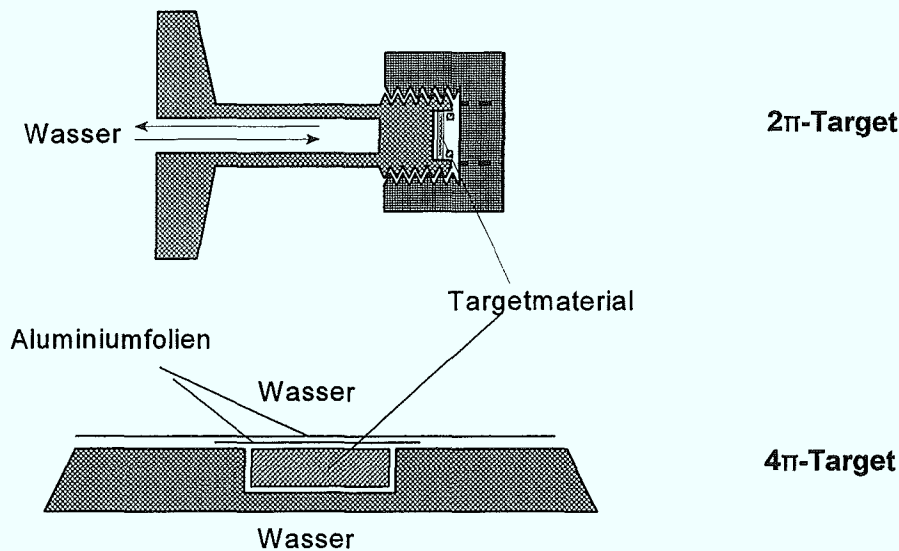


Abb. 23: Vergleich der bisher benutzten Targethalterungen

3.2.3. Targetpräparation

Targetabdeckung

Um optimale Ausbeuten zu erreichen, werden an das Sm_2O_3 -Target besondere Ansprüche gestellt. Es muß zum einen mechanisch hoch stabil sein und zum anderen innerhalb des Targethalters gehalten werden. Dazu dienen Abdeckfolien, die das Pellet im Targethalter halten und die Wärme vorn ableiten, ohne viel Energie zu absorbieren.

Als vordere Abdeckung wurden verschiedene jeweils 20 μm dicke Metallfolien getestet. Tabelle 19 zeigt die maximal erreichbare Energie auf dem Target für 36 MeV ^3He -Eintrittsenergie und vergleicht die Wärmeleitfähigkeiten und Schmelzpunkte (Lax 1967).

Tabelle 19: Vergleich verschiedener Abdeckfolien

Metall [20 μm]	Wärmeleitzahl [$\text{Wm}^{-1}\text{K}^{-1}$]	Schmelzpunkt [$^{\circ}\text{C}$]	Siedepunkt [$^{\circ}\text{C}$]	Max. Targeteintritts- energie [MeV] *
Cu	401	1083	2567	34
Ti	22	1660	3287	35
W	173	3410	5660	33
Mo	138	2617	4612	34

* Energien sind gerundet

Titan ist aufgrund seiner sehr schlechten Wärmeleitfähigkeit nicht geeignet. Obwohl es einen relativ hohen Schmelz- und Siedepunkt hat, wird es sehr schnell bis zum Schmelzpunkt aufgeheizt. Bei Kupfer ist es genau umgekehrt. Es hat zwar die beste Wärmeleitfähigkeit, wird durch seinen niedrigen Schmelzpunkt jedoch leicht erweicht und damit zerstört. Von den beiden anderen scheint Molybdän am besten geeignet zu sein, da es eine relativ gute Wärmeleitzahl und hohen Schmelzpunkt aufweist.

Dennoch verliert man auch bei Molybdän etwa 2 MeV an Eintrittsenergie, wodurch die theoretische integrale ^{147}Gd Ausbeute bei der ^3He -induzierten Reaktion um etwa 10% und bei der α -induzierten Reaktion (27– 25 MeV) sogar um 30% kleiner wird. Für optimale Ausbeuten sollte daher auf die vordere Targetabdeckung verzichtet werden. Da die vordere Targetabdeckung das Target (Pellet) jedoch nicht nur im Targethalter fixiert sondern auch einen erheblichen Beitrag zu Wärmeableitung von der Targetoberfläche leistet, muß dieser Gesichtspunkt bei der Konstruktion des Targetsystems und des Targets berücksichtigt werden.

Targetpräparation

Zur Herstellung eines Targets wurden etwa 100 mg Sm_2O_3 in einer IR-Presse bei einem Pressdruck von 10 t/cm^2 zu einem Pellet gepreßt ($\sim 1 \times 8 \text{ mm}$). Anschließend wurde das Pellet im 2π -Target befestigt und bei $1\text{--}10 \mu\text{A}$ Strahlstrom am Kompaktzyklotron CV 28 für mehrere Stunden bestrahlt. Es zeigte sich, daß so keine befriedigende Ergebnisse zu erreichen waren. Zum einen ist es sehr schwierig, Targets mit einem Gewicht von 100 mg ohne Zerstörung aus dem Preßwerkzeug zu entnehmen, andererseits heizten sich die Targets bei der Bestrahlung teilweise bis zur Zerstörung auf oder fingen an, mit dem Targetsystem zu verschmelzen. Dies führte bis zur Verdampfung des Targetmaterials, was eine Notabschaltung des Zyklotrons zur Folge hatte.

Zur Verbesserung der mechanischen Stabilität und zur Verbesserung der Wärmeleitung wurden verschiedene Mischungen aus Sm_2O_3 sowie Cu-, Al- oder Al_2O_3 -Pulver angefertigt. Dabei zeigte sich, daß bereits ein Anteil von 2,5 Gewichtsprozent Aluminium ausreichte, um ein mechanisch sehr stabiles Pellet zu erhalten. Bei Kupfer und Al_2O_3 waren etwa 10 Gewichtsprozent notwendig. Die so erhaltenen Pellets wurden anschließend noch mehrere Stunden im Trockenschrank bei 180°C getrocknet. Trotz hoher mechanischer Festigkeit wurden sowohl die Aluminium- als auch die Aluminiumoxid-stabilisierten Pellets bei der Bestrahlung im 2π -Target bereits bei weniger als $4 \mu\text{A}$ Strahlstrom zerstört und es kam erneut zur Notabschaltung des Zyklotrons. Das mit Kupfer versetzte Pellet dagegen konnte mit bis zu $4 \mu\text{A}$ Strahlstrom für 4 Stunden bestrahlt werden.

Als weitere Möglichkeit wurde eine thermische Nachbehandlung der Sm_2O_3 -Tabletten versucht. Hierzu wurden die Pellets ohne Zusatz mehrere Stunden bei etwa 1000°C gesintert. Die mechanische Stabilität konnte dadurch deutlich gesteigert werden. Zudem bestand hierbei die absolute Sicherheit, daß jegliche Restfeuchte, die sich im Hochvakuum fatal auswirken würde, entfernt war. Anschließend wurde das Target am Zyklotron angebracht und vor Strahl-Zuschaltung noch 12 Stunden unter Vorvakuum (10^{-4} bar) gehalten. Dieses Target konnte ebenfalls bei $4 \mu\text{A}$ für mehrere Stunden bestrahlt werden. Da hierbei der Zusatz von Metall- oder Al_2O_3 -Beimengungen vermieden werden kann, wurde dieser Lösung der Vorzug gegeben.

3.2.4. Verbesserung des Preß- und Entnahmesystems

Durch die Sinterung des Targetmaterials standen stabile Sm_2O_3 -Targets für ausreichende Bestrahlungsbedingungen ($I > 10 \mu\text{A}$) zur Verfügung. Problematisch war jedoch immer noch die Pressung selber, da die sehr leichten und daher brüchigen Tabletten oft zerfielen, wenn sie aus dem Preßwerkzeug entnommen wurden.

Deshalb wurde eine Vorrichtung konstruiert, die es erlaubte, selbst sehr dünne Targets (100 mg: ~1 mm Dicke bei $\varnothing = 8$ mm Preßwerkzeug) ohne Zerstörung zu entnehmen. Das Konzept bei diesem System bestand darin, daß die Proben unter stetigem Gegendruck entnommen werden können. Dadurch wird das Herausspringen verhindert und die Proben können zerstörungsfrei entnommen werden.

Dazu wird das komplette Preßwerkzeug nach dem 12-stündigen Preßvorgang in das in Abbildung 24 gezeigte Entnahmewerkzeug eingespannt und mit der Flügelschraube 2 fixiert. Durch Drehen der Flügelschraube 1 kann das Pellet mitsamt dem Gegenstück unter stetigem Gegendruck (durch die Druckfedern) herausgedrückt werden. In dieser Position wird die Druckplatte durch die unteren Rändelmuttern fixiert und die Buchse mit dem Stempel nach Lösen der Flügelschraube 1 und der Halteplatte nach oben entnommen. Das Pellet liegt dann völlig unbeschädigt mit dem Gegenstück auf der Pelletplatte und kann leicht mit einer Pinzette aufgenommen werden.

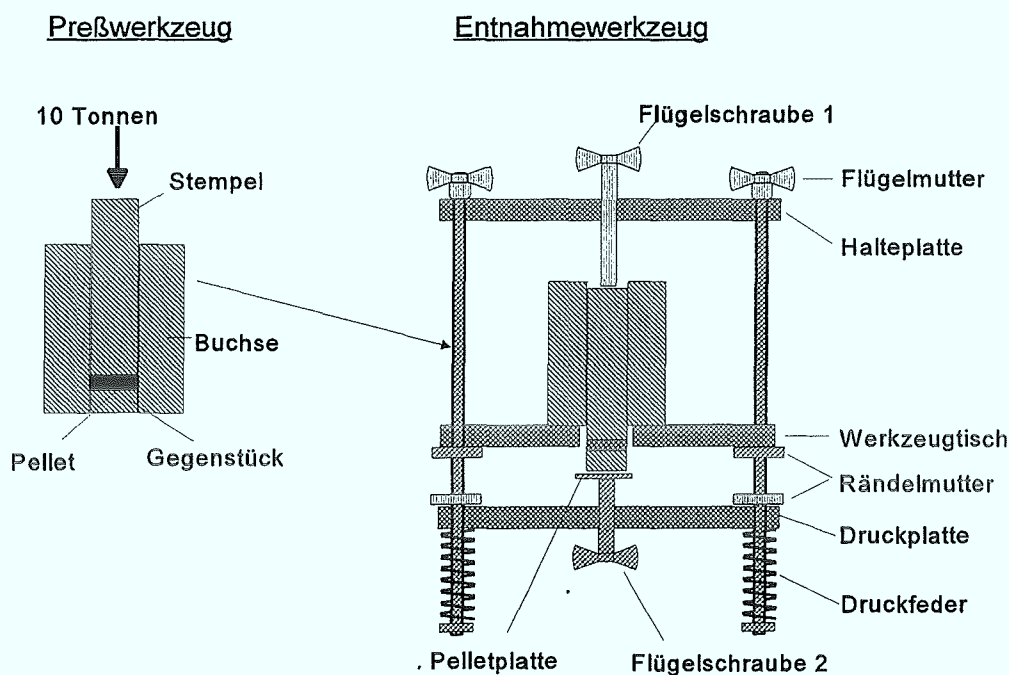


Abb. 24: Presswerkzeug und Entnahmewerkzeug zur Pelletherstellung

3.2.5. Konstruktion einer Targethalterung

Um eine gute Kühlung eines nicht durch die wärmeleitenden Frontfolie gekühlten Sm_2O_3 -Pellets bei hohen Strahlströmen zu realisieren, wurde eine neue Targethalterung konstruiert. Da auf die vordere Kühlung verzichtet werden mußte, sollte die optimale Kühlung von der Seite und von hinten organisiert werden. Dazu wurde ein dem 2π -Target ähnliches System entworfen (Abbildung 25 und exakte Konstruktionszeichnung im Anhang).

Es unterscheidet sich von dem bisherigen System durch die schon erwähnte Seitenkühlung, eine tiefere Mulde für das 8 mm Pellet, sowie einen modifizierten Wasserkanal mit einem "Dorn" unterhalb der Targetfläche. Dieser Dorn bewirkt eine bessere Wärmeabführung, da sich an der Stelle sonst ein Wasserwirbel bildet, der den Wärmetransport behindert.

Da die vordere Targetabdeckung fehlte, wurde das gepreßte und gesinterte Target durch einen um etwa 0,1 mm im Innendurchmesser kleineren CuAl-Ring gehalten. Hierbei handelt es sich um eine Spezialmetallfolie, die auf einer Seite aus Aluminium und auf der anderen Seite aus Kupfer besteht (CUPAL™-Folie; Firma Karl-Schreiber, 57290 Neuenkirchen). Dadurch hatte das Target im Bereich des Strahldurchmessers nur Kontakt mit Aluminium, wodurch eine unerwünschte Kontamination durch aus dem Kupfer entstehende längerlebige Isotope ($^{66,67}\text{Ga}$, ^{65}Zn) vermieden wird. Aus Aluminium entstehen nur sehr kurzlebige Phosphorisotope ($^{29,30}\text{P}$), die innerhalb weniger Minuten vollständig zerfallen sind. Problematischer ist eher das (neben sehr kurzlebigen Nukliden wie $^{17,18,19}\text{Ne}$) aus dem Sauerstoff des Sm_2O_3 ebenfalls entstehende ^{18}F , dessen Aktivität bei einer radiochemischen Trennung berücksichtigt werden sollte.

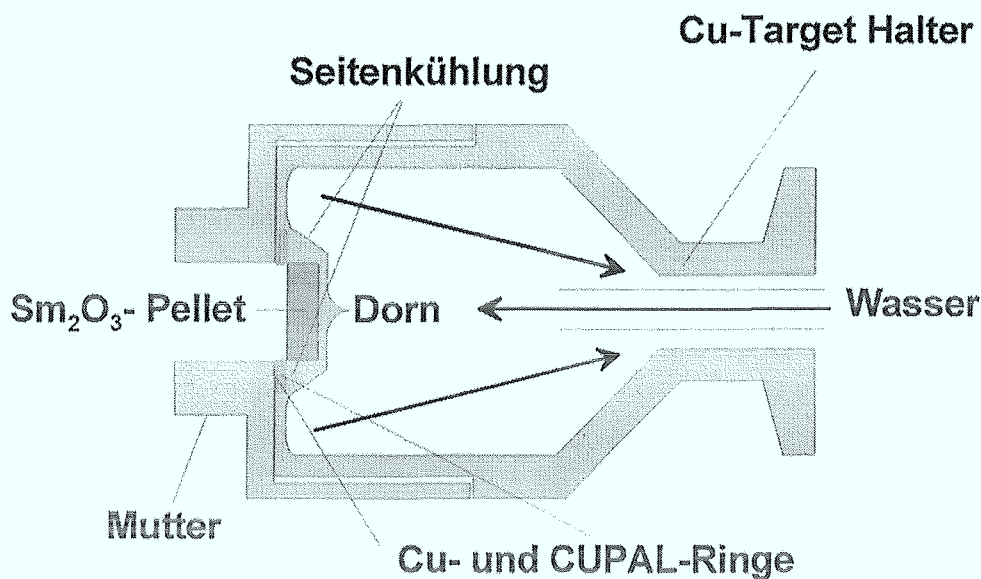


Abb. 25: Targetsystem zur Produktion von ^{147}Gd

Die CUPAL-Scheibe und damit das Target wurde dann mit mehreren passenden Kupferringen gehalten und mit der Überwurfmutter verschraubt. Letztere war ebenfalls sehr groß dimensioniert und konnte dadurch viel Abwärme vom Target aufnehmen und ableiten. Nach der Bestrahlung kann das Targetsystem leicht mit einem verlängerten Steckschlüssel geöffnet und die bestrahlte Tablette in ein vorbereitetes Gefäß geschüttet werden.

Bestrahlungen und Ausbeuten

Diese Targethalterung erlaubte es, ein 100 mg Sm_2O_3 Pellet ohne vordere Targetabdeckung für mehrere Stunden mit mehr als 10 μA zu bestrahlen. Mit einem entsprechend größeren System können dann Ausbeuten bis zu 1 GBq ^{147}Gd produziert werden ($^{147}\text{Sm}_2\text{O}_3$, ^3He , 15 μA , 6 h). Gleichzeitig wurden mit diesem Targetsystem über 95% der theoretisch berechneten integrale Ausbeute an ^{147}Gd erreicht sowie die berechnete Isotopenzusammensetzung bei EOB bestätigt (vergl. 3.1.9.).

3.3. Radiochemische Abtrennung von ^{147}Gd

Wie in Abschnitt 3.2.5. beschrieben, haben sich nach der Bestrahlung des Sm_2O_3 -Targets neben den erwarteten Gadolinium und Europium-Isotopen durch die $^{16}\text{O}(^3\text{He},\text{p})$ -Kernreaktion auch größere Mengen ^{18}F gebildet. Dies sollte daher vor der eigentlichen Lanthanidentrennung entfernt werden.

Anschließend wurde die in der Einleitung bereits vorgestellte zwei-Stufen-Trennung optimiert, bei der sich dem ersten Schritt einer schnellen Abtrennung des makroskopischen Targetmaterials mittels einer Natrium-Amalgam-Extraktion eine Feinreinigung auf einer Ionenaustauschersäule anschließt. Bei allen Separationsschritten muß eine möglichst vollständige Rückgewinnung des teuren Targetmaterials von vornherein mit eingeplant sein. Das gesamte Trennproblem läßt sich damit in die folgenden Schritte unterteilen.

1. Lösen des Targetmaterials Sm_2O_3 und schnelle Entfernung des ^{18}F
2. Schnelle Natrium-Amalgam-Extraktion der Hauptmenge des Samariums von n.c.a. Europium-isotopen und n.c.a. $^{147}\text{Gd}^*$
3. Feinreinigung des n.c.a. ^{147}Gd durch Abtrennung von n.c.a. Europium und dem restlichen Samarium auf einer Ionenaustauschersäule
4. Rückgewinnung des angereicherten Targetmaterials

3.3.1. Herstellung radioaktiver Tracer für die Vorversuche

Alle Vorversuche wurden mit natürlichem Sm_2O_3 durchgeführt, das mit ^3He bestrahlt wurde. Um gleichzeitig Bilanzen für Gadolinium- und Europium-Fractionen zu erhalten, wurde bis zum weitgehend vollständigen Zerfall des ^{147}Gd gewartet (ca. 1 Woche nach EOB). Damit lag ausreichend ^{147}Eu vor.

Als Gadoliniumtracer wurde dann das ebenfalls gebildete längerlebige ^{149}Gd ausgewertet. Zusätzlich wurde für einige Versuche anstelle des ^{147}Gd das ^{153}Gd ($T_{1/2} = 241,6 \text{ d}$) sowie als Samariumtracer ^{153}Sm ($T_{1/2} = 46,8 \text{ h}$) durch Bestrahlung von $^{152}\text{Gd}_2\text{O}_3$ bzw. $^{152}\text{Sm}_2\text{O}_3$ mit thermischen Neutronen am Forschungsreaktor DIDO hergestellt und nach Lösen in HCl als geträgertes $^{153}\text{GdCl}_3$ bzw. $^{153}\text{SmCl}_3$ eingesetzt. Tabelle 20 zeigt die dabei zu erwartenden Aktivitäten.

Tabelle 20: Kernreaktionen zur Erzeugung von ^{153}Sm und ^{153}Gd mit thermischen Neutronen
(Neutronenflußdichte: $\Phi = 10^{14} \text{ n}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{s}^{-1}$; Einwaage jeweils 50 mg Ln_2O_3)

Kernreaktion	Nuklidanteil	σ [b]	Bestrahlungsdauer	Aktivität
$^{152}\text{Sm}(\text{n},\gamma)^{153}\text{Sm}$	26,7%	206	60 min	370 mCi
$^{152}\text{Gd}(\text{n},\gamma)^{153}\text{Gd}$	0,2%	1100	14 Tage	40 mCi

* Die Trägerfreiheit (n.c.a.) des abgetrennten ^{147}Gd wird natürlich durch die chemische Reinheit des Targetmaterials begrenzt (vergl. Tabelle 11, 3.1.1.). Dies muß beachtet werden, wenn im folgenden von n.c.a. ^{147}Gd gesprochen wird.

3.3.2. Lösen des Targetmaterials Sm_2O_3 und schnelle Entfernung des ^{18}F

Die bei der Bestrahlung aus Sauerstoff ebenfalls gebildeten kurzlebigen Nuklide wie $^{17,18,19}\text{Ne}$ sind bis zur Trennung bereits zerfallen. Die Entfernung von ^{18}F erfolgt durch eine einfache Abdampfmethode, wodurch gleichzeitig das Samarium in ein gut lösliches Salz (SmCl_3) überführt wird.

Das bestrahlte Target (100 mg Sm_2O_3) wird in ein 100 ml Becherglas gegeben, in dem etwa 20 ml konzentrierte Salzsäure vorgelegt sind und erwärmt. Das Becherglas wird mit einem Trichter abgedeckt, der durch einen Schlauch mit einer großen mit Natronlauge gefüllten Waschflasche verbunden ist. Diese Waschflasche ist an eine Pumpe angeschlossen, die die abgesaugten Gase dann in den Abzug entläßt. Es wird bis zur Trockne eingeeengt, wodurch sich SmCl_3 bildet. Der weitaus größte Teil des ^{18}F wird als Fluorid in der Natronlauge absorbiert.

3.3.3. Schnelle Natrium-Amalgam-Extraktion der Hauptmenge des Samariums von trägerfreiem Europium und Gadolinium

3.3.3.1. Herstellung von Natrium-Amalgam

Für die Darstellung des Natrium-Amalgams wurden zwei Verfahren durchgeführt. Das einfachste besteht darin, Natriummetall unter Rühren in vorgelegtes Quecksilber einzuarbeiten. Dabei kommt es allerdings zu einer großen Wärmeentwicklung und einer dadurch bedingten Quecksilberverdampfung. Daher wurden nur die ersten Versuche mit so hergestelltem Natrium-Amalgam durchgeführt. Besser und gefahrloser kann man das Natrium-Amalgam elektrolytisch herstellen. Abbildung 26 zeigt die hier benutzte Versuchsanordnung.

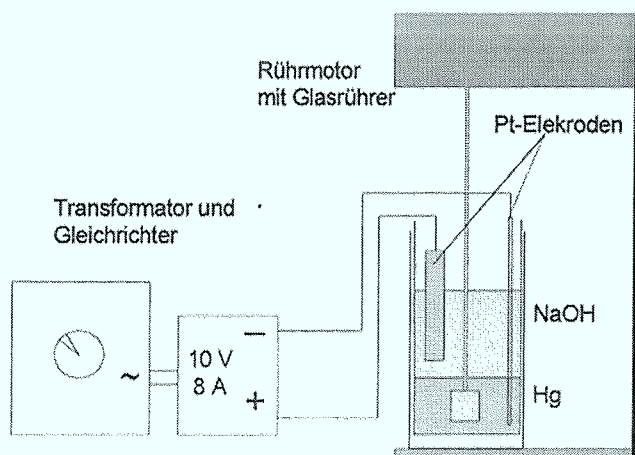


Abb. 26: Anordnung zur elektrolytischen Herstellung von Natrium-Amalgam

Zur Herstellung von Natrium-Amalgam werden 200 ml Quecksilber in dem Becherglas, das zur Sicherheit in einem Polyethylenbecher steht, mit 200 ml 20% Natronlauge überschichtet. Die Anode besteht aus 25 cm² Pt-Blech und taucht in die Natronlauge. Als zweite Elektrode taucht ein in Glasrohr isolierter Platindraht in das Quecksilber ein. In diesem Fall stellt dann Quecksilber mit seiner großen Oberfläche die Kathode dar. Elektrolysiert wird unter ständigem Rühren für 6-8 h bei 10 V und etwa 8 A, wobei sich die Zelle stark erwärmt (Abzug !). Ab etwa 0,7% Natriumgehalt beginnt das Amalgam festzuwerden. An dem Punkt wird abgebrochen und das Amalgam in eine Vorratsflasche gefüllt. Überschichtet mit einer dünnen Schicht Ethanol kann es wochenlang gelagert werden.

Bestimmung des Natrium-Anteils im Amalgam

Für die Produktionsexperimente mit angereichertem Samariumoxid wurde darüber hinaus auch käufliches 20% Natrium-Amalgam verwendet. Beide Sorten wurden bei Bedarf mit hochreinem Quecksilber auf die gewünschte Konzentration verdünnt. Zur Bestimmung des Natrium-Anteils im Amalgam wurde 1 ml Amalgam mit 1 ml 4 N HCl (0,004 mol) versetzt. Der jeweilige Natrium-Anteil (Molgewicht Na: 23) in Gramm konnte durch Titration gegen 0,1 N NaOH nach der folgenden Formel bestimmt werden:

$$\text{Na[g]} = \frac{23 \cdot (4 - 0,1 \cdot X_{\text{ml NaOH}_{0,1\text{N}}})}{1000} \quad (19)$$

$X_{\text{ml NaOH}_{0,1\text{N}}}$: Verbrauch an 0,1 N NaOH [ml]
1 ml $\approx 0,1 / 1000$ mol NaOH

Daraus konnte durch multiplizieren mit 100 und dividieren durch die Quecksilberdichte von 13,6 g/cm³ der prozentuale Natrium-Gewichtsanteil berechnet werden.

$$\text{Na[\%]} = \frac{23 \cdot (4 - 0,1 \cdot X_{\text{ml NaOH}_{0,1\text{N}}})}{136} \quad (20)$$

3.3.3.2. Durchführung der Natrium-Amalgam Extraktion

Die Extraktionsversuche wurden in einem modifizierten 100 ml Tropftrichter durchgeführt, der mit einem speziell dafür gefertigten motorbetriebenen Glasrührer und Einlaßtrichter bestückt ist (Abbildung 27). Das durch Eindampfen gewonnene SmCl₃ wurde zusammen mit 1,36 g Natriumacetat (NaAc · 3H₂O, 0,01 mol als Puffer; Novgorodov 1994) in 25 ml Kochsalzlösung gelöst und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Mit dieser Lösung und verschiedenen NaCl und Natrium-Amalgam-Konzentrationen wurden systematische Trennversuche durchgeführt.

Die Lanthanidlösung (25 ml H₂O, NaCl, NaAc, HCl) wurde in der Apparatur vorgelegt. Anschließend gab man das Natrium-Amalgam dazu und der Motor wurde für definierte Extraktionsintervalle gestartet. Nach der Reaktion konnte das abgesetzte Amalgam ablassen und der pH-Wert der Lösung bestimmt werden. Um die Extraktionsrate zu bestimmen wurden Aliquote entnommen und γ -spektrometrisch ausgewertet. Bei ungenügender Trennung wurde erneut angesäuert und die Trennung unter gleichen Bedingungen noch einmal durchgeführt.

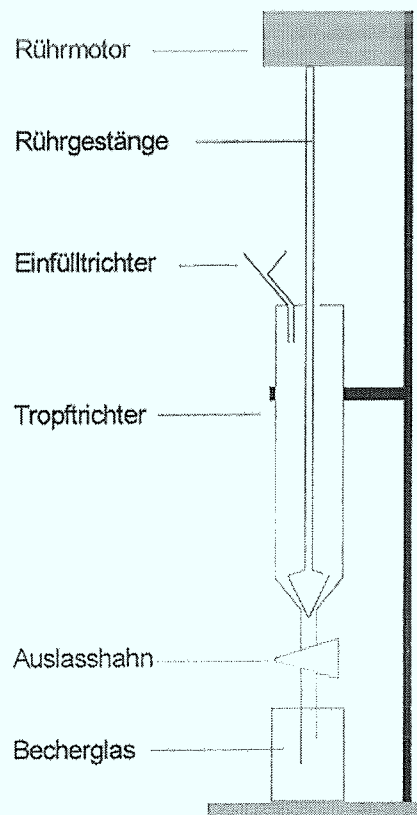


Abb. 27: Extraktionsapparatur

Durch Versuche mit ^{153}Sm zeigte sich, daß Samarium unter diesen Bedingungen annähernd genauso reagierte wie Europium. Wenn die optimalen Bedingungen für eine Europiumextraktion gefunden worden waren, war auch Samarium optimal entfernt. Die Versuchsreihen konnten daher auch ohne ^{153}Sm -Zusatz erst auf die Europiumentfernung hin untersucht werden. Die so ermittelten optimalen Separationsbedingungen für n.c.a. Eu wurden dann mit ^{153}Sm verifiziert.

3.3.4. Optimierung der Natrium-Amalgam Extraktion

3.3.4.1. Abhängigkeit der Extraktion von pH-Wert der Lösung und Na-Anteil im Amalgam

Hierzu wurden Experimente mit Natrium-Anteilen von 0-0,5% im Amalgam durchgeführt. Der pH-Wert der SmCl_3 -Lösung (25 ml, 0,4 M NaAc) wurde mit konzentrierter Salzsäure eingestellt und variierte im Bereich von 0 - 7. Die NaCl-Konzentration war 1 M und die Trennzeit betrug 2 min. Abbildung 28 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Natrium-Anteil im Amalgam und dem pH-Wert sowie der Menge an extrahiertem Eu bzw. Sm.

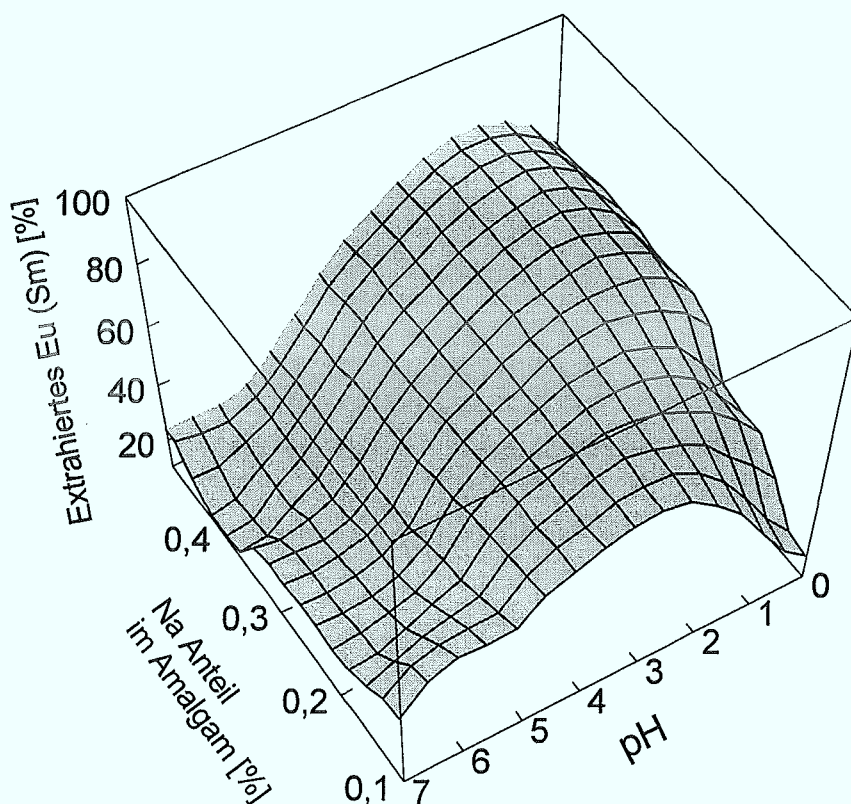


Abb. 28: Einfluß von pH-Wert und Na(Hg)-Anteil auf die Lanthanidenextraktion in Na(Hg)
(1 M NaCl, 0,4 M NaAc, 2 min Reaktionszeit)

Ein pH-Wert von 2-3, der sich durch Zugabe von etwa 0,7 ml HCl erreichen läßt, sowie ein 0,4% Na-Anteil im Amalgam ergeben bereits bei nur einem Trennungsschritt eine mehr als 80%ige Extraktion der Lanthanide Sm und Eu in das Natrium-Amalgam bei weniger als 5% ebenfalls extrahiertem Gd.

Der pH-Variation sind jedoch sowohl im sauren als auch im alkalischen Bereich Grenzen gesetzt. Wird der pH-Wert auf zu niedrige Werte eingestellt (z.B. 0,4% Na, $\text{pH} < 1,5$), beginnt das Amalgam sich zu zersetzen (wodurch dann ein höherer Natrium-Anteil im Amalgam notwendig würde, um den Verlust

auszugleichen). Auf der anderen Seite kommt es bereits im schwach sauren bis neutralen Bereich zur Bildung von schwerlöslichen Lanthanidhydroxiden an der Oberfläche des Amalgams, wo der pH-Wert durch den Natriumaustausch noch höher liegt. Die schwerlöslichen Hydroxide lagern sich dann an der Oberfläche ab und die Lanthanide können in dieser Form nicht mehr extrahiert werden. Der pH-Wert der Lösung liegt in solch einem Fall nach der Extraktion im basischen Bereich ($>7 - 8$) und die Lösung bleibt auch nach Abschalten des Rührmotors trüb. Im optimalen pH-Bereich von 2 (bei 0,4% Na-Anteil im Amalgam) steigt der pH-Wert auch nach der Trennung nicht über 5,5 (Pufferbereich des NaAc).

3.3.4.2. Abhängigkeit der Extraktion von der NaCl-Konzentration

Ausgehend von der Nernst'schen Gleichung (16) sollte eine ansteigende Na^+ -Konzentration in der wäßrigen Phase den Betrag des elektrochemischen Potentials des Natrium-Amalgams erniedrigen und die Extraktion je nach Redoxpotential des Lanthanids (Tabelle 9) verschlechtern. Sowohl Novgorodov *et al.* (1966) als auch Novgorodov und Khalkin (1968) fanden eine 2 M NaCl-Konzentration optimal für die Trennung von Samarium und Europium von Gadolinium, da sie damit die ebenfalls stattfindende Extraktion des Gadoliniums unterdrücken konnten. Sollte die Reduktion des Sm ($E_{\text{III/II}} = 1,55 \text{ [-V]}$) und des Europiums ($E_{\text{III/II}} = 0,30 \text{ [-V]}$) tatsächlich bereits nach Reduktion in die zweiwertige Stufe stattfinden, so kann man die Extraktion des Gadoliniums ($E_{\text{III/0}} = 2,27 \text{ [-V]}$) durch die Zugabe von Na^+ als erstes unterbinden. Sollte die Reduktion des Samariums und des Europiums jedoch auch direkt in den Grundzustand erfolgen (Eu: $E_{\text{III/0}} = 2,00 \text{ [-V]}$), so müßte eine erhöhte NaCl-Zugabe auch diese Trennung verschlechtern.

In der eigenen Arbeit wurde die NaCl-Konzentrationen von 0 - 2,7 M (0 - 4 g NaCl / 25 ml H_2O) systematisch variiert. Dazu kamen jeweils noch 1,36 g / 25 ml Natriumacetat (0,01 mol entspricht 0,4 M Na^+). Es war jedoch notwendig die experimentellen Bedingungen künstlich zu verschlechtern, da bei optimaler Einstellung der in Abschnitt 3.3.3.1. gefundenen Parameter (0,4% Natrium-Anteil im Amalgam, pH-Wert ~ 2) eine zusätzliche NaCl-Zugabe kaum Einfluß auf die Trennung hatte.

Um dennoch einen Effekt durch die Änderung der Na^+ sichtbar zu machen und damit Aufschluß über das Extraktions- und Reduktionsverhalten der unterschiedlichen Lanthanide in diesem System zu bekommen, wurde der pH-Wert auf 4,5 eingestellt. Ein pH-Wert von 4,5 ist für ein 0,4% Natrium-Amalgam aus den oben genannten Gründen zu hoch und führt daher grundsätzlich zu einer schlechteren Sm- und Eu-Abtrennung. Diese sollte dann durch die NaCl Zugabe verbessert werden. Als Fehler wurden konstant 10% angenommen. Dieser setzt sich aus den bekannten γ -spektroskopischen Meßfehlern (Abschnitt 3.1.4) sowie einem etwa 5% Fehler durch Volumenänderung bei der Abtrennung nach der Extraktion zusammen.

Wie in Abbildung 29 zu sehen, reicht unter diesen Bedingungen bereits eine 1 M NaCl Konzentration (+ 0,4 M NaAc = 1,4 Na^+) zur Unterbindung der Gadoliniumabtrennung aus. Im Unterschied zu den Publikationen von Novgorodov *et al.* (1966, 1968) zeigt sich der Effekt zudem sowohl für Gd als auch für Eu (Sm), was dann doch auf eine direkte Reduktion von Europium in den Grundzustand hindeuten könnte ($E_{\text{III/0}} = 2,00 \text{ [-V]}$).

Dennoch ist es schwierig zu sagen, wie der genaue Reaktionsverlauf ist. Auch der eigenartige Effekt, daß die Extraktion oberhalb einer 2 M Na^+ -Konzentration zunimmt, ist schwer zu erklären. Die Verhältnisse in diesem System sind außerordentlich komplex. Der Vergleich mit einer Natrium-Amalgamelektrode und die Anwendung der Nernst'schen Gleichung gilt nur, wenn sich das System im Gleichgewicht befindet. Von diesem Zustand ist es allerdings deutlich entfernt. Zudem kann der Effekt bei Gadolinium auch als konstant innerhalb der Fehlergrenzen interpretiert werden. Möglicherweise wirkt sich auch der Unterschied von n.c.a. Gd und n.c.a. Eu zu der makroskopischen Samariummenge aus (Trägereffekt; Novgorodov 1996).

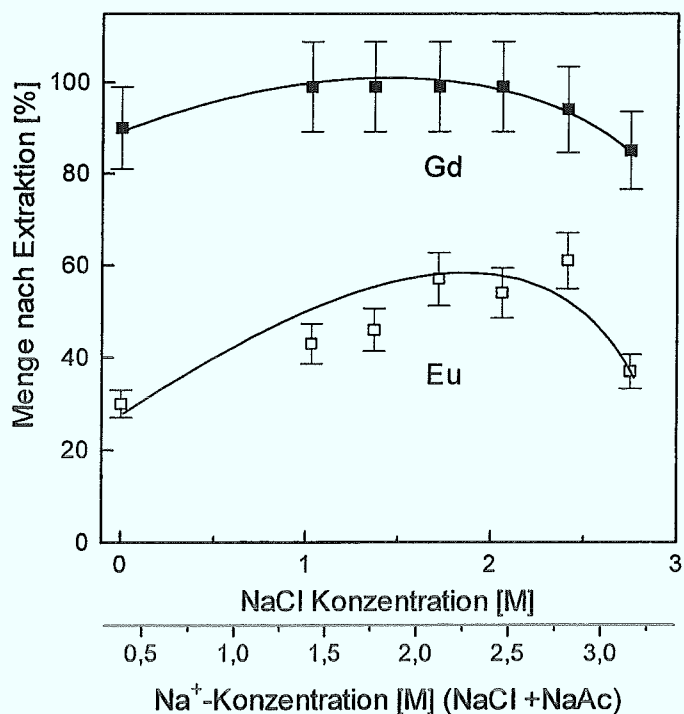


Abb. 29: Einfluß der NaCl (Na^+)-Konzentration auf die Lanthanidenextraktion in Na(Hg) (0,4 % Natrium-Amalgam, pH = 4,5, 0,4 M NaAc)

Im Gegensatz dazu ist der Effekt bei 0,4% Natrium-Amalgam und dem optimalen pH-Wert von 2 wiederum äußerst gering. Dies ließ sich durch Experimente völlig ohne NaCl (nur mit NaAc-Puffer, 0,4 M Na^+) bestätigen. Man erhält dann bereits mit einem Trennungsschritt eine mehr als 80% Abtrennung des Europiums und des Samariums mit nur geringen (< 10%) Gadoliniumverlust. Möglicherweise reicht in diesem Fall bereits die 0,4 M Na^+ -Konzentration durch den Natriumacetat-Puffer aus, so daß die Gd-Extraktion bereits teilweise unterdrückt wird. Die Sm- und Eu-Extraktion läuft dagegen über den zweiwertigen Zustand und wird bei dieser Na^+ -Konzentration noch gar nicht beeinflusst.

Um jedoch eine Gd-Extraktion sicher auf das Minimum zu beschränken, wurde für alle weiteren Trennungen der Wert von 1 M NaCl und 0,4 M NaAc (1,4 M Na^+) beibehalten.

3.3.4.3. Abhängigkeit der Extraktion von der Reaktionszeit

Weitere Experimente wurden zur Ermittlung der optimalen Reaktionszeit unternommen.

Alle Versuche wurden mit den bisher optimierten Parametern (0,4 % Natrium-Amalgam, pH-Wert = 2, 1,4 M Na⁺) durchgeführt. Als Fehler wurden aus den gleichen Gründen, wie im vorherigen Abschnitt 10% und für die kleineren Eu-Werte bei 5 sowie 10 min Reaktionszeit 20% durch die schlechtere Zählrate angenommen.

Nach 5 min ist keine weitere Verbesserung der Eu (Sm)-Abtrennung aus der Lösung mehr zu erreichen (Abbildung 30). Gleichzeitig kommt es zu einer stärkeren ungewünschten Gd-Extraktion in das Amalgam. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Malan und Münzel (1966), die etwa 5 min für den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, nämlich die relativ langsame Reduktion (mit anschließender Extraktion) vom drei- zum zweiwertigen Zustand des Europiums bzw. Samariums annahmen. Damit ist dieses Experiment durchaus als weiteres Indiz für die Reduktion und Extraktion des Europiums und Samariums über den zweiwertigen Zustand zu sehen.

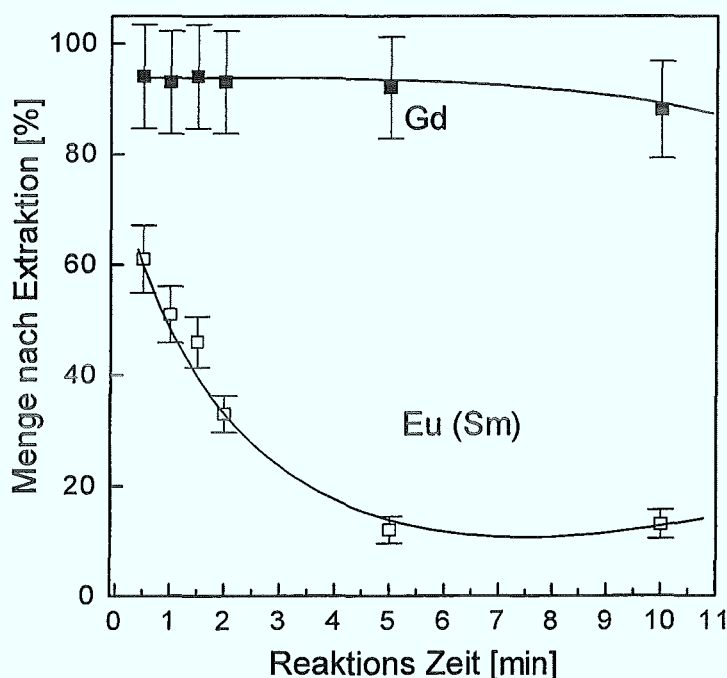


Abb. 30: Einfluß der Reaktionszeit auf die Lanthanidenextraktion in Na(Hg) (0,4% Natrium-Amalgam, pH = 2, 1,4 M Na⁺)

Mehr als zwei aufeinanderfolgende Extraktionen durchzuführen brachte keine weitere Verbesserung der Europium- und Samariumabtrennung. Da mit jeder Trennung auch etwa 5 - 10% Gadolinium abgetrennt werden, kommt es dann eher zu einem unerwünschten und unnötigen Gadoliniumverlust.

3.3.5. Zusammenfassung der Ergebnisse

Trotz widersprüchlicher Ergebnisse zum Einfluß der Na^+ -Konzentration auf die Natrium-Amalgam-Extraktion, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit gesagt werden, daß der Unterschied in den Extraktionsraten in der Reduktion von Eu^{3+} und Sm^{3+} über den zweiwertigen Zustand begründet liegt. Nur die dazugehörigen Redoxpotentiale unterscheiden sich deutlich von den Gadoliniumwerten (Tabelle 9). Ein zusätzliches Indiz ist die Zunahme der Eu-Extraktion mit der Zeit, die auf die relativ langsame $\text{Eu}^{3+} \rightarrow \text{Eu}^{2+}$ Reduktion mit anschließender Extraktion (Sm analog) hindeutet. Gadolinium wird direkt in den Grundzustand reduziert und in geringerem Maße in dieser Form extrahiert. Dies ließ sich daher auch wie erwartet durch eine Erhöhung der Na^+ -Konzentration verhindern. Dennoch ist die exakte elektrochemische Diskussion des gesamten Vorganges schwierig und mit Vorsicht zu betrachten, da das System sich während der Extraktion nicht im Gleichgewicht befindet.

Die optimalen Trennparameter für eine maximale Samarium- und Europium- bei gleichzeitiger minimaler Gadolinium-Abtrennung sind damit die folgenden:

Na-Acetat-Konzentration:	0,4 M
NaCl-Konzentration:	1 M
Na-Anteil im Amalgam:	0,4%
pH-Wert der Lösung:	2
Reaktionszeit:	5 min
Anzahl Extraktionen:	2

Damit lassen sich mehr als 95% des Europiums und Samariums aus der Lösung in das Natrium-Amalgam abtrennen. Der Gadoliniumverlust bleibt unter 10%. Bei den hier durchgeführten Experimenten mit 100 mg Sm_2O_3 (86 mg Sm^{3+}) muß für die folgenden Feinreinigung jetzt nur noch mit Mengen von weniger als 4 mg Sm^{3+} kalkuliert werden.

3.3.6. Feinreinigung des n.c.a. ^{147}Gd durch Abtrennung von n.c.a. Europiumisotopen und Samariumträger durch Säulenchromatographie

Vor der Weiterverarbeitung wurde die nach der Natrium-Amalgamtrennung gewonnene Lösung zuerst zentrifugiert oder filtriert, um die unter diesen Bedingungen (reduktiv) gebildeten Quecksilber(I)chloride abzutrennen (vergl. 3.3.8.). Durch Zugabe von Ammoniaklösung konnten die Lanthanide mit dem restlichen Samarium als Hydroxid mitgefällt und durch Zentrifugieren abgetrennt werden (3 min, 3000 Upm). Der Hydroxidniederschlag wurde noch einmal in 0,1 N HCl gelöst und nach erneutem Zentrifugieren (Entfernung von unlöslichen Quecksilberverbindungen, 3.3.8.) zum zweiten Mal als Hydroxid gefällt und abzentrifugiert.

Durch die Reduzierung der Sm^{3+} -Menge auf weniger als 4 mg (>95% Abtrennung bei 100 mg Sm_2O_3 -Targetmaterial) konnte bei der als Trennmethode ausgewählten Säulenchromatographie nun auf kleine und damit schnelle Trennsäulen zurückgegriffen werden.

Es wurden sowohl Versuche mit Anionen- als auch Kationenaustauschersäulen durchgeführt. Mit den daraus gewonnenen Erfahrungen konnte dann schließlich eine Trennung mit Hilfe der HPLC optimiert und durchgeführt werden.

3.3.6.1. Trennung mit Hilfe eines Anionenaustauschers

Die Trennversuche am Anionenaustauscher wurden mit größeren Mengen als den oben angesprochenen 4 mg Sm^{3+} durchgeführt. Wie bereits in der Einleitung kurz angesprochen, haben diese Harze oft eine höhere Kapazität, so daß eventuell auf die Amalgamtrennung verzichtet oder sehr kleine und schnelle Säulen hätten eingesetzt werden können.

Zur Herstellung des Eluens wurden 24 g NH_4NO_3 in 200 ml 80% Methanol gelöst (1,5 N NH_4NO_3 Lösung). Die LiNO_3 -Lösung wurde durch Lösen von 27,6 g LiNO_3 in 100 ml Methanol erhalten (4 N LiNO_3 -Lösung). Beide Lösungen wurden zum Entgasen kurz am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Für die Lanthaniden wurden 100 mg bestrahltes Sm_2O_3 in 65% HNO_3 gelöst und zur Trockne eingedampft. 20 mg (~ 15 mg Sm^{3+}) des so erhaltenen $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3$ werden in etwa 0,2 ml 30% HNO_3 gelöst. Diese Lösung wird dann nach kurzem Erhitzen mit etwa 0,1 ml der LiNO_3 -Lösung versetzt.

Als Säule diente in diesem Fall die in Abbildung 31 gezeigte Glassäule (3 mm $\varnothing$ x 150 mm). Sie kann beheizt und durch Anschluß einer Preßluftleitung unter leichtem Überdruck (0,1 - 0,2 bar) bedient werden. Sie wurde mit handelsüblichem Anionenaustauscher Dowex 1 x 8 (200-400 mesh) beschickt, auf 50°C vorgeheizt und 3 - 4 mal mit dem Eluens gespült, um den Austauscherharz in die Nitratform zu überführen (Molnar und Lebedev 1969). Anschließend wird die $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3$ / LiNO_3 -Lösung auf die Säule aufgebracht und mit der NH_4NO_3 / Methanol-Lösung mit einer Geschwindigkeit von 0,1 ml/min eluiert. Mit einem automatischen Fraktionssammler werden 10 Tropfen (0,2 ml) große Fraktionen gesammelt und anschließend gammaspektroskopisch ausgewertet (Abbildung 32).

N.c.a. Gadolinium und Europium werden von der relativ großen Menge an Samarium (14 mg Sm^{3+}) gut getrennt. Allerdings sind der Zeitaufwand und das Elutionsvolumen recht groß. Die gesamte Elution nimmt bei einem Fluß von 0,1 ml/min 140 min in Anspruch. Eine Erhöhung des Druckes würde die Fraktionen noch mehr verbreitern, da selbst die Peaks der trägerfreien Mengen schon hier stark zur Schwanzbildung neigen. Die benötigte Gadoliniumfraktion könnte mit der Europiumfraktion in einem etwa 4 - 9 ml großen Volumen mit 86% Ausbeute an Gd und 68% Ausbeute an Eu innerhalb 90 min eluiert werden.

Unter Berücksichtigung, daß bei der ^3He -induzierten Kernreaktion an ^{147}Sm etwa 10% der Gesamtaktivität (vgl. 3.1.9.) und bei der α -induzierten Kernreaktion an ^{144}Sm gar keine Europiumisotope entstehen, kann die Gadoliniumfraktion problemlos mit der Europiumfraktion vereinigt werden.

Eine Säule in dieser Dimension wäre dann durchaus zur Trennung von etwa 20 mg an Lanthaniden geeignet. Für eine Menge von etwa 100 mg $^{144,147}\text{Sm}_2\text{O}_3$ (~ 86 mg Sm^{3+}) wäre jedoch eine der etwa fünffachen Menge entsprechende und damit deutlich größeren Säule notwendig. Da der Zeitaufwand für die Abtrennung von Gadolinium schon bei den Modellexperimenten mit 20 mg Sm_2O_3 bei etwa 90 min liegt, wäre dieser Ansatz kaum praktikabel.

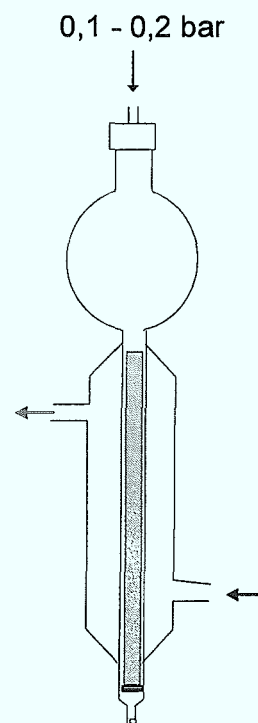


Abb. 31: Beheizbare Säule für die Lanthanidentrennung

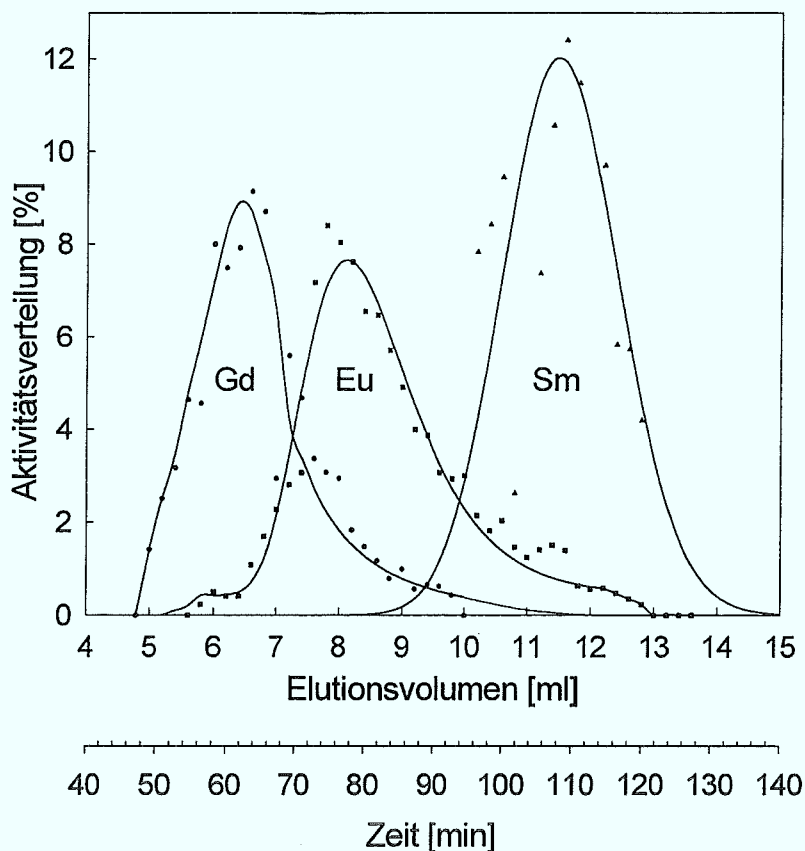


Abb. 32: Elutionsprofil der Lanthanidentrennung auf einem Anionenaustauscher (Dowex 1 x 8, H⁺-Form, 200-400 mesh; LiNO₃, NH₄NO₃ / 80% Methanol; 0,1 ml/min, 50°C; 14 mg Sm³⁺)

3.3.6.2. Trennung mit Hilfe eines Kationenaustauschers auf einer Glassäule

Diese Trennung sollte mit α -HIBA (α -Hydroxiisobuttersäure) auf einer Kationenaustauschersäule stattfinden und sich der Amalgamtrennung anschließen (Feinreinigung). Da die Unterschiede in den Komplexstabilitäten der Lanthanide klein sind (Tab.10, 1.7.4), müssen die Konzentrationen an α -HIBA sehr genau eingestellt werden. Auf diese Weise kann sogar die Trennung der gesamten Lanthanidenperiode mit Hilfe einer Gradientenelution erreicht werden. Für die Trennung von n.c.a. Gadolinium von n.c.a. Europium und makroskopischem Samarium ist nur die genaue Einstellung des optimalen Elutionsbereiches für Gadolinium wichtig (vergl. Abb. 10, 1.7.4).

Zur Optimierung der Trennung wurde die in Abbildung 33 gezeigte Trennsäule konstruiert. Sie bieten den Vorteil, daß die Absorptionszone als Vorsäule von der eigentlichen Ionenaustauschzone getrennt ist. So können alle vor der eigentlichen Elution stattfindenden Reinigungsprozesse der absorbierten Lanthaniden in der oberen Zone unter Umgehung der Ionenaustauschzone schnell und mit wenig Eluens durchgeführt werden.

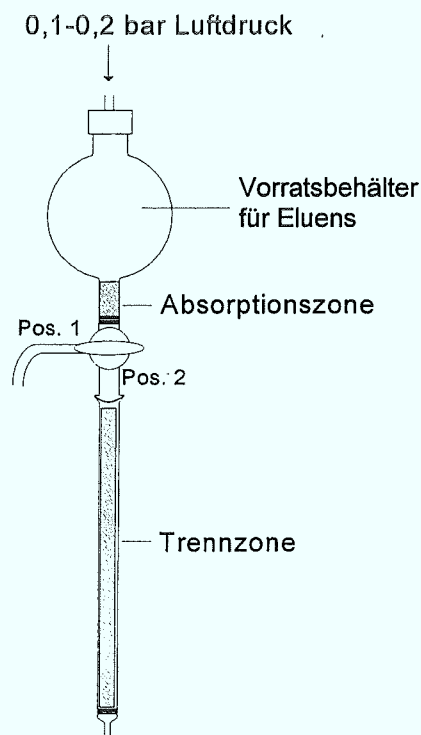


Abb. 33: Zwei-Zonen-Trennsäule für die Lanthanidentrennung

Beide Zonen sind mit Dowex 50 x 8 (< 400 mesh) Kationenaustauscherharz nach mehrmaligem Spülen mit 0,1 M NH_4Cl und Wasser in der NH_4^+ -Form gefüllt: obere Zone (3 mm $\varnothing$ x 15 mm) als Absorptionszone, untere Zone (3 mm $\varnothing$ x 120 mm) als Ionenaustauschzone. Alle Elutionen wurden bei Raumtemperatur und leichtem Überdruck (0,1 - 0,2 bar) durchgeführt, so daß sich eine Fließgeschwindigkeit von 0,1 ml / min ergab. Zur Detektion des Samarium-Elutionsprofils wurde bei den Vorversuchen zusätzlich wenig $^{153}\text{SmCl}_3$ hinzugegeben.

Die nach der Amalgamtrennung als Hydroxid vorliegenden Lanthaniden ($\sim 4 \text{ mg Sm}^{3+}$) wurden in 0,5 - 1 ml 0,1 N HCl gelöst und bei geschlossenem Hahn (Pos 1.) auf die Säule aufgebracht. Nun kann mehrmals mit Wasser und einer 0,075 M α -HIBA gespült werden, um eventuelle Fremdionen, wie Eisenspuren oder auch durchgeschleppte Natriumionen, zu entfernen. Anschließend dreht man den Hahn in Position 2 und eluiert mit 0,16 M α -HIBA (pH = 4,76).

Mit einem automatischen Fraktionssammler wurden auf diese Weise 0,2 ml große Fraktionen gesammelt und anschließend gammaspektroskopisch ausgewertet. Abbildung 34 zeigt das dazugehörige Chromatogramm.

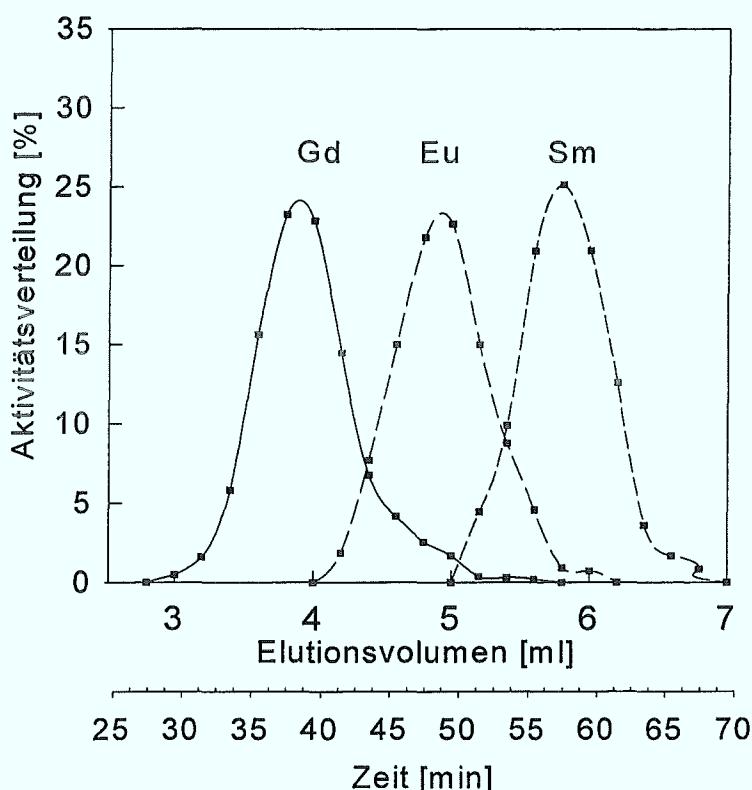


Abb. 34: Elutionsprofil der Lanthanidentrennung auf einem Kationenaustauscher (Dowex 50 x 8, NH_4^+ -Form, <400 mesh; 0,16 M α -HIBA, pH = 4,76; 0,1 ml/min)

Die Gadoliniumfraktion umfaßt etwa 2 ml und kann innerhalb von 50 min abgetrennt werden. Der optimale Elutionsbereich von 3 - 5 ml beinhaltet danach 95% des gesamten Gadoliniums sowie etwa 50% des eluierte Europiums und (noch) kein Samarium.

Da bei der Bestrahlung von ^{147}Sm mit ^3He weniger als 10% Europiumaktivitätsanteil (vgl. 3.1.9.) vorliegen, der nach der Amalgamtrennung bereits auf weniger als 0,5% (> 95% Europium-Abtrennung) gesenkt worden ist, so ergeben sich tatsächlich nur 0,2% Aktivitätsanteil Europium in der Gadolinium-Fraktion.

3.3.6.3. Trennung mit Hilfe eines Kationenaustauschers und der HPLC

Angeregt durch die guten Ergebnisse, die sich bei der Trennung auf der Kationenaustauschersäule erzielen ließen, sollte diese Trennung mit Hilfe der HPLC durchgeführt werden. Aufbauend auf den Ergebnissen von Schädel *et al.* (1977) sowie Elchuk und Cassidy (1979) wurde eine Edelstahlsäule (8 mm x 300 mm) mit 25 g Aminex A7 Kationenaustauscherharz gefüllt und in eine HPLC-Anlage eingesetzt (Abbildung 35).

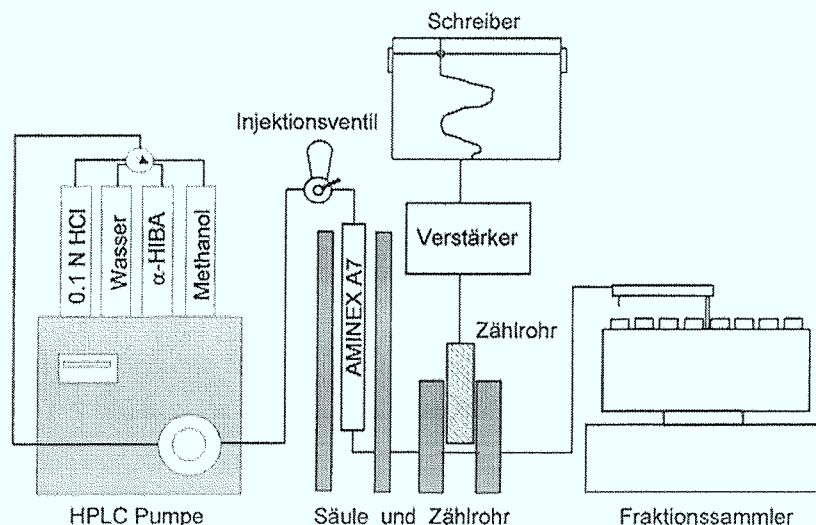


Abb. 35: HPLC-Anlage zur Lanthanidentrennung

Durch den hohen Druck von 100-150 bar konnte mit einem Fluß von 0,5 ml/min eluiert werden. Zuerst wurde mit 0,1 N HCl und anschließend mit Wasser gespült, um den Austauscherharz in die H^+ -Form zu überführen (vergl. Glassäule: NH_4^+ -Form, 3.3.6.2.). Dabei spülte man solange mit dem Eluens, bis der pH-Wert des Eluats einen konstanten Wert angenommen hatte.

Die nach der Amalgamtrennung vorliegende Aktivität wurde nun in wenig 0,1 N HCl (~0,3 ml) gelöst und mit Ammoniaklösung auf einen pH von etwa 4-5 gebracht. Die Gesamtlösungsmenge richtet sich nach der Größe der Injektionsschleife und betrug in diesem Fall etwa 500 μ l. Ein Meßschreiber ermöglichte die Detektion der Aktivitätspeaks und ein Fraktionssammler sammelte danach das Eluat in 0,4 ml großen Fraktionen.

Zuerst wurde die Trennung nach der Vorschrift von Schädel *et al.* (1977) durchgeführt. Deren gute Ergebnisse mit einer α -HIBA Konzentration von 0,5 M bei einem pH-Wert von 3,7 konnten nicht nachvollzogen werden, da die gesamte Aktivität (Sm, Eu, Gd) in einem 2 ml großen Peak gemeinsam eluierte.

Bei einem pH-Wert von 3,7, der nahe am log K Wert von 3,79 für das HL/H-L-Gleichgewicht der α -HIBA (Ionenstärke 0,1-1 M, vgl. Tabelle 10, 1.7.4) liegt, bewirken kleine pH-Änderungen bereits große Änderungen der effektiven α -HIB-Konzentration $[\alpha\text{-HIB}_{\text{effektiv}}]$. Dem Vorzuziehen ist ein pH-Wert zwischen 4 und 6 (>6 ~ beginnende Hydroxidbildung), da die $[\alpha\text{-HIB}_{\text{effektiv}}]$ -Konzentrationen mit der $[\alpha\text{-HIBA}_{\text{total}}]$ -Gesamtkonzentration, der $[H^+]$ -Konzentration und der Gleichgewichtskonstanten K_s wie in Formel 17 (Abschnitt 1.7.4.) gezeigt zusammenhängen. Abbildung 36 zeigt einen Vergleich dieser Funktion in Abhängigkeit vom pH-Wert für eine 0,5 M (Schädel *et al.* 1977) sowie einer 0,24 M $[\alpha$ -

HIBA_{total}]-Gesamtkonzentration. Bei einem pH-Wert von 3,7 entspricht die von Schädel *et al.* (1977) gewählte Konzentration von 0,5 M [α -HIBA_{total}] einer effektiven Konzentration von 0,22 M [α -HIB_{effektiv}]. Da man sich bei diesem pH-Wert gerade in dem Kurvenbereich nahe ihrem Wendepunkt befindet, bewirken selbst kleinste pH-Änderungen starke Verschiebungen in der effektiven Konzentration.

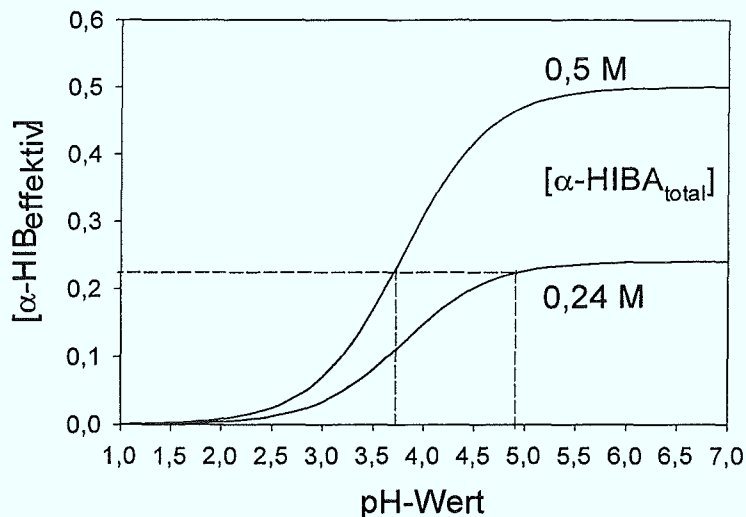


Abb. 36: Abhängigkeit der [α -HIB_{effektiv}]-Konzentration vom pH-Wert bei zwei verschiedenen [α -HIBA_{total}]-Konzentrationen

Die hier gewählte 0,24 M [α -HIBA_{total}]-Konzentration entspricht bei einem pH-Wert von 4,90 ebenfalls einer [α -HIB_{effektiv}]-Konzentration von 0,22 M. Allerdings wirken sich pH-Verschiebungen in den basischen Bereich, die normalerweise die [α -HIB_{effektiv}]-Konzentration erhöhen und dadurch die in der Periode weiter links stehenden Lanthanide ebenfalls eluieren, nur wenig aus. Abbildung 37 zeigt eine unter diesen Bedingungen mit ~4 mg Sm³⁺-Träger aufgenommene Elutionskurve.

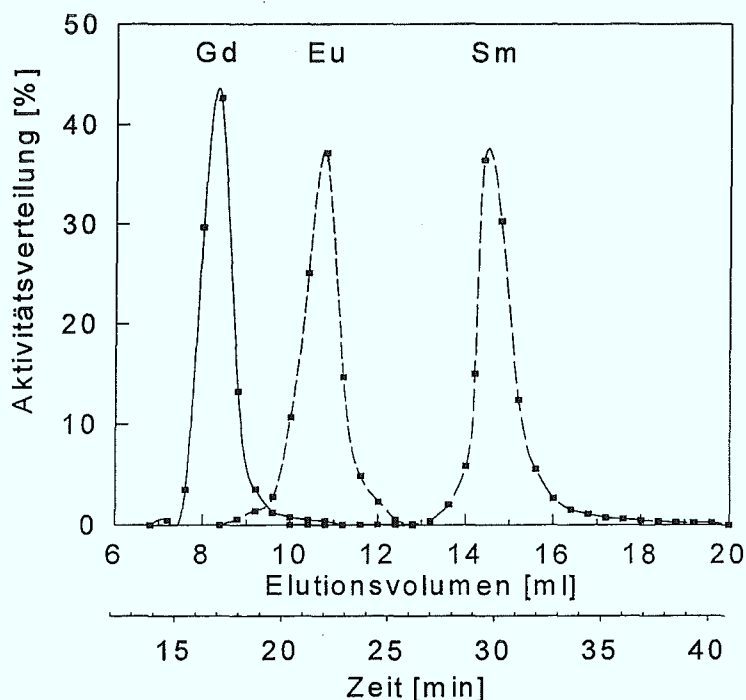


Abb. 37: Elution mit Hilfe einer Kationenaustauschersäule und der HPLC (Aminex A7, H⁺-Form; 0,24 M α -HIBA, pH = 4,90; 0,5 ml/min; Raumtemperatur; ~ 4 mg Sm³⁺)

Mehr als 95% des eluierten ^{147}Gd konnten in einer 2 ml (7 - 9 ml) großen Fraktion mit weniger als 5% des eluierten Europiums innerhalb 20 min und ohne Samarium abgetrennt werden. Setzt man auch hier eine bereits 95% Abtrennung des Europiums bei der Amalgamtrennung voraus und nimmt die ^3He -induzierte Kernreaktion an ^{147}Sm mit etwa 10% Europiumbildung, reduziert sich der Anteil an Europiumaktivität nach der Trennung auf weniger als 0,02% der ^{147}Gd -Aktivität. Der Zeitaufwand betrug weniger als 20 min.

3.3.7. Vergleich der Trennung auf einer Glassäule mit der HPLC

Für eine abschließende Bewertung sollen die beiden Trenntechniken mit Kationenaustauscherharz (Glassäule, HPLC) verglichen werden (Tabelle 21). Die abgetrennten Fraktionen (Gd, Eu) beziehen sich auf den in den vorherigen Abschnitten gefundenen optimalen Peakabschnitt (Kompletter Peak = 100%).

Tabelle 21: Vergleich der Gadoliniumfraktionen bei den Trenntechniken mit einem Kationenaustauscher (4 mg Sm^{3+})

Säulentyp	Harztyp	[α -HIBA]	Gd-Elutionsvolumen [ml]	Zeit [min]	Abgetrennte Gd-Fraktion	Mit Gd abgetrennte Eu-Fraktion
Glassäule	Dowex 50x8 NH_4^+ -Form	0,16 M pH 4,76	2	50	max. 95%	50%
HPLC	Aminex A7 H^+ -Form	0,24 M pH 4,91	2	20	>95%	5%

Samarium konnte bei keiner der beiden Techniken in der ausgewählten Gadoliniumfraktion (95% Anteil am Gesamtpeak) festgestellt werden. Zur genauen Beurteilung der beiden Säulentypen wurden die theoretischen Bodenzahl (N) und die Auflösung (R) zwischen zwei Peaks berechnet. Diese Werte ergeben sich aus den Formeln 21 und 22 (Glueckauf 1955) und sind in Tabelle 22 zusammengefaßt.

$$N = 8 \cdot \left(\frac{V_{\max}}{b} \right)^2 \quad (21)$$

und

$$R = \frac{2 \cdot [V_{\max(k)} - V_{\max(k-1)}]}{B_{(k)} + B_{(k-1)}} \quad (22)$$

$V_{\max(k)}$: Eluiertes Volumen beim Peakmaximum des Elements k
b: Peakbreite bei 1/e des Peakmaximums
B_(k): Abstand zwischen den Schnittpunkten der Peaktangenten mit der Basislinie des Elements k (Sm, Eu, Gd)

Tabelle 22: Vergleich der theoretischen Bodenzahl und der Peakauflösung bei den beiden Säulentypen.

Säulentyp	N _{Gd}	N _{Eu}	N _{Sm}	R _{Gd-Eu}	R _{Eu-Sm}	R _{Gd-Sm}
Glassäule	141	159	332	0,55	0,01	0,01
HPLC	578	764	1740	0,92	1,25	2,27

Entscheidend sind die besser getrennten und schärferen Peaks bei der HPLC, die zudem durch den höheren Fluß in wesentlich kürzerer Zeit (20 min vs. 50 min) eluiert werden (Tabelle 21). Die bessere Auflösung der Peaks zeigt sich neben dem um den Faktor 10 geringeren Anteil an Europium in der Gadoliniumfraktion (Tabelle 21) besonders in den wesentlich besseren Trennfaktoren (Tabelle 22). Die theoretische Bodenzahl ist bei der HPLC um den Faktor 4 und der für die Trennung wichtigste Parameter R_{Gd-Sm} um fast den Faktor 200 größer (abhängig von der Lage der Peaktangente). Dies läßt sich dadurch erklären, daß es bei der HPLC auch bei kompletter Ausnutzung des Gd-Peaks (100% abgetrennte Gd-Fraktion; Abb. 37) im Gegensatz zur Trennung auf der Glassäule (Abb. 34, > 5 ml) zu keinerlei Überlappung der Gd- und der Sm-Peaks kommt.

Für eine routinemäßige Produktion ist die HPLC daher in jedem Fall die Methode der Wahl. Sollte eine Produktion von ^{147}Gd nur selten erforderlich sein (oder es steht keine HPLC Anlage zur Verfügung), können aber auch auf der Glassäule gute Ergebnisse erzielt werden.

3.3.8. Überprüfung auf Quecksilberspuren

Um jegliche Kontamination des Gadoliniums mit Quecksilberspuren auszuschließen, wurde eine komplette radiochemische Abtrennung mit 100 mg inaktivem Sm_2O_3 wie in den vorherigen Abschnitten erläutert durchgeführt. Zwei Trennungen mit je 5 ml 0,4 % Natrium-Amalgam ($\rho \sim 13,6 \text{ g/ml}$) und 25 ml Lösung entsprechen einer theoretischen Anfangskonzentration von 5,44 g Hg/ml (100% gelöst). Nach den einzelnen Trennschritten (Amalgamtrennung, Säulenchromatographie) wurden Proben entnommen und mittels Flammen-AAS (Atom-Absorptions-Spektroskopie) und ICP-OES (Optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppelter Plasmaanregung, MHS-20 Perkin Elmer 3030) auf Quecksilber geprüft*.

Lösung nach der Amalgamtrennung

Eine anfängliche leichte Kontamination der schwachsauren Lösung (pH 5,5; 25 ml) mit Quecksilber nach zweimaliger Amalgamtrennung von 1,375 µg Hg/ml ($2,5 \cdot 10^{-5} \%$ gelöst) konnte bereits durch einmaliges Filtrieren unter 310 ng/ml ($5,7 \cdot 10^{-6} \%$ gelöst) gesenkt werden. Nach zweimaliger Hydroxidfällung mit NH_4OH und jeweiligem Auflösen in 0,1 N HCl fiel die Quecksilberkonzentration in der Lösung auf <10 ng/ml ($< 1,8 \cdot 10^{-7} \%$ gelöst).

Dies läßt sich dadurch erklären, daß unter den reduktiven Bedingungen des Amalgam-Verfahrens zum größten Teil schwerlösliche Hg(I) Salze gebildet werden, die sich durch einfaches Filtrieren entfernen

* Die Analysen wurden von der Zentralabteilung für chemische Analysen (ZCH) des Forschungszentrums Jülich GmbH durchgeführt.

lassen (~80%). Bei der anschließenden Hydroxidfällung mit Ammoniak bildet sich neben basischen Verbindungen das sogenannte "Präzipitat" ($\text{Hg}(\text{NH}_2)\text{Cl}$) sowie das Chlorid der Millonschen-Base (HgNH_xOH) und feinverteiltes Quecksilber als schwer löslicher Niederschlag. Diese Quecksilberverbindungen gehen beim erneuten Auflösen des Lanthanidhydroxidniederschlags in 0,1 N HCl offensichtlich nur schlecht wieder in Lösung, so daß nach dem erneuten Zentrifugieren im Zentrifugat nur noch weniger als 10 ng/ml Hg nachzuweisen waren.

Eluat der Säulenchromatographie

Obwohl damit eine Quecksilberbeladung der Säule nahezu ausgeschlossen war, wurde dennoch 1 ml Quecksilber(II)chlorid-Lösung deutlich höherer Konzentration (2 mg Hg^{2+} /ml) unter Trennbedingungen (0,24 M α -HIBA, pH 4,9) über die Aminex A7 HPLC-Säule gegeben und das Eluat so wie oben beschrieben untersucht. Der Gehalt lag deutlich unterhalb der Nachweisgrenzen von 0,1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, so daß selbst bei 3 ml vereinigtem Eluat (max. 0,3 μg) eine Kontamination des ^{147}Gd bzw. der damit markierten Magnetopharmaka mit Hg sicher auszuschließen ist*.

3.3.9. Gesamtbilanz der Trennung

Für die gesamte Trennung wurde etwa 3 Stunden nach EOB veranschlagt. Bis zum Start der Abtrennung sind etwa eine Stunde nach EOB vergangen. Hierbei verliert man etwa 2% der Aktivität durch Zerfall. Nach zweimaliger Natrium-Amalgam-Extraktion bleiben etwa 88% der ^{147}Gd -Aktivität bei EOB zurück. Durch die verschiedenen folgenden Arbeitsgänge wie Filtrieren, Fällen und Zentrifugieren reduziert sich dieser Wert beim Aufbringen auf die Kationenaustauschersäule auf etwa 78% der Ausgangsaktivität. Nach der Säulentrennung und dem Vereinigen der Fraktionen bleiben dann zerfallskorrigiert 60-70% der Ausgangsaktivität ohne einen detektierbaren Europium, Samarium oder Quecksilberanteil übrig (Abbildung 38).

Tabelle 23 zeigt die Bilanz bei einer angenommenen Ausgangsaktivität von 1 GBq ^{147}Gd (27 mCi, optimale Produktionsbestrahlung).

Tabelle 23: Bilanz der radiochemischen ^{147}Gd Abtrennung (zerfallskorrigiert).

Trennungsschritt	Zeit nach EOB [h]	Aktivität ^{147}Gd
EOB (End of Bombardement)	0	1 GBq (27 mCi)
Start Amalgamtrennung	1	980 MBq (26,5 mCi)
Ende Amalgamtrennung	1,5	880 MBq (24 mCi)
Start Säulenchromatographie	2,5	780 MBq (21 mCi)
Vereinigtes Eluat bei EOS (End of Separation)	3	590 - 690 MBq (16 - 19 mCi)

* Die maximal erlaubte Plasmakonzentration beträgt 50 $\mu\text{g}/\text{l}$ Plasma, so daß hier keinerlei Gefahr durch Quecksilber gegeben ist (siehe: Anleitung zur arbeitsmedizinischen Untersuchung, Grundsatz 9, Hg)

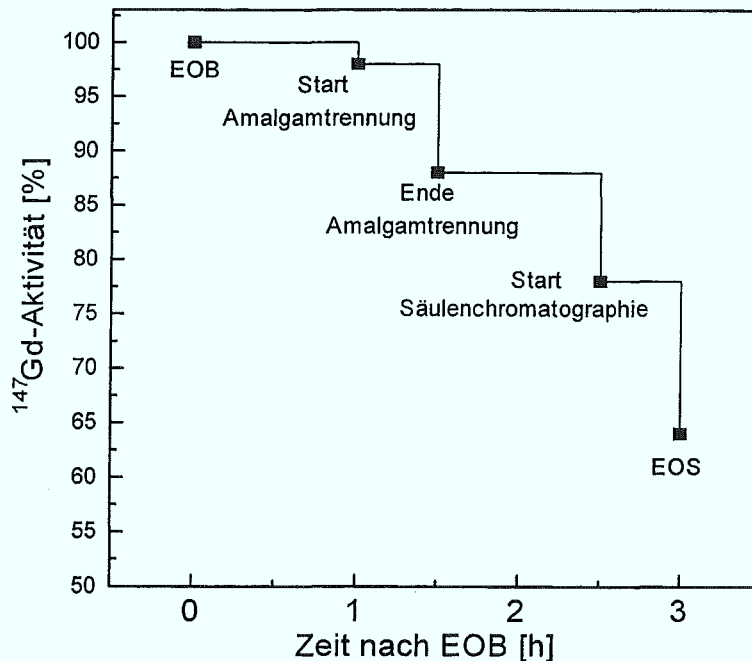


Abb. 38: Bilanz der radiochemischen ¹⁴⁷Gd-Abtrennung

Somit stehen unter optimalen Bedingungen etwa 60% der Ausgangsaktivität für die Magnetopharmakasynthese zur Verfügung.

3.3.10. Rückgewinnung des angereicherten Targetmaterials

Für die zyklische Nutzung des teuren Targetmaterials muß das angereicherte ^{144,147}Sm möglichst quantitativ zurückgewonnen werden. Nach der ¹⁴⁷Gd-Separation bietet sich die folgende Bilanz für ^{144,147}Sm:

Aus Amalgamextraktion

Der weitaus größte Teil von >95% des eingesetzten ^{144,147}Sm (100 mg Sm₂O₃ = 86 mg Sm³⁺) ist im Amalgam reduktiv absorbiert. Zur Rückgewinnung des ^{144,147}Sm aus dem Na(Hg) wird das Amalgam mit der 4-5 fachen Menge einer 4 N HCl überschichtet und bis zu seiner Zersetzung mehrere Stunden durchgerührt. Dabei werden das Natrium und die Lanthanide (Sm, Eu) herausgelöst. Die salzsaure Lösung wird filtriert, um hierbei ebenfalls gebildete Quecksilber(I)chloride größtenteils zu entfernen.

Aus Säulenchromatographie

Der kleinere Teil von < 5% (1-5 mg ^{144,147}Sm³⁺) befindet sich noch auf der Aminex- oder Dowex-Säule, da die Trennung (unter Produktionsbedingungen) nach der Elution der Gadoliniumfraktion abgebrochen wird. Es kann quantitativ mit 0,5 M α-HIB (pH = 5) in 1 - 2 ml eluiert werden. Der eluierte Komplex wird danach mit konzentrierter HClO₄ abgeraucht und das sich dabei bildende ^{144,147}SmCl₃ mit der salzauren Lösung aus der Amalgamextraktion vereinigt.

Oxalatfällung

Nachdem der pH-Wert der salzsauren $^{144,147}\text{Sm}$ -Lösung mit Ammoniaklösung auf einen Wert von etwa 1 eingestellt wird, fällt man mit Hilfe einer gesättigten Oxalsäurelösung als Oxalat ($\text{Sm}_2(\text{C}_2\text{O}_4)_3$) und saugt den schwerlöslichen Niederschlag (Löslichkeit bei 25°C: ~1,5 mg/Liter Wasser, Sarver und Brinton 1927) in einen Filtertiegel ab. Dieser wird mindestens 4 Stunden bei 900°C geglüht bis vollständig $^{144,147}\text{Sm}_2\text{O}_3$ gebildet ist. Durch die hohe Temperatur werden auch mögliche Reste von beim Filtrieren durchgegangenem Quecksilberverbindungen (Hg_2Cl_2 : Subl. 400°C ; HgCl_2 : Sdpkt: 302°C) sicher entfernt.

Auf diese Weise wurden etwa 90-95% des eingesetzten $^{144,147}\text{Sm}_2\text{O}_3$ zurückgewonnen. Es ließ sich genauso zu einer Pille verarbeiten wie neues Sm_2O_3 und zeigte auch bei der Bestrahlung die gleiche Stabilität wie ein "frisches" Pellet.

3.4. SPET Phantommessungen mit ^{147}Gd *

Um die tatsächliche Eignung des erfolgreich abgetrennten ^{147}Gd für SPET zu überprüfen, sollten nach der radiochemischen Abtrennung des ^{147}Gd erste SPET-Messungen mit dem neuen Nuklid durchgeführt werden. Erst wenn diese erfolgreich abgeschlossen waren, konnte mit der Synthese von ^{147}Gd -markierten Magnetopharmaka begonnen werden.

3.4.1. Grundlagen der SPET Phantommessung

Neben den bereits in der Einleitung (1.2.1.) aufgezeigten Grundlagen einer SPET-Messung sind hier noch einige Bemerkung zu dieser Technik erforderlich. Besonders die für die Bildoptimierung wichtigen Parameter lassen sich dabei in nuklidunabhängige Geräteparameter und vom eingesetzten Nuklid (^{147}Gd) abhängige und hier zu optimierende Parameter unterteilen.

Geräteparameter und Auflösung

Die erzielbare räumliche Auflösung innerhalb der rekonstruierten Schicht ist einerseits abhängig von der γ -Charakteristik des Nuklids, andererseits aber auch vom Auflösungsvermögen des Kamera-Meßkopfes (besonders des gewählten Kollimators), vom Abstand zwischen Kamera (bzw. Kollimator) und Objekt (Rotationsradius), von der Position innerhalb der Schicht und von der Güte und dem gewählten Algorithmus des Rekonstruktionsprogramms (Filter).

Die Bildauflösungen liegen für die wichtigsten SPET Nuklide zwischen 9 und 25 mm FWHM (Halbwertsbreite des abstandsabhängigen Aktivitätssignals; Abb. 2, 1.2.1., Jordan und Knoop 1988). Entscheidend bei der SPET ist die Verbesserung der Kontrastauflösung von kleinen kalten oder heißen Bereichen innerhalb eines sehr ausgedehnten Organs (z.B. Leber, Hirn). In diesem Fall macht sich die mehr oder weniger überlappungsfreie Darstellung innerhalb der gemessenen Objektschichten besonders bemerkbar. Wesentliche Einflüsse auf die Bildqualität einer SPET- Aufnahme haben dann:

1. Fehler bezüglich des Rotationszentrums
2. Inhomogenitäten der Kamera (bedingt durch Inhomogenität bei stillstehendem Kamerakopf als auch Inhomogenität bedingt durch unterschiedliche räumliche Lage des Kamerakopfes)
3. Variationen des Streustrahlanteiles abhängig von der Kopfstellung (Streustrahlung ist daneben noch stark von der Wahl des Energiefensters und damit auch vom Nuklid abhängig)

Nuklidspezifische Parameter

Zu den in erster Linie gerätespezifischen und aufnahmespezifischen (Beschaffenheit des Objekts, Betrachtungswinkel etc.) Eigenschaften kommen in diesem Fall die speziellen, durch Einsatz des für die SPET neuen Nuklides ^{147}Gd , hervorgerufenen Faktoren.

Zur Messung von mit ^{147}Gd markierten Verbindungen in vivo mußten daher zuerst die folgenden Parameter ermittelt und eventuell optimiert werden:

* Die Arbeiten erfolgten in Kooperation mit dem Institut für Medizin des Forschungszentrum Jülich (IME).

1. Wahl des optimalen Energiefensters
2. Wahl des für den Energiebereich besten Kollimators (im Energiefenster)
3. Ermittlung und Optimierung von Bild und Ortsauflösung

3.4.2. SPET-Tomograph

Als SPET Maschine diente ein im Institut für Medizin installierter und im täglichen klinischen Einsatz bewährter moderner Tomograph mit Drei-Kopf-System (Triad 88 Kameras) der Firma TRIONIX.

3.4.3. Wahl der Phantome

Zur Ermittlung der Bildrekonstruktionsparameter wurden neben einer einfachen Punkt- (mit ^{147}Gd -Aktivität gefülltes Vial) und Linienquelle zwei verschiedene Phantomsysteme eingesetzt.

Linienquelle

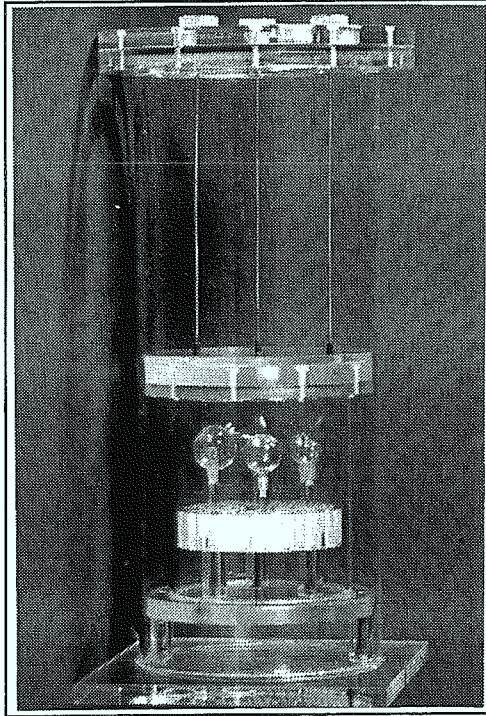
Die einfachste Form ist die sogenannte Linienquelle. Hierbei handelt es sich um eine lange Kanüle, die mit der ^{147}Gd -Aktivität gefüllt wird und dann in einem zylindrischen Plexiglashalter zwischen den Kameraköpfen fixiert wird. Mit Hilfe dieser Quelle können dann das Energiefenster bei der Wahl des optimalen Kollimatortyps ausgewählt sowie grundlegende Parameter zur Bildrekonstruktion ermittelt werden.

Kontrastphantom

Hierbei handelt es sich um einen zylindrischen, mit Wasser (2 x 2 l) gefüllten, zweigeteilten Plexiglaskörper, der in seinem Inneren bestimmte räumliche Strukturen aufweist (Abbildung 39). Zum einen ist dies eine im unteren Teil befindliche Plexiglasscheibe, die mit Bohrungen unterschiedlichen Durchmessers versetzt ist. Zum anderen sind oberhalb dieser Scheibe sechs mit Wasser gefüllte Kugeln unterschiedlicher Größe befestigt, deren Wasserinhalt in keinem Kontakt zur umgebenden, mit Aktivität versetzten Flüssigkeit steht. Dieser Aufbau dient dazu, "heiße" und "kalte" Bereiche unterschiedlicher Größe zu simulieren, um so die maximal noch auflösbaren Strukturen ermitteln zu können. Oberhalb dieser Einheit befindet sich abgetrennt eine zweite Einheit mit drei Stäben, die ebenfalls dazu dienen Kontraste zu simulieren. In dieser Arbeit wurde nur der untere Teil (Kugeln und Lochscheibe) mit Aktivität gefüllt und verwendet.

Hoffman-Phantom

Das dritte Phantom ist das Hoffman- oder Gehirnphantom. Hierbei handelt es sich um einen ca. 2,5 cm hohen und etwa 15 cm im Durchmesser großen Plexiglaszylinder, in dessen Inneren typische Gehirndichtestrukturen nachgebildet sind (Abbildung 40). Durch den Aufbau des Phantoms wird das Verhältnis 4:1 der Aktivitätskonzentration von grauer zu weißer Gehirnschubstanz erreicht. Da das Phantom aus einer einzigen Kammer aufgebaut ist, befinden sich keine Wände zwischen beiden Typen. Ihre Bereiche unterscheiden sich durch die Ausdehnung in axialer Richtung. Die einzelnen Windungen der grauen Substanz sind nachgebildet. Die mit diesem Phantom gewonnenen Aufnahmen geben ein relativ realistisches Bild von den bei einer in vivo-Aufnahme zu erwartenden Ergebnissen.



Obere Einheit (~ 2 Liter)
(Hier nicht verwendet)

Untere Einheit (~ 2 Liter)

- Kugeln unterschiedlicher Größe
- Scheibe mit Bohrungen unterschiedlicher Größe

Abb. 39: Kontrastphantom

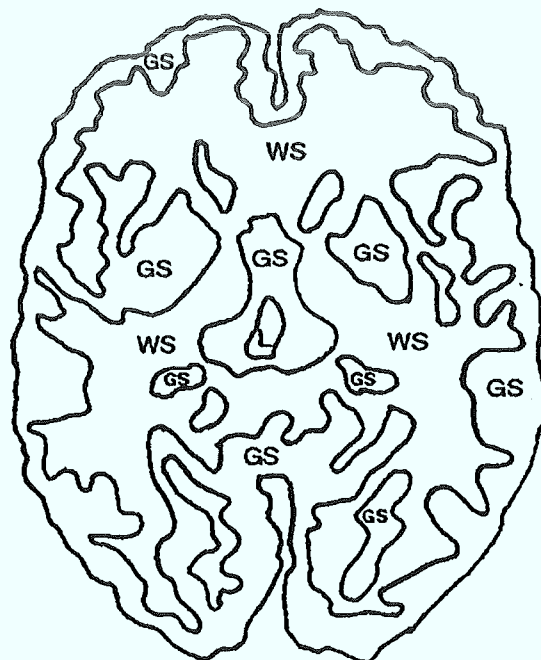


Abb. 40: Schematische Darstellung des Hoffman 2-D Hirn-Phantoms (WS: Weiße Substanz; GS: Graue Substanz)

3.4.4. Bereitstellung von ^{147}Gd

Alle Versuche wurden mit radiochemisch abgetrenntem ^{147}Gd durchgeführt, das durch Bestrahlung von $^{147}\text{Sm}_2\text{O}_3$ mit ^3He am Kompaktzyklotron CV 28 hergestellt wurde. Obwohl für eine Phantom-Messung die chemische Form uninteressant ist, wurde n.c.a. ^{147}Gd zu ^{147}Gd -DTPA chelatisiert. Es zeigte sich, daß unchelatisiertes n.c.a. ^{147}Gd in wäßriger Lösung stark an der Oberfläche der verwendeten Kunststoffphantome adsorbiert wird, so daß es zur Bildung von unerwünschten Bildverfälschungen kommt. Dieser Effekt tritt bei Verwendung von ^{147}Gd -DTPA nicht auf.

Ein für die Messung zwar unerheblicher, dennoch erwähnenswerter Umstand ist, daß hier das erste Mal tatsächlich ein handelsübliches Magnetopharmakon (MagnevistTM) als ^{147}Gd -markiertes Analogon mit SPET gemessen wurde.

3.4.5. Wahl des Energiefensters

Die Messungen zur Ermittlung des Energiefensters wurden mit einer mit ^{147}Gd -Aktivität gefüllten Punktquelle durchgeführt, die zwischen den Gammakameras (ohne Kollimator) platziert wurde. Das Energiefenster wurde auf 205 - 250 keV gesetzt. Dies entspricht der üblichen Auflösung von etwa 20 keV ($\sim 10\%$) um die gemessenen γ -Linie des ^{147}Gd bei 229 keV. Abbildung 41 zeigt ein so erhaltenes typisches Energiespektrum.

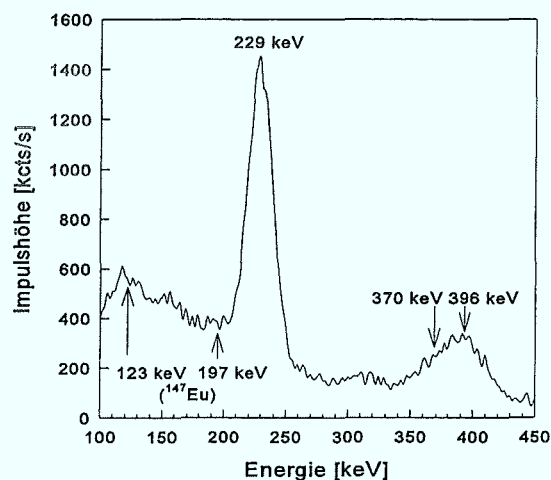


Abb. 41: SPET-Spektrum von ^{147}Gd ohne Kollimator

Man erkennt deutlich die Hauptlinie bei 229 keV (61%) sowie die nächst stärkeren Linien bei 396 und 370 keV (33%, 17%), die außerhalb des Energiefensters wesentlich schlechter wiedergegeben werden und daher als ein breiter Peak erscheinen. Die unterhalb von 200 keV liegenden Gammalinien der Tochter ^{147}Eu mit 197 keV (26%) sowie 121 keV (23%) wirken sich im Gammaskpektrum nicht aus. Dies ist auch so zu erwarten, da drei bis fünf Stunden nach EOS der Anteil der durch ^{147}Gd -Zerfall gebildeten ^{147}Eu -Aktivität erst 0,3% - 0,5% der Gesamtaktivität beträgt.

3.4.6. Wahl des für den Energiebereich besten Kollimators

Die Kollimatoren der SPET-Kameras haben neben ihrer fokussierenden Wirkung auch die Eigenschaft, aufgrund z.B. ihrer Dicke nur γ -Strahlung oberhalb einer bestimmten Energie durchzulassen. Damit erreichen sie im entsprechenden Energiebereich (Energiefenster) eine genaue Richtwirkung auf das interessierende Organ. Der optimale Energiebereich eines Szintillationszählers liegt im Bereich von etwa 150 keV, da dort die Ansprechwahrscheinlichkeit eines Halbleiterdetektors am höchsten ist. Auch die gängigen Kollimatoren sind auf diesen für das gängigste SPET-Nuklid ^{99m}Tc (141 keV) optimierten Bereich ausgelegt. Für die im Fall des ^{147}Gd entscheidende γ -Linie von 229 keV ist dieser Kollimator vermutlich nicht geeignet. Hier muß ein System gefunden werden, das einerseits im Energiefenster um 229 keV optimal anspricht, andererseits die nächst stärkeren Linien bei 370 keV (17%) und 396 keV (33%) sowie den 197 keV-Peak der Tochter ^{197}Eu weitgehend ausblendet, mit dem Ziel, einen scharfen Gammapeak und damit geringen Streustrahlanteil (Untergrund), gute Zählraten und Kontraste zu erhalten.

Neben der oben erwähnten Messung ohne Kollimator wurden daher vergleichende Messungen mit den folgenden vier Kollimatortypen durchgeführt (vier Messungen mit der Linien- oder der Punktquelle und jeweils gleichen Aktivitäten).

- | | | | |
|----|-------------------------------------|---------------------------------|-----------|
| 1. | LEUR: Low Energy Ultra Resolution | Optimiert für ^{99m}Tc | (141 keV) |
| 2. | LEGP: Low Energy General Purpose | Optimiert für ^{99m}Tc | (141 keV) |
| 3. | MEUR Middle Energy Ultra Resolution | Optimiert für ^{111}In | (245 keV) |
| 4. | HEGP High Energy General Purpose | Optimiert für ^{131}I | (364 keV) |

Dabei ist General Purpose auf Sensitivität und Ultra Resolution auf Auflösung hin optimiert.

Die Abbildungen 42 - 45 zeigen die Spektren der einzelnen Kollimatoren für ^{147}Gd (3 - 5 h nach radiochemischer Trennung, EOS). In Abbildung 45 (HEGP-Kollimator) sind zusätzlich die wichtigsten Peakparameter mit eingezeichnet.

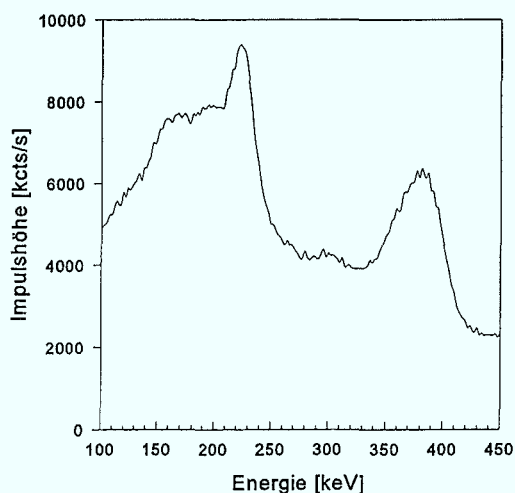


Abb. 42: SPET-Spektrum von ^{147}Gd mit LEGP Kollimator

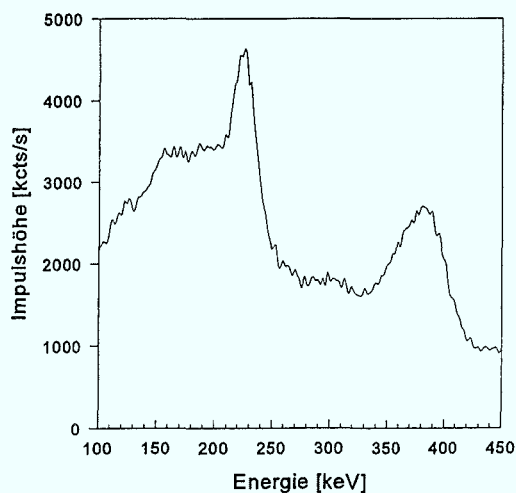


Abb. 43: SPET-Spektrum von ^{147}Gd mit LEUR-Kollimator

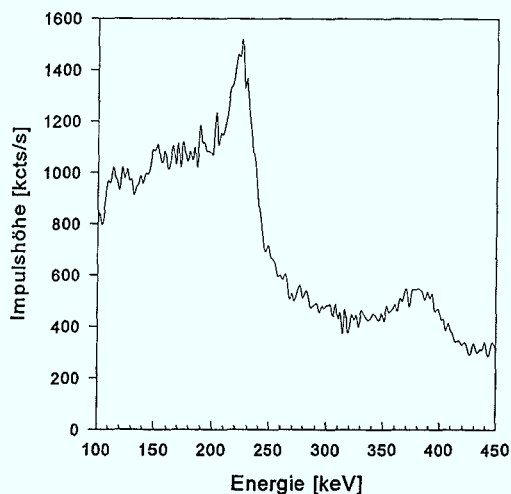


Abb. 44: SPET-Spektrum von ^{147}Gd mit MEUR-Kollimator

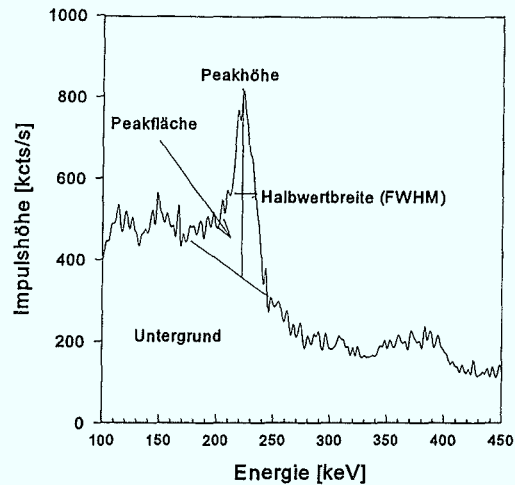


Abb. 45: SPET-Spektrum von ^{147}Gd mit HEGP-Kollimator

Daneben wurde das Verhältnis der Peakfläche (untergrundkorrigiert) zur maximalen Peakhöhe (untergrundkorrigiert) als Maß für die Peakausdehnung ermittelt. Je kleiner dieses Verhältnis und auch je kleiner die Halbwertsbreite (FWHM), desto schärfer der Peak.

Bei den beiden Low-Energy-Kollimatoren (LEGP, LEUR) wird der Untergrund im niedrigen Energiebereich stark betont, so daß der Peak bei 229 keV relativ schlecht aufgelöst erscheint. Dennoch zeigt sich auch hier die bessere Sensitivität des LEGP- in der größeren Peakfläche und -höhe gegenüber dem LEUR-Kollimator, wogegen letzterer den Peak besser auflöst, was sich in der kleineren Halbwertsbreite von 21 gegenüber 28 keV niederschlägt.

Sowohl der MEUR- als auch der HEGP-Kollimator lösen diesen Peak noch wesentlich besser auf, was sich besonders in den deutlich kleineren Halbwertsbreiten (9 keV, 8 keV) ausdrückt. Interessant ist, daß der aus den beiden Peaks bei 370 und 396 keV bestehende breite Peak von den Low-Energy-Kollimatoren besser wiedergegeben wird als von den beiden für den höheren Energiebereich gebauten Kollimatoren. Tabelle 24 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Kollimatoren und die Parameter der mit ihnen gewonnenen γ -Spektren.

Tabelle 24: Parameter der γ -Spektren von ^{147}Gd bei verschiedenen Kollimatoren. Die Peakfläche und -höhe sind untergrundkorrigiert.

Kollimator	LEUR	LEGP	MEUR	HEGP
Int. Peakfläche [kcts/s]	17500	27400	5400	3200
Peakhöhe [kcts/s]	1700	2700	600	400
Peakfläche / Peakhöhe	10,3	10,1	9,0	8
Halbwertsbreite [keV]	21	28	16	15

3.4.7. Phantommessungen und digitale Bildauswertung

Mit dem 2D-Gehirnphantom (Hoffman) sowie dem Kontrastphantom und der Linienquelle wurden an der Trionix-SPET-Maschine Aufnahmen mit der ^{147}Gd -DTPA-Lösung angefertigt.

Die Aktivitätsmenge betrug 0,0037 MBq (0,0001 mCi) /ml beim Kontrastphantom sowie 0,0925 MBq (0,0025 mCi) /ml beim Hoffman-Hirnphantom*. Dies entspricht Werten, die auch bei anderen Nukliden verwendet werden. Zur Bewertung der bei der Bildauswertung erzielten Ergebnisse werden zuerst einige gerätespezifische Parameter eingeführt.

Sensitivität und Energieauflösung

Für jeden Kollimator wird die vom Hersteller mit einer ^{67}Ga -Quelle ermittelte Sensitivität und Energieauflösung angegeben (DIN 6855 und NEMA Spezifikation). Sie sind ein Maß für die Ausbeute und Auflösung (Durchlaßwahrscheinlichkeit) im Energiefenster des jeweiligen Kollimators für das Standardnuklid ^{67}Ga .

Die vom Hersteller angegebene Sensitivität (Energiebereich von ^{67}Ga : 93 keV, 184 keV) ist bei dem Mittel-Energie-Kollimator besser, wogegen die Energie-Auflösung beim Hoch-Energie-Kollimator besser ist. Je kleiner der Wert für die Energieauflösung ist, desto besser lassen sich eng nebeneinander liegende Peaks separieren. Die vom Hersteller der Kollimatoren angegebenen Werte sind in Tabelle 25 angegeben.

Tabelle 25: Sensitivität und Energieauflösung des MEUR- sowie des HEGP-Kollimators

MEUR	Sensitivität (^{67}Ga) [Cpm/ μCi]	150
	Energie Auflösung [%]	9,3
HEGP	Sensitivität (^{67}Ga) [Cpm/ μCi]	114
	Energie Auflösung [%]	7,8

Streustrahlung

Die Streustrahlung (Untergrund; vergl. Abb. 1 und 2, 1.2.1) wurde nach Jaszczak (1984) über eine Dual-Energy-Window Technik bestimmt und korrigiert.

Pixelgröße

Danach konnte die Pixelgröße innerhalb der Bildmatrix ermittelt werden. Mit Hilfe der ^{147}Gd -Punkt- und Linienquellen wurde die Pixelgröße des Systems mit MEGP-Kollimator in Millimetern bestimmt.

Für die nun folgenden Messungen zur Bildauflösung wurden der MEUR- sowie der HEGP-Kollimator eingesetzt, da diese aus den in 3.4.6. genannten Gründen für ^{147}Gd am besten geeignet sind.

* Dies entspricht etwa 10 - 200 mCi / 100 l bzw. 100 kg. Damit sollte eine injizierte Dosis von 10 mCi ^{147}Gd (Organ-Anreicherung) in vivo ausreichend sein.

Nach der Messung wurden mit der Auswertesoftware (TRIONIX) und den mit ^{147}Gd erzeugten Bildern die für eine Bewertung von ^{147}Gd als mögliches SPET-Nuklid wichtigen Parameter bestimmt (z.Ü: Jaszczak 1984, Jordan und Knoop 1988, Parker 1989)*. Diese sind die folgenden:

1. Intrinsische Auflösung (systemabhängig)
2. Bildauflösung (Abhängig von den Rekonstruktionsparametern)
3. Kontrast der Aufnahmen

3.4.7.1. Intrinsische- und Bildauflösung

Diese Werte stellen für den Praktiker die wichtigsten Parameter dar. Die *intrinsische Auflösung* ist die Auflösung, die sich direkt auf dem Meßkopf ergibt, wogegen die Bildauflösung ein Maß für die Unterscheidbarkeit von Strukturen auf dem letztlich zu sehenden Schichtbild darstellt. Die intrinsische Auflösung ist daher System- (Hardware: Kollimator, Kamerakopf etc.) abhängig, wogegen die Bildauflösung von der Art der Bildaufbereitung (Software: Filter, Rekonstruktionsalgorithmus etc.) beeinflusst wird.

Als Werte werden die Halbwert- (FWHM) und die Zehntwertbreite (FWTM, Breite bei 1/10 der Peakhöhe) des entsprechenden abstandsabhängigen Bildpeaks längs der Projektion (Vergl. Abb. 2, 1.2.1) angegeben. Zur Bildrekonstruktion wurde der *Butterworth-Filter* (Rekonstruktionsparameter: High Cut Frequenz 0,5 cyc/cm; Roll Off Degree (α) 3,00) eingesetzt.

3.4.7.2. Kontrast der Aufnahmen

Der Kontrastwert K wurde mit Hilfe des Kontrastphantoms ermittelt. Dabei ermittelt man die Intensität innerhalb einer kalten (innerhalb einer Kugel) und einer heißen Zone und bildet den folgenden Quotienten:

$$K = \frac{I_1 - I_2}{I_1 + I_2} \quad (23)$$

I_1 : Intensität innerhalb einer heißen Zone

I_2 : Intensität innerhalb einer kalten Zone

Dieser Wert bewegt sich zwischen 1 für optimalen Kontrast und 0 für gar keinen Kontrast zwischen den einzelnen Bereichen.

Die Abbildungen 46-48 zeigen eine Auswahl der mit den Phantomen (Linienquelle, Kontrast- und Hirnphantom) gewonnenen Bilder. Mit deren Hilfe werden die einzelnen Parameter berechnet und in den folgenden Abschnitten dargestellt.

* Die theoretischen Grundlagen der Bildrekonstruktion werden hier nicht erläutert. Sie können in der entsprechenden Fachliteratur nachgeschlagen werden (z.Ü. Herman 1979, Barret 1981, Gulber 1981, Tanaka 1981)

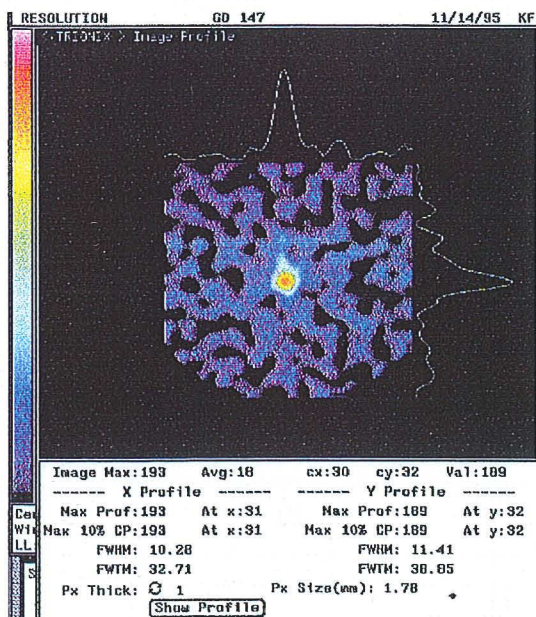


Abb. 46: Linienquelle

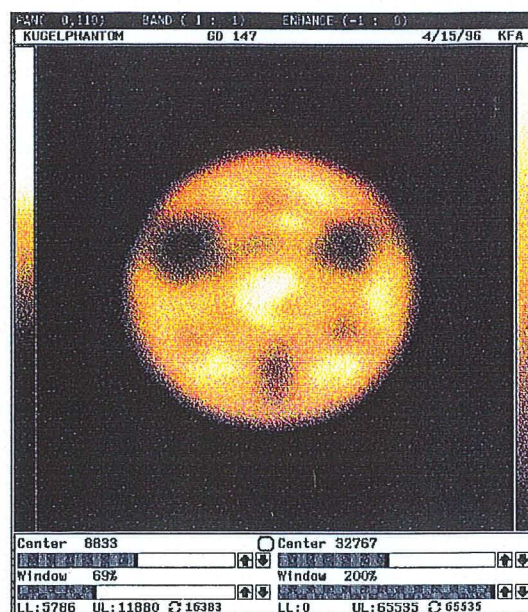


Abb. 47: Kugelteil des Kontrastphantoms

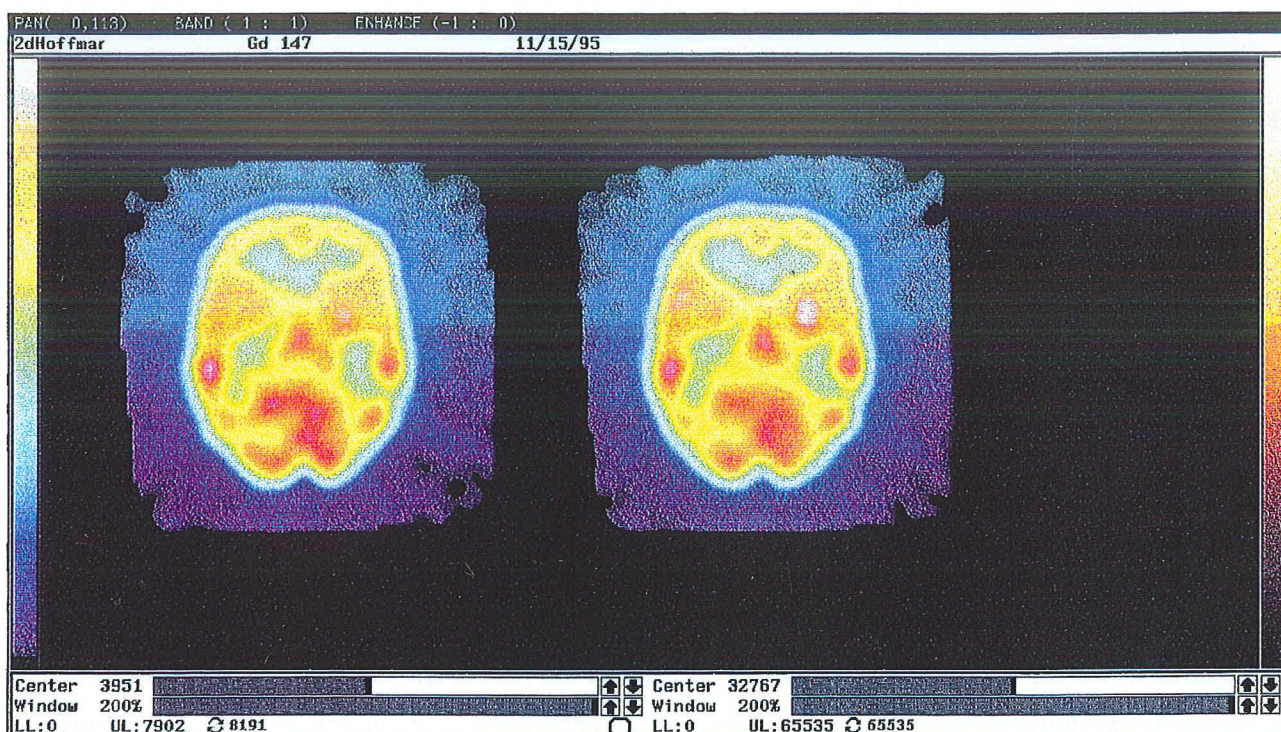


Abb. 48: Zwei verschiedene Aufnahmen des Hoffman 2D-Hirnphantoms

3.4.8. Ergebnisse der digitalen Bildauswertung

3.4.8.1. Intrinsische Auflösung

Tabelle 26 faßt die so ermittelten Parameter des MEUR- und des HEGP-Kollimators für die intrinsische Auflösung bei der Verwendung von ^{147}Gd zusammen (Halbwert- und Zehntwertbreite des Peaks). Die Pixelgröße (Maß für die Abtastgenauigkeit) beträgt 0,89 mm bei einer Bildmatrix von 128 x 64 Pixeln.

Tabelle 26: Intrinsische Auflösungen des MEUR- und des HEGP- Kollimators:

Kollimator	Ohne Streukorrektur [mm]	Mit Streukorrektur [mm]
MEUR	FWHM 11,90	11,20
	FWTM 23,90	20,10
HEGP	FWHM 12,00	11,30
	FWTM 24,10	20,50

Beide Kollimatoren sind in ihren Halbwert- und Zehntwertbreiten und damit ihrer intrinsischen Auflösung für ^{147}Gd in etwa vergleichbar. Da der HEGP-Kollimator die bessere Energieauflösung hat (vergl. Tabelle 25), wurden die Messungen zur Bildauflösung mit diesem Kollimator durchgeführt.

3.4.8.2. Bildauflösung

Aus der aus der Bildmatrix der Abbildungen 47 und 48 ermittelbaren Bildauflösung mit ^{147}Gd ergeben sich unter Verwendung der gefilterten Rückprojektion mit dem Rekonstruktionsfilter Butterworth die in Tabelle 27 gezeigten Werte für die Halbwert- und die Zehntwertbreite der Bildauflösung (vergl. Jordan und Knoop 1988).

Tabelle 27: Bildauflösung des HEGP-Kollimators

Kollimator	FWHM	FWTM
HEGP	20,55 mm	60,43 mm

Die Werte sind etwa doppelt bis dreimal so groß wie die intrinsischen Auflösungen. Dies entspricht der allgemeinen Erfahrung für die Rückprojektion gefilterter Daten.

3.4.8.3. Kontrastwert

Mit Hilfe der Formel 22 und dem Kontrastphantom wurde dann ein Kontrastwert berechnet:
Kontrastwert bei Verwendung des HEGP-Kollimators (mit Streustrahlkorrektur) und ^{147}Gd : **0,28**

3.4.9. Vergleich von ^{147}Gd mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Das in der SPET am meisten verwendete Radioisotop ist $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Daher ist es sinnvoll, ^{147}Gd mit diesem Nuklid zu vergleichen, um seine Eignung für SPET zu demonstrieren. Tabelle 28 zeigt eine Gegenüberstellung der wichtigsten SPET-Parameter beider Nuklide (Ziemons 1996).

Tabelle 28: Vergleich der Intrinsischen- und Bildauflösung von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ mit ^{147}Gd (mit Streukorrektur)

Nuklid	Intrinsische Auflösung [mm] (Kollimator)	Bild- auflösung FWHM [mm]	Kontrastwert
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	3,4 (LEUR) 4,3 (LEGP)	15	0,5
^{147}Gd	11,2 (MEUR) 11,3 (HEGP)	20,55	0,28

Man erkennt, das ^{147}Gd zwar in der intrinsischen Auflösung und dem Kontrastwert schlechter, aber in der entscheidenden Bildauflösung mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ durchaus zu vergleichen ist. Somit steht einem SPET-Einsatz dieses neuen Nuklides vom technischen Standpunkt aus nichts mehr entgegen.

3.5. Abschätzung der Dosisbelastung durch ein ^{147}Gd -markiertes Magnetopharmakon

Nachdem sich ^{147}Gd in den SPET-Phantommessungen als geeignetes Nuklid erwiesen hat, müssen zur Beurteilung einer möglichen in vivo-Anwendung am Menschen Berechnungen der in vivo-Dosisbelastung durchgeführt werden. Hierbei soll nicht nur die von ^{147}Gd hervorgerufene Dosis, sondern auch die zusätzliche Belastung durch die bei der Produktion ebenfalls gebildeten Gadoliniumisotope ^{146}Gd , ^{148}Gd , ^{149}Gd sowie der Tochter ^{147}Eu berücksichtigt werden.

3.5.1. Grundlagen der Dosisberechnung

Dosis

Als Äquivalentdosis (oder kurz Dosis) D bezeichnet man die biologische Wirksamkeit radioaktiver Strahlung. Ihre Berechnung erfolgt nach dem bekannten MIRD-Schema (Loevinger *et al.* 1988). Der Berechnung der Dosis (Einheit $\text{Sv} = \text{J/kg}$) für ein spezielles Organ (T = Targetorgan) liegt dabei folgende Gleichung zugrunde:

$$\bar{D}(T-S) = \bar{A} \cdot S(T-S) \quad (24)$$

mit:	$\bar{D}(T-S)$:	Absorbierte Dosis (Durchschnittliche Energie pro Masse absorbiert in einem Targetorgan durch ionisierende Strahlung aus den Quell-(S = Source)-Organen der ionisierenden Strahlung [Sv] ($1 \text{ Sv} = 1 \text{ J/kg}$)
	$\bar{A}$:	Kumulative Aktivität = Summe aller Kernumwandlungen während eines Zeitintervalls [dimensionslos bzw. $\text{Bq}\cdot\text{s}$, $\text{mCi}\cdot\text{s}$]
	$S(T-S)$:	S-Faktor. Umrechnungsfaktor für die mittlere auf das Targetorgan einwirkende Energiedosis pro Kernumwandlung im Quellorgan [Sv/Bq] (10^{-3} J/g Bq)

Kumulative Aktivität

Zur Berechnung der integrierten bzw. kumulativen Aktivität $\bar{A}$ in den Organen dienen im Tiermodell gewonnene Daten. Durch Kombination der dort gefundenen biologischen Eliminationshalbwertszeit (Ausscheidung aus dem Organ) und der radioaktiven Halbwertszeit ergibt sich eine effektive biologische Halbwertszeit (T_{eff}) für die Verweildauer des Nuklids in vivo (Formel 25).

$$T_{\text{eff}} = \frac{T_R \cdot T_B}{T_R + T_B} \quad (25)$$

T_B : Biologische Halbwertszeit

T_R : Radioaktive Halbwertszeit

Durch Kombination der so gefundenen effektiven biologischen und der radioaktiven Halbwertszeit kann die gesamte Anzahl der in einem Organ stattgefundenen Zerfälle berechnet werden: Kumulative Aktivität $\bar{A}$ = Fläche unter der Eliminationskurve.

S-Faktor

Die Aktivität oder ionisierende Strahlung eines inkorporierten Radionuklids wirkt jedoch nicht nur in dem Organ selber (Source-Organ), sondern je nach Reichweite bzw. Art der Strahlung (α , β , γ) auch in nahen oder auch weiter entfernt liegenden Targetorganen. Dieser Einfluß wird durch den S-Faktor berücksichtigt. So haben z.B. γ -Strahler entsprechend der hohen Reichweite der Strahlung langsam abfallende S-Werte für das Quell- und auch weiter entfernte Zielorgane, wogegen α -Strahler, die ihre gesamte Energie mit hoher biologischer Wirksamkeit im Quellorgan deponieren, hohe S-Faktoren nur für diese Organ besitzen und andere Organe nur wenig belasten.

Die S-Faktoren für menschliche Organe können Tabellenwerken (EDV-Datensätzen*) entnommen oder durch Aufsummieren der in den entsprechenden Datensammlungen (z.B. Kinsey 1996) veröffentlichten Werte für die einzelnen Zerfallsprozesse eines Nuklids berechnet werden. Abbildung 49 zeigt die S-Faktoren für drei Targetorgane (Niere als Quellorgan) für $^{146,147,148,149}\text{Gd}$ und der ^{147}Gd -Tochter ^{147}Eu sowie zum Vergleich ^{153}Gd .

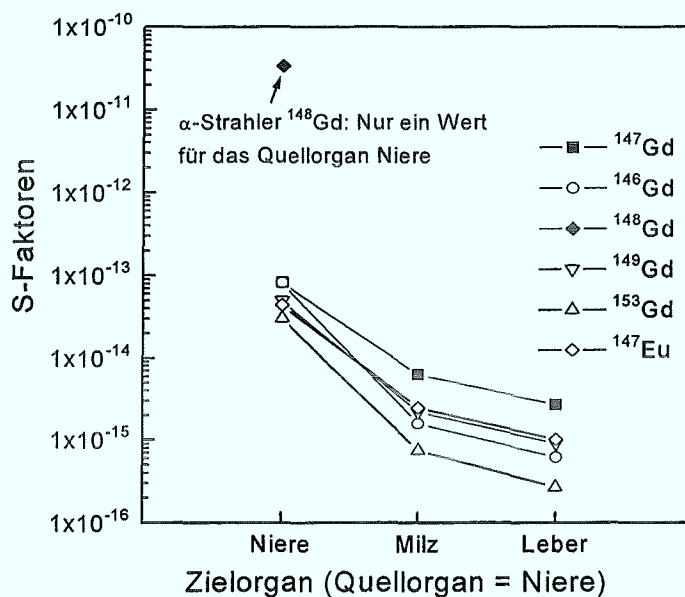


Abb. 49: S-Faktoren von $^{146,147,148,149}\text{Gd}$ sowie ^{153}Gd und ^{147}Eu für verschiedenen Targetorgane mit der Niere als Quellorgan

Man erkennt, daß der α -Strahler ^{148}Gd nur einen S-Faktor für die Niere (Quell- = Zielorgan; Niere-Niere) besitzt, wogegen die γ -Strahler $^{146,147,149}\text{Gd}$ sowie ^{153}Gd und ^{147}Eu auf alle Organe eine Wirkung ausüben.

Der Vorteil der auf diese Weise bestimmten Dosisgröße besteht daher darin, daß man damit die biologische Wirkung unabhängig von der Art der ionisierenden Strahlung abschätzen kann. Gleiche Dosen verschiedener Nuklide und Strahlungsarten rufen in erster Näherung gleiche biologische Wirksamkeiten im Körper hervor, so daß man sie addieren kann, um die Gesamtwirkung beurteilen zu können.

Die erhaltenen Dosiswerte können anschließend mit Hilfe der Werte für den sogenannten "Standard- oder Referenzmann" (Snyder *et al.* 1974) auf eine Organdosis pro Gewichtseinheit umgerechnet werden.

* Die Werte wurden freundlicherweise von D. Noßke vom Institut für Strahlenhygiene in München zur Verfügung gestellt.

3.5.2. Dosisberechnung von ^{147}Gd -markierten Magnetopharmaka

Da es sich bei ^{147}Gd um ein noch nicht in der Nuklearmedizin etabliertes Radionuklid handelt, müssen Berechnungen zur Dosisbelastung vor der in vivo-Anwendung am Menschen erstellt werden. Hierzu sollte in erster Linie die Belastung der wichtigsten (Ausscheidungs-) Organe durch ^{147}Gd ermittelt werden.

Darüber hinaus muß auch der Anteil zusätzlich gebildeter Gadoliniumisotope ($^{146,149}\text{Gd}$ und der α -Strahler ^{148}Gd) sowie des Tochterisotops ^{147}Eu berücksichtigt werden (Unterschiede der ^3He - bzw. α -induzierten Kernreaktionen, 3.1.9.). Somit kann erst dann endgültig gesagt werden, welche Strahlenbelastung die Patienten zu erwarten haben und welcher der beiden Produktionsrouten mit ihren unterschiedlichen Ausbeuten und Isotopenzusammensetzungen für die in vivo-Anwendung geeigneter ist.

Da die exakte Pharmakokinetik von Magnetopharmaka mit radioaktiven Gadoliniumtracern am Menschen noch nicht untersucht und damit unbekannt ist, muß für die Berechnungen auf tierexperimentelle Studien zurückgegriffen werden.

Dazu muß an dieser Stelle allerdings die grundsätzliche Problematik der Übertragbarkeit eines Tierexperiments auf den Menschen herausgestellt werden. Die dort gewonnenen Werte zur Pharmakokinetik können nur einen Anhaltspunkt für die tatsächlichen Verhältnisse am Menschen geben. Dennoch sind die so gewonnenen Dosiswerte der einzelnen Gadolinium- und Europiumisotope wichtig für die Zulassung dieses Nuklides zu ersten Patientenstudien.

Mit Hilfe dieser Daten kann dann vor einer ersten ^{147}Gd -Markierung eines bereits etablierten Magnetopharmakons (Gd-DTPA) in Modellrechnungen die zu erwartende in vivo-Dosisbelastung näherungsweise bestimmt werden. Dabei sollte auch deutlich werden, wie sich die Dosisbelastung durch ^{147}Gd -DTPA mit etablierten SPET-Diagnostika vergleichen läßt. Dazu wurden für die Dosisberechnungen der ^{147}Gd markierten Magnetopharmaka die folgenden Voraussetzungen postuliert:

1. Die betrachteten ^{147}Gd -Komplexe (Chelate) bleiben in vivo stabil.
2. Die Injektion erfolgt unmittelbar nach der Synthese des ^{147}Gd -Chelates, um die ex vitro-Bildung des Europium-Tochterisotops ^{147}Eu (durch Zerfall des ^{147}Gd bis zu Injektion) vernachlässigbar klein zu halten. Dieser Europiumanteil an der Gesamtdosis kann dann vernachlässigt werden.
3. Alles in vivo aus ^{147}Gd gebildetes ^{147}Eu verläßt den Chelatkomplex durch Rückstoß oder andere strahlenchemische Effekte (Bindungsbruch, Ionisation etc.). Seine effektive biologische Halbwertszeit (Formel 25) wird dann durch die von unkomplexiertem Europium aus der Literatur bekannten biologischen Halbwertszeiten und die radioaktive Halbwertszeit des ^{147}Eu bestimmt.

Somit teilt sich die Dosisberechnung in zwei Teilbereiche auf:

1. Berechnung der durch die Gadoliniumisotope ($^{146,147,148,149}\text{Gd}$) in Form des Chelates hervorgerufenen Dosis unter Berücksichtigung der Isotopenzusammensetzung bei beiden Kernreaktionen (^3He -, α -induziert, 3.1.9.)-
2. Berechnung der durch das freigesetzte Tochterisotop $^{147}\text{Eu}^{3+}$ hervorgerufenen Dosis.

3.5.2.1. Berechnung der durch die Gadoliniumisotope hervorgerufenen in vivo-Dosis

Pharmakokinetik von Gd-DTPA

Aus Tierversuchen an Ratten und Hunden war bekannt, daß Metall-DTPA-Chelate sehr schnell renal eliminiert werden. Als Modellorgane wurden daher die Ausscheidungsorgane Niere und Leber sowie die Milz und das ebenfalls stark belastete Muskelgewebe berücksichtigt.

Mit Hilfe von aus der Literatur bekannten pharmakokinetischen Daten für Gd-DTPA sowie durch Vergleich mit dem von Hosain *et al.* (1968) untersuchten ^{169}Yb -DTPA und dem sehr gut dokumentierten $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (McAfee *et al.* 1979, Thomas *et al.* 1988) wurden Dosisberechnungen durchgeführt. Die Bioverteilung von Gd-DTPA sollte angenähert der Bioverteilung anderer Metall-DTPA-Chelate ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, ^{111}In -DTPA, ^{88}Y -DTPA Brockmann 1995) entsprechen. Sehr genaue Werte für $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - und ^{111}In -DTPA konnten der Arbeit von McAfee (1979) entnommen werden. Für eine Berechnung der Dosis von ^{147}Gd -DTPA wurde ^{111}In -DTPA als Vergleichssubstanz ausgewählt, da es vergleichbare Eliminationshalbwertszeiten und -wege (90 min, renal) wie Gd-DTPA aufweist. Die dort gefundenen Werte für den prozentualen Anteil der injizierten Aktivitätsdosis (ID_A) pro Organ (Tierversuch) wurden um die unterschiedlichen Halbwertszeiten der Isotope ($^{111}\text{In} = 2,81 \text{ d}$; $^{147}\text{Gd} = 38,1 \text{ h}$) korrigiert und als Funktion des prozentualen Anteils pro Organ gegen die Zeit berechnet. Analog wurden dann die Aktivitätskurven der anderen Gadoliniumisotope berechnet.

Zusätzlich wurde zum Vergleich noch die Dosisbelastung bei der Verwendung von ^{153}Gd -DTPA berechnet um so einen Vergleich zu diesem im Tierexperiment etablierten Gadoliniumisotop ziehen zu können. Abbildung 50 zeigt die auf der Basis von ^{111}In -DTPA berechnete Pharmakokinetik der injizierten ^{147}Gd -DTPA-Aktivitätsdosis (ID_A) in ausgewählten Organen sowie im Blut.

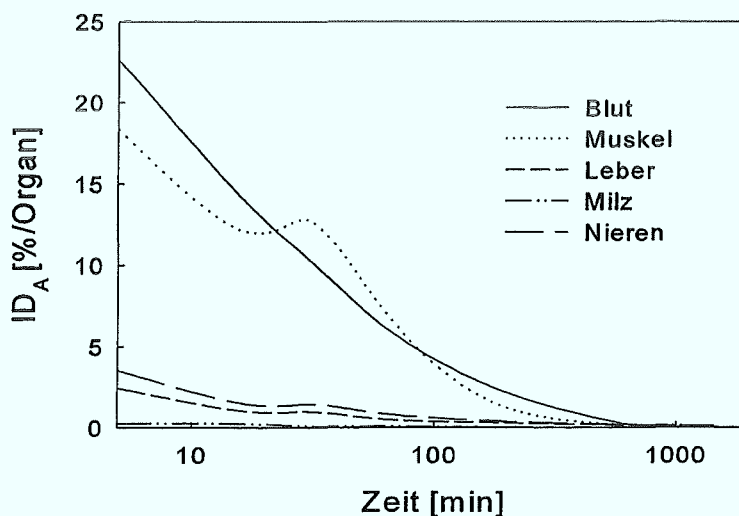


Abb. 50: Hypothetische Pharmakokinetik (Hund) von ^{147}Gd -DTPA (Pharmakokinetische-Werte von ^{111}In -DTPA)

Man erkennt, daß nach einem Tag (1440 min) nur noch etwa 1% Restaktivität in den betrachteten Organen zurückbleibt. Daher wurde für die Berechnung der kumulierten Aktivität eine Zeitspanne von einem Tag angenommen.

Berechnung der Dosis

Die Berechnung der Dosis erfolgte wie in Abschnitt 3.5.1. beschrieben. Als Quell- und Targetorgane wurden nur die am meisten belasteten Organe Niere, Leber, Milz und Muskel berücksichtigt. Dennoch

geben die so berechneten Werte eine erste Abschätzung der zu erwartenden biologischen Wirkung. Es wurden Berechnungen mit jeweils 10 mCi (370 MBq) injizierter ^{147}Gd -DTPA-Aktivität (ID_A) unter Berücksichtigung aller bei der Produktion von ^{147}Gd (^3He -, α -induzierte Produktionsroute) zusätzlich gebildeter Gadoliniumisotope ($^{146,148,149}\text{Gd}$) durchgeführt. Dieser Wert entspricht einer Aktivität, wie sie auch in den SPET-Versuchen mit gut aufgelösten 2D-Gehirnphantom (Hoffman) verwendet wurde.

^{147}Gd -DTPA aus der $^{147}\text{Sm}(^3\text{He}, 3n)^{147}\text{Gd}$ -Kernreaktion

Tabelle 29 zeigt die von den einzelnen Isotopen in ausgesuchten Organen erzeugte Dosis als absoluten Wert sowie prozentualen Anteil (in Klammern) für verschiedene Gadoliniumisotope pro Organ.

Tabelle 29: Dosisabschätzung für die Injektion von 10 mCi (370 MBq) ^{147}Gd -DTPA.

Organ	Dosis [mSv/Organ] (%)				Gesamtdosis [mSv]	Gesamtdosis [$\mu\text{Sv}/\text{MBq}$]
	^{146}Gd	^{147}Gd	^{148}Gd	^{149}Gd		
Muskel	0,09 (0,59)	15,2 (99,26)	0,003 (0,02)	0,02 (0,13)	15,3	41,4
Leber	0,02 (0,64)	3,9 (99,02)	0,01 (0,23)	0,004 (0,12)	3,9	10,5
Milz	0,01(0,23)	3,5 (99,49)	0,01 (0,20)	0,04 (0,11)	3,5	9,5
Niere (eine)	0,14 (1,38)	9,9 (97,34)	0,06 (0,59)	0,07 (0,68)	10,0	27,0

Die maximale Belastung liegt im Muskelgewebe sowie in der Niere als Hauptausscheidungsorgan. Interessant ist die prozentuale Zusammensetzung der Dosis. Der α -Strahler ^{148}Gd zeigt trotz seines geringen Anteils von nur etwa 0,002% eine vergleichbare Dosisbelastung wie ^{146}Gd (1,8% Anteil im Isotopengemisch) und ^{149}Gd (0,27% Anteil im Isotopengemisch). Hier macht sich die deutliche höhere in vivo-Radiotoxizität eines α -Strahlers bemerkbar (vergl. S-Faktoren Abb. 49). Dennoch ist die in vivo-Belastung durch dieses und die anderen längerlebigen Gadoliniumisotope bei der Markierung von Magnetopharmaka mit kurzer biologischer Halbwertszeit zu vernachlässigen.

^{147}Gd -DTPA aus der $^{144}\text{Sm}(\alpha, n)^{147}\text{Gd}$ -Kernreaktion

Tabelle 30 zeigt die Dosis für 10 mCi (370 MBq) über die α -induzierte Kernreaktion produziertes ^{147}Gd .

Organ	Dosis [mSv/Organ] (%)		Gesamtdosis [mSv]	Gesamtdosis [$\mu\text{Sv}/\text{MBq}$]
	^{147}Gd	^{146}Gd		
Muskel	15,2 (97,4)	0,41 (2,6)	15,3	40,8
Leber	3,9 (89,6)	0,45 (10,4)	13,9	10,3
Milz	5,5 (97,2)	0,16 (2,8)	3,5	9,2
Niere (eine)	9,9 (91,2)	0,96 (8,8)	10	26,6

Die Strahlenbelastung ist trotz des fehlenden Anteils von $^{148,149}\text{Gd}$ annähernd identisch mit den in Tabelle 29 aufgezeigten Werten.

Vergleich mit $^{153}\text{Gd-DTPA}$

Interessant ist der Vergleich mit ^{153}Gd , das in der Einleitung besonders aufgrund seiner langen Halbwertszeit als nicht geeignet eingestuft worden ist (Tabelle 31).

Tabelle 31: Dosisabschätzung für die Injektion von 10 mCi (370 MBq) $^{153}\text{Gd-DTPA}$.

Organ	Gesamtdosis [mSv/Organ]	Gesamtdosis [μSv/MBq]
Muskel	2,0	5,3
Leber	1,1	2,9
Milz	1,9	2,5
Niere (eine)	3,5	9,4

Es zeigt in diesem Fall eine deutlich geringere Strahlenbelastung als ^{147}Gd , hervorgerufen durch die etwa um den Faktor 2-10 kleineren S-Faktoren für dieses Nuklid (Vergl. Abb. 49). Dies macht sich aber nur dort deutlich bemerkbar, wo die biologische Wirkung in erster Linie durch die sehr kurze biologische Halbwertszeit des Chelates bestimmt wird.

Die sehr kurze Eliminationshalbwertszeit des Gd-DTPA von etwa 90 min ist vom diagnostischen Standpunkt eher ungünstig. Die schnelle Elimination läßt kaum eine Akkumulation im Körper zu. Neue, mit radioaktivem Gadolinium zu prüfende Magnetopharmaka, könnten auch deutlich längere biologische Halbwertszeiten haben (z.B. Tumormarker) oder sich als weniger stabil in vivo erweisen und zerfallen, wodurch sich die biologische Halbwertszeit um ein Vielfaches verlängern würde (Vergl. $^{147}\text{Eu}^{3+}$ im nächsten Abschnitt).

Bei biologischen Halbwertszeiten, die größer als die radioaktive Halbwertszeit von ^{147}Gd (38,1 h) sind, verringert sich die Dosisbelastung dann deutlich zu Gunsten von ^{147}Gd , da in dem Fall die effektive biologische Halbwertszeit immer stärker durch die Halbwertszeit des Nuklids bestimmt wird.

Allerdings sollte bei ungenügender Kenntnis der in vivo-Stabilität eines neuen Pharmakons und damit möglicherweise verbundenen sehr langen biologischen Halbwertszeiten durch unchelatisiertes Gadolinium (vergl. nächster Abschnitt) auf die α -induzierte Kernreaktion an ^{144}Sm zurückgegriffen werden, um besonders die Bildung des langlebigen α -Strahlers ^{148}Gd auszuschließen.

3.5.2.2. Strahlenbelastung durch die Tochternuklide

Grundlagen der in vivo-Generierung von ^{147}Eu

Aus ^{147}Gd entsteht beim Zerfall das längerlebige Tochternuklid ^{147}Eu (in vivo-Generator, $T_{1/2} = 24,6$ d). Das gebildete ^{147}Eu kann entweder vom Chelat (DTPA) anstelle von ^{147}Gd gebunden bleiben, wodurch seine geringe in vivo-Dosis wie bei $^{147}\text{Gd-DTPA}$ durch dessen vergleichbaren kurzen Eliminationshalbwertszeiten und -wege bestimmt würde, oder den Komplex als $^{147}\text{Eu}^{3+}$ mit deutlich längeren biologischen Halbwertszeiten und größerer biologischer Wirkung verlassen (Abbildung 51, 1. und 2.). Obwohl in der Literatur bei vergleichbaren Generatorsystemen (z.B. $^{166}\text{Dy}/^{166}\text{Ho-DTPA}$, Smith *et al.* 1995) gezeigt wurde, daß das Tochternuklid den Komplex nicht verläßt, wurde hier der Zerfall des Komplexes als

“schlimmster Fall” postuliert. Wenn jedoch angenommen wird, daß alles in vivo-generiertes $^{147}\text{Eu}^{3+}$ den ^{147}Gd -Komplex verläßt, kann für die Berechnungen in diesem Fall auf die bekannten einfachen pharmakokinetischen Daten der Gesamtclearance von Gd-DTPA zurückgegriffen werden.

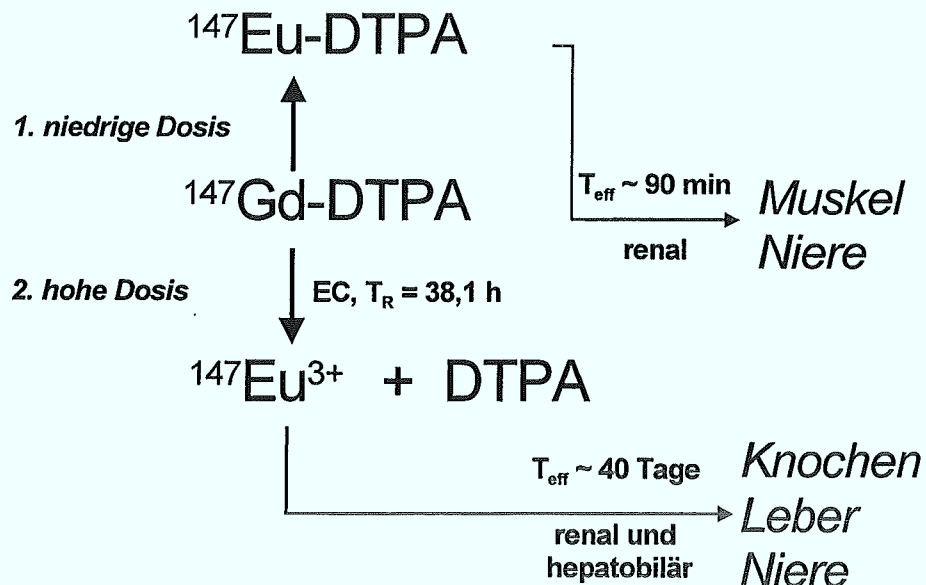


Abb. 51: Schematische Darstellung der in vivo-Generierung und Elimination von $^{147}\text{Eu}^{3+}$ bzw. $^{147}\text{Eu-DTPA}$

Die genaue Kenntnis der Pharmakokinetik des $^{147}\text{Gd-DTPA}$ in Bezug auf einzelne Organe ist in solch einem Fall nicht notwendig, da nur die Gesamtmenge des in vivo von $^{147}\text{Gd-DTPA}$ gebildeten ^{147}Eu bestimmt werden muß. Dies ist die Menge an ^{147}Eu , die innerhalb einer durch die effektive biologische Halbwertszeit der ^{147}Gd -Verbindung bestimmte Zeitspanne entsteht und sich dann mit der nun bestimmenden effektiven biologischen Halbwertszeit des unkomplexierten Eu^{3+} im Körper ablagert.

Pharmakokinetik von Eu^{3+} -Verbindungen

Der Metabolismus von Europium ist im Tierversuch ausgiebig untersucht worden (Berke 1968, Johnson und Ziemer 1969, Zalikin und Stepanov 1972, Los Alamos Handbook of Radiation Monitoring 1970, LA 4400) und völlig anders als bei den Lanthanidchelaten. Die unkomplexierten seltenen Erden verlassen den Blutkreislauf relativ schnell, um sich anschließend in den drei Zielorganen Leber, Niere und auf der Knochenoberfläche anzureichern. Aus Tierversuchen war bekannt, daß einen Tag nach der Injektion von Eu^{3+} 10% in der Niere, 40% in den Knochen sowie etwa 30% in der Leber deponiert worden sind (Durbin *et al.* 1956, 1960, 1962).

Die gesamte biologische Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2\beta}$) wird dann einerseits durch die relative schnelle Ausscheidung über die Nieren ($T_{1/2\beta} \sim 24 \text{ h}$) sowie den Gastrointestinaltrakt (bestimmendes Organ: Leber $T_{1/2\beta} \sim 3-20 \text{ d}$) und andererseits die Akkumulation in den Knochen ($T_{1/2\beta} \sim 2,5-3,5 \text{ a}$) bestimmt. Die Halbwertszeiten für die Elimination aus diesen Körperregionen liegt dementsprechend zwischen wenigen Tagen und mehreren Jahren (Berke 1968). Aus den Anteilen in den jeweiligen

Körperregionen ergibt sich damit laut Berke (1968) eine mittlere Halbwertszeit für den gesamten Körper von etwa 40 Tagen für intravenös injiziertes Europium (Abbildung 51).

In vivo-Dosisabschätzung von ^{147}Eu

Die Verteilung- (Distribution) und Ausscheidungskinetik (Elimination) des Mutter-Pharmakons $^{147}\text{Gd-DTPA}$ kann mit Hilfe der Bateman-Funktion angenähert werden. Sie gilt strengenommen nicht für das hier eigentlich anzuwendende Zwei-Kompartiment Modell (McLachlan *et al.* 1992) sondern berechnet ein Ein-Kompartiment (z.B. Extrazellularraum, spezielles Organ), dem eine Distributionsphase erster Ordnung vorgeschaltet ist. Für eine erste Abschätzung des Kurvenverlaufs bei einer sehr schnellen Distributionsphase kann sie jedoch als Vereinfachung angenommen werden.

$$D_A = ID_A \cdot \frac{k_1}{k_2 - k_1} \cdot e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t} \quad (26)$$

ID_A : Injizierte Aktivitätsdosis
 D_A : Aktivitätsdosis zum Zeitpunkt t
 $T_{1/2\alpha}$ (Distributionsphase): 0,12 h
 $T_{1/2\beta}$ (Eliminationsphase): 1,58 h
 $k_1 = \ln 2 / T_{1/2\alpha}$ und $k_2 = \ln 2 / T_{1/2\beta}$

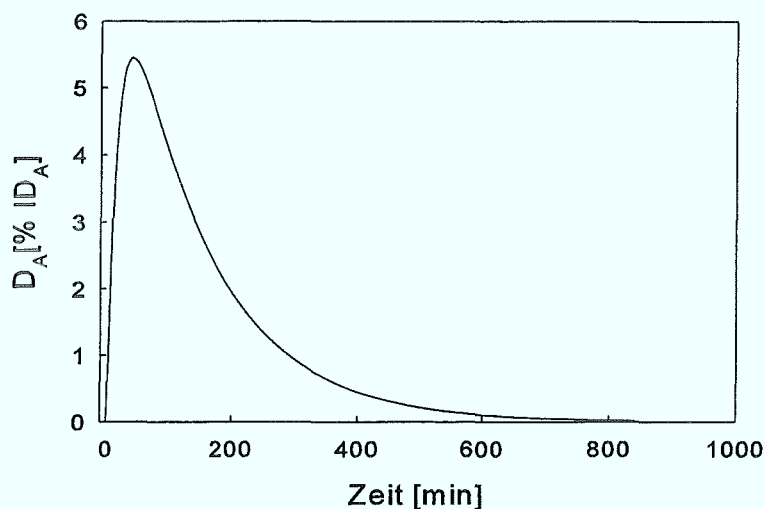


Abb. 52: Hypothetische Pharmakokinetik von Gd-DTPA (nur biologische Halbwertszeiten)

Jetzt wurde die Batemanfunktion von Gd-DTPA berechnet und D_A als kumulativer prozentualer Wert der injizierten Aktivitätsdosis ID_A in Abbildung 52 aufgetragen.

Man erkennt den sehr schnellen, durch den Parameter $T_{1/2\alpha}$ bestimmten Anstieg innerhalb weniger Minuten und die darauf folgende, durch $T_{1/2\beta}$ bestimmte langsamere (renale) Eliminationsphase. Daher konnten für die weiteren Berechnungen auf den einfachsten Fall eines offenen Ein-Kompartiment-Modells (direkte Elimination des *injizierten* Pharmakons aus dem Blutkreislauf) zurückgegriffen werden, so daß nur noch die Eliminationshalbwertszeit von etwa 90 min benötigt wurde.

Zur Abschätzung der *in vivo*-Wirkung des Tochternuklids ^{147}Eu wurde wie bei der Berechnung der Gadoliniumdosis von einer injizierten Dosis von 10 mCi (370 MBq) des mit ^{147}Gd markierten Gd-DTPA-Magnetopharmakons ausgegangen.

Ausgehend von einer Anfangsaktivität von 10 mCi $^{147}\text{Gd-DTPA}$ wurden durch Kombination der biologischen Eliminationshalbwertszeit ($T_{1/2\beta} \sim 90 \text{ min}$) und der radioaktiven Halbwertszeit des ^{147}Gd (38,1 h) die maximal in vivo-produzierten Aktivitäten an ^{147}Eu berechnet. Diese dienen dann als Ausgangsaktivität für die Berechnung der Eliminations- und Aktivitätskurven des freigesetzten $^{147}\text{Eu}^{3+}$.

Damit ergeben sich für die Isotopenzusammensetzung bei beiden Kernreaktionen (^3He -, α -induziert) für einen Zeitraum von 100 h (^{147}Gd völlig eliminiert) die in den Tabellen 32 und 33 angegebenen Werte.

Tabelle 32: In vivo-Generierung der Europiumisotope (Gd-Isotopenzusammensetzung entsprechend der ^3He -induzierten Kernreaktion)

Mutternuklid	^{147}Gd	^{146}Gd	^{148}Gd	^{149}Gd
Anfangsaktivität [mCi]	10	0,199	0,0002	0,031
Integrierte Aktivität [mCi·s]	92688	1933	3	299
Tochternuklid	^{147}Eu	^{146}Eu	^{148}Eu	^{149}Eu
maximale Aktivität [mCi]	0,0118	0,00127	$1,5 \cdot 10^{-7}$	$9 \cdot 10^{-6}$

Tabelle 33: In vivo-Generierung der Europiumisotope (Gd-Isotopenzusammensetzung entsprechend der α -induzierten Kernreaktion)

Mutternuklid	^{147}Gd	^{146}Gd
Anfangsaktivität [mCi]	10	0,141
Integrierte Aktivität [mCi·s]	92688	1370
Tochternuklid	^{147}Eu	^{146}Eu
maximale Aktivität [mCi]	0,0118	0,000902

Aus den Tabellen 32 und 33 ist leicht zu erkennen, daß der Anteil von ^{147}Eu den Anteil der anderen Europiumisotope bei weitem überwiegt. Aufgrund seines geringen α -Anteils (0,002%) beim Zerfall scheint eine Dosisberechnung gerade für das blutbildende Knochenmark wichtig. ^{146}Eu dagegen stellt aufgrund seiner relativ kurzen Halbwertszeit von 4,5 d und seines viel kleineren Anteils am Eu-Isotopengemisch kaum ein Problem dar. Die beiden anderen Europiumisotope stellen ebenfalls nur einen verschwindend kleinen Aktivitätsanteil, so daß sie trotz ihrer längeren Halbwertszeit und des ebenfalls vorhandenen α -Anteils bei ^{148}Eu nicht berechnet werden.

Die maximalen Aktivitäten werden nun entsprechend ihrer prozentualen Anteile auf die wichtigsten Zielorgane verteilt (10% Niere, 40% Knochen, 30% Leber (Durbin *et al.* 1956) und mit Hilfe der effektiven biologischen Halbwertszeit die Zerfallskurven von $^{147}\text{Eu}^{3+}$ für 1000 Tage erstellt. Abbildung 53 zeigt die Auftragung der injizierten Dosis (ID) als Prozentwert pro Organ gegen die Zeit.

Mit Hilfe dieser Kurven wird wie für Gadolinium in 3.5.2.1. die Aktivität integriert und mit den S-Faktoren von ^{147}Eu (Abbildung 49) die Dosis pro Organ berechnet.

Für die Knochen wurde dazu eine gleichmäßige Verteilung auf kortikale und trabekuläre Knochen-schichten (Verhältnis 1:4, Marshall 1973) angenommen und die S-Faktoren entsprechend neu berechnet. Als Zielorgane wurden dann neben den Knochen (ohne Knorpelgewebe) mit dem perit-artikulären Gewebe, das Knochenmark, die Leber und die Niere einzeln berechnet.

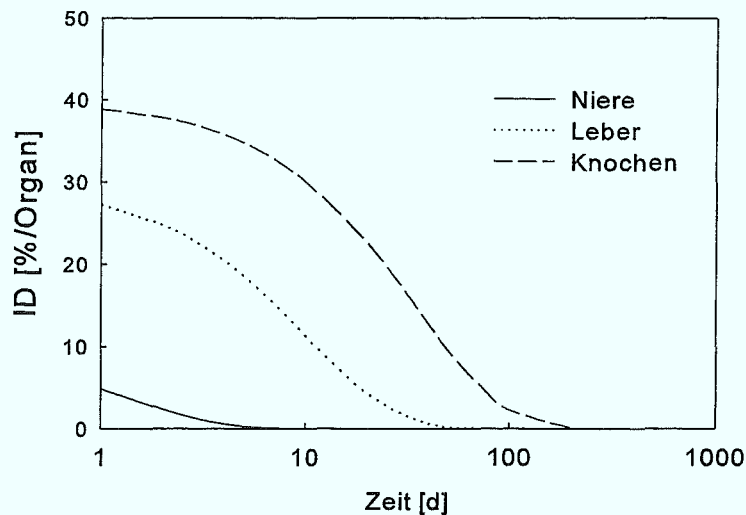


Abb. 53: Pharmakokinetik von ¹⁴⁷Eu³⁺ in unterschiedlichen Zielorganen

Für die Nierenbelastung wurde nur der 10%ige Aktivitätsanteil aus den ersten Tagen berechnet. Die tatsächliche Belastung der Niere und auch der Leber liegt allerdings noch höher, da das von den Depotorganen Knochen und Leber freigesetzte Europium dann zu etwa gleichen Teilen über die Niere und den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden wird (Durbin *et al.* 1956). Damit ergaben sich für ¹⁴⁷Eu (aus 10 mCi ¹⁴⁷Gd) die in Tabelle 34 zusammengefaßten Dosisabschätzungen.

Tabelle 34: Dosisabschätzung für ¹⁴⁷Eu bei der Injektion von 10 mCi ¹⁴⁷Gd-DTPA

Organ	Aktivitätsan- teil [%]	T _{1/2} biol. [d]	Gesamtdosis [mSv]	Gesamtdosis [µSv/MBq ¹⁴⁷ Gd]
Leber	30	10	1,57	4,24 *
Nieren (beide)	10	1	0,54	1,45 *
Knochenoberfläche	40	1278	9,02	24,15
Knochenmark	Targetorgan	-	0,86	2,3

* Ohne das aus den Knochen nach und nach ausgeschiedene Europium

Man erkennt die relativ hohe Strahlenbelastung der Knochen und des empfindlichen Knochenmarks im Vergleich zu ¹⁴⁷Gd-DTPA, das sich nicht in den Knochen anreichert.

Andere Radiopharmaka erzeugen durch ihre chemische Struktur weit höhere Dosen in Knochen und Knochenmark (z.B. ^{99m}Tc-MDP: 189,18 und 151,35 µSv/MBq; Syed 1981), so daß die Belastung durch das Tochternuklid in durchaus akzeptablen Grenzen liegt.
Der Anteil der Strahlenbelastung durch ¹⁴⁷Eu³⁺ an der Gesamtbelastung durch ¹⁴⁷Gd-DTPA liegt in den Nieren und der Leber bei ca. 3 bzw. 10%, so daß dieser Anteil zu tolerieren ist.

3.5.3. Résumé

Sowohl bei den Phantom-SPET-Messungen als auch bei der Dosisabschätzung hat sich ^{147}Gd als geeignetes Nuklid für die in vivo-Evaluierung von Magnetopharmaka erwiesen.

Beim Vergleich der beiden Kernreaktionen (^3He -, α -induziert), die zur Bildung von ^{147}Gd führen, erkennt man, daß der Anteil von ^{148}Gd bei der ersten nur zu einer geringen Erhöhung der Dosisbelastung führt (bei kurzer biologischer Halbwertszeit). Bei allen in die Berechnung eingehenden Organen ist die Belastung durch die Gadoliniumisotope vergleichbar (trotz des α -Strahlers ^{148}Gd). Somit ist auch unter diesem Aspekt die ^3He -induzierte Kernreaktion mit ihren höheren Ausbeuten der α -induzierten Kernreaktion vorzuziehen, da die günstigere Isotopenzusammensetzung der letzteren zugunsten einer niedrigeren in vivo-Dosisbelastung kaum ins Gewicht fällt.

Von den hier betrachteten Organen sind die Muskulatur mit etwa $40 \mu\text{Sv/MBq}$ sowie die Nieren* (renale Ausscheidung) mit etwa $54 (2 \cdot 27) \mu\text{Sv/MBq}$ Dosisaufnahme am meisten belastet. Dieser Wert liegt durchaus im Rahmen der meist gut dokumentierten Nierenbelastung anderer etablierter Radiopharmaka. Deren Dosis auf die Nieren ist in der folgenden Aufstellung gezeigt:

^{75}Se -Selenomethionin	6,2 mSv/MBq	(Lathrop <i>et al.</i> 1988)
^{67}Ga -Citrat	110 $\mu\text{Sv/MBq}$	(Cloutier <i>et al.</i> 1988)
^{68}Ga -Citrat	24 $\mu\text{Sv/MBq}$	(Cloutier <i>et al.</i> 1988)
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA	6 $\mu\text{Sv/MBq}$	(Thomas <i>et al.</i> 1988)

Die Belastung durch das Tochternuklid ^{147}Eu bewegt sich selbst bei maximal angenommener Freisetzung der Aktivität als $^{147}\text{Eu}^{3+}$ noch in vertretbarem Rahmen (3-10% Anteil an der Gesamtdosis). Sie liegt in Bezug auf das besonders kritische Knochenmark jedoch noch deutlich unter dem Wert für andere Radiopharmaka (z.B. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP: $151,35 \mu\text{Sv/MBq}$).

Dennoch müssen diese Berechnungen bei jedem neuen oder anderen mit ^{147}Gd zu evaluierenden Magnetopharmakon (längere biologische Halbwertszeit) vor einer in vivo-Anwendung am Menschen sorgfältig durchgeführt werden. Daher sind trotz des günstigen radiotoxischen Verhaltens des in dieser Arbeit produzierten ^{147}Gd tierexperimentelle Studien unverzichtbar, um die Stabilität und die biologischen Halbwertszeiten abschätzen zu können.

Nachdem sich ^{147}Gd damit als geeignetes Radionuklid für in vivo-SPET erwiesen hat, soll im letzten Teil der Arbeit die Markierung bereits bekannter Magnetopharmaka mit Radiogadolinium erprobt werden.

*Noch höher wird bei renaler Ausscheidung die Blase belastet. Dennoch lassen sich auch bei Beschränkung auf die Nieren Vergleiche zu anderen Radiopharmaka ziehen.

3.6. Synthese ausgewählter Magnetopharmaka

Bereitstellung des ^{147}Gd

Nach der radiochemischen Abtrennung liegt ^{147}Gd als α -HIB-Komplex vor. Zwar haben die α -Hydroxiisobutyrat-Komplexe des Gadoliniums deutlich niedriger Komplexbildungskonstanten als die üblichen Magnetopharmaka-Komplexe (Tabelle 10 und 4), doch empfiehlt sich vor der Weiterverarbeitung die Entfernung des α -HIB-Liganden. Hierzu bieten sich zwei Möglichkeiten an. Bei der ersten wird das vereinigte Eluat in einem Reagenzglas eingeeengt und kurz vor der Trockne mit 1-2 ml Perchlorsäure versetzt, die anschließend abgeraucht wird. Durch dieses Verfahren wird die Hydroxiisobuttersäure zerstört und als Rückstand bleibt trägerfreies GdCl_3 (vergl. Fußnote 3.3, S. 55). In seltenen Fällen mitteluierte Ammoniumverbindungen können durch kurzzeitiges Hoherhitzen mit einer Brennerflamme oder einem Heizluftgebläse sicher entfernt werden.

Die zweite Möglichkeit besteht aus einem zusätzlichen Ionenaustausch. Dazu werden die vereinigten Gd-Fractionen (Elutionsvolumen 7 - 9 ml bei HPLC, 3.3.6.3.) mit wenigen Tropfen 65%iger HNO_3 soweit angesäuert, daß sich eine etwa 0,2 M HNO_3 Lösung ergibt. Diese gibt man erneut auf eine mit Dowex 50 x 8 Harz (NH_4 -Form) gefüllte kleine Glassäule (3 mm $\varnothing$ x 120 mm) und wäscht mit 1 ml 0,5 N HNO_3 die HIBA herunter. Anschließend kann ^{147}Gd mit 7 N HNO_3 in einer etwa 1 ml großen Fraktion eluiert werden (Molnar *et al.* 1967, Molnar und Lebedev 1969). Das so gewonnene $^{147}\text{Gd}(\text{NO}_3)_3$ kann durch erneutes Abrauchen mit konz. HCl oder HClO_4 in $^{147}\text{GdCl}_3$ überführt werden, mit dem die anschließenden Synthesen durchgeführt werden können.

Auswahl der Modell-Magnetopharmaka

Zur Synthese ^{147}Gd -markierter Magnetopharmaka wurden jeweils eine Gd-Komplex-Verbindung für Blutflußmessungen und eine Verbindung der funktionalen Gd-Magnetopharmaka ausgewählt:

1. Gd-DTPA ($\text{Gd-Diethylentriaminpentaessigsäure}$, MagnevistTM) als Vertreter eines einfachen und klinisch weit erprobten Magnetopharmakons.
2. $(\text{Gd-DTPA})_n$ -Polylysin als ein Peptid, an das eine große Zahl von Gadoliniumatomen über Chelatbrücken gebunden ist.

Die Synthesen wurden für Vorversuche mit am Reaktor hergestellten ^{153}Gd und danach sowohl mit ungeträgertem als auch geträgertem $^{146,147,149}\text{Gd}$ ($^{\text{nat}}\text{Sm}(^3\text{He},x)$ -Reaktion) durchgeführt. Der letzte Fall entspricht den in der Magnetresonanztomographie üblichen Mengen an Kontrastmittel. Die verwendeten Gadoliniumsalze werden dazu mit den radioaktiven Gadoliniumsalzen versetzt und zur Reaktion gebracht.

3.6.1. Darstellung von Gd-DTPA

Die Darstellung von $^{147}\text{Gd-DTPA}$, dem Radio-Analogon des kommerziell genutzten Magnetopharmakons MagnevistTM, erfordert grundsätzlich keinen großen Aufwand, da der Komplex mit hoher Ausbeute in wäßriger Lösung hergestellt werden kann (z.B. Tweedle *et al.* 1991). Die Synthese nach

Weinmann *et al.* (1984) erfolgte durch längeres Rühren (48 h) bei 90-100°C von molaren Mengen Gd_2O_3 und DTPA (molares Verhältnis 1:2). Da diese Reaktionszeit bei einer Halbwertszeit von 38,1 h für ^{147}Gd deutlich zu hoch ist, wurden zwei weitere Syntheseverarianten überprüft. Dabei wurde neben der einen Variante für die Synthese makroskopischer, mit $^{\text{nat}}\text{Gd}$ getragener, besonders die Synthese trägerfreier Mengen ^{147}Gd -DTPA ausgearbeitet.

3.6.1.1. Darstellung makroskopischer Mengen Gd-DTPA

10 mM (3,934 g) DTPA werden zusammen mit 10 mM $^{147}\text{GdCl}_3$ ($^{\text{nat}}\text{GdCl}_3$ und $^{147}\text{GdCl}_3$) in 80 ml Wasser bei 88°C gelöst und der pH-Wert mit etwa 20 ml 1 M NaOH auf 3,5 eingestellt. Nach einer Stunde Reaktionszeit bei 88°C wird der pH-Wert mit 1 M NaOH auf 7 justiert und die Lösung filtriert. Sollte bei einer anschließenden Qualitätskontrolle (vergl. 3.6.2.) mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie noch unumgesetztes Gadolinium (Gd^{3+}) festgestellt werden, so wird entsprechend DTPA hinzugegeben und die Reaktion fortgeführt.

Durch Zugabe von molaren Mengen an N-Methylglucamin bei pH 7,4 erfolgt dann unmittelbare Salzbildung (Gries *et al.* 1983) zum endgültigen Magnetopharmakon.

3.6.1.2. Darstellung von trägerfreiem (n.c.a.) ^{147}Gd -DTPA

Angeregt durch die guten Ergebnisse bei der Feinreinigung des ^{147}Gd (Entfernung α -HIB auf einer Kationenaustauschersäule) sollte eine Synthese der trägerfreien Verbindung direkt auf einer kleinen Säule durchgeführt werden. Anstelle mit 7 N HNO_3 kann die Elution direkt mit DTPA als n.c.a. ^{147}Gd -DTPA erfolgen.

Die nach der Säulentrennung (Glassäule oder HPLC) gewonnene Gadoliniumfraktion wird mit wenigen Tropfen 65% HNO_3 angesäuert und in dieser Form auf einer kleinen Säule (3 mm Ø x 70 mm, Dowex 50 x 8 NH_4^+ -Form) absorbiert. Nach dem Waschen mit wenig Wasser kann das ^{147}Gd mit einer 0,05-0,1 M DTPA-Lösung (pH 6,0 mit NH_4OH) als n.c.a. ^{147}Gd -DTPA in einem Volumen von 1 ml (~0,05 - 0,1 mM DTPA; Toxizität vergl. 1.3.2.) in kurzer Zeit fast quantitativ von Harz eluiert werden. Abbildung 54 zeigt ein typisches Elutionsprofil.

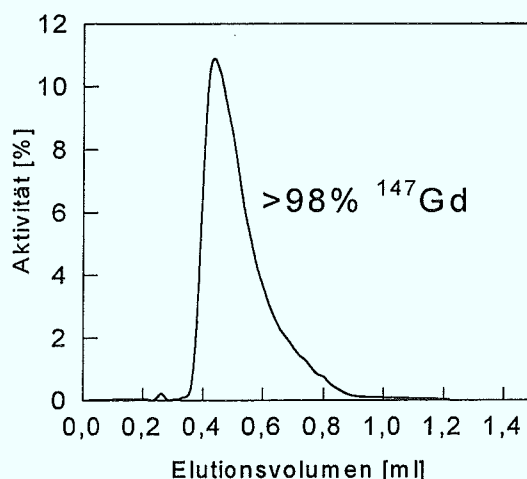


Abb. 54: Darstellung von n.c.a. ^{147}Gd -DTPA auf einer Kationenaustauschersäule (Dowex 50 x 8, NH_4^+ -Form; 0,1 M DTPA, pH 6)

Das auf der Säule produzierte n.c.a. $^{147}\text{Gd-DTPA}$ kann anschließend mit makroskopischen Mengen Gd-DTPA versetzt werden und analog wie bei der klassischen Synthese mit N-Methylglucamin umgesetzt verwendet werden.

3.6.2. Qualitätskontrolle von $^{147}\text{Gd-DTPA}$

Um die radiochemische Ausbeute zu überprüfen, wurde mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (ITLC) eine Qualitätskontrolle durchgeführt (Tweedle *et al.* 1991, Meares *et al.* 1984). Diese Qualitätskontrolle kann sowohl bei der 1. Synthesevariante (mit $^{\text{nat}}\text{Gd}$ geträgertes $^{147}\text{Gd-DTPA}$) als auch bei der 2. Synthesevariante (n.c.a. $^{147}\text{Gd-DTPA}$) durchgeführt werden. Hierzu werden 200 μl Phosphatpuffer (pH 7) mit 100 μl eines $^{147}\text{Gd-DTPA}$ -Aliquots (Eluat oder Probe aus dem Reaktionsgefäß) vermischt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden etwa 10 μl auf den Startpunkt (1 cm) einer Dünnschichtchromatographiefolie (15 x 1,5 cm, Silicagel, MERCK F₃₅₄) aufgetragen und getrocknet. Als Laufmittel dient eine Lösung von 10 g Ammoniumacetat in 100 ml 50% Methanol, dessen pH-Wert mit Natronlauge auf einen Wert von 7 eingestellt worden ist. Nachdem das Laufmittel 10 cm aufgestiegen war, wurden die Chromatogramme in 10 Teile zerschnitten und entwickelt. Aus Versuchen mit $^{153}\text{GdCl}_3$ sowie $^{147}\text{GdCl}_3$ war bekannt, daß unumgesetztes Gd als Gadoliniumphosphat am Startpunkt verbleibt. Das im letzten Fall in situ gebildete $^{147}\text{GdPO}_4$ bleibt daher zu 100% am Startpunkt zurück. Abbildung 55 zeigt das typisches Chromatogramm einer $^{147}\text{Gd-DTPA}$ -Synthese nach der 2. Variante sowie Abbildung 56 einen Kontrollversuch mit $^{147}\text{GdCl}_3$.

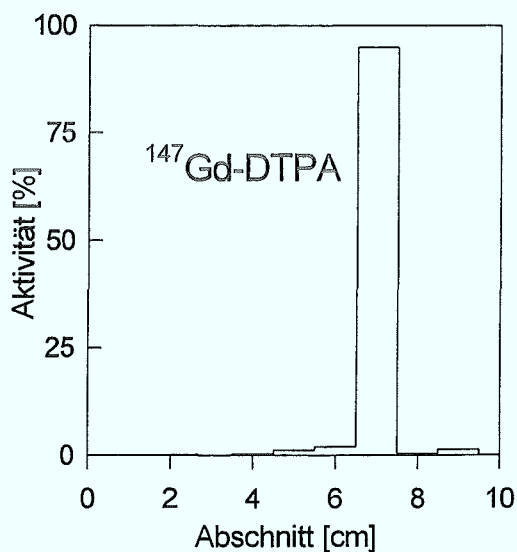


Abb. 55: ITLC von $^{147}\text{Gd-DTPA}$
(Ammoniumacetat / 50% Methanol)

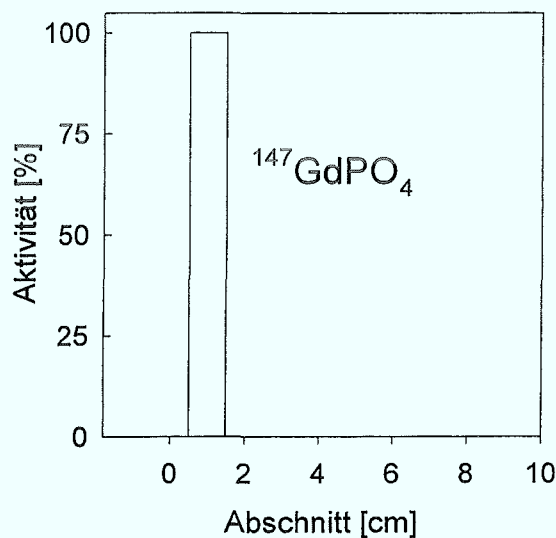


Abb. 56: ITLC von $^{147}\text{GdPO}_4$
(Ammoniumacetat / 50% Methanol)

Um bei der Berechnung der R_f - Werte die Peakausdehnung zu berücksichtigen, wurden nun die Schwerpunkte S der Peaks berechnet. Sie ergeben sich nach:

$$S = \frac{\sum A \cdot L}{\sum A} \quad (27)$$

L: Länge [cm]

A: Aktivität im Abschnitt L

Dieser Wert wurde als mittlere Aktivitätsverteilung für die Berechnung der R_f -Wert eingesetzt. Hiermit ergeben sich für $^{147}\text{Gd-DTPA}$ und $^{147}\text{GdPO}_4$ R_f -Werte von $\sim 0,7$ bzw. ~ 0 . Die radiochemische Ausbeute beträgt mehr als 99%.

In Abbildung 55 ist jedoch bereits zu erkennen, daß sich auch oberhalb und unterhalb des $^{147}\text{Gd-DTPA}$ -Hauptpeaks noch ^{147}Gd -Aktivität befindet. Möglicherweise handelt es sich hierbei um unterschiedlich protonierten Formen des $^{147}\text{Gd-DTPA}$ (Ladungen: 0, -1, -2), die sich miteinander im Gleichgewicht befinden (Dies sollte bei schnellen Reaktionskinetiken eigentlich nicht sein. Hier bildet sich dann ein Gesamtgleichgewicht, das allen gleichzeitig existierenden Formen entspricht). Je höher geladen das Gd-DTPA und somit je stärker deprotoniert, desto weiter sollte es auf der DC wandern.

Auch für die in vivo-Beurteilung des entsprechenden salzartigen Gd-DTPA-Magnetopharmakons ist eine dahingehende Bewertung wichtig. Um hier Klarheit zu schaffen, wurden verschiedene Dünnschichtchromatogramme mit Laufmitteln in unterschiedlichem pH-Bereich angefertigt. Dazu wurde das Ammoniumacetat / 50% Methanol-Gemisch mit Ammoniaklösung im pH-Bereich von 9-7, mit Essigsäure im pH-Bereich von 7-5 und schließlich mit Salzsäure im pH-Bereich von 5-3 eingestellt. Die Chromatogramme wurde dann erneut bezüglich des Schwerpunktes der Aktivitätsverteilung ausgewertet. Auf diese Weise konnte eine Aussage über die Gleichgewichtsverteilung verschieden geladener Spezies getroffen werden. Abbildung 57 zeigt hierzu die Auftragung Laufmittel-pH gegen den Schwerpunkt der ^{147}Gd -Aktivitätspeaks.

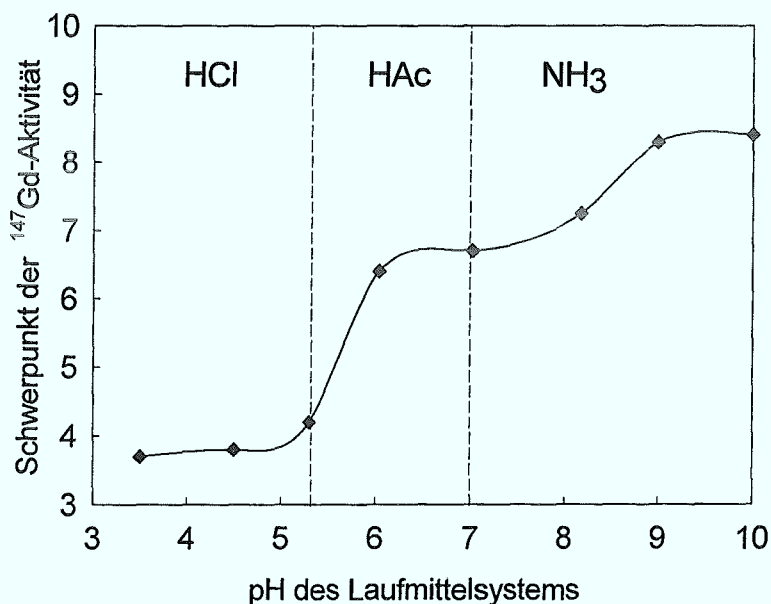


Abb. 57: Auftragung Schwerpunkt der ^{147}Gd -Aktivität gegen pH-Wert des Laufmittels bei der Dünnschichtchromatographie (Merck F₃₅₄; NH_4OAc / 50% Methanol)

Man erkennt deutlich drei Plateaus bei den pH-Bereichen 3-5, 6-7,5 und oberhalb von 9 mit den R_f Werten $\sim 0,4$, $\sim 0,7$ und $\sim 0,8$. Möglicherweise handelt es sich hier um unterschiedlich stark protoniertes Gd-DTPA. Vermutlich ist es bei niedrigen pH-Wert zweifach protoniert und ungeladen, im physiologisch wichtigen Bereich von 6-7,5 einfach protoniert und oberhalb von 9 vollständig deprotoniert*.

* Zum Vergleich dazu die Stabilitätskonstanten für DTPA (25°C, 0,2 N NaClO_4): $K_1 = 10,58$, $K_2 = 8,60$, $K_3 = 4,26$, $K_4 = 2,64$, $K_5 = 1,50$ (Kudra *et al.* 1972)

3.6.3. Darstellung von $(^{147}\text{Gd-DTPA})_n\text{-Polylysin}$

Um besonders bei der Markierung von monoklonalen Antikörpern eine Kontrasterhöhung bei der MRI im Tumorgewebe zu erreichen, sind grundsätzlich andere Voraussetzungen notwendig als bei der radioaktiven Markierung für SPET oder PET. Im Gegensatz zu den beiden letzteren Methoden, wo ein radioaktives Metallatom pro Peptideinheit ausreicht, um das Peptid bei der SPET oder PET sichtbar zu machen, müssen bei der MRI 100-1000 Gadoliniumionen pro Peptideinheit gebunden werden, um eine signifikante Gewebekonzentration zu erreichen (Göhr-Rosenthal *et al.* 1993; Kontrast ~ Konzentration vgl. 1.3). Der Wert ergibt sich aus der mittleren Konzentration von $< 0,1 \mu\text{M/kg}$ Antigen im Tumorgewebe, so daß bei der für die MRI nötigen Konzentration von $10\text{-}100 \mu\text{M/kg}$ diese hohe Anzahl Gd^{3+} -Ionen nötig wird (Unger *et al.* 1985, Lauffer 1987).

Dieses kann nur gelingen, indem viele Gd-DTPA-Komplexe gleichzeitig an ein Polypeptid gebunden werden. Ein solches Polypeptid sollte hier aus DTPA und Polylysin synthetisiert, charakterisiert und mit ^{147}Gd gekoppelt werden. Es handelt sich dabei um $(\text{Gd-DTPA})_n\text{-Polylysin}$, ein Derivat des Polypeptids Polylysin, an das über die ϵ -Aminofunktion der Seitenketten DTPA gekoppelt ist (Abbildung 58).

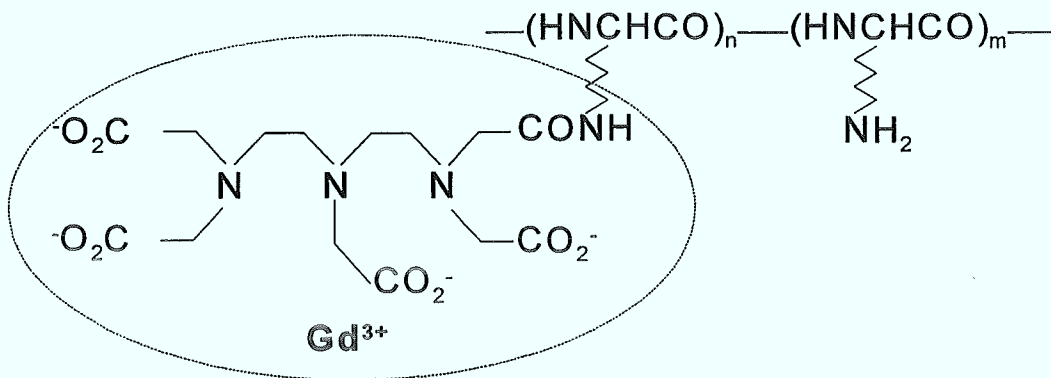


Abb. 58: $(\text{Gd-DTPA})_n\text{-Polylysin}$

Dieses DTPA wiederum chelatisiert das Gd und das gesamte Molekül kann dann an biologisch wichtige Spezies wie Albumin, Monoklonale Antikörper (MAB), Antikörper-Fragmente oder ähnliches gekoppelt werden (z.B. Laufer und Brady 1985, Sieving *et al.* 1989, Baxter *et al.* 1991, Schuhmann-Giamperi *et al.* 1991, Göhr-Rosenthal *et al.* 1993).

Dabei stehen zur Kopplung von DTPA als chelatisierende Gruppe an Proteine grundsätzlich zwei Methoden zur Verfügung: Die gemischte Anhydrid- (Krejcarek und Tucker 1977, Paik *et al.* 1983) und die Bis-anhydrid-Methode (Pimm *et al.* 1992/95, Paik *et al.* 1983, Hnatowich *et al.* 1983). Beide haben ihre Vor- und Nachteile. So ist bei der gemischten Anhydrid-Methode die Gefahr der Vernetzung oder Blockpolymerisation des Peptids deutlich reduziert, während die Bis-anhydrid-Methode experimentell einfacher zu handhaben ist. Dafür kann es dort eher zur Ausbildung von inter- und intramolekularen Vernetzungsprodukten kommen (Paik *et al.* 1983).

3.6.3.1. DTPA_n-Polylysin-Synthese nach der gemischten Anhydrid-Methode

Synthese des gemischten Anhydrids

Bei einer Synthesevorschrift nach Sieving *et al.* (1990) geht man von DTPA aus, das in einem ersten Schritt mit Isobutylchloroformiat (IBCF) unter Bildung des gemischten Anhydrids kondensiert wird (Abbildung 59).

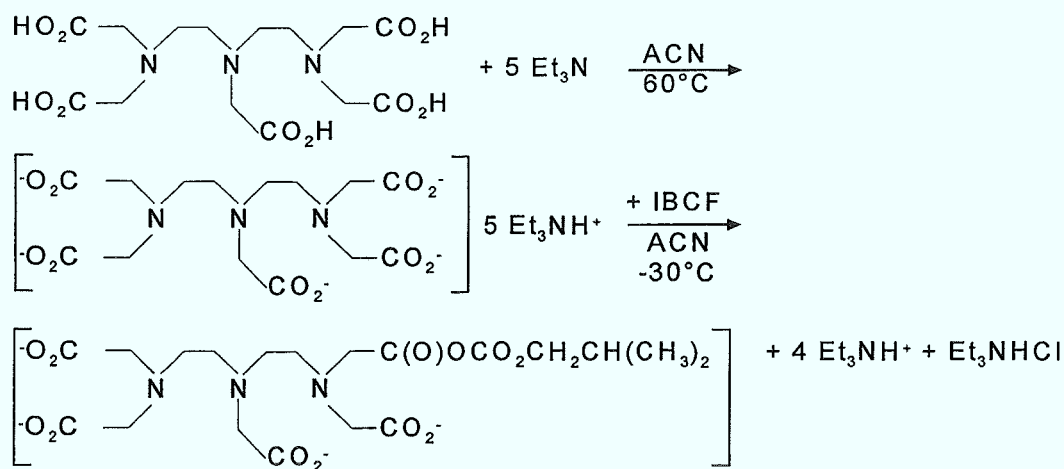


Abb. 59: Synthese des gemischte DTPA-IBCF-Anhydrids

Hierzu wurden 1,622 g (4 mmol) DTPA und 7,0 ml Acetonitril (über 4 Å Molekularsieb getrocknet) in einem 25 ml Kolben, der mit einem Rückflußkühler sowie einem Gaseinleitungsrohr bestückt war, vorgelegt. Die gesamte Apparatur wurde während der Reaktion mit Stickstoff gespült. Nachdem 2,79 ml (29 mmol) Triethylamin zugegeben worden waren, wurde die Lösung eine Stunde bei 60°C gerührt.

Anschließend wurde die Lösung in einem Kältebad auf -30°C abgekühlt und 0,52 ml (4 mmol) Isobutylchloroformiat (IBCF) unter Rühren innerhalb von 5 min vorsichtig zugegeben. Die Suspension wurde dann noch 30 min bei -30°C weitergerührt.

Synthese des Polylysin-DTPA

In einem zweiten 25 ml Kolben wurden 0,2 g Poly-L-lysinhydrobromid (6,8 µmol; Herstellerangaben: Molekulargewicht = 29500, Polymerisationsgrad = 141) in 12 ml Carbonatpuffer (0,1 N, pH 9) gekühlt im Eisbad vorgelegt. Hierzu gab man innerhalb von 5 min die Suspension des gemischten Anhydrids (ca. 4 mmol = 4 facher Überschuß) und rührte noch 6 Stunden weiter, wobei sich die Lösung auf Raumtemperatur erwärmte. Abbildung 60 zeigt den Syntheseweg.

Nachdem das übrige Acetonitril bei 40°C durch Durchströmen von Stickstoff vorsichtig entfernt wurde, wurde die gesamte Lösung in einen Dialyseschlauch gefüllt (SIGMA, Molekularausschlußgewicht 12000-14000 Dalton) und erst 6 Stunden gegen 3,5 Liter 0,02 M Oxalsäurelösung (pH 2,0) und dann noch 12 h gegen 3,5 Liter 0,05 M Natriumcarbonat (pH 8) dialysiert.

Die nun klare Lösung wurde in einen kleinen Rundkolben gefüllt, tiefgefroren und danach gefriergetrocknet. Auswiegen ergab 147 mg einer weißen, amorphen Substanz.

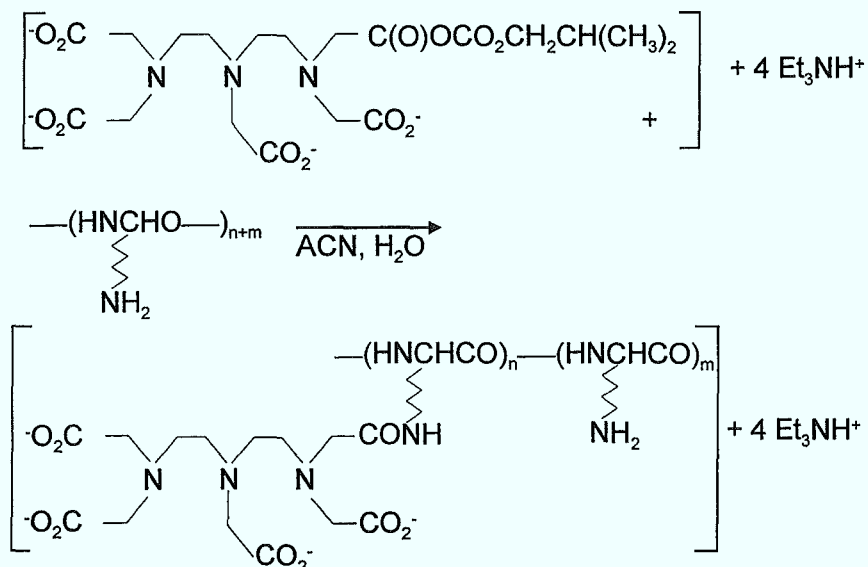


Abb. 60: Synthese von Polylysin-DTPA nach der gemischten Anhydrid-Methode

3.6.3.2. DTPA_n-Polylysin-Synthese nach der Bisanhydrid-Methode

Die hier durchgeführte Synthese lehnt sich an die Vorschrift von Pimm *et al.* (1992,1995) an. Es handelt sich um eine schnelle Eintopfmethode, die leicht durchzuführen ist (Abbildung 61).

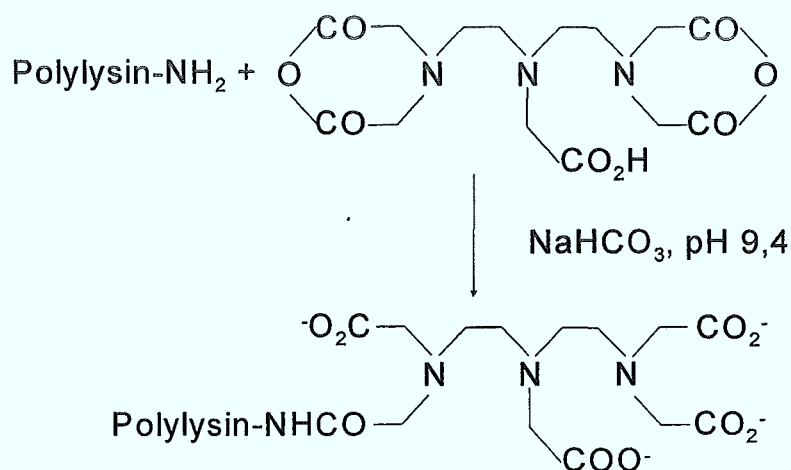


Abb. 61: Synthese von Polylysin-DTPA nach der Bisanhydrid-Methode

0,125 g Poly-L-lysinhydrobromid (4,3 μmol) wurden in 10 ml Carbonatpuffer (pH 9,4) gelöst. 0,64 g Diethylentriamin-pentaessigsäure-bisanhydrid (DTPAA, 1,82 mmol, 3-facher Überschuß bezogen auf Polymerisationsgrad = 141) wurden in 5 ml DMSO oder Ether suspendiert und der Peptidlösung langsam zugetropft. Es zeigte sich, daß DMSO trotz Dialyse oft bis zum Endprodukt durchgeschleppt wurde. Dies konnte durch den Einsatz von Ether bei identischen Ausbeuten verhindert werden. Da hier

im wäßrigen Medium gearbeitet wurde, waren zudem keine wasserfreien Lösemittel notwendig. Nach 10 min Reaktionszeit konnte unumgesetztes DTPA abzentrifugiert und der Ether durch durchströmenden Stickstoff bei Raumtemperatur leicht entfernt werden. Dialysiert wurde analog der Methode über das gemischte Anhydrid. Die nach der Dialyse anfallende Lösung wurde ebenfalls gefriergetrocknet und ausgewogen. Es ergaben sich 145 mg einer weißen amorphen Substanz.

3.6.3.3. Analyse des Kopplungsgrades von DTPA an Polylysin mit Hilfe der NMR

Zur Beurteilung der MRI-Eignung des Magnetopharmakons mußte die Anzahl der angekoppelten DTPA (Kopplungsgrad) ermittelt werden, da nur durch diese die Anzahl der Gd^{3+} -Ionen und damit die Eignung als Kontrastmittel bestimmt wird. Dies kann durch eine Elementaranalyse oder mit Hilfe der NMR-Spektroskopie geschehen. Hier wurde die letztere Methode eingesetzt.

Zur Analyse des Kopplungs- bzw. Acylierungsgrades der synthetisierten Verbindung wurden zuerst zwei 1H -NMR-Spektren von reinem DTPA sowie Poly-L-Lysin unter gleichen Bedingungen aufgenommen, die Banden zugeordnet und integriert (80 MHz, Bruker WP-80). Die Substanzen wurden dazu in D_2O gelöst und nach etwa 30 min gefriergetrocknet und erneut in D_2O gelöst. Dadurch wurde das durch D-H-Austausch an den Aminfunktionen gebildete Wasser zum größten Teil entfernt und die Auflösung verbessert. Der dann bei der Messung zwar immer noch, aber deutlich schwächer, auftretende Hauptpeak des Wassers wurde auf 5 ppm als Referenzpeak definiert. Abbildung 62 zeigt das analog angefertigte NMR-Spektrum einer $(DTPA)_n$ -Polylysin-Synthese und Tabelle 35 die dazugehörige Zuordnung.

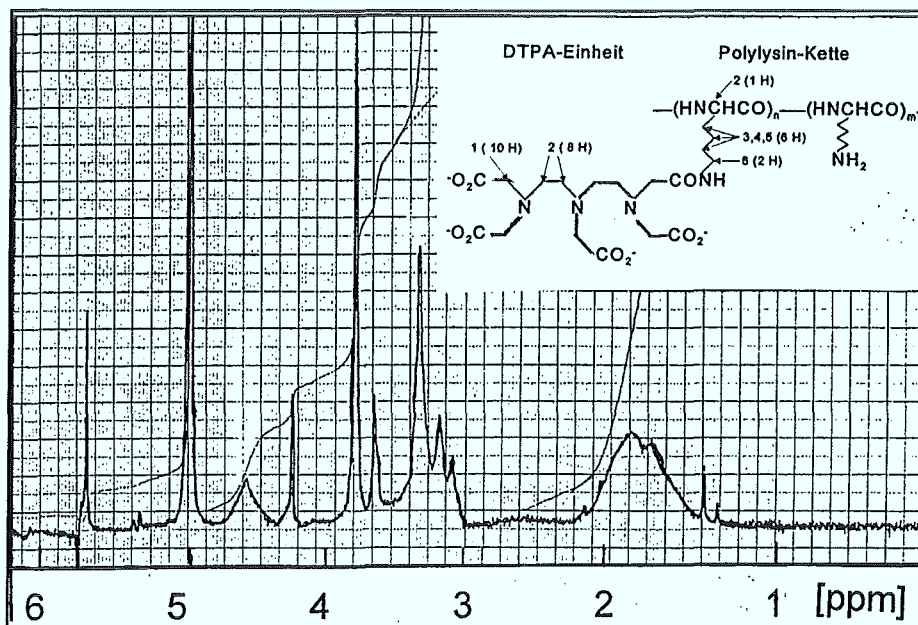


Abb. 62: NMR-Spektrum von $(DTPA)_{40}$ -Polylysin

Tabelle 35: Wichtigste NMR-Peaks einer (DTPA)_n-Polylysin-Synthese

Peak [ppm]	Zuordnung	Anzahl H	Integriert [mm]
5 (5,6, 4,4)	Wasser	2	--
4,6	Polylysin-C ₂	1	1,3
3,8	DTPA-C ₁	10	3,8
3,2 - 3,7	Polylysin-C ₆ + DTPA-C ₂	2 + 8	--
1,5 - 2,1	Polylysin-C _{3,4,5}	6	85

Die Peaks zwischen 3,2 und 3,7 lassen sich nicht mehr eindeutig zuordnen. Durch Vergleich mit NMR-Spektren von reinem Polylysin sowie DTPA ist aber bekannt, daß in diesem Bereich bei etwa 3,4 ppm der C₆-Peak (2 H) vom Polylysin sowie der C₂-Peak (8 H) des DTPA liegen. Für die Auswertung dienen daher nur die gut zuordbaren Peaks bei 4,6 und 1,5-2,1 für die Polylysinkette sowie 3,8 für das DTPA-C₁.

In diesem Fall ergab sich daraus der Acylierungsgrad wie folgt:

Polylysin:	C ₂ (1 H):	1 H entspricht 1,3 mm
Polylysin:	C _{3,4,5} (6 H):	1 H entspricht 1,4 mm
Mittelwert:	C ₂ , C _{3,4,5} :	1 H entspricht 1,35 mm
DTPA-Rest:	C ₁ (10 H):	1H entspricht 0,38 mm

Bei 100% Acylierung durch DTPA müßte 1 H am Polylysin 1 H am DTPA entsprechen. In diesem Fall ergibt sich $(0,38 \cdot 100) / 1,35 = 28\%$ Acylierung. Dies führt bei einem Polymerisierungsgrad von 141 zu etwa 40 DTPA-Einheiten pro Molekül

Bei beiden Synthesewegen wurde auf diese Art und Weise Acylierungsgrade von etwa 25-40% gefunden, was etwa 35-55 Chelaten pro Polypeptid entspricht. Dieser Wert liegt durchaus im Bereich der von Göhr-Rosenthal *et al.* (1993) sowie Schuhmann-Giampieri *et al.* (1991) angegebenen Werte von umgerechnet ca. 50%.

Der Wert liegt allerdings deutlich unter dem von Sieving *et al.* (1990) gefundenen Wert von 88% Acylierungsgrad. Dieser Wert erscheint allerdings auch sehr hoch, zudem einem solch hohen Anteil von Gd-DTPA-Einheiten an den Polylysinseitenketten vermutlich auch sterische Probleme entgegenstehen.

3.6.3.4. Darstellung von (¹⁴⁷Gd-DTPA)_n-Polylysin

Zur Darstellung des Gd-Chelat-Peptid-Konjugats wurde das in der vorhergehenden Schritten hergestellte DTPA₄₀-Polylysin mit [¹⁴⁷Gd]GdCl₃-Lösung versetzt (Abbildung 63).

Durch den hohen nötigen Anteil an Gd-Ionen pro Molekül ($n \sim 40$ bei ca. 30% Acylierung) kann diese Verbindung trägerfrei kaum hergestellt werden. Die dazu notwendige geträgerte ¹⁴⁷GdCl₃-Menge wurde durch Lösen von Gd₂O₃ in Salzsäure, der die Gadoliniumaktivität in Form von ¹⁴⁷Gd (¹⁵³Gd für die Vorversuche) aus der radiochemischen Abtrennung zugesetzt war, erhalten.

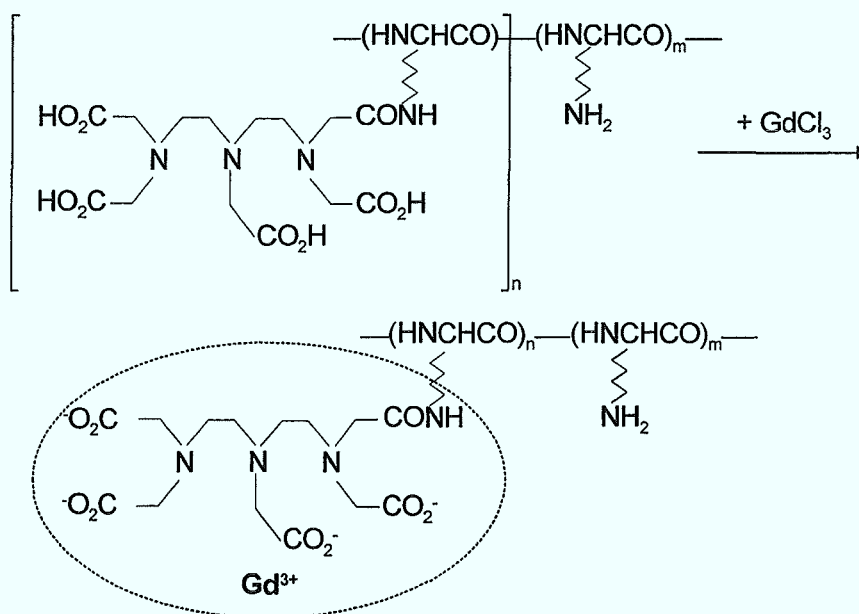


Abb. 63: Komplexierung von Gd^{3+} mit DTPA_n -Polylysin

Zur Synthese wurden 50 mg des DTPA_{40} -Polylysins ($\sim 1,3 \mu\text{m}$; $\sim 30\%$ DTPA acyliert) mit einem etwa 10%igen molaren Überschuß an $^{147}\text{GdCl}_3$ -Lösung ($\sim 16 \text{ mg}$, $0,1 \text{ N HCl}$) versetzt und nach Einstellung des pH-Wertes auf 7 mit 7 N NaOH 30 min bei Raumtemperatur gerührt (Sieving *et al.* 1990).

3.6.3.5. Reinigung durch Gelausschlußchromatographie

Die Abtrennung des makromolekularen Produktes $(\text{Gd-DTPA})_n$ -Polylysin ($n = 40-55$) von niedermolekularen Nebenprodukten, wie unumgesetztem GdCl_3 , Peptidbruchstücken oder auch trotz vorheriger Dialyse durchgeschleppten Nebenprodukten wurde mit Hilfe der Gelausschlußchromatographie durchgeführt.

Die Separation wird durch ein Trenngel definierter Porengröße erreicht. Während große Moleküle, wie Proteine, die mit dem Trenngel gefüllte Säule ungehindert passieren können, werden kleine Moleküle, die in die Poren des Gels eindringen können, zurückgehalten und erscheinen verzögert im Eluat. Hier wurden die Fertigsäulen PD 10, die mit Sephadex G-25 (Pharmacia, Trennbereich 1000-5000 Dalton) gefüllt waren, eingesetzt.

Die Säule war mit einer peristaltischen Pumpe gekoppelt, mit der eine konstante Elutionsgeschwindigkeit von $0,5 \text{ ml/min}$ eingestellt wurde. Die Fraktionen wurden mit einem Fraktionssammler in $0,1 \text{ ml}$ großen Portionen gesammelt und anschließend γ - oder UV-spektroskopisch ausgewertet.

Zur Bestimmung des Elutionsbereiches einer makromolekularen Substanz wurde 1 ml Dextran-Blau-Lösung (13 mg/ml Wasser) aufgegeben, bis zur Oberfläche des Gels abgelassen und mit Phosphatpuffer (pH 7) in 1 ml großen Fraktionen eluiert. Anschließend wurden diese Fraktionen UV-spektroskopisch ($250-270 \text{ nm}$, Shimadzu UV-160A) ausgewertet und so ein Elutionsprofil erstellt (Abbildung 64).

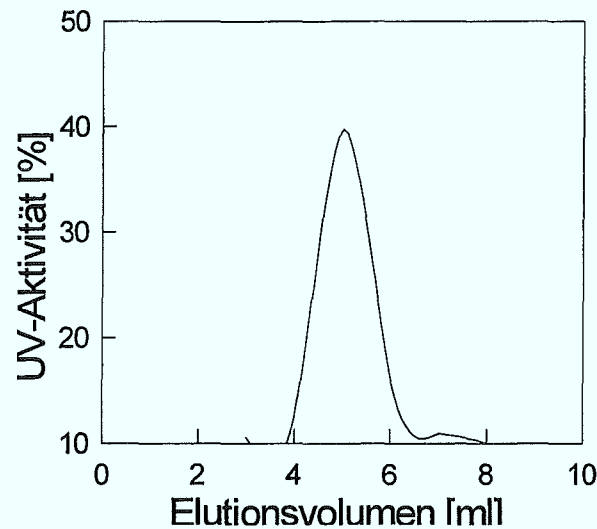


Abb. 64: Elutionsprofil von Dextran-Blue auf einer Sephadex G-25 Säule
(Phosphatpuffer pH 7; UV-Bereich 250 - 270 nm)

Man erkennt, daß die makromolekulare Fraktion unter den angegebenen Bedingungen hauptsächlich im Bereich von 4-6 ml eluiert wird.

Analog wurde das nach den oben beschriebenen Verfahren gewonnene $(^{147,153}\text{Gd-DTPA})_n$ -Polylysin auf die Sephadex-Säule aufgegeben und mit Phosphatpuffer (pH 7) eluiert. Die Abbildungen 65 und 66 zeigen die Elutionsprofile des nach beiden Synthesewegen (gemischtes Anhydrid, Bisanhydrid) gewonnenen $(^{147,153}\text{Gd-DTPA})_n$ -Polylysins.

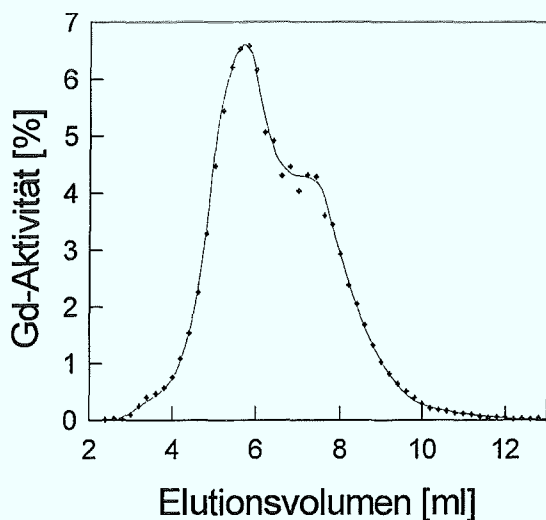


Abb. 65: Elutionsprofil von $(\text{Gd-DTPA})_n$ -PL
(gem. Anhydrid-Methode, Sephadex G25,
Phosphatpuffer pH 7)

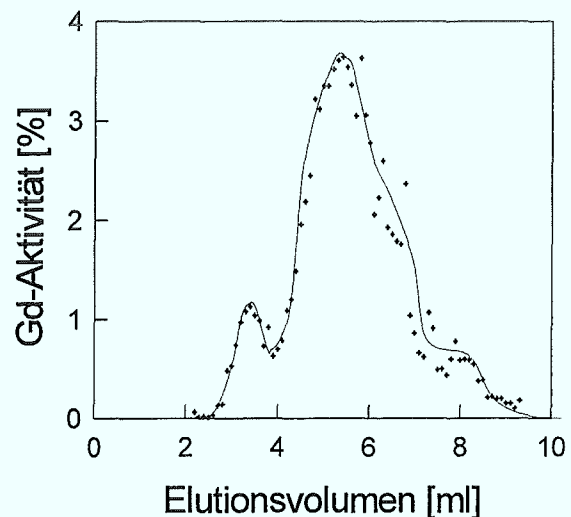


Abb. 66: Elutionsprofil von $(\text{Gd-DTPA})_n$ -PL
(Bisanhydrid-Methode, Sephadex G25,
Phosphatpuffer pH 7)

Gemischtes-Anhydrid-Methode

Bei der Synthese nach der gemischten Anhydrid-Methode (Abbildung 65) kommt es zu einem Peak im Bereich von 5 - 6,5 ml mit einer leichten Schulter bei 7,5 ml. Dies deutet auf die Bildung von Fraktionen, die sich im Molekulargewicht nur leicht unterscheiden, hin.

Vermutlich handelt es sich um eine statistische Verteilung der Anzahl an angekoppelten DTPA, die dann um den im NMR gefundenen Mittelwert von etwa 30 - 40% streuen.

Bisanhydrid-Methode

Bei der Synthese nach der Bisanhydrid-Methode (Abbildung 66) kommt es zu einer Aufspaltung in 2 Peaks bei 5,5 und 3 ml (Haupt-, Nebenpeak).

1. Hauptpeak: Für den Peak bei 5,5 ml mit zwei Schultern bei 7 und 8 ml gilt vermutlich das oben gesagte. Es handelt sich um eine oder mehrere Fraktionen, die sich im Molekulargewicht nur leicht unterscheiden. Da die Doppelschulter bei 7 und 8 ml schwächer ausgeprägt ist, als in Abbildung 65 (gemischtes Anhydrid-Methode) scheinen die Produkte mehr ins Höhermolekulare verschoben.

2. Nebenpeak: Der kleinere Peak bei 3 ml könnte aus der bei der Bisanhydrid-Methode möglichen Vernetzung zwischen mehreren Polylysine-Molekülen resultieren, so daß es zur Ausbildung noch größerer Strukturen kommt.

3.6.3.6. Versuch der Analyse des Endproduktes mit NMR

Es wurde ein ^1H -NMR-Spektrum (80 MHz, Bruker WP-80) des an der Sephadex-Säule gereinigten Endproduktes aufgenommen werden. Dieses wurde zuerst gefriergetrocknet und danach wie oben bei der Analyse des Kopplungsgrades beschrieben in D_2O gemessen. Dabei zeigte sich ein interessanter, wenn auch zu erwartender, Effekt: Die Spektren waren nicht mehr auszuwerten oder zeigten nur noch einen stark verbreiterten Restwasserpeak (5 ppm). Es gelang teilweise nicht einmal mehr, das Gerät für die Messung zu justieren. Hier zeigt sich deutlich der paramagnetische Effekt des Gadoliniums, der durch seinen Einfluß auf die Relaxationszeiten zu einer extrem starken Linienverbreiterung führt. Dieser Effekt ist damit ein indirekter Beweis für die geglückte Synthese des Magnetopharmakons.

3.6.4. Schlußfolgerung zu ^{147}Gd -Magnetopharmaka Synthesen

Geträgertes und n.c.a. ^{147}Gd -DTPA

Die Synthese von ^{147}Gd -DTPA gelingt ohne Probleme und mit hohen Ausbeuten von über 98%. Es wurde eine Methode entwickelt, die es ermöglicht, den Komplex auch auf einer Kationenaustauschersäule darzustellen. Damit könnte der Komplex auch in trägerfreien Mengen (n.c.a. ^{147}Gd -DTPA), analog den bekannten $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA (McAfee *et al.* 1979, Thomas *et al.* 1988) und ^{86}Y -DTPA (z.B. Brockmann 1995) als Radiopharmakon eingesetzt werden.

Die Qualitätskontrolle erfolgt bei beiden Möglichkeiten mit Hilfe einer Dünnschichtchromatographie. Durch die radioaktive Markierung ist die Qualitätskontrolle einfach und schnell durchzuführen.

* Dies setzt allerdings immer voraus, daß das eingesetzte (eventuell zurückgewonnene) angereicherte $^{144,147}\text{Sm}_2\text{O}_3$ auch frei von Gadolinium-Verunreinigungen ist (vergl Fußnote 3.3.)

(¹⁴⁷Gd-DTPA)_n-Polylysine

Diese Verbindung wurde nur mit ^{nat}Gd geträgert hergestellt. Durch die hohe Anzahl an Gd³⁺-Ionen pro Molekül (~40) ist eine trägerfreie Darstellung praktisch ausgeschlossen*.

Es wurden zwei Synthesewege, die Bisanhydrid- und die experimentell aufwendigere gemischte-Anhydrid-Methode, überprüft. Der DTPA-Acylierungsgrad am Polylysine wurde NMR-spektroskopisch untersucht und betrug bei beiden Synthesewegen 25 - 40%.

Die Produkte nach beiden Synthesen wurden anschließend gelchromatographisch gereinigt (Sephadex G25). Bei der Synthese nach der Bisanhydrid-Methode kommt es dabei möglicherweise zur intra- und intermolekularen Vernetzung.

Die Synthese nach der gemischten Anhydrid-Methode ist daher, trotz des höheren Aufwandes, zu bevorzugen, wenn man ein reines, lineares Produkt erhalten will. Für die Produktion eines Magneto-pharmakons ist es allerdings unerheblich, da hier nur die im statistischen Mittel angekoppelten Gd-Ionen zählen. Und hier erhält man bei beiden Synthesen etwa gleiche Ausbeuten.

* Theoretisch ist auch dies möglich, wenn man die ¹⁴⁷Gd-Menge aus der Aktivität berechnet und mit der entsprechenden Menge an DTPA_n-PL versetzt (10 mCi ¹⁴⁷Gd ~ 1,2 · 10⁻¹⁰ mol entspricht mit 50 multipliziert 6 · 10⁻⁹ mol DTPA_n-PL). Dies wären dann ~0,3 mg DTPA_n-PL (M_w ~ 49000), die sich allerdings tatsächlich 100% mit dem Gd, das absolut trägerfrei sein sollte, umsetzen müssten.

4. Zusammenfassung

Der Hintergrund dieser Arbeit war die bisher unzureichende pharmakologische Evaluierung von Gadolinium-Magnetopharmaka, die am Menschen durch die radioaktive Markierung mit ^{147}Gd verbessert werden könnte. Im Rahmen dessen wurde ein Verfahren für die Produktion und Abtrennung von ^{147}Gd zur Markierung von Magnetopharmaka untersucht. ^{147}Gd wurde ausgewählt, da es das einzige Gadoliniumisotop darstellt, das für eine in vivo-Verwendung am Menschen in Frage kommt. Der neue Ansatz soll dann in der Kopplung von MRI und Radiopharmazie bestehen.

Kerndaten

Zuerst wurden die Kerndaten der am Kompaktzyklotron CV 28 durchführbaren Kernreaktionen $^{147}\text{Sm}(^3\text{He}, 3n)^{147}\text{Gd}$ und $^{144}\text{Sm}(\alpha, n)^{147}\text{Gd}$ mit angereichertem $^{147,144}\text{Sm}_2\text{O}_3$ untersucht. Die Kerndaten-ermittlung erfolgte mittels Folienstapeltechnik unter Verwendung von $^{147,144}\text{Sm}_2\text{O}_3$ -Schichten, die durch ein Sedimentationsverfahren auf Titanfolie aufgebracht worden waren. Die anschließende γ -spektroskopische Messung konnte zerstörungsfrei erfolgen.

Die maximalen Wirkungsquerschnitte zur Bildung von ^{147}Gd betragen 450 mb bei 28 MeV für die ^3He und 400 mb bei > 27 MeV (maximale α -Energie des CV28-Zyklotrons) für die α -induzierte Kernreaktion. Die integralen Ausbeuten ergeben sich zu 10 MBq $^{147}\text{Gd}/\mu\text{Ah}$ (36–13 MeV) bzw. 4,8 MBq $^{147}\text{Gd}/\mu\text{Ah}$ (26,5–13 MeV) für die $^{147}\text{Sm}(^3\text{He}, 3n)^{147}\text{Gd}$ - und die $^{144}\text{Sm}(\alpha, n)^{147}\text{Gd}$ -Kernreaktion, wobei die von der Ausbeute schlechtere α -induzierte Kernreaktionen bei anderen Beschleunigern mit $E_\alpha > 27$ MeV eine höhere Ausbeute liefern würde.

Im Gegensatz dazu steht die bessere Isotopenzusammensetzung bei der α - gegenüber der ^3He -induzierten Kernreaktion. Bei der ersteren kommt es ausschließlich zur Bildung der Gadoliniumisotope $^{146,147}\text{Gd}$ (1,4% und 98,6%), wogegen bei der anderen Kernreaktion neben weiteren Gadoliniumisotopen $^{146,147,148,149}\text{Gd}$ (1,8%, 89,4%, 0,002% und 0,3%) auch noch die Europiumisotope $^{146,147,148}\text{Eu}$ (3,6%, 4,0%, 0,9%) gebildet werden.

Targeting und Produktion

Für ein Produktionsverfahren war es notwendig, eine neue Targethalterung zu entwickeln, die die Bestrahlung von angereicherten $^{144,147}\text{Sm}_2\text{O}_3$ -Targets bei hohen Strahlströmen für mehrere Stunden zuläßt. Auf der Basis eines neu entwickelten, von hinten und von den Seiten gekühlten Systems und eines speziell gepreßten und gesinterten Samariumoxidpellets können Strahlströme von bis zu 15 μA ^3He - oder α -Partikelfluß für mehrere Stunden eingesetzt werden.

Damit werden bei 6 h Bestrahlungsdauer Ausbeuten an ^{147}Gd von bis zu 900 MBq (>24 mCi) für die ^3He - bzw. bzw. 430 MBq (>11 mCi) für die α -induzierte Kernreaktion möglich.

Radiochemische Abtrennung

Der nächste Schritt bestand in der Entwicklung eines radiochemischen Trennprozesses, in dem zum einen ^{147}Gd mit hoher radiochemischer Reinheit und Ausbeute abgetrennt und zum anderen das angereicherte Targetmaterial $^{144,147}\text{Sm}_2\text{O}_3$ für eine zyklische Nutzung zurückgewonnen werden kann. Dazu wurde ein zweistufiges Verfahren eingesetzt, das in einem ersten Schritt die Hauptmenge des Targetmaterials abtrennt, so daß die darauf folgende radiochemische Feinreinigung nur noch mit wesentlich kleineren Mengen erfolgen kann.

Unmittelbar nach der Bestrahlung wird das $^{144,147}\text{Sm}_2\text{O}_3$ -Targetmaterial (100 mg = 86 mg Sm^{3+}) zuerst in HCl gelöst und das bei der Bestrahlung aus dem Sauerstoff des Oxidtargets ebenfalls gebildete ^{18}F beim Eindampfen der HCl durch Absaugen der Dämpfe in Natronlauge entfernt.

Der erste Teil der Lanthanidentrennung besteht aus einer reduktiven Extraktion der Lanthanide mit Hilfe von Natrium-Amalgam. Da es sich dabei um ein Verfahren handelt, das auf den geringen Unterschieden in der Stabilität der Wertigkeiten (+2, +3) und der Redoxpotentiale der Lanthaniden Sm, Eu und Gd aufbaut, war eine Optimierung der Reaktionsparameter notwendig. Neben der Einstellung des elektrochemischen Potentials eines solchen Systems über die entscheidenden Na/Na^+ -Konzentrationen im Natrium-Amalgam sowie der Lanthanidlösung wurden der pH-Wert der Lanthanidlösung sowie die Reaktionszeit auf das spezifische Trennproblem hin optimiert. Dabei zeigte sich, daß mit Hilfe eines 0,4% Natrium-Anteils im Amalgam sowie einer 1,4 M Na^+ -Konzentration in der salzsauren (pH ~ 2) Lanthanidlösung bereits >95% des Samariums und Europiums mit weniger als 10% Gadoliniumverlust und ohne Quecksilber-Kontamination abgetrennt werden können.

Für die anschließende Feinreinigung von n.c.a. ^{147}Gd von n.c.a. Europiumisotopen sowie makroskopischem Samarium (~4 mg Sm^{3+}) wurde die Trennung auf einer Kationenaustauschersäule optimiert. Sowohl auf einer einfachen Glassäule (Dowex 50 x 8, NH_4^+ -Form) als auch mit Hilfe der HPLC (Aminex A7, H^+ -Form) gelingt eine gute Trennung der drei Lanthaniden unter Verwendung des Komplexbildners α -Hydroxiisobutyrat (α -HIBA, 0,24 M, pH 4,9 bei HPLC) als Eluens. Mit der HPLC können so 95% des eluierten Radiogadoliniums mit maximal 5% Europium innerhalb von weniger als 20 min abgetrennt werden. Samariumkontaminationen sind nicht nachweisbar.

Die gesamte Trennung kann innerhalb von 3 Stunden nach EOB mit einer radiochemischen Ausbeute von 60-70% ^{147}Gd durchgeführt werden.

Die Rückgewinnung des Samariums aus dem Amalgam gelingt zu mehr als 90% durch Herauslösen des $^{144,147}\text{Sm}$ aus dem Natrium-Amalgam mit verdünnter Salzsäure. Anschließend wird $^{144,147}\text{Sm}^{3+}$ als Oxalat gefällt. Von der Säule kann restliches Samarium mit 0,5 N α -HIBA (pH 5) ebenfalls heruntergespült und mit der salzsauren Lösung vereinigt werden.

Nach mehrstündigen Glühen des Oxalats zum Oxid kann das Samariumoxid erneut zu einem Target gepreßt werden.

SPET-Phantommessungen

Zur Überprüfung der SPET-Charakteristik des ^{147}Gd wurden Phantommessungen durchgeführt. Gleichzeitig wurden die Meßbedingungen des TRIONIX 88 Tomographen auf ^{147}Gd angepaßt. Besonders die Wahl des Kollimators, des Energiefensters und des Bildrekonstruktionsalgorithmus waren zu berücksichtigen.

Sowohl mit einem Mittel- (MEUR) als auch mit einem Hoch-Energie-Kollimator (HEGP) werden gute Ergebnisse erzielt. So ergibt sich mit dem Rekonstruktionsalgorithmus Butterworth (gefilterte Rückprojektion) eine Halbwertbreite in der Bildauflösung von 20,55 mm. Dies kann mit anderen SPET-Nukliden verglichen werden. Damit verbunden sind eine sehr gute Bildauflösung bei der Verwendung eines Hoffman-(2D-Gehirn)-Phantoms, bei dem auch kleine Strukturen gut zu erkennen sind.

Dosisabschätzung

Danach wurde eine Dosisabschätzung für ein mit ^{147}Gd markiertes Magnetopharmakon durchgeführt. Es konnte dabei gezeigt werden, daß der Anteil des α -Strahlers ^{148}Gd sowie der durch Zerfall in vivo entstehenden Tochter ^{147}Eu innerhalb der Gesamtdosis tolerierbar erscheint. Insgesamt zeigte sich, daß die zu erwartende Strahlenbelastung mit bereits etablierten und zugelassenen Radiopharmaka vergleichbar ist.

Magnetopharmaka-Synthesen

Als Modell für zwei ^{147}Gd -Analoge von Magnetopharmaka wurden schließlich Gd-Verbindungen nach bereits bekannten Verfahren synthetisiert. Für die Synthese von ^{147}Gd -DTPA wurde darüber hinaus ein on line-Verfahren auf einer Kationenaustauschersäule mit DTPA als Eluens entwickelt. Die dünnschichtchromatographische Qualitätskontrolle zeigte ein Produkt von hoher radiochemischer Reinheit und Ausbeute (>95%).

Für die Synthese von $(^{147}\text{Gd-DTPA})_n$ -Polylysin wurden zwei klassische Methoden mit vergleichbaren Ausbeuten und Markierungsgraden erprobt. Mit beiden Methoden gelingt es in der Synthese des Vorläufers etwa 30% der Lysineinheiten mit DTPA zu koppeln, was durch NMR-spektroskopische Untersuchungen nachgewiesen werden kann. Anschließend werden die Chelateinheiten mit geträgerem ^{147}Gd gekoppelt. Die Reinigung und Abtrennung von niedermolekularen Bruchstücken und unumgesetztem DTPA und Gd erfolgt dann durch Dialyse und Gelchromatographie.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß mit ^{147}Gd ein geeignetes Nuklid für die SPET-Evaluierung von Magnetopharmaka zur Verfügung steht. Produktion und Abtrennung gelingen mit hohen Ausbeuten inklusive zyklischer Nutzung des angereicherten Targetmaterials.

Nach der üblichen klinischen Evaluierung im Tierversuch sollten ^{147}Gd markierte Magnetopharmaka für die in vivo-Evaluierung auch am Menschen einsetzbar sein. Sie könnten so ihren Beitrag zur Optimierung des Einsatzes bereits bestehender und neu zu entwickelnder Magnetopharmaka leisten.

5. Anhang

5.1. Benutzte Chemikalien

Alle Chemikalien wurden in p.a. bzw. Suprapur™-Qualität eingesetzt

Substanz	Lieferant
Acetonitril	MERCK
Aluminiumfolien (10, 25, 50 µm):	GOODFELLOW
20% Natrium-Amalgam	MERCK
Ammoniumchlorid	MERCK
Ammoniakwasser 25%	MERCK
Dextran-Blau	FLUKA
DTPA	SIGMA
DTPA-Bisanhydrid	SIGMA
DMSO	MERCK
Europiumoxid (nat.)	HERAEUS
Diethylether	MERCK
Gadoliniumoxid (nat.)	HERAEUS
α-Hydroxiisobuttersäure	SIGMA
IBCF (Isobutylchloroformiat)	SIGMA
Lithiumnitrat	MERCK
Methanol	MERCK
Natriumacetat	MERCK
Natriumchlorid	MERCK
Natriumhydroxid	MERCK
Natronlauge 0,1 N	MERCK
Perchlorsäure	MERCK
Phosphatpuffer pH 7	MERCK
Polylysinhydrochlorid	SIGMA
Quecksilber	MERCK
Salpetersäure (65%)	MERCK
Salzsäure konz.:	MERCK
Salzsäure 1N	MERCK
Salzsäure 0,1 N	MERCK
Samariumoxid (nat.)	HERAEUS
Sephadex G25	PHARMACIA, SIGMA
Titanfolien (12,5 µm):	GOODFELLOW
Triethylamin	MERCK

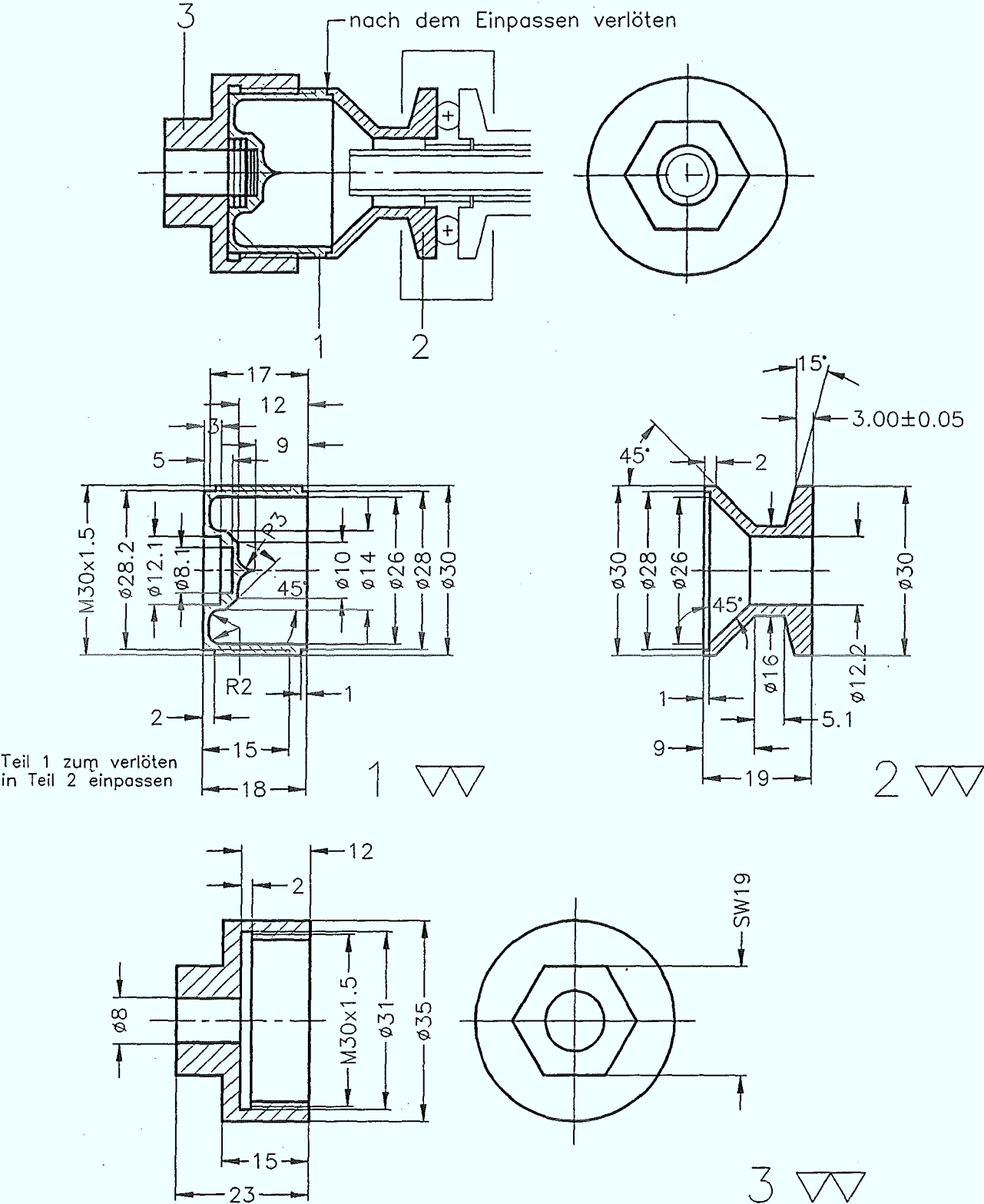
5.2. Bei der Detektoreichung benutzte Standardpräparate

Standardpräparate zur Detektoreichung

(Physikalisch Technische Bundesanstalt Braunschweig und Firma Amersham-Buchler)

Nuklid	Halbwert-zeit	Aktivität [kBq]	Bezugs-datum	γ -Energie [keV]	Intensität [%]
²⁴¹ Am	433 a	5,3	01,01,1983	59,5	35,9
¹³⁷ Cs	30 a	4,23	01,01,1983	661,7	85,2
¹³⁴ Cs	2,062 a	406	01,01,1978	607,7 795,8	97,63 85,52
¹³³ Ba	10,54 a	3,23	01,01,1983	81,0 302,9 356,0 383,9	34,1 18,31 62,00 8,92
⁸⁸ Y	106,61 d	349	01,01,1990	898,0 1836,0	94,2 99,3
⁶⁰ Co	5,271 a	140,97	10,04,1970	1173,2 1332,5	99,89 99,983
⁵⁷ Co	271,77 d	404	01,01,1987	122,1 136,5	85,63 10,58
⁵⁴ Mn	312,2 d	243	01,01,1987	834,8	99,975
²² Na	2,602 a	35,82	01,03,81	1274,5	99,94

5.3. Zeichnung der Targethalterung zur Produktion von ¹⁴⁷Gd



6. Literatur

- Adloff J.P., MaCCordick H.J. (1995): *Radiochimica Acta* **70/71**, 13
- Adzamli I.K., Gries H., Johnson D., Blau M. (1989): *J. Med. Chem.* **32**, 139
- Adzamli I.K., Blau M., Pfeffer M.A., Davis M.A. (1991): *Invest. Radiol.* **S26**, 242
- Allard M., Douceet P., Kien P., Bonnemain B., Caillé J.M. (1988): *Invest. Radiol.* **S23**, 271
- Archenti A., Ozafran M.J., Nassiff S.J. (1989): *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **132**, 139
- Armitage E., Richardson D.E, King C.P.Li (1990): *Bioconj. Chem.* **1**, 366
- Atlas S.W. (1993): *J. Comp. Assist. Tomogr.* **17**, S1
- Atlas S.C., Brasch R.C. (1993): *J. Comp. Assist. Tomogr.* **17** Suppl. 1.
- Baleriaux D., Matos C., De Greef D. (1993): *Neuroradiology* **35**, 490
- Barret M.F., Sweasey D., Topp N.E. (1962): *J. Inorg. Nucl. Chem.* **24**, 571
- Barret H.H., Swindell W. (1981): *Radiological Imaging: The Theory of Image Formation Detection, and Processing*, Vol. 2, San Diego, Academic
- Baxter A.B., Melnikoff S., Sittes D., Brasch R. (1991): *Invest. Radiol.* **26**, 1038
- Behrends-Steins B., Steins H., Vogler H.(1994): *Magnevist: Eine Monographie*, Ed. Felix R., Heshiki A., Hosten N, Hricak H., Blackwell Wissenschaft, Berlin
- Bendel P., Ching-Ming Lai, Lauterbur P.C. (1980): *J. Magn. Res.* **38**, 343
- Bequerel H. (1896): *Compt. Rend. Acad. Sc. Paris* **122**, 420
- Berke H.L. (1968): *Health Physics* **15**, 301
- Bethe H.A., Livingston M.S. (1934): *Rev. Med. Phys.* **9**, 245
- Bertram-Berg A., Sameh A.A., Ache H.J. (1992): *Radiochimica Acta* **56**, 189
- Blann, M. (1971): *Phys. Rev. Lett.* **27**, 337
- Blann, M., Vonach, H.K.(1983): *Phys. Rev.* **C28**, 1475.
- Blessing G., Weinreich R., Qaim S.M., Stöcklin G. (1982): *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.* **33**, 333
- Bloembergen N., Purcell EM, Pound RV (1948): *Phys. Rev.* **73**, 679
- Blumgart H.L., Weiss S. (1927): *J. Clinical Invest.* **4**, 15
- Bogdanov A.A., Weissler R., Frank H.W., Bogdanova A.V., Nossif N., Schaeffer B.K., Tsai E., Papisov M.I., Brady T.J. (1993): *Radiology* **187**, 701
- Bohr N. (1936): *Nature* **137**, 344

- Borkowski G.P., Buonocore E., George C.R. Go R.T., O'Donovan P.B., Meaney T.F. (1983): *J. Comp. Assist. Tomogr.* **7**, 768
- Boyd R.E. (1980): *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.* **31**, 250
- Brago R.S. (1977): *Physical methods in chemistry*, Saunders, Philadelphia
- Brechbiel M.W., Gansow O.A., Atcher R.W., Schlom J., Esteban J., Simpson D.E., Colcher D. (1986): *Inorg. Chem.* **25**, 2772
- Brockmann J. (1995): *Diplomarbeit Universität Köln*
- Browne E., Firestone R.B. (1986): *Tables of Radioactive Isotopes*, John Wiley, London
- Budinger T.F. (1980): *J. Nucl. Med.* **21**, 579
- Budinger T.F. (1981): *J. Comp. Assist. Tomogr.* **5**, 800
- Budinger T.F. (1982): *Nuclear medicine and biology II*, Pergamon, Paris, 1159
- Burton D.R., Forsen S., Karlstrom G. (1979): *Prog. NMR Spec.* **13**, 1
- Cacheris W.P., Quay S.C., Rocklage S.M. (1990): *MRI* **8**, 467
- Campbell D.O. (1973): *J. Inorg. Nucl. Chem.* **35**, 3911
- Campbell D.O. (1976): *Sep. Purif. Meth.* **5**, 97
- Catsch A. (1964): *Naunyn-Schmiedenberg's Arch. exp. Path. u. Pharm.* **246**, 316
- Chadwick J. (1932): *Nature* **129**, 312
- Chang C.A. (1991): *Eur. J. Solid. State Inorg. Chem.* **28**, 237
- Chang A., Sieving P.F., Watson A.D., Dewey T.M., Karpishin T.B., Raymond K.N. (1992): *JMRI* **2**, 95
- Choppin G.R., Harrey B.G., Thompson S.G. (1956): *J. Inorg. Nucl. Chem.* **2**, 66
- Chuvaleva E.A, Firsova L.A., Kharitonov (1995): *Radiochemistry* **37**, 482
- Cloutier R.J., Watson E.E., Hayes R.L., Nelson B., Smith E.M. (1988): *Report 2, MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations* (Ed. Loevinger R.), The Society of Nuclear Medicine, Inc., New York
- Cohan R.H., Leder R.A., Herzberg A.J., Hedlund L.W., Wheeler C.T., Beam C.A., Nadel S.N., Dunnick N.R. (1991): *Invest. Radiol.* **26**, 224
- Coleman C.F. (1963): *USAEC-Rept. ORNL 3516*. NSA, **18**, 1800
- Cunningham B.B., Kleber E.V. (1961): *Rare Earth Research*, The Macmillan Company, New York
- Curtet C., Tellier C., Bohy J., Conti M.L., Saccavini J.C., Thredrez P., Douillard J.Y., Chatal J.F., Koprowski H. (1986): *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*: **83**, 4277
- Dadachowa E., Mirzadeh S., Lambrecht R.M., Hetherington E.L., Knapp F.F. (1994): *Anal. Chem.* **66**, 4272
- Danon J. (1958): *J. Inorg. Nucl. Chem.* **5**, 237

- Danon J. (1960): *J. Inorg. Nucl. Chem.* **7**, 422
- Denzler F.-O., Rösch F., Qaim S.M. (1995): *Radiochimica Acta* **68**, 13
- Drayer B.P. (1993): *J. Comp. Assist. Tomogr.* **17**, S30
- Dunsch L. (1983): *Vom Ion zur Elektrode*, S. 36, Deutscher Verlag für Grundstoffindustrie, Leipzig
- Durbin P.W., Williams M.H., Newman R.H., Hamilton J. (1956): *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **91**, 78
- Durbin P.W. (1960): *Health Physics* **2**, 225
- Durbin P.W. (1962): *Health Physics* **8**, 665
- Dweek R.A. (1973): Kap 9-11 in *Nuclear magnetic Resonance in Biochemistry, Application to Enzyme Systems*, Clavendon, Oxford
- Eaton S.M., Wedeking P., Tweedle M.F., Eckelmann W.C. (1993): *J. Pharm. Sci.* **82**, 531
- Edge R.A. (1963): *Anal. Chim. Acta* **29**, 321
- Elchuk S, Cassidy R.M. (1979): *Anal. Chem.* **51**, 1434.
- Elias H. (1971): *Chemie i. u. Zeit* **5**, 82
- Fischer W., Bramekamp K.J., Klinge M., Pohlmann H. (1964): *Z. Anorg. Allg. Chemie.* **329**, 44
- Friedmann F.L., Weisskopf V.F. (1955): *Niels Bohr and the Development of Physics*, S 134
Hrsg. W.Pauli, Mc.Graw-Hill Book Comp., New York
- Genow L., Kasabow G. (1967): *Monatshefte Chemie* **98**, 364
- Genet M. (1995): (1995): *Radiochimica Acta* **70/71**, 3
- Geraldes C.F.G.C, Brown R.D., Cacheris W.P., Koenig S.H., Shrey D., Spiller M. (1989): *Magn. Res. Med.* **9**, 94
- Glueckauf E. (1955): *Trans. Faraday Soc.* **51**, 34
- Göhr-Rosenthal S., Schmitt-Willich H., Ebert W., Conrad J. (1993): *Invest. Radiol.* **9**, 789
- Gries H., Rosenberg D., Weinmann H.-J. (1994): *Patent DE 3129906 A1*
- Griffin J. J. (1966): *Phys. Rev. Lett.* **17**, 478.
- Gronenborn A.M., Roth K. (1982): *Chemie i. u. Zeit.* **16**, 1
- Guillaumont R, Trubert D. (1995): *Radiochimica Acta* **70/71**, 39
- Gillberg G.T., Buddinger T.F. (1981): *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **BME-28**, 142
- Günther H. (1983): *NMR-Spektroskopie*, Thieme, Stuttgart
- Haley T.J., Raymond K., Komesu N., Upha, H.C. (1961): *Brit. J Pharmacol.* **17**, 526
- Haley T.J. (1965): *J. Pharm. Sci.* **54**, 663
- Hale W.H., Hammer C.A. (1972): *Ion Exchange Membranes* **1**, 81

Haustein J., Laniado M., Niendorf H.-P., Louton T., Beck W., Planitzer J., Schöffel M., Reiser M., Kaiser W., Schörne W., Hierholzer J., Traupe H., Hamm B. (1993): *Radiology* **186**, 855

Haley T.J. (1965): *J. Pharm. Sci.* **54**, 663

Heindel W., Steinbrich W., Friedmann G. (1986): *Fortschr. Röntgenstr.* **145**, 158

Hentzschel R. (1992): *Dissertation Universität Mainz*

Herman G.T. (1979): *Image reconstruction from projections: Implementation and Applications*, Springer Verlag, New York

Herman H.B., Rairden J.R. (1976): *Encyclopedia of electrochemistry of the elements*, Vol. 6, 35-36, Marcel Dekker, INC., New York 1976

Hevesy G. (1923): *Biochem J.* **17**, 439

Hevesy G. (1924): *Comp. Rend.* **178**, 1324

Hickling A., Salt F.W. (1942): *Trans. Farad. Soc.* **38**, 474

Hindré F., Le Plouzennec M., De Certaines J., Foulter M.T., Patrice T., Simonneaux G. (1993): *JMRI* **3**, 59

Hnatowich D.J., Childs R.L., Lantaigne D., Najafi A. (1983): *J. Immun. Meth.* **65**, 147

Hofer O. (1976): *Top. Stereochem.* **9**, 111

Holman B.L., Tumei S.S. (1990): *J. Am. Med. Associat.* **263**, 561

Holleman A.F., Wiberg N. (1985): *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 91-100 Auflage, 990, deGruyter, Berlin

Hosain F., Richard D., Reba C., Wagner H.N. (1969): *Radiology* **91**, 1199

Ionova G.V., Vokhmin V.G., Spitsyn V.I. (1990): *Zakonomernosti Izmeneniya Svoistv Lanthanidov i Aktinidov* (Relationship in variation of lanthanide and actinide properties) Moscow, Nauka (1990)

Iya V.K. (1953): *Compt. rend.* **237**, 1413

Jazscak R.J. (1984): *J. Nucl. Med.* **25**, 893

Johnson R.F., Ziemer P.L. (1971): *Health Physics* **15**, 301

Jordan K., Knoop B. (1988): *Handbuch der medizinischen Radiology* **1B**, 149, Springer Verlag, Berlin

Kabalka G., Buonocore E., Hubner K., Moss T., Norley N., Huang L. (1987): *Radiology* **163**, 255

Kamenskaya, A.N., Bukietynska K., Mikheer N.B., Spitsyn V.I., Jezowska-Trzebiatowski (1979): *Russ. J. Inorg. Chem.* **24**, 633

Kanal E., Shellock F.G., Talagala L. (1990): *Radiology* **176**, 593

Kantor H.L., Rzedzian R.R., Buxton R., Berliner E., Beaulieu P., Rosen B., Brady T.J., Pykett I.L. (1994): *Magn. Res. Imag.* **12**, 51

- Karraker D.G. (1970): *J. Chem. Ed.* **47**, 424
- Kaufmann L, Crooks A.R. (1981): *Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine*, Editor Kaufmann Leon, Igaku-Shoin, New York
- Karol P.J. (1973): *J. Chromat.* **79**, 287
- Kinsey R.R. (1996): *PCNudat, CD Nuclear Data and References*, **Vers. 1.0**, BNL 1996
- Klemm W, Bommer H. (1937): *Z. Anorg. Allg. Chem.* **231**, 138
- Kozma P., Damdinsuren C., Chultem D., Tumendemberel B., (1989): *JINR* **89**, 252
- Kormány, Z. (1994): *Nucl. Instrum. Methods A* **337**, 258
- Krejarek G.E., Tucker K.L. (1977): *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **77**, 581
- Kresse M., Pfefferer D., Lawaczeck R. (1994): *Deutsche Apotheker Zeitung* **134**, 13
- Kudra O.K., Izbekova O.V., Chelikidi (1972): *Izvest. VUZ. Khim.* **15**, 667
- Lange J., Münzel H. (1968): *KFK-Bericht* **767**
- Lathrop K.A., Johnson R.E., Blau M., Rothschild E.O., Smith E.M. (1988): *Report 1, MIRD Primer for absorbed dose calculations*, Soc. Nucl. Med. INC, 136 Madison Avenue, New York
- Lauffer R.B., Brady T.J. (1985): *Magn. Res. Imag.* **3**, 11
- Lauffer R.B., Brady T.J., Brown R.D., Baglin C., Koenig S. (1986): *Magn. Res. Med.* **3**, 541
- Lauffer R.B. (1987): *Chem. Rev.* **87**, 901
- Lauterbur P.C. (1973): *Nature* **242**, 190
- Lauterbur P.C. (1974): *Pure Appl. Chem.* **40**, 149
- Lax E. (1967): *Taschenbuch für Chemiker und Physiker*, Springer Verlag, Berlin
- Lebedev N.A. (1994): *JINR Dubna, Persönliche Mitteilung*
- Lebedev N.A., Novgorodov A.F., Slovak J., Khalkin V.A., Ekhu L. (1988): *Radioisotopy* **29**, 240
- LeMignon M.M., Chambon C., Warrington S., Davies R., Bonnemain B. (1990): *Invest. Radiol.* **25**, 933
- Lieser K.H. (1980): *Einführung in die Kernchemie*, 2 Auflage, Verlag Chemie, Weinheim
- Lissner J., Seidere M. (1990): *Klinische Kernspintomographie*, 2. Auflage, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
- Loevinger R., Budinger T.F., Watson E.E. (1988): *MIRD Primer for absorbed dose calculations*, Soc. Nucl. Med. INC, 136 Madison Avenue, New York
- Lof P. (1987): *Elsevier's Periodic Table of the Elements*, Elsevier Publication, Amsterdam
- Lorenz W.J., Ostertag H. (1983): *Physik i. u. Zeit* **14**, 40
- Lufkin R., Davis W.L., Osborn A.G. (1993): *J. Comp. Assist. Tomog.* **17**, S24

- Magerstädt M., Gansow O.A., Brechbiel M.W., Colcher D., Batzer L., Knop R. H., Gorton M.E., Naegele M. (1986): *Magn. Res. Med.* **3**, 808
- Malan H.P., Münzel H. (1966): *Radiochimica Acta* **5**, 20
- Maoliang Li, Yongxiang Li, Feng Jingyi (1988): *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **123**, 613
- Marcus Y., Nelson F. (1959): *J. Phys. Chem.* **63**, 77
- Marcus Y., Abrahamer I. (1961): *J. Inorg. Nucl. Chem.* **22**, 141
- Marchal G., Zhang X., Ni Y., Van Hecke P., Lu J., Baert A.L (1993): *MRI* **11**, 665
- Marchal G., Bosmans H., Van Hecke P., Speck U., Aerts P., Vanhoenacker P., Baert A.L (1990): *AJR* **155**, 407
- Marshall J.H. (1973): *International Commission on Radiological Protection, Task Group of Committee 2*, 11, Pergamon Press, Oxford
- Marsh J.K. (1942) : *J. Chem. Soc.* **1**, 398
- Marsh J.K. (1942) : *J. Chem. Soc.* **1**, 523
- Marsh J.K. (1943): *J. Chem. Soc.* **2**, 8
- Marsh J.K. (1943): *J. Chem. Soc.* **2**, 531
- Martell A.E., Smith R.M. (1974-79): *Critical Stability constants 1-6*, Plenum Press, New York
- McAfee J.G., Gagne G., Atkins H.L. (1979): *J. Nucl. Med.* **20**, 1273
- McLachlan S.L., Eaton S., De Simone D.N. (1992): *Invest Radiol.* **S27**, 12
- Meares C.F., McCall M.J., Reardan D.T., Goodwin D.G., Diamanti C.J., McTigue M. (1984): *Anal. Biochem.* **142**, 68
- Mel'nik M.I., Karelin E.A., Kutznetov R.A, Tarasov V.A, Filimonov V.T. (1995): *Radiochemistry* **37**, 142
- Michael H., Rosezin H., Apelt H., Blessing G., Knieper J., Qaim S.M. (1981): *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.* **32**, 581
- Mendonca-Dias M.H., Gaggelli E., Lauterbur P.C. (1983): *Seminars in Nuclear Medicine* **4**, 364
- Meyer D., Schaefer M., Bonnemain B. (1988): *Invest. Radiol.* **S23**, 233
- Michael H., Rosezin H., Apelt H., Blessing G., Knieper J., Qaim S.M. (1981): *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.* **32**, 581
- Moeller T. (1963): *The Chemistry of the Lanthanides*, S. 24, Reinhold Publ. Corp., New York
- Moeller T., Moss F.A.J., Marshall R.H. (1954): *J. Am. Chem. Soc.* **177**, 3182
- Moeller T., Thomson L.C. (1962): *J. Inorg. Nucl. Chem.* **24**, 499
- Molnar F., Khorvat A., Khalkin A. (1966): *Radiokhimiya (Engl. Übers.)* **8**, 183
- Molnar F., Khorvat A., Khalkin A. (1967): *J. Chromatog.* **26**, 215

- Molnar F., Khorvat A., Khalkin A. (1967): *J. Chromatog.* **26**, 225
- Molnar F., Lebedev N.A. (1969): *Zhurnal Analiticheskoi Khimi* (Engl. Übers.) **24**, 1152
- Molnar F., Lebedev N.A. (1969): *J. Radioanal. Chem.* **2**, 91
- Morgan L.O., Nolle A.W. (1959): *J. Chem. Phys.* **31**, 365
- Münzel H., Klewe-Nebenius H., Lange J., Pfennig G., Hemberle K. (1982): *Karlsruhe Charged Particle Reactions Data Compilation*, **1-5**, FIZ-Karlsruhe
- Naour Le C., Trubert D., Brillard L., Hussonnois M. (1996): *4th International Conference on Nuclear and Radiochemistry, Extended Abstracts Vol. 1, A-P16*, St. Malo 8-13.9.1996
- Nelson S.J., Taylor J.S., Vigneron, D.B., Murphy-Boesch J., Brown T.R. (1991): *NMR Biomed.* **4**, 268
- Nishi T., Fujiwara I. (1964): *J. At. Energy Soc. Jap.* **6**, 15
- Noddack W., Bruhl A. (1937): *Chem.* **50**, 362
- Novgorodov A.F., Khalkin V.A., Wang Ch`uang P`en (1966): *Radiokhimiya (engl. trans.)* **8**, 347
- Novgorodov A.F., Khalkin V.A. (1968): *Radiokhimiya* **10**, 554
- Novgorodov A.F. (1995): JINR Dubna, *Persönliche Mitteilung*
- Novgorodov A.F. (1996): JINR Dubna, *Persönliche Mitteilung*
- Ogan M., Schmiedel U., Moseley M.E., Grood W., Paajanen H., Brasch (1987): *Invest. Radiol.* **22**, 665
- Ozafran M.J., Archenti A., Vazquez M.E., Nassif S.J. (1992): *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **162**, 145
- Paik C.H., Murphy P.R., Eckelmann W.C., Volkert W.A., Reba R.C. (1983): *J. Nucl. Med.* **24**, 932
- Paik C.H., Ebbert M.A., Murphy P.R., Lassmann C.R., Reba R.C., Eckelman W.C., Pak K.Y., Powe J., Steplewski J., Koprowski H. (1983): *J. Nucl. Med.* **24**, 1185
- Parker J.A. (1989): *Seminars in Nuclear Medicine* **14**, 3
- Pavonne P., Patrizio G., Bouni C., Tettamanti E., Passariello R., Muso C., Tierone P., Felder E. (1990): *Radiology* **176**, 61
- Pearce D.W. (1935): *Chem. Rev.* **16**, 121.
- Pearce D.W., Selwood P.W (1936): *J. Chem. Ed.* **13**, 224
- Pearson R.G. (1973): *Hard and Soft Acids and Bases*, Wiley, NewYork
- Pettigrew R.I., Avruch L., Dannels W., Coumans J., Bernardino M.E.: *Radiology* **160**, 561
- Pimm M.V., Clegg J.A., Hudecs F., Baldwin R.W (1992): *Int. J. Pharm.* **79**, 77
- Pimm M.V., Perkins A.C., Hudecs F. (1992): *Eur. J. Nucl. Med.* **19**, 449
- Pimm M.V., Gribben S.J., Mezo G., Hudecs F. (1995): *J. Lab. Comp. Radiopharm.* **36**, 157
- Preston E., Foster D.O. (1993): *NMR in Biomed.* **6**, 339

- Probst H.J., Qaim S.M., Weinreich R. (1976): *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.* **27** (1976) 431
- Puroshottam A, Ragbava Rao S.V. (1955): *Anal. Chim Acta.* **12**, 595
- Qaim S.M., Wölflé R., Stöcklin G. (1974): *J. Radioanal. Chem.* **21**, 395
- Qaim S.M. (1976): *Radiochem. Radioanal. Letters* **25**, 335
- Qaim S.M, Ollig H., Blessing G. (1979): *Radiochimica Acta* **26**, 59.
- Qaim S.M. (1984): *Radiochim. Acta.* **35**, 5
- Quinby, T.C, Ramey D.W., Petek M. (1988): *Radiochimica Acta* **43**, 161
- Radhaskrishna P. (1953): *Anal. Chim. Acta* **8**, 10
- Rinck P.A., Müller R.N. (1990): *Proc. of the Second Special Topic Seminar: New Developments in Contrast Agents*, Bordeaux, Frankreich
- Rizkalla E.N. (1993): *Radiochimica Acta* **61**, 181
- Rocklage S.M., Watson A.D. (1993): *JMRI* **3**, 167
- Rösch F., Qaim S.M. (1993): *Radiochimica Acta* **62**, 115
- Roth K., Gronenborn A.M. (1982): *Chemie i. u. Zeit.* **16**, 35
- Roth K. (1984): *NMR-Tomographie und -Spektroskopie*, Springer Verlag, Berlin
- Runge V.M., Clanton J.A., Lukehart C.M., Partain C.L., James A.E. (1983): *AJR* **141**, 1209
- Runge V.M. (1991): *Radiology* **181**, 701
- Runge V.M., Gelblum D.Y., Pacetti M.L., Carolan F., Heard G.: *Radiology* **177**, 393
- Rupp E., Fenesch T. (1970): *JINR Report* 6-4998.
- Rutherford E. (1919): *Philos. Mag.* **37**, 581
- Sarver L.A., Brinton P.H.M.P. (1927): *J. Am. Chem. Soc.* **49**, 943
- Schädel M., Trautmann N., Herrmann G. (1977): *Radiochimica Acta* **24**, 27
- Specht S., Schütz B.O., Born H.-J. (1976): *J. Radioanal. Chem.* **21**, 167
- Schad L.R., Bosecke R., Schlegel W., Hartmann G.H., Sturm V., Strauss L.G., Lorenz W.J. (1987): *J. Comp. Assist. Tomogr.* **11**, 948.
- Scheinberg D.A., Strand M., Gansow O.A. (1982): *Science* **215**, 1511
- Schreuss H. Th. (1965): *Naturwissenschaften* **52**, 471
- Schmiedel U., Ogan M., Paajanen H., Marotti M., Crooks L.E., Brito A.C., Brasch R.C. (1987): *Radiology* **162**, 205
- Schuhmann-Giampieri G., Schmitt-Willich H., Frenzel T., Press W.-R., Weinmann H.-J. (1991): *Invest. Radiol.* **26**, 969

- Schuhmann-Giampieri G., Frenzel T., Schmitt-Willich H. (1993): *Arzneim. Forschung* **43**, 927
- Schuhmann-Giampieri G. (1993): *Arzneim. Forschung* **43**, 1020
- Seaborg G.T. (1993): *Radiochimica Acta* **61**, 115
- Semmler W., Felix R. (1984): *Fortschr. Röntgenstr.* **141**, 259
- Semmler W., Laniado M., Felix R. (1985): *Fortschr. Röntgenstr.* **142**, 123
- Sessler J.L., Murai T., Hemmi G. (1988): *Inorg. Chem.* **28**, 3390
- Shaw D. (1981): *Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine*, Editor Kaufmann Leon, Igaku-Shoin, New York
- Sherry A.D., Brown R.D., Gerald C.F.G.C., Koenig S.H., Kuan K.-T., Spiller M. (1989): *Inorg. Chem.* **28**, 620
- Shubin Yu.N., Lunev V.P., Konobeyev A.Yu, Dityuk A.I. (1995): *Report INDC(CCP)-385 (IAEA Report)*, Wien
- Shulman R.G. (1988): *TIBS* **13**, 37
- Sieving P.F., Watson A.D., Rocklage S.M. (1990): *Bioconj. Chem.* **1**, 65
- Snyder W.S., Cook M.J., Nasser E.S., Karhausen L.R., Parry Howells G., Tipton I.H. (1974): *Report of the Task Group on Reference Man, ICRP Rep. 23*, Pergamon Press, Oxford
- Spedding F.H., Powell J.E., Wheelwright E.J. (1954): *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 2557
- Sternheimer R.M. (1966): *Phys. Rev.* **145**, 247
- Stöcklin G., Pike V.W. (1993): *Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomographie, Methodological Aspects*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht Niederlande
- Stöcklin G., Qaim S.M., Rösch F. (1995): *Radiochimica Acta* **70/71**, 249
- Syed I.B., Flowers N., Granlick D., Samols E. (1981): *Health Physics* **42**, 159
- Sze G., Brant-Zawadzki M. (1993): *Radiology* **181**, 693
- Tanaka E (1983): *J. Comput. Assist. Tomogr.* **7**, 792
- Tárányi F., Szelecsényi F., Kopecký. (1992): *Proc. Int. Conf. on Nuclear Data for Science and Technology*, Jülich, 1991 (S.M. Qaim, Editor), Springer Verlag, Berlin, 529
- Thomas S.R., Atkins H.L., McAfee J.G., Blaufox D., Fernandez M., Kirchner P.T., Reba R.C. (1988): *Report 12, MIRD Primer for Absorbed Dose Calculations* (Ed. Loevinger R.), The Society of Nuclear Medicine, Inc., New York
- Tweedle M.F., Eaton S.M., Eckelman W.C., Gaughan G.T., Hagan J.J., Wedeking P.W., Yost F.J. (1988): *Invest. Radiol.* **S23**, 236
- Tweedle M.F., Hagan J.J., Kumar K., Mantha S., Chang C.A. (1991): *Magn. Res. Imag.* **9**, 409
- Unger E.C., Totty W.G., Neufeld D.M., Otsuka F.L., Murphy W.A., Welch M.S., Connet J.M., Philpot G.W. (1985): *Invest. Radiol.* **20**, 693

- Unger E.C., Fritz T.A., Tilcock C., New T.E. (1991): *JMRI* 1, 1991
- VanWagoner, O'Tools M., Worah D., Leese P.T., Quay S.C. (1991): *Invest. Radiol.* 26, 980
- Vittadini G., Felder E., Tirone P., Lorusso V. (1988): *Invest. Radiol.* S23, 246
- Vogl T.J., Hammerstingl R., Schnell, B. Eibl-Eibesfeld B., Peqios W., Lissner J. (1992): *Bildgebung* 59, 195
- Volkow N.D., Mullani N.A., Bendriem B. (1987): *Am. J. Phys. Imag.* 3, 142
- Weaver B. (1964): *Progress in the Science and Technology of the Rare Earths* (L. Eyring Editor), Vol. 1, 85, NSA, 19, 40692 und Vol. 3., 129, NSA, 22, 42825, Pergamon, New York
- Weaver B., Kappelmann F.A., Topp A.C. (1952): *USAEC Rept. ORNL 1408*, NSA, 7, 548
- Weaver B., Kappelmann F.A., Topp A.C. (1953): *J. Am. Chem. Soc.* 75, 3943
- Wei C.-C., Hsu W.-S. (1993): *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res.* B75, 195
- Weinmann H.-J., Brasch R.C., Press W.R., Wesbey G.E. (1984): *AJR* 142, 619
- Weinmann H.-J. (1994): *Magnevist: Eine Monographie*, Ed. Felix R., Heshiki A., Hosten N, Hricak H., Blackwell Wissenschaft, Berlin
- Weinreich R., Schult O., Stöcklin G. (1974): *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.* 25, 535
- Weinreich R., Probst H.J., Qaim S.M. (1980): *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.* 31, 223
- Weiss (1972): *Angew. Chemie* 84, 498
- Wheelwright E.J., Myers T.R. (1968): *Am. Chem. Soc. Rep:* BNWL-SA-1493
- Wiener E.C., Brechbiel M.W., Brothers H., Magin R.L., Gansow O.A., Tomalalia D.A., Lauterbur P.C. (1994): *Magn. Res. Med.* 31, 1
- Wiener E.C., Magin R.L., Lauterbur P.C. (1992): *Society of magnetic resonance in medicine, 11th annual meeting, Book of Abstracts* 1, Berlin: SNRM 8-14 August 1992
- Williamson C.F., Boujot J.P., Picard J. (1966): *Tables of range and stopping power of chemical elements for charged particles of energy 0,05 to 500 MeV*, Saclay Report No. CEA-R 3042
- Ziemons K. (1996): IME-FZ Jülich, *Persönliche Mitteilung*

7. Danksagungen

Meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. S.M. Qaim danke ich für die Aufgabenstellung, die intensive Betreuung bei dem nuklearen und radiochemischen Teil dieser Studie sowie für das beständige Interesse an der vorliegenden Arbeit.

Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Dr. F. Rösch für die Aufgabenstellung, zusätzliche intensive Betreuung, tatkräftige Unterstützung und für zahlreiche hilfreiche Vorschläge und Diskussionen bei der Durchführung dieser Arbeit. Auch für die vielen guten Ratschläge außerhalb der Arbeit danke ich ihm.

Den Leitern des Institutes für Nuklearchemie, Herrn Prof. Dr. G. Stöcklin, Herrn Priv.-Doz. Dr. S.M. Qaim (während der Übergangszeit von August 1995 bis März 1996) sowie Herrn Prof. Dr. H.H. Coenen danke ich für die stetige Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen.

Des weiteren danke ich der Mannschaft des Zyklotrons CV 28 und des Forschungsreaktors DIDO. Dank gilt Herrn S. Spellerberg für die Unterstützung bei der Durchführung der Zyklotronbestrahlungen, Herrn Dipl.-Ing. Unterlugauer bei den NMR-Messungen, Herrn Bolten für die technischen Zeichnungen des neuen Targets sowie Herrn Rütten für die Hilfe bei den Arbeiten in der Institutswerkstatt.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn H. Printz, Herrn Dipl.-Ing. G. Blessing sowie Herrn Dr. Hamacher für die ständige Hilfsbereitschaft.

Für die fruchtbare Zusammenarbeit bin ich den Mitarbeitern des IME, insbesondere Herrn Dr. K. Ziemons, zu Dank verpflichtet.

Besonders herzlich danke ich unseren Partnern am Vereinigten Institut für Kernforschung in Dubna (Rußland), Herrn Dr. A.F. Novgorodov und Herrn Dr. N.A. Lebedev, für die Anregungen bei der Abtrennung der Radionuklide und die gesamte Kooperation. Weiterhin gilt mein Dank Herrn Dr. Yu. N. Shubin vom IPPE in Obninsk (Rußland) für die theoretische Berechnung einiger Anregungsfunktionen.

Моя особая благодарность моим русским друзьям Саше и Коле, которым принадлежит большая часть успеха этой работы. Помимо этого, во время моего визита в Дубне я познакомился с их огромным гостеприимством и дружелюбностью.

Я хотел бы еще раз поблагодарить за чудесное время проведенное в Дубне, на дачах и в институте.

In diesem Zusammenhang möchte ich mich sehr herzlich bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft bedanken, die einen Teil dieser Arbeit im Rahmen der DFG Sachbeihilfe Ro 985/3-1 gefördert hat.

Überdies gilt mein Dank meinen Kollegen, den Diplom-Chemikern J. Brockmann, M. Faßbender und A. Klein sowie Dr. B. Neumaier für ihre ständige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft.

Zum Schluß möchte ich mich noch bei allen anderen namentlich nicht genannten Institutsangehörigen für die ständige Hilfsbereitschaft und das sehr gute Arbeitsklima bedanken.

Forschungszentrum Jülich



Jül-3338
Januar 1997
ISSN 0944-2952