

**Produktion, radiochemische Abtrennung und
koordinative Kopplung von ^{90}Nb
zur Synthese potentieller Radiopharmaka
für die Positronenemissionstomographie**

Dissertation zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“

am Fachbereich Chemie und Pharmazie
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

Stefan Busse

Mainz 2000

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
1.1	Endoradiodiagnostik in der Nuklearmedizin.....	1
1.1.1	Emissionstomographische Verfahren: SPET und PET.....	2
	Prinzipielle Grundlagen der Meßtechnik.....	2
	Vergleich der Methoden	4
1.1.2	Eigenschaften und Verwendungsmöglichkeiten nuklearmedizinisch wichtiger PET-Nuklide.....	6
	Kurzlebige PET-Nuklide	6
	Längerlebige PET-Nuklide.....	7
1.1.3	Endoradiodiagnostik in der Onkologie.....	10
	Monoklonale Antikörper und Antikörperfragmente für membranständige tumorspezifische Antigene.....	10
	Spezifische Liganden für membranständige Rezeptoren von Tumorzellen	11
1.2	^{90}Nb als potentielles PET-Nuklid in der Onkologie.....	12
1.2.1	Zerfallseigenschaften des ^{90}Nb	12
1.2.2	Produktionsmöglichkeiten von ^{90}Nb	14
	$^{90}\text{Zr}(p,n)^{90}\text{Nb}$	14
	$^{89}\text{Y}(^3\text{He},2n)^{90}\text{Nb}$ und $^{89}\text{Y}(\alpha,3n)^{90}\text{Nb}$	14
	$^{90}\text{Zr}(d,2n)^{90}\text{Nb}$	15
1.2.3	^{95}Nb als ^{90}Nb -Analogon.....	17
2.	PROBLEMSTELLUNG.....	18
3.	GRUNDLAGEN	20
3.1	Ermittlung von Kerndaten zur Produktion von Radionukliden.....	20
3.1.1	Allgemeines	20
3.1.2	Energetik von Kernreaktionen.....	21
3.1.3	Wirkungsquerschnitt und Anregungsfunktion.....	23
3.1.4	Aktivitätsmessung.....	24
3.1.5	Energieverlust von geladenen Teilchen in Materie	25
3.1.6	Monitorreaktionen	25
	Bestimmung der Projektilenergie	26
	Bestimmung des Projektilflusses.....	27
3.1.7	Differentielle und integrale Ausbeuten bei Bestrahlungsexperimenten	28
3.2	Radiochemische Abtrennung trägerfreier Mengen von $^{90/95}\text{Nb}$ aus bestrahlten Zr-Targets	30

3.3	Unter physiologischen Bedingungen stabile ^{90/95}Nb-Koordinationsverbindungen	32
3.3.1	Allgemeine komplexchemische Betrachtungen	32
3.3.2	Einfluß des pH-Wertes auf die Stabilität von Metall-Chelat-Komplexen	34
	Einfluß der Basizität des Liganden	34
	Einfluß des sauren Charakters eines Metallkations.....	37
	Effektive Stabilitätskonstante.....	39
3.3.3	Die Chemie des Nb in wäßrigen Lösungen.....	41
4.	EXPERIMENTELLER TEIL.....	44
4.1	Chemikalien	44
4.2	Geräte und Methoden	46
4.2.1	UV-VIS-Spektroskopie	46
4.2.2	Messung des pH-Wertes.....	46
4.2.3	Protein-Assay	46
4.2.4	Gelausschlußchromatographie	47
	Herstellung einer Stammlösung von humanem Serumalbumin (HSA)	47
4.2.5	Bestimmung der Ausbeuten von Kopplungsreaktionen mit HSA.....	47
	Kopplungsausbeute von Succinimidyl-4-(N-maleimidomethyl)- cyclohexan-1-carboxylat (SMCC) an HSA.....	47
	Kopplungsausbeute von DFO an HSA.....	48
4.2.6	Radioaktivitätsmessungen	49
	γ-Spektrometrie	49
	Curiemeter	50
	Autoradiographie.....	50
4.2.7	Dünnschichtchromatographie.....	51
4.2.8	Radio-Papiererelektrophorese	51
4.2.9	Analyse von Zr-Kontaminationen	52
	γ-Spektrometrie	52
	UV-VIS-Spektroskopie	52
	ICP-MS.....	54
4.2.10	Bestimmung von Verteilungskoeffizienten Ionenaustauscher-Lösung für ⁹⁵ Nb.....	54
4.3	Produktion von ⁹⁰Nb am Zyklotron.....	56
4.3.1	Targetgeometrie.....	56
4.3.2	Targetmaterial	56
	Natürliches Zr.....	56
	Angereichertes Zr	57

4.3.3	Probenherstellung	57
	Natürliches Zr	57
	Angereichertes Zr	57
4.3.4	Aktivitätsbestimmung mittels γ -Spektrometrie	58
4.3.5	Bestimmung der Anregungsfunktionen	58
4.3.6	Berechnung von integralen Ausbeuten	59
4.4	Produktion von ^{95}Nb am Reaktor	60
4.5	Abtrennung von ^{90}Nb bzw. ^{95}Nb aus Zr-Targets	61
4.5.1	Extraktion	61
4.5.2	Anionenaustausch	62
4.5.3	Thermochromatographie	63
4.6	Komplexbildungsreaktionen mit ^{95}Nb	64
4.6.1	Verteilung von ^{95}Nb zwischen Iminodiacetyl-Harz und Lösungen verschiedener Chelat-Liganden	64
4.6.2	Nb-DFO	64
	Synthese von [^{95}Nb]DFO	64
	Stöchiometrie von Nb-DFO-Komplexen	64
	Stabilität von [^{95}Nb]DFO in Serum	65
4.6.3	DFO-Agarose	65
	Synthese von DFO-Agarose	65
	Markierung von DFO-Agarose	65
	Kinetik der Dekomplexierung von [^{95}Nb]DFO-Agarose	65
4.6.4	Synthese eines DFO-HSA-Konjugates	66
	Synthese von N-(S-Acetyl)mercaptoacetyldesferrioxamin (SATA-DFO)	66
	Synthese von HSA-SMCC	66
	Synthese von HSA-DFO	66
4.6.5	Synthese von [^{95}Nb]DFO-HSA	67
4.6.6	DFO-Octreotid	67
	Kinetik der Synthese von [^{95}Nb]DFO-Octreotid	67
	Stabilität von [^{95}Nb]DFO-Octreotid in Serum	67
	Relative Stabilität von Nb-DFO-Octreotid im Vergleich zu den M-DFO-Octreotid-Analoga der Metalle Zr, Fe, und Ga	68
5.	ERGEBNISSE UND DISKUSSION	69
5.1	Produktion von ^{90}Nb und ^{95}Nb	69
5.1.1	Wirkungsquerschnitte des $^{90}\text{Zr}(p,xn)$ -Prozesses	69
5.1.2	Integrale Targetausbeuten von $^{90}\text{Zr}(p,xn)$ -Prozessen	76
5.1.3	Integrale Targetausbeute der $^{\text{nat}}\text{Zr}(p,xn)^{90}\text{Nb}$ -Reaktion	77

5.1.4	Weitere $^{nat}\text{Zr}(p,xn)$ -Prozesse und andere Reaktionskanäle	79
5.1.5	Reaktorproduktion von ^{95}Nb	84
5.2	Abtrennung von trägerfreiem $^{90/95}\text{Nb}$ aus makroskopischen Mengen ^{nat}Zr	87
5.2.1	Extraktion	87
5.2.2	Anionenaustausch.....	91
5.2.3	Effektive Trennung von ^{95}Nb und ^{nat}Zr durch Kombination von Extraktion und Anionenaustausch.....	93
5.2.4	Thermochromatographie	96
5.2.5	Vergleich der Trennverfahren	98
5.3	Untersuchung von Nb-Chelatkomplexen in wäßriger Lösung.....	100
5.3.1	Verteilung von ^{95}Nb zwischen Iminodiacetyl-Harz und Lösungen verschiedener Chelat-Liganden	102
5.3.2	Komplexchemische Untersuchungen zu Nb-DFO	105
	Darstellung von Nb-DFO	106
	Kinetik der Synthese von Nb-DFO	107
	Stöchiometrie von Nb-DFO	108
	Stabilität von $[\text{}^{95}\text{Nb}]\text{DFO}$ in humanem Serum	108
5.3.3	Untersuchungen zur Komplexierung und Dekomplexierung eines $[\text{}^{95}\text{Nb}]\text{DFO}$ -Agarose-Derivates	109
5.4	Nb-DFO zur Markierung von Biomolekülen.....	112
5.4.1	Humanes Serumalbumin als Modell eines Antikörpers	112
	Darstellung eines DFO-HSA-Konjugates	113
	Unspezifische Bindung von ^{95}Nb an HSA	114
	Kinetik der Synthese von $[\text{}^{95}\text{Nb}]\text{DFO}$ -HSA.....	115
5.4.2	Nb-DFO-Octreotid	117
	Kinetik der Synthese von $[\text{}^{95}\text{Nb}]\text{DFO}$ -Octreotid und Untersuchung der <i>in vitro</i> -Stabilität	117
	Relative Stabilität von Nb-DFO-Octreotid im Vergleich zu den Analoga der Metalle Zr, Fe und Ga.....	120
6.	ZUSAMMENFASSUNG.....	123
7.	LITERATUR	126

1. Einleitung

1.1 Endoradiodiagnostik in der Nuklearmedizin

Die allgemeine Strategie der Endoradiodiagnostik (ERD) besteht darin, die Pharmakokinetik von biochemisch relevanten Verbindungen im menschlichen Organismus zu analysieren, indem ein interessierendes Substrat mit einem radioaktiven Isotop markiert wird. Die Verteilung der markierten Verbindung (Tracer) im Organismus ist daraufhin mittels geeigneter Tomographen meßbar, die die aus dem Körper austretende Strahlung detektieren und mathematisch zu zwei- oder dreidimensionalen Bildern verarbeiten. Auf diese Weise ist es möglich, physiologische Parameter wie z. B. die Gewebdurchblutung, den Stoffwechsel oder Rezeptordichten in beliebigen Regionen des Körpers darzustellen. Im Unterschied zu anderen bildgebenden, nicht-invasiven Diagnoseverfahren wie Ultraschall (US), Computertomographie (CT) und der Magnetischen Resonanz Tomographie (MRT) ist es mittels der hier verwendeten Radiopharmaka möglich, biochemische Prozesse auf zellulärer Ebene zu untersuchen. Die ERD stellt eine funktionsdiagnostische Methode dar.

Die Grundlage für die Anwendung von Radioisotopen in der ERD bildet das sogenannte Tracerprinzip. Bei der Synthese eines Radiopharmakons ist durch den Einsatz von trägerfreien Radionukliden nach Gl.(1) gewährleistet, daß eine für die tomographische Aufnahme ausreichende Aktivität mit einer äußerst geringen Stoffmenge des Radiopharmakons verbunden ist.

$$(1) \quad A = -\frac{dN}{dt} = \lambda \cdot N \quad \text{bzw.} \quad N = \frac{A}{\lambda} = A \frac{T_{1/2}}{\ln 2}$$

A: Aktivität [Bq] N: Anzahl der radioaktiven Atome
λ: Zerfallskonstante [1/s] T_{1/2}: Halbwertszeit des Tracers [s]

Zum Beispiel entspricht der Aktivität von 200 MBq des routinemäßig zur Untersuchung des Glukosestoffwechsels eingesetzten Radiopharmakons 2-[¹⁸F]Fluor-D-desoxyglukose ([¹⁸F]FDG) eine Teilchenzahl von $1,9 \cdot 10^{12}$ bzw. eine Stoffmenge von $3,2 \cdot 10^{-12}$ mol. Das Radiopharmakon kann somit bei seinem natürlichen Stoffwechsel *in vivo* verfolgt werden, besitzt aber aufgrund seiner geringen Konzentration keine pharmakodynamische Wirkung.

Der Einsatz von Radioaktivität in den Lebenswissenschaften [cf. 1, 2] begann bereits in den zwanziger Jahren. In ersten biologischen Experimenten konnte der Chemiker George de Hevesy unter Verwendung des in Pechblende natürlich vorkommenden Radioisotops ²¹⁰Pb zeigen, daß dieses im Metabolismus von Pflanzen umgesetzt wird [3]. Später unter-

suchte er mit ^{210}Bi , dem durch β^- -Zerfall aus ^{210}Pb entstehendem Tochternuklid, dessen Metabolismus im tierischen Organismus [4]. Nach der Entdeckung des Neutrons durch James Chadwick im Jahre 1932 entwickelte Enrico Fermi die ersten kleinen Neutronenquellen, mit denen es nun möglich war, brauchbare Mengen von künstlichen Radioisotopen herzustellen [5]. Daraufhin konnten zum Beispiel Chievitz und de Hevesy 1935 erstmalig mittels des künstlich erzeugten ^{32}P über den Phosphormetabolismus in Ratten berichten [6] und Hertz, Roberts und Evans 1938 mit ^{128}I Ergebnisse von Untersuchungen über dessen Metabolismus in der Schilddrüse vorlegen [7]. Die Entwicklung des Zyklotrons durch E. O. Lawrence im Jahre 1931 und die Entwicklung von Forschungsreaktoren in den späten 40er Jahren führten dann dazu, daß immer mehr künstliche Radioisotope in hohen Aktivitätsmengen verfügbar waren und folglich deren Anwendung in der pharmazeutischen Chemie und Medizin weiter zunehmen konnte.

1.1.1 Emissionstomographische Verfahren: SPET und PET

Die modernen bildgebenden Verfahren in der ERD sind die SPET (single photon emission tomography) und die PET (positron emission tomography).

Prinzipielle Grundlagen der Meßtechnik

Das Meßprinzip der SPET ist in Abb. 1 dargestellt. Die Erfassung der radioaktiven Strahlung erfolgt durch Szintillationsdetektoren, die zur Messung niederenergetischer γ -Strahlen ($E_\gamma = 100\text{-}300\text{ keV}$) aus NaI(Tl) bestehen, das im genannten Energiebereich die größte Nachweiswahrscheinlichkeit besitzt. Den Kristall durchsetzende γ -Strahlung regt im Kristallgitter elektronische Übergänge an, die bei der Relaxation längerwellige Strahlung emittieren. Die energieärmere Strahlung wird durch Photomultiplier elektronisch registriert und verstärkt und daraufhin in einer Zählereinheit quantitativ erfaßt. Durch die Richtwirkung eines Blei-Kollimators können nur achsenparallel einfallende Photonen den Detektor erreichen. Schräg auftreffende Quanten werden bereits im Kollimator absorbiert (vgl. Fehlstrahl in Abb. 1). In Abhängigkeit von der Stellung des schwenkbaren Detektors treffen die von einer Punktquelle im Patienten ausgehenden Photonen jeweils andere Kanäle der Detektoreinheit. Eine Korrelation der jeweiligen Detektorstellung mit den dazugehörigen Zählraten erlaubt die Lokalisation der Punktquelle. Die Aktivitätsverteilung im Patienten kann dann als Summe von Quasi-Punktquellen interpretiert werden und läßt sich durch computerunterstützte Verarbeitung vieler Einzelmessungen rekonstruieren.

Die Grundlage der PET bildet im Gegensatz zur SPET-Technik die Partikelemission von β^+ -emittierenden Radionukliden. Die Positronen, die von einem Radiopharmakon emittiert

werden, vereinigen sich nach Thermalisierung im Gewebe mit einem Elektron. Als Übergangszustand wird ein Positronium gebildet, daß nach ca. 10^{-10} s anihiliert. Die Zerstrahlung der Masse äußert sich im Auftreten von zwei 511 keV γ -Quanten, die in entgegengesetzter Richtung entsprechend einem Raumwinkel von 180° emittiert werden. Im Fall dieser höherenergetischen Anihilationsstrahlung wird Bismutgermanat ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$, kurz BGO) als Detektormaterial eingesetzt, das für $E_\gamma \geq 500$ keV eine größere Ansprechwahrscheinlichkeit besitzt als $\text{NaI}(\text{Tl})$. Moderne PET-Tomographen besitzen zur Detektion der 511 keV γ -Quanten ringförmig angeordnete BGO-Detektoren (z. B. 28 Ringe aus $4 \times 4 \times 25$ mm BGO-Detektor-einheiten, die in jeder Ringebene mit 384 dieser Detektoreinheiten einen 2π -Raumwinkel abdecken).

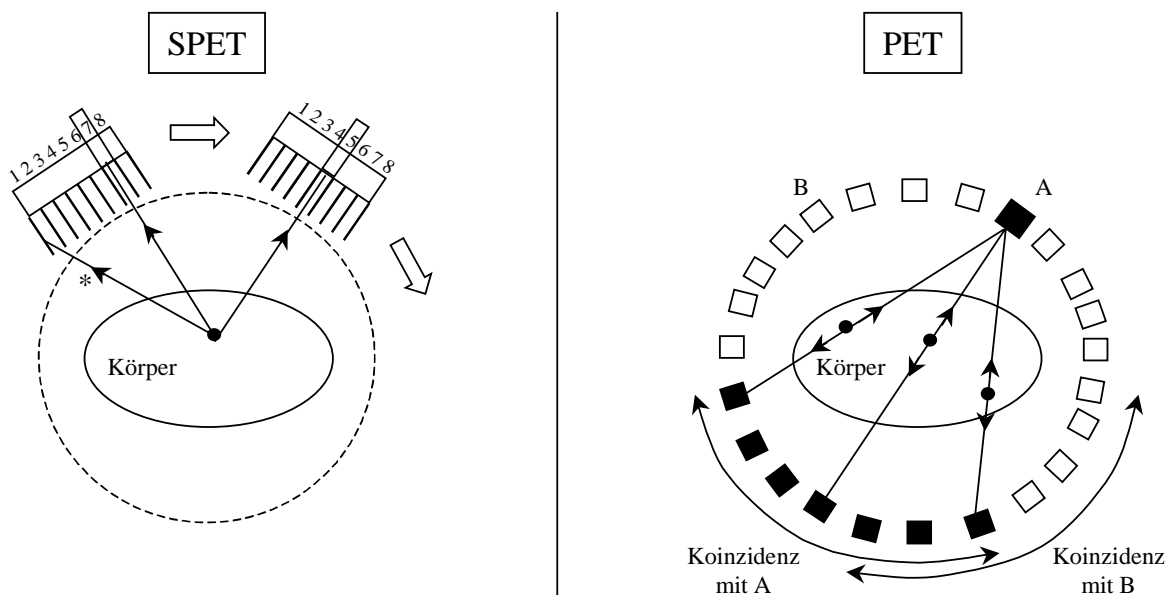


Abb. 1: Meßprinzip der SPET (* = Fehltrahl) und der PET

Das Prinzip von PET-Messungen ist schematisch für einen einzelnen Ring aus BGO-Kristallen ebenfalls in Abb. 1 dargestellt. Ein Detektorkristall A ist mit einer Reihe gegenüberliegender Kristalle durch Koinzidenzschaltung ($\Delta t = 15$ ns) verbunden. Gleiches gilt für jeden anderen Detektorkristall eines Ringes. Das gleichzeitige Ansprechen zweier durch Koinzidenzschaltung verbundener Detektoren ermöglicht die Definition einer Verbindungslinie, auf der die Positronenemission stattgefunden haben muß. Die Bestimmung der Aktivitätsverteilung ist dann aus einer Vielzahl solcher Einzelereignisse und die Korrelation verschieden gerichteter Verbindungslinien durch mathematische Algorithmen möglich.

Aufgrund der unterschiedlichen Meßprinzipien der beiden Verfahren sind in der nuklearmedizinischen Praxis verschiedene Radionuklide notwendig, von denen jeweils die routinemäßig verwendeten in Tab. 1 zusammengestellt sind:

Tab. 1: Zerfallsdaten der wichtigsten nuklearmedizinisch relevanten Radionuklide [8]

	Isotop	$T_{1/2}$ [h]	Zerfallsart (Anteil in %)	Zerfallsenergie [MeV] (% rel)	Produktions- Methode
P E T	^{11}C	0,34	β^+ (99,8) EC (0,2)	$E_{\beta^+(\text{max.})} = 0,96$	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)$
	^{13}N	0,17	β^+ (100)	$E_{\beta^+(\text{max.})} = 1,2$	$^{13}\text{C}(\text{p},\text{n})$
	^{18}F	1,83	β^+ (96,9) EC (3,1)	$E_{\beta^+(\text{max.})} = 0,63$	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})$ $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)$
	^{15}O	0,03	β^+ (99,9)	$E_{\beta^+(\text{max.})} = 1,7$	$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})$
	^{82}Rb	0,02	β^+ (95)	$E_{\beta^+(\text{max.})} = 3,35$	^{82}Sr -Generator
S P E T	^{123}I	13,3	EC (100)	$E_{\gamma} = 159$ (83,3)	$^{124}\text{Xe}(\text{p},\text{x})$ ^{123}I
	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,02	IT (100)	$E_{\gamma} = 140$ (87,2)	^{99}Mo -Generator
	^{67}Ga	78,3	EC (100)	$E_{\gamma} = 93$ (37), 185 (20), 300 (16,6)	$^{68}\text{Zn}(\text{p},2\text{n})$
	^{111}In	67,4	EC (100)	$E_{\gamma} = 171$ (91), 245 (94)	$^{112}\text{Cd}(\text{p},2\text{n})$

Vergleich der Methoden

Bei der Synthese eines bestimmten Tracers ist es ideal, wenn ein Atom eines endogenen Moleküls durch ein radioaktives Isotop des gleichen Elementes ersetzt werden kann. Auf diese Weise ist gewährleistet, daß die pharmakologischen Eigenschaften des markierten Moleküls mit denen der natürlich vorkommenden Verbindung identisch sind. Dieser Ansatz ist jedoch dadurch begrenzt, daß die meisten Biomoleküle sich nur aus einer geringen Anzahl verschiedener Elemente zusammensetzen: C, H, O, N, S und P. Von diesen Elementen besitzen wiederum nur einige für die Emissionstomographie (ET) geeignete Radioisotope: ^{11}C , ^{15}O und ^{13}N . Die Tatsache, daß es sich bei diesen Radioisotopen ausschließlich um Positronen-Emitter handelt (vgl. Tab. 1), stellt einen besonderen Vorteil der PET gegenüber der SPET dar.

Die Aktivitätsverteilung des eingesetzten Tracers im Organismus ist für die beiden ET-Verfahren mit unterschiedlich guter Ortsauflösung berechenbar. Sie ist aufgrund des Koinzidenzmeßprinzips bei der PET mit $< 0,15 \text{ cm}^3$ besser als bei der SPET mit $> 1 \text{ cm}^3$.

Für die klinische Routinediagnostik ist eine statische Messung zu einem Zeitpunkt nach der Applikation des Radiopharmakons ausreichend. Es sind jedoch auch dynamische Untersuchungen möglich, bei denen die Aktivitätsverteilung im Zielgewebe in bestimmten Zeitintervallen aufgenommen und als Funktion der Zeit verfolgt werden kann. Mit der PET sind dabei Zeitintervalle von einigen Sekunden möglich, wohingegen die SPET für eine Aufnahme zumindest einige Minuten benötigt. Aus diesem Grund ist es nur mit Hilfe der PET-Technik möglich Radiopharmaka zu untersuchen, die einer sehr schnellen Bioverteilung im Organismus unterliegen.

Des Weiteren ist es mit der PET-Technologie möglich, die absolute Aktivität in einem definierten Bereich zu bestimmen. Dieses wird durch eine vorherige Transmissionsmessung möglich, bei der die Schwächung der γ -Strahlung auf ihrer Wegstrecke aus dem Körper zum Detektor quantifiziert und bei der Emissionsmessung korrigiert wird. Mit der SPET hingegen sind nur qualitative Aussagen über die Aktivitätsverteilung zu erhalten. Erst durch die Kenntnis der absoluten Aktivität in einem Gewebe läßt sich aber ein SUV (standardized uptake value) als Parameter für die Radiopharmakonspeicherung in einem betrachteten Bereich (ROI: region of interest) einführen.

$$(2) \quad SUV = \frac{A_{\text{korr}} / V_{\text{ROI}}}{A_{\text{gesamt}} / m_{\text{Patient}}}$$

A_{korr} :	Zerfallskorrigierte Aktivität im Gewebe	V_{ROI} :	Volumen der ROI
A_{gesamt} :	Applizierte Gesamtaktivität	m_{Patient} :	Körpergewicht

Anschaulich beschreibt der SUV das Vielfache der Radiopharmakonanreicherung im Vergleich zu einer fiktiven homogenen Verteilung des applizierten Pharmakons im gesamten Körper.

Aufgrund der oben beschriebenen Vorteile bezüglich vorhandener Radioisotope, Ortsauflösung, Quantifizierbarkeit und Dynamik stellt die PET für die Grundlagenforschung von Stoffwechselprozessen mit Hilfe von Radiopharmaka das überlegene Verfahren dar.

1.1.2 Eigenschaften und Verwendungsmöglichkeiten nuklearmedizinisch wichtiger PET-Nuklide

Kurzlebige PET-Nuklide

Der Einsatz der kurzlebigen PET-Isotope ^{11}C ($T_{1/2} = 20$ min), ^{15}O ($T_{1/2} = 2,1$ min) und ^{13}N ($T_{1/2} = 10$ min) weist neben der prinzipiellen Möglichkeit, das radioaktiv markierte Analogon der endogenen Verbindung darstellen zu können, noch eine Reihe weiterer Vorteile auf:

- Die kurzen Halbwertszeiten dieser Isotope sind vorteilhaft, da in Patientenstudien hohe Anfangsaktivitäten für gute Zählraten appliziert werden können, die wegen der kurzen Halbwertszeit aber insgesamt zu relativ geringen Dosisleistungen führen.
- PET-Untersuchungen mit kurzlebigen Radiopharmaka können bei Bedarf mehrfach wiederholt werden, ohne daß es zu einer inakzeptabel hohen Strahlenbelastung kommt.
- Die Energie der emittierten Positronen ist für alle Radionuklide < 2 MeV, so daß der durch die Reichweite der Teilchen inhärente Verlust an räumlicher Auflösung bei der tomographischen Aufnahme relativ klein ist.
- Der β^+ -Anteil ist nahezu 100%. Zusätzliche γ -Quanten, die nicht zur Bildaufnahme aber zur Dosisleistung beitragen, sind nicht vorhanden. Außerdem werden durch γ -Quanten anderer Energie verursachte elektronische Probleme bei der Datenaufnahme, wie zufällige Koinzidenzen oder eine zu hohe Totzeit, vermieden und die tomographische Bildqualität hierdurch nicht beeinträchtigt.
- Alle Radionuklide zerfallen zu stabilen Tochternukliden, so daß die Dosisleistung auch durch diesen Umstand minimiert ist.

Bei allen hervorragenden Aspekten der Zerfallseigenschaften führen die kurzen Halbwertszeiten von ^{11}C , ^{15}O und ^{13}N aber auch zu einer Reihe von Nachteilen:

- Voraussetzung für den Einsatz der isotopen Radioindikatoren ist die Verfügbarkeit eines für ihre Produktion optimierten Zyklotrons unmittelbar am Produktionsort.
- Die Entwicklung sehr schneller chemischer Synthesen ist nicht immer realisierbar, so daß insbesondere für ^{15}O und ^{13}N nur wenige Radiopharmaka in der Anwendung sind.
- Ihre Anwendung ist auf die Untersuchung von schnell ablaufenden biologischen Prozessen entsprechend zwei bis drei Halbwertszeiten begrenzt. Mit ^{11}C sind z. B. nur Prozesse im Bereich von einer Stunde zu verfolgen.

Längerlebige PET-Nuklide

Um länger dauernde biologische Prozesse mittels der PET untersuchen zu können, müssen PET-Nuklide mit einer längeren Halbwertszeit als der von ^{11}C , ^{15}O und ^{13}N eingesetzt werden. Zu diesem Zweck stehen zum Beispiel Radionuklide wie ^{18}F ($T_{1/2} = 110 \text{ min}$), ^{76}Br ($T_{1/2} = 15,9 \text{ h}$) und ^{124}I ($T_{1/2} = 4,2 \text{ d}$) zur Verfügung. Mit diesen Radioisotopen wird bei der Synthese des Tracers z.B. ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxy-Gruppe durch ^{18}F oder eine Methyl-Gruppe durch ^{76}Br bzw. ^{124}I substituiert. Dadurch entstehen chemisch zum Originalmolekül verschiedene, biochemisch aber sogenannte analoge Tracer. Da die van der Waals-Radien der Elemente H und F vergleichbar sind und die räumliche Ausdehnung eines Iod- oder Bromatoms in etwa der einer Methyl-Gruppe entspricht, besteht die Hoffnung, daß nach der Substitution im pharmakologischen Verhalten der Verbindung kaum Veränderungen auftreten. Allerdings muß neben den sterischen Verhältnissen auch die Veränderung der elektronischen Struktur des Moleküls beachtet werden, da jeweils Substituenten mit unterschiedlicher Elektronegativität eingeführt werden. Ob die Einführung eines nicht-isotopen Radionuklids die pharmakologischen Eigenschaften einer Verbindung verändern, kann letztendlich nur experimentell evaluiert werden. Die Erfahrung zeigt insbesondere für ^{18}F , daß das Struktur analogieprinzip häufig erfolgreich anwendbar ist.

Auch die Elemente S und P kommen häufig im Molekülgerüst endogener Biomoleküle vor. Da sie jedoch keine PET-Isotope besitzen kann versucht werden, diese Elemente durch ihre schwereren Homologe zu ersetzen. Zur Substitution von S durch Se bzw. P durch As stehen dabei als PET-Nuklide mit günstigen Zerfallseigenschaften die Radioisotope ^{73}Se ($T_{1/2} = 7,1 \text{ h}$) bzw. ^{72}As ($T_{1/2} = 26 \text{ h}$) zur Verfügung. Im Falle von homologen Radionukliden besteht die Hoffnung, daß die Struktur des Biomoleküls aufgrund ähnlicher chemischer Gruppeneigenschaften nur in geringer Weise verändert und somit das pharmakologische Verhalten nicht wesentlich verändert wird. Auch hier kann von „Analogtracern“ gesprochen werden.

Neben den bereits besprochenen Nukliden gibt es noch eine ganze Reihe weiterer Positronen-Emitter mit längerer Halbwertszeit. Da es für eine Anwendung in der Nuklearmedizin zur Reduzierung der Strahlenbelastung wünschenswert ist, daß ein Radioisotop zu einem stabilen Tochternuklid zerfällt und einen möglichst hohen Anteil an β^+ -Emission besitzt, reduziert sich die Anzahl von Nukliden mit geeigneten Zerfallseigenschaften für die PET. In Abb. 2 sind die β^+ -Emitter mit den genannten Eigenschaften aufgeführt.

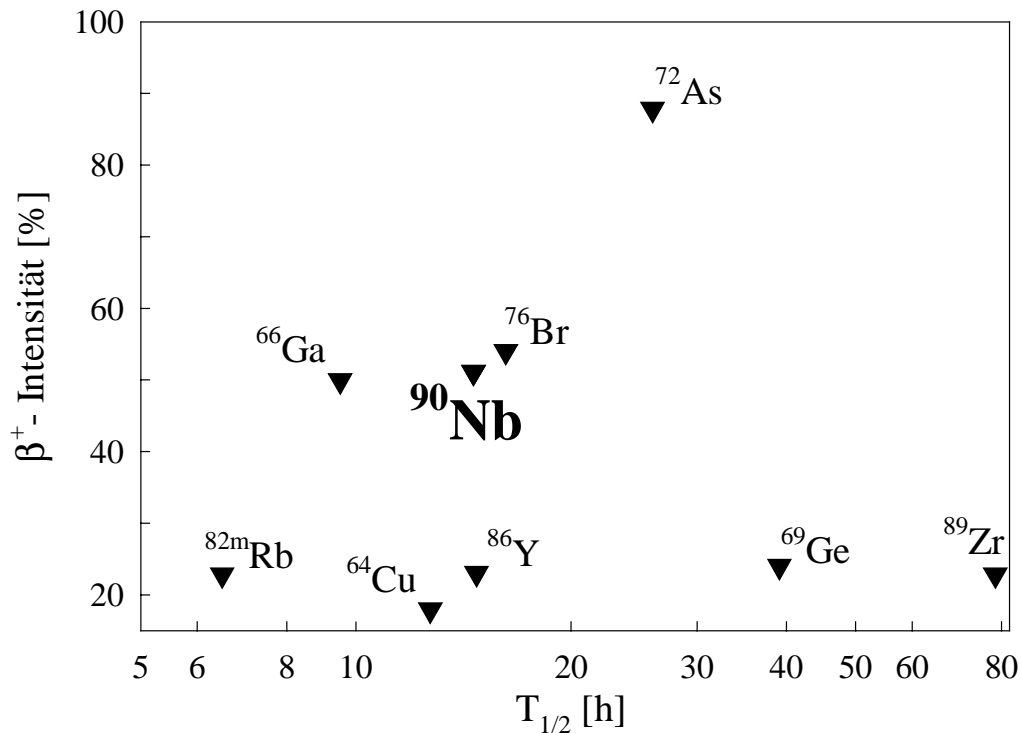


Abb. 2: β^+ -Intensität von Positronen-Emittern mit stabilen Tochternukliden, einer Halbwertszeit zwischen 5 und 80 h und einer β^+ -Ausbeute $> 15\%$ als Funktion der Halbwertszeit

Aus Abb. 2 geht hervor, daß es sich abgesehen von ^{76}Br und den Halbmetallen ^{72}As und ^{69}Ge bei den Nukliden mit den gesuchten Zerfallseigenschaften um Metalle handelt.

Zur Markierung von biochemisch relevanten Molekülen mit höherwertigen Radiometallen können verschiedene Wege beschrrieben werden. Zum einen können diese direkt an Proteine wie z.B. an Humanes Serumalbumin (HSA) oder Antikörper gebunden werden. In diesem Falle werden unspezifische Wechselwirkungen mit funktionellen Gruppen des Moleküls für die Bindung ausgenutzt. Die Produkte der direkten Markierung weisen jedoch für potentielle Anwendungen in der Regel eine unzureichende *in vivo*-Stabilität auf. Weiterhin muß bei dieser Vorgehensweise berücksichtigt werden, daß eine unspezifische Bindung zu Veränderungen in der Tertiärstruktur der Makromoleküle und damit zu veränderter biologischer Aktivität führen kann.

Ein anderer Ansatz besteht darin, metallische Radioisotope indirekt an Proteine zu binden. Eine schematische Darstellung dieses Konzeptes ist in Abb. 3 angegeben.

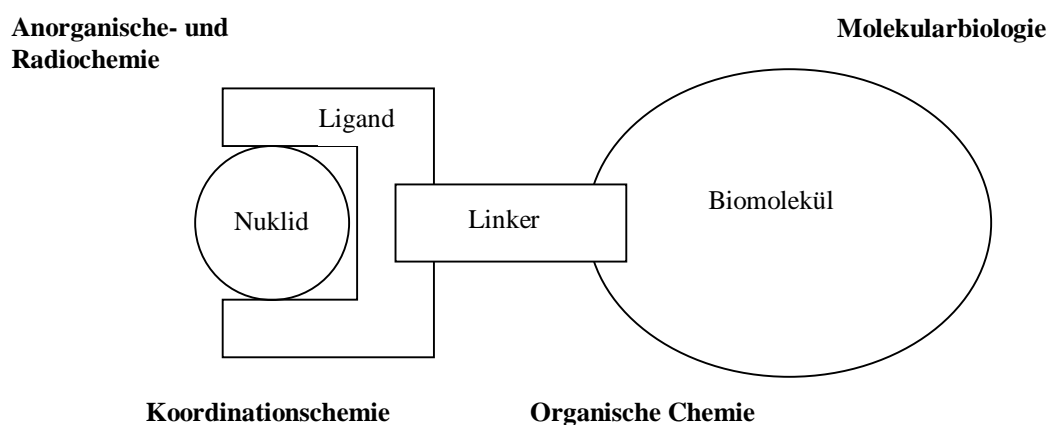


Abb. 3: Schematischer Aufbau koordinativ markierter Radiopharmaka und Angabe verschiedener, bei der Synthese relevanter Wissenschaftszweige

Wie aus Abb. 3 ersichtlich, erfolgt die Markierung durch sogenannte bifunktionelle Liganden, die das Radiometall komplexieren und über eine weitere freie Funktion verfügen, die kovalent an das interessierende Biomolekül gebunden werden kann. Durch den gezielten Eingriff in die Struktur des Biomoleküls ist es bei der indirekten Markierung im Gegensatz zur direkten prinzipiell möglich, pharmakophore Bereiche unversehrt zu lassen. Ob die Modifikation den Metabolismus unverändert läßt, kann dennoch auch hier nur experimentell festgestellt werden. Ein bifunktionaler Ligand kann chemisch maßgeschneidert werden, wodurch im Prinzip für jedes interessierende metallische Radioisotop stabile Komplexe darstellbar sind. Optional können sogenannte Linker-Moleküle zwischen bifunktionellem Chelatliganden und Biomolekül eingeführt werden, mittels derer chemische oder pharmakologische Eigenschaften des Tracers moduliert werden können.

Wie weiterhin aus Abb. 3 zu ersehen, sind koordinativ markierte Radiopharmaka modular aufgebaut und vereinen verschiedene Disziplinen der Chemie. Durch chemische Modifikation in allen Bereichen einer derart konzipierten Verbindung ist es möglich, pharmakologische Eigenschaften wie Bindungsaffinität, Verteilung im Körper und das Ausscheidungsverhalten für eine nuklearmedizinische Anwendung systematisch zu optimieren.

1.1.3 Endoradiodiagnostik in der Onkologie

Radiodiagnostika finden in verschiedenen medizinischen Bereichen verbreiteten Einsatz. Im folgenden werden hauptsächlich Betrachtungen für die Onkologie angestellt, da das Radioisotop ^{90}Nb , das im Mittelpunkt dieser Arbeit steht, für bestimmte onkologische Fragestellungen in besonderer Weise geeignet scheint.

Als funktionsdiagnostische Methode ermöglicht es die ERD mit den jeweils geeigneten Tracern, spezifische pathophysiologische Veränderungen eines Tumors zum Nachweis von Tumorgewebe nutzbar zu machen [9]. Einer von mehreren interessanten Ansatzpunkten zum Auffinden von kanzerösen Zellen ist dabei die Expression von typischen molekularen Strukturen in deren Zellmembranen.

Monoklonale Antikörper und Antikörperfragmente für membranständige tumorspezifische Antigene

In den letzten Jahren sind mit Hilfe von Antikörpern (Ak) eine Fülle von molekularen Strukturen aufgefunden worden, die selektiv auf der Zelloberfläche von Krebszellen vorkommen. Diese tumorassoziierten Antigene (TAA) sind membrangebundene Glykoproteine oder Glykolipide, die normale differenzierte Zellen im Idealfall nicht oder nur in geringerer Zahl besitzen. Antikörper sind lösliche makromolekulare Proteine ($M \geq 150$ kDa), die von den B-Lymphozyten des menschlichen Organismus als Teil der humoralen Antwort des Immunsystems auf die Gegenwart körperfremder Makromoleküle, der Antigene, produziert werden. Jeder Ak reagiert äußerst spezifisch mit einem bestimmten Teilbereich des Antigens, der antigenen Determinante (oder Epitop). Da ein Antigen mehrere Epitope aufweist, an die jeweils unterschiedliche Ak binden können, kommt es *in vivo* immer zur Bildung eines Gemisches von Ak unterschiedlicher Spezifität (polyklonale Ak). Mit der Entwicklung der Hybridom-Technik [10] ist es gelungen, Ak mit einheitlicher Spezifität mittels eines B-Zellen-Klons in Zellkulturen zu erzeugen. Diese sog. monoklonalen Ak (mAk) mit einheitlicher Spezifität sind dadurch in Grammengen erhältlich geworden. Antikörperfragmente wie z.B. F(ab')_2 , Fab' oder Fv sind enzymatisch erzeugte, definierte Bruchstücke eines mAk, die sich aufgrund ihres geringeren Molekulargewichtes schneller im Zielgewebe anreichern und eine schnellere Blut-Clearance im Vergleich zu den mAk besitzen. Die Produktion und anschließende Markierung von mAk gegen spezielle TAA eröffnet die Möglichkeit zum Nachweis einer Vielzahl maligner Tumore mit den Methoden der ERD [11-14]. Kommerziell erhältlich und in den USA zugelassen sind z.B. ^{111}In DTPA-B72.3 (OncoScintTM) zum Nachweis des tumorassoziierten Glykoproteins 72 (TAG-72), und ein mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ direkt markiertes Fab' -Fragment des mAk IMMU-4 (CEA-SCANTM) zur Detektion von Tumoren, die das karzinoembryonale Antigen (CEA) exprimieren.

Spezifische Liganden für membranständige Rezeptoren von Tumorzellen

Bei Rezeptoren handelt es sich um makromolekulare Proteine in der Membran von biologischen Zellen, deren Funktion es ist, das Binden eines spezifischen Liganden in einen Effekt, d.h. eine Änderung der Zellfunktion, umzusetzen. Bei Tumorzellen kann ein bestimmter Rezeptortyp überexprimiert sein. Auch wenn gesunde Körperzellen oft eine gewisse Anzahl der gleichen Rezeptoren aufweisen, kann der quantitative Unterschied für eine selektive Diagnostik bzw. Therapie des kanzerösen Gewebes ausreichend sein.

Als Beispiele für radioaktiv markierte spezifische Liganden seien [¹⁸F]Östradiol zum Nachweis Östrogenrezeptor-positiver Mammakarzinome und deren Metastasen [15] und [⁶⁷Ga]DFO-Folat zum Auffinden von Folat-spezifischen Tumoren [16] genannt. Besonders vielversprechend sind radioaktiv markierte Derivate des Somatostatin-14-Analogons Octreotid zur Detektion von Somatostatinrezeptor-positiven Tumoren. Das zyklische Tetradecapeptid Somatostatin-14 (Somatotropin Release Inhibiting Factor, SRIF) ist ein Hormon, das u. a. die Freisetzung des Wachstumshormons Somatotropin aus der Hypophyse inhibiert. Aufgrund des enzymatischen Abbaus durch Proteasen im Organismus besitzt es jedoch nur eine kurze Blutplasma-Halbwertszeit von 2 bis 3 Minuten und ist deshalb als Rezeptor-Ligand in der ERD nicht geeignet. Octreotid (Sandostatin, SDZ 201-995) ist ein Octapeptid, das die pharmakophore Sequenz des Somatostatins beinhaltet und an den für den enzymatischen Abbau empfindlichen Stellen modifiziert wurde (Abb. 4). Als Folge der Veränderungen im Molekül beträgt die biologische Halbwertszeit ca. 2 h [17].

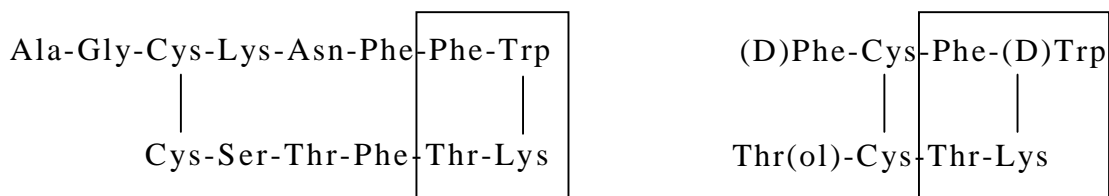


Abb. 4: Somatostatin-14 (links) und Octreotid (rechts) (pharmakophore Sequenz eingerahmt)

Die Rezeptorszintigraphie mit radioaktiv markierten Analoga des Somatostatins stellt bereits eine sehr effiziente Methode zur Diagnose und zur Therapiekontrolle Somatostatin-positiver Tumore bzw. Metastasen dar. Für diese Anwendungen ist das kommerziell verfügbare SPET-Radiopharmakon [¹¹¹In]DTPA-Octreotid (OctreoScan[®]-111) der etablierte Standard.

1.2 ^{90}Nb als potentielltes PET-Nuklid in der Onkologie

Wie an Beispielen erläutert stellt die ERD mit Hilfe von mAk, mAk-Fragmenten oder Peptiden, die mittels bifunktioneller Chelate mit metallischen Radionukliden markiert wurden, eine bereits in der Praxis bewährte Methode zur Diagnose von soliden Tumoren bzw. Metastasen dar.

Ein Faktor, der die Aufnahme von Pharmaka in Tumorgewebe bestimmt, ist die molare Masse des Pharmakons. Da insbesondere mAk als Makromoleküle nur sehr langsam in das Tumorgewebe diffundieren, können von einigen Stunden bis zu ein bis zwei Tagen vergehen, bis ausreichende Tumor-zu-Blut-Verhältnisse für szintigraphische Studien erreicht werden. Auch bei der Verwendung von markierten rezeptoraffinen Peptiden bzw. Proteinen werden 12 bis 48 Stunden nach der Applikation benötigt, damit infolge zunehmender Blut-Clearance die tomographischen Bilder von der Verteilung der rezeptorgebundenen Aktivität dominiert werden [18]. Zu früheren Zeitpunkten muß stets einem mehr oder weniger großen Anteil nicht spezifisch gebundener Aktivität Rechnung getragen werden.

Für den Einsatz von mAk, mAk-Fragmenten oder Peptiden in der ERD sind also Radionuklide mit einer physikalischen Halbwertszeit von ca. 6 h bis zu 1 bis 2 Tagen vorteilhaft. Für die SPET stehen mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2} = 6,0 \text{ h}$) und ^{111}In ($T_{1/2} = 2,81 \text{ d}$) bereits zwei nuklearmedizinisch etablierte Radionuklide zur Untersuchung von langsamen biologischen Prozessen zur Verfügung. Bei der PET, die im Vergleich zur SPET eine deutlich bessere Auflösung besitzt und mit der zudem Aktivitätsverteilungen quantifizierbar sind, haben bisher überwiegend die kurzlebigen Positronen-Emitter (vgl. Tab. 1) in der Nuklearmedizin Verwendung gefunden. Um auch für langsamere biologische Prozesse die genannten Vorzüge der PET nutzen zu können scheint es daher lohnend, die Eignung von PET-Isotopen mit geeigneten Zerfallscharakteristika zu untersuchen.

1.2.1 Zerfallseigenschaften des ^{90}Nb

Wie aus Abb. 2 hervorgeht, besitzt das Radioisotop ^{90}Nb neben ^{72}As und ^{76}Br die günstigsten Zerfallseigenschaften bezüglich einer relativ langen Halbwertszeit bei hoher β^+ -Intensität. Als Hauptgruppenelement und Halbmetall erfordert ^{72}As [19] ähnlich wie ^{69}Ge jedoch eine andersartige, teilweise schwierige Markierungsschemie. Die Verwendung des β^+ -Emitters ^{76}Br erfordert im Vergleich zum polyvalenten Nebengruppenmetall ^{90}Nb ebenfalls eine andere Synthesestrategie der Markierung und wird daher wie ^{72}As und ^{69}Ge im folgenden nicht weiter diskutiert. Für $^{82\text{m}}\text{Rb}$ besteht als Alkalimetall chemisch keine Möglichkeit, stabil in eine biologisch relevante Verbindung eingebunden zu werden. Das ebenfalls in Abb. 2 aufgeführte Radionuklid ^{64}Cu wiederum ist aufgrund seines zusätzlichen β^- -Anteils von 37% (dualer Zerfall) für PET-Untersuchungen ungeeignet, da die hieraus re-

sultierende hohe Dosisbelastung sehr nachteilig ist. In Tab. 2 sind die Zerfallsdaten der interessanten polyvalenten Radiometalle aus Abb. 2 zusammengestellt. Mit Ausnahme des ^{90}Nb gibt es für alle anderen Radiometalle bereits wissenschaftliche Arbeiten im Hinblick auf deren Einsatz in der Nuklearmedizin.

Tab. 2: Zerfallsdaten einiger polyvalenter, metallischer Positronen-Emitter mit stabilen Tochternukliden und einer β^+ -Ausbeute $> 15\%$ [8]

β^+ -Nuklid	$T_{1/2}$ [h]	β^+ -Intensität [%]	$E_{\max}(\beta^+)$ [MeV]	Literatur zu chemischen Experimenten
^{66}Ga	9,4	56	4,2	[20, 21]
^{90}Nb	14,6	51	1,5	---
^{86}Y	14,7	33	1,2	[22-25]
^{89}Zr	78,4	23	0,9	[26, 27]

Zur koordinativen Markierung von z. B. verschiedenen Somatostatinderivaten mit polyvalenten Radiometallen wurden bereits die PET-Isotope ^{68}Ga ($T_{1/2} = 1,1$ h, $89,1\%$ β^+) [28, 29], ^{64}Cu ($T_{1/2} = 12,7$ h, 18% β^+) [30, 31] und ^{86}Y ($T_{1/2} = 14,7$ h, 33% β^+) [24, 25] eingesetzt. In der Praxis ist für markierte Rezeptorliganden die Aktivitätsverteilung zwischen dem Zielgewebe und dem Blut nach 24 h ein aussagekräftiger Vergleichswert. Für ^{90}Nb ist mit einer Halbwertszeit von 14,6 h zu diesem Meßzeitpunkt noch fast ein Drittel der applizierten Aktivität vorhanden. Gleiches trifft näherungsweise auch für ^{66}Ga und ^{86}Y zu, die unter diesem Gesichtspunkt ähnlich geeignet sind (^{66}Ga könnte ^{68}Ga ohne Veränderung der chemischen Eigenschaften isoton ersetzen). Im Vergleich zum ^{86}Y besitzt ^{90}Nb jedoch eine deutlich höhere β^+ -Intensität: bezogen auf ^{86}Y ist die Emissionsrate um den Faktor 1,5 größer. Im direkten Vergleich zu einem [^{86}Y]Octreotid müßten bei gleicher szintigraphischer Bildqualität nur ca. eines vergleichbaren [^{90}Nb]Octreotids im Zielgewebe akkumuliert werden. ^{66}Ga besitzt zwar eine etwas größere β^+ -Intensität als ^{90}Nb , hat jedoch eine wesentlich höhere maximale β^+ -Emissionsenergie. Dieses wirkt sich ungünstig auf die Ortsauflösung bei der tomographischen Aufnahme aus. Der Positronen-Emitter ^{89}Zr besitzt mit 78,4 h die längste Halbwertszeit der in diesem Rahmen diskutierten Radionuklide. Eine derart lange Halbwertszeit bietet gegenüber einer Halbwertszeit von ein bis zwei Tagen keinen Vorteil, birgt jedoch den Nachteil einer unnötig hohen Strahlenbelastung für den Patienten in sich.

Aufgrund der angestellten Betrachtungen erscheint es lohnenswert, die Voraussetzungen für den Einsatz des Radioisotops ^{90}Nb für eine Anwendung in der ERD zu schaffen.

1.2.2 Produktionsmöglichkeiten von ^{90}Nb

Das Nuklid ^{90}Nb wird als neutronendefizitäres Isotop an Teilchenbeschleunigern produziert. Die Abb. 5 gibt eine Übersicht über die naheliegenden Kernreaktionen zur Produktion dieses Isotops.

Nb 90 18,8 s 14,6 h	Nb 91 62 d 680 a	Nb 92 10,2 d 3,6 · 10 ⁷ a	Nb 93 16,1 a 100	Nb 94 6,3 m 2,0 · 10 ⁴ a	Nb 95 86,6 h 35 d	Nb 96 23,4 h	
Zr 89 4,2 m 78,4 h	Zr 90 51,45	Zr 91 11,22	Zr 92 17,15	Zr 93 1,5 · 10 ⁶ a	Zr 94 17,38	Zr 95 64,0 d	Zr 96 2,80 3,9 · 10 ¹⁹ a
Y 89 16,0 s 100	Y 90 3,19 h 64,1 h	Y 91 49,7m 58,5 d	Y 92 3,54 h	Y 93 10,1 h			

Abb. 5: Möglichkeiten zur Produktion von ^{90}Nb mit einem Zyklotron

$^{90}\text{Zr}(p,n)^{90}\text{Nb}$

Eine Produktion über den (p,n)-Prozeß ist günstigerweise mit kleinen Zyklotronen ($E_p^{\max} = 15 \text{ MeV}$) zu bewerkstelligen. Da $^{\text{nat}}\text{Zr}$ insgesamt fünf stabile Isotope besitzt (51,45 % ^{90}Zr ; 11,22% ^{91}Zr ; 17,15% ^{92}Zr ; 17,28% ^{94}Zr ; 2,8% ^{96}Zr), sind bei dieser Kernreaktion auch die Konkurrenzprozesse $^A\text{Zr}(p,n)^A\text{Nb}$ mit $A = 91, 92, 94$ und 96 zu berücksichtigen. Das Targetnuklid zur Produktion von ^{90}Nb besitzt mit 51,45% jedoch den höchsten Massenanteil. Bei der Verwendung von hoch angereichertem ^{90}Zr besäße dieses Material daher einen moderaten Preis. Dennoch wäre es in diesem Falle erforderlich, das Targetmaterial nach einer Bestrahlung und chemischen Trennung wiederzugewinnen. Eine Anreicherung von 51,45% auf $> 99\%$ ^{90}Zr führt dazu, daß sich die Ausbeute an ^{90}Nb praktisch verdoppelt und der Beitrag der Kontaminationen durch die Konkurrenzprozesse um eine bis zwei Größenordnungen abnimmt (z.B. für ^{91}Zr : 11,22% auf $< 0,4\%$). Die Schwellenenergie für den $^{90}\text{Zr}(p,2n)^{89}\text{Nb}$ -Konkurrenzprozeß beträgt 17,0 MeV.

Bisher bekannte nukleare Daten zu dieser Kernreaktion stammen von Kondratev et al. [32] und Michel et al. [33].

$^{89}\text{Y}(^3\text{He},2n)^{90}\text{Nb}$ und $^{89}\text{Y}(\alpha,3n)^{90}\text{Nb}$

Das Targetnuklid für ^3He - oder α -induzierte Kernreaktionen ist das Reinelement Yttrium, das nach Bestrahlung und Aufarbeitung verworfen werden kann. Nachteilig bei diesen

Kernreaktionen ist die Tatsache, daß größere Teilchenbeschleuniger ($E_{\text{He}} \geq 30 \text{ MeV}$; $E_{\alpha}^{\text{max}} \geq 45 \text{ MeV}$) notwendig sind, die nur in wenigen Forschungseinrichtungen (CV-28 in Jülich, CV-28 in Essen) vorhanden sind. Die radionuklidische Reinheit des ^{90}Nb wird nur eine Funktion der Projektilenergie sein, da die Konkurrenzprozesse $^{89}\text{Y}(^3\text{He},\text{xn})^{92-\text{x}}\text{Nb}$ ($x \neq 2$) und $^{89}\text{Y}(\alpha,\text{xn})^{93-\text{x}}\text{Nb}$ ($x \neq 3$) zu berücksichtigen sind, die zu Nb-Isotopen mit der Massenzahl $A = 91$ und für den (α,xn) -Prozeß zusätzlich $A = 92$ führen können. Nukleare Daten sind nur für den $(\alpha,3\text{n})$ -Prozeß gemessen worden [34].

$^{90}\text{Zr}(\text{d},2\text{n})^{90}\text{Nb}$

Dieser Produktionskanal bietet gegenüber den oben diskutierten Prozessen keinen besonderen Vorteil. Für das Targetmaterial gelten die Verhältnisse analog dem $^{90}\text{Zr}(\text{p},\text{n})$ -Prozeß, diesmal ist aber wie für den $(^3\text{He},2\text{n})$ - bzw. den $(\alpha,3\text{n})$ -Prozeß mit ^{89}Y der Einsatz eines größeren Beschleunigers mit $E_{\text{d}} \geq 16 \text{ MeV}$ zur Produktion von ^{90}Nb Voraussetzung. Auch für diese Kernreaktion sind Konkurrenzprozesse der Art $^A\text{Zr}(\text{d},\text{xn})^{A-(\text{x}-2)}\text{Nb}$ ($A = 91, 92, 95, 96$; $x \neq 2$) zu erwarten.

Für diese Kernreaktion wurden bereits nukleare Daten von Mercader et al. [35], Wasilevsky et al. [36] und Gonchar et al. [37] bestimmt.

In Abb. 6 sind die in der Literatur vorhandenen Daten zu den Anregungsfunktionen (s. Abschnitt 3.1.3) der diskutierten Prozesse dargestellt:

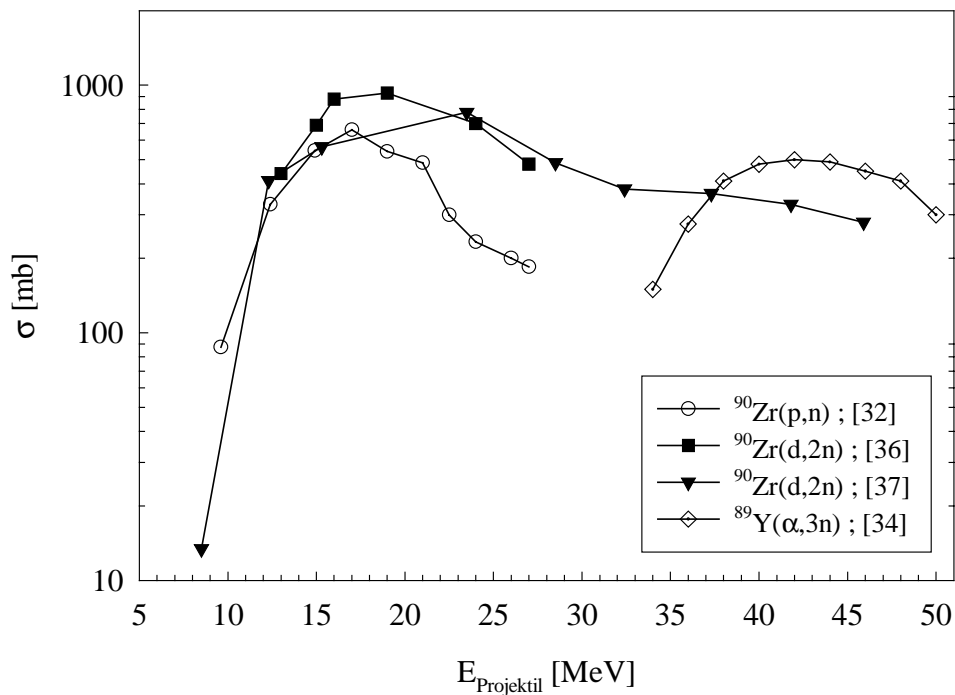


Abb. 6: Literaturdaten von Anregungsfunktionen verschiedener Kernreaktionen zur Produktion von ^{90}Nb

Anhand dieser Literaturdaten läßt sich mit Hilfe von Gl.(46) die Ausbeute an ^{90}Nb berechnen, die über jeden der angegebenen Prozesse produzierbar ist. Die Ergebnisse dieser Berechnungen sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

Tab. 3: Mit Literaturwerten berechnete integrale Ausbeuten von ^{90}Nb in den zur Produktion optimalen Energiebereichen

Kernreaktion	Literatur	$E_{\text{Projekt}} [\text{MeV}]$	Berechnete integrale Ausbeute $[\text{MBq}^{90}\text{Nb} / \mu\text{Ah}]$	Isotopische Verunreinigungen
$^{90}\text{Zr}(\text{p},\text{n})$	[32]	20→9	240 (für $^{\text{nat}}\text{Zr}$)	$^{91\text{m}}\text{Nb}$, $^{92\text{m}}\text{Nb}$, $^{95\text{m}}\text{Nb}$, ^{95}Nb , ^{96}Nb
$^{90}\text{Zr}(\text{d},2\text{n})$	[36]	20→9	230 (für $^{\text{nat}}\text{Zr}$)	$^{91\text{m}}\text{Nb}$, $^{92\text{m}}\text{Nb}$, $^{95\text{m}}\text{Nb}$, ^{95}Nb , ^{96}Nb
$^{89}\text{Y}(\text{}^3\text{He},2\text{n})$	---	---	---	$^{91\text{m}}\text{Nb}$
$^{89}\text{Y}(\alpha,3\text{n})$	[34]	45→35	90	$^{91\text{m}}\text{Nb}$, $^{92\text{m}}\text{Nb}$

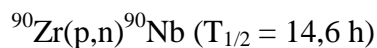
Die berechneten Werte der integralen Ausbeuten ergeben, daß der $^{90}\text{Zr}(\text{p},\text{n})$ -Prozeß neben den oben diskutierten Vorteilen mit $240 \text{ MBq}^{90}\text{Nb}/\mu\text{Ah}$ auch die höchste Ausbeute an ^{90}Nb erwarten läßt. Trotz des Vorteils von Y monoisotop vorzuliegen, stellt die $^{89}\text{Y}(\alpha,3\text{n})$ -Route unter dem Gesichtspunkt der ^{90}Nb -Ausbeute mit erreichbaren $90 \text{ MBq}^{90}\text{Nb}/\mu\text{Ah}$ eine relativ ungeeignete Methode zur Produktion ^{90}Nb dar.

Nukleare Daten zum $^{89}\text{Y}(\text{}^3\text{He},2\text{n})$ -Prozeß liegen nicht vor. Aus der Systematik von $(\text{}^3\text{He},\text{xn})$ -Reaktionen mit $x = 1; 2$ sind allerdings relativ kleine Wirkungsquerschnitte zu erwarten.

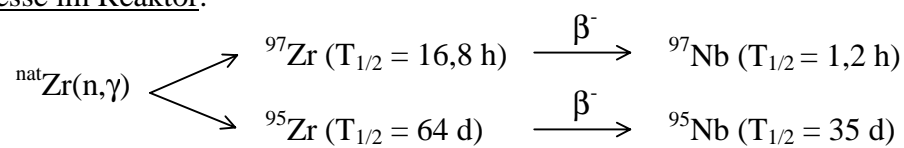
1.2.3 ^{95}Nb als ^{90}Nb -Analogon

Zur Untersuchung von potentiellen ^{90}Nb -Radiopharmaka kann für grundlegende Experimente zur Koordinationschemie von trägerfreiem Nb in wässriger Lösung ^{95}Nb als Modellisotop verwendet werden. Mit diesem neutronenreichen Reaktornuklid ist es ebenfalls möglich, das bei der Herstellung des ^{90}Nb über den $^{90}\text{Zr}(\text{p},\text{n})$ -Prozeß auftretende Problem der Abtrennung trägerfreier Mengen Niobs aus einer Zr-Matrix zu untersuchen:

Zyklotronprozeß:



Prozesse im Reaktor:



Der praktische Vorteil der Verwendung von ^{95}Nb als Modellisotop ist seine deutlich längere Halbwertszeit. Des weiteren ist es aufgrund der langen Halbwertszeit von 35 d möglich, Stabilitätsuntersuchungen von markierten Verbindungen auch über mehrere Tage durchzuführen.

2. Problemstellung

Auf dem Gebiet der ERD gibt es zur Synthese von Tracern kein universell einsetzbares Radionuklid mit idealen Zerfallscharakteristika für alle medizinischen Fragestellungen. Ganz im Gegenteil wird es erst mit zunehmender Anzahl zur Verfügung stehender Radionuklide möglich, das Spektrum physiologischer Prozesse, die mittels emissionstomographischer Methoden untersucht werden können, zu erweitern. Aus diesem Grunde stellt es nach wie vor eine lohnende Aufgabe dar, alternative Radionuklide mit geeigneten Zerfallseigenschaften für potentielle Anwendungen der ERD zu evaluieren.

Wie in Abschnitt 1.2.1 diskutiert, ist das Radionuklid ^{90}Nb aufgrund seiner Zerfallseigenschaften ein neuer potentieller Kandidat zur Untersuchung von langsamen Stoffwechselfvorgängen im menschlichen Organismus mittels der PET. Mit ^{90}Nb als metallischem Radionuklid scheint es dabei prinzipiell möglich, einfach handhabbare Markierungs-Kits zu entwickeln, die wegen der relativ langen Halbwertszeit des ^{90}Nb von 14,6 h im Rahmen eines Satellitenkonzeptes an interessierte medizinische Einrichtungen weitergegeben werden können.

Das Ziel dieser Arbeit war es, die gesamte Produktionsroute eines ^{90}Nb -Radiopharmakons zu entwickeln und zu optimieren. Auf diese Weise sollten die Voraussetzungen für eine erstmalige Verwendung dieses Radionuklids in der emissionstomographischen Praxis geschaffen werden. Im einzelnen wurden folgende Aspekte bearbeitet:

- Ermittlung nuklearer Daten zur Produktion von ^{90}Nb

Da es nur wenige und inkonsistente Literaturdaten zur Erzeugung von ^{90}Nb über den $^{90}\text{Zr}(p,n)$ -Prozeß gibt, sollten detaillierte Messungen der Wirkungsquerschnitte in eigenen Bestrahlungsexperimenten durchgeführt werden. Für eine potentielle medizinische Anwendung war es darüber hinaus notwendig, die integralen Ausbeuten der Produktion von ^{90}Nb für diesen Prozeß in verschiedenen Energiebereichen experimentell zu bestimmen. Um die Frage nach der Notwendigkeit von angereichertem ^{90}Zr in Zr-Targets bei der Produktion des interessierenden Nb-Isotops zu klären, sollte neben den ^{90}Nb -Ausbeuten auch die Isotopenverteilung der generierten Nb-Nuklide nach der Bestrahlung von Zr-Targets natürlicher Isotopenzusammensetzung bzw. von hochangereicherten ^{90}Zr -Targets verglichen werden.

- Radiochemische Abtrennung trägerfreier Mengen von Radionioab aus makroskopischen Mengen eines Zr-Targets

Für das vorliegende Trennproblem sollte ein Lösungsweg erarbeitet werden, der zu ausreichend hohen Dekontaminationsfaktoren des trägerfreien Nb von Zr für eine potentielle nuklearmedizinische Anwendung führt.

- Synthese von in wäßrigem Medium stabilen Nb-Koordinationsverbindungen

Vor dem Hintergrund der bekannten Hydrolyseempfindlichkeit von Nb war ein geeigneter bifunktionaler Ligand zu finden, der Nb in wäßrigem Medium stabil komplexiert. Ein solcher Ligand muß in der Lage sein, das Radioisotop in Bezug auf seine Halbwertszeit schnell und außerdem quantitativ unter physiologischen Bedingungen (37°C, pH 7,4) zu komplexieren. Gleichzeitig muß eine geeignete Koordinationsverbindung in einem pH-Bereich von pH 3 bis 8 (niedrigerer pH z.B. in Leber und Tumoren) und in Anwesenheit der in humanem Serum vorkommenden Kationen wie z. B. Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} und Fe^{3+} bzw. verschiedener Anionen wie Carbonat, Phosphat und Citrat thermodynamisch stabil sein. Schließlich ist auch eine ausreichende kinetische Stabilität im Hinblick auf eine nuklearmedizinische Anwendung notwendig.

- Synthese von Nb-Radiopharmaka

Als besonders vielversprechend erscheint die Verwendung von ^{90}Nb zur Markierung von Peptiden bzw. Proteinen wie mAk, deren spezifische Akkumulation im Zielgewebe von mehreren Stunden bis zu einigen Tagen benötigen kann. Zur experimentellen Untersuchung der Eignung von trägerfreiem Nb zur Synthese derartiger Verbindungen sollte zum einen das Plasmaprotein HSA als Modellverbindung eines mAk markiert werden. Hierzu war es notwendig eine geeignete Synthese für die kovalente Kopplung des trägerfreien Nb mittels eines bifunktionalen Liganden durchzuführen. Zum anderen war die Markierung eines Somatostatinrezeptor-affinen Octreotid-Derivats als Beispiel für einen peptidischen rezeptoraffinen Liganden geplant.

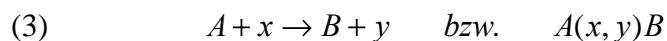
3. Grundlagen

3.1 Ermittlung von Kerndaten zur Produktion von Radionukliden

Im folgenden werden die Grundlagen der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Bestrahlungsexperimente und deren Auswertung kurz erläutert.

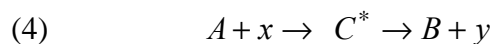
3.1.1 Allgemeines

Nähert sich bei einer Kernreaktion ein beschleunigtes Nukleon x (Projektil) dem Atomkern A eines Elements in einem ruhenden Target auf eine so kurze Distanz, daß es in den Bereich des Kernpotentials gelangt, so kann es dort durch Wechselwirkung mit den Nukleonen des Targetkerns eine Kernreaktion auslösen:



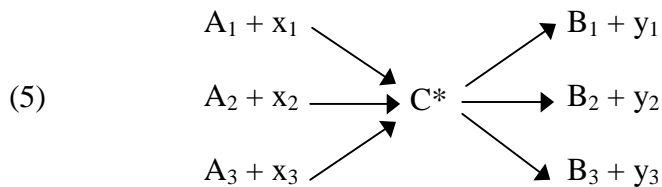
Das Produktsystem $B + y$ muß sich dabei nicht notwendigerweise von dem Ausgangszustand unterscheiden, d. h. es können auch elastische Streuvorgänge der Projektile an den Targetkernen stattfinden. Kommt es jedoch durch die Wechselwirkung der Nukleonen zu einer Kernumwandlung, so entsteht meistens ein neues Nuklid, welches oft radioaktiv ist und bezüglich des Targetnuklids isotop oder nichtisotop sein kann.

In Abhängigkeit von der Energie des Projektils und der Masse des Targetkerns können beim Zusammenstoß zweier Nukleonen A und x verschiedene Prozesse ausgelöst werden. Als Kernreaktionsmodell für die durchgeführten Experimente kann das sog. Compoundkern-Modell herangezogen werden. Ein Compoundkern ist dabei der Zustand, der sich intermediär zwischen dem Eintreten des Projektils in den Bereich der Kernkräfte und der Entstehung der Reaktionsprodukte bildet. Nach diesem Modell von Bohr [38] können in einer Kernreaktion zwei Phasen unterschieden werden:



Nach Absorption des eingeschossenen Teilchens verteilt dieses seine Energie durch eine Vielzahl von Wechselwirkungsprozessen statistisch auf alle übrigen Nukleonen. Zur Emission eines oder mehrerer Nukleonen aus dem angeregten Compoundkern kommt es, wenn während der Umordnungsprozesse eine Konfiguration erreicht wird, bei der sich ein hinreichend großer Energiebetrag zum Verlassen des Kernpotentials auf ein Nukleon oder

eine Gruppe von Nukleonen (Cluster) konzentriert hat. In diesem Fall können Bildung und Zerfall des Compoundkerns als unabhängige Prozesse angesehen werden. Die verschiedenen Möglichkeiten der Bildung und des Zerfalls eines bestimmten Compoundkerns bezeichnet man als Eingangs- bzw. Ausgangskanäle.



3.1.2 Energetik von Kernreaktionen

Für binukleare Kernreaktionen $A(x,y)B$ gelten die Gesetze der Energie- und Impulserhaltung. Unter der Annahme, daß sich alle Teilchen vor und nach der Reaktion im energetischen Grundzustand befinden, und daß die kinetische Energie der Targetkerne vernachlässigbar klein ist, ergibt sich mit der Einsteinschen Beziehung der Äquivalenz von Energie und Masse $E = m \cdot c^2$ für die Energieerhaltung folgender Zusammenhang:

$$(6) \quad m_A \cdot c^2 + m_x \cdot c^2 + E_x^{kin} = m_y \cdot c^2 + E_y^{kin} + m_B \cdot c^2 + E_B^{kin}$$

Als Reaktionsenergie ΔE oder auch den Q-Wert der Kernreaktion bezeichnet man die Differenz zwischen der Summe der Ruheenergien der Edukte und der Summe der Ruheenergien der Produkte:

$$(7) \quad Q \equiv \Delta E = [(m_A + m_x) - (m_y + m_B)] \cdot c^2 = E_y^{kin} + E_B^{kin} - E_x^{kin}$$

Durch die Einführung der Nuklidmassen $M = m_K + Z \cdot m_e$ (m_K : Masse des Kerns; m_e : Elektronenmasse) und Einsetzen der Nuklidmassen in atomaren Masseneinheiten u gelangt man zu:

$$(8) \quad Q = (M_A + M_x - M_y - M_B) \cdot 931,5 \text{ MeV}$$

Im Gegensatz zu chemischen Reaktionen besitzt Q ein positives Vorzeichen, wenn bei einer Kernreaktion Energie frei wird (exoergische Reaktion). Wird für eine Reaktion Ener-

gie benötigt (endoergische Reaktion), ist Q folglich negativ. Für den letzteren Fall einer Kernreaktion muß die benötigte Anregungsenergie durch die kinetische Energie des Projektils aufgebracht werden. Aus der Forderung, daß die Anregungsenergie E' mindestens so groß sein muß wie die für die Kernreaktion benötigte Energie $-Q$, ergibt sich unter Berücksichtigung der Impulserhaltung eine Mindest- bzw. Schwellenenergie $E_x^{Schwelle}$ für das Projektil von:

$$(9) \quad E_x^{Schwelle} = -Q \cdot \left(\frac{M_A + M_x}{M_A} \right)$$

Für Kernreaktionen, bei denen geladene Teilchen (Protonen, Deuteronen, Tritonen, ^3He - oder α -Teilchen) entweder in den Kern eindringen bzw. aus ihm austreten, liegt eine weitere Reaktionsbarriere vor: die Coulombabstoßung. Bei der Annäherung an den Targetkern erfährt das Projektil über die Protonenladungen eine elektrostatische Abstoßung $E_{Coulomb}$ der Höhe:

$$(10) \quad E_{Coulomb} = \frac{Z_A \cdot Z_x \cdot e^2}{4\pi\epsilon_0 \cdot r}$$

Dabei sind die Parameter Z_A und Z_x die Ordnungszahlen des Targets und des Projektils. Die Produkte $Z_A \cdot e$ und $Z_x \cdot e$ entsprechen somit den Ladungen der sich nähernden Nukleonen, r beschreibt ihre Entfernung und ϵ_0 ist die elektrische Feldkonstante des Vakuums. Ersetzt man den Abstand durch $r = r_0 \cdot (A_A^{1/3} + A_x^{1/3})$, wobei es sich bei r_0 um den Wechselwirkungsradius der beiden Nukleonen (experimentell: $r_0 = 1,2 \cdot 10^{-15}$ m) und bei A um die jeweiligen Massenzahlen handelt, so ergibt sich für die Coulombschwelle näherungsweise:

$$(11) \quad E_{Coulomb} = 1,2 \cdot \frac{Z_A \cdot Z_x}{A_A^{1/3} + A_x^{1/3}} [MeV]$$

Im Gegensatz zu geladenen Teilchen können Neutronen und Photonen ungehindert in den Bereich der Kernkräfte gelangen und dort gegebenenfalls eine Kernumwandlung herbeiführen. Für aus dem Kern austretende geladene Teilchen ist allerdings wieder die Existenz der Coulombbarriere zu berücksichtigen.

Insgesamt setzt sich nach den vorangegangenen Betrachtungen die sogenannte Reaktionschwelle für den Gesamtprozeß aus der Coulombbarriere und der Schwellenenergie zu-

sammen. Es besteht jedoch auch für Teilchen mit Energien unterhalb der Reaktionsschwelle die Möglichkeit in den Kern einzudringen bzw. den Kern zu verlassen. Dabei handelt es sich um das quantenmechanische Phänomen des Tunneleffektes.

3.1.3 Wirkungsquerschnitt und Anregungsfunktion

Der Wirkungsquerschnitt σ stellt ein Maß für die Wahrscheinlichkeit einer Wechselwirkung eines Projektils mit einem Targetkern dar. Eine anschauliche Betrachtungsweise geht von der Vorstellung aus, daß das Projektil ein Punkt und das Targetatom ein zur Einfallrichtung des Projektil senkrecht stehende kreisförmige Scheibe ist. Führt jeder Treffer in diese gedachte Zielscheibe zur entsprechenden Kernreaktion, dann drückt die Fläche der Scheibe die Wahrscheinlichkeit für diesen Prozeß und damit auch die Reaktionsausbeute aus. In dieser Anschauung besitzt σ die Dimension einer Fläche. Atomkernradien liegen in der Größenordnung von 10^{-12} cm, was Querschnittsflächen von 10^{-24} cm² entspricht. Als Einheit von σ wurde daher das barn (b) eingeführt ($1 \text{ b} = 10^{-24} \text{ cm}^2$).

Die Ausbeute an Produktnukliden ist proportional zur Anzahl der Targetkerne N_A und zum Projektilfluß Φ . Der Wirkungsquerschnitt stellt den Proportionalitätsfaktor dar. Für die Nettobildungsrate eines radioaktiven Produktes B , das mit der Zerfallskonstanten λ_B zerfällt, ergibt sich:

$$(12) \quad \frac{dN_B}{dt} = \sigma \cdot \Phi \cdot N_A - \lambda_B \cdot N_B$$

Nach Integration in den Grenzen $t = 0$ bis t (Bestrahlungszeit) und Multiplikation mit λ_B erhält man die sogenannte Aktivierungsgleichung:

$$(13) \quad A_B = \lambda_B \cdot N_B = \sigma \cdot \Phi \cdot N_A \left(1 - e^{-\lambda_B t}\right)$$

Aus dieser Gleichung erfolgt durch Umformung nach σ :

$$(14) \quad \sigma = \frac{A_B}{\Phi \cdot N_A \cdot \left(1 - e^{-\lambda_B t}\right)}$$

Beim Wirkungsquerschnitt handelt es sich um eine energieabhängige Größe, deren Auftragung gegen die Projektilenergie als Anregungsfunktion bezeichnet wird. Mit Hilfe der ex-

perimentellen Bestimmung von Anregungsfunktionen lassen sich für die Produktion von Radionukliden Aussagen über den optimalen Energiebereich in Bezug auf deren Ausbeute und Isotopenreinheit machen.

Nach Gl. (14) ist die Bestimmung des Wirkungsquerschnitts experimentell durch Messung der Aktivität A_B des Produktnuklids in einer Probe und Zerfallskorrektur dieser Aktivität auf das Bestrahlungsende möglich. Es wird dabei vereinfachend angenommen, daß Projektilenergie und -fluß in einer dünnen Probe konstant bleiben.

3.1.4 Aktivitätsmessung

Die wichtigste Methode zur Identifizierung und zur Messung der Aktivität von γ -emittierenden Radionukliden ist die Gammaskopimetrie mit Hilfe von Halbleiterdetektoren. Der Nachweis der Strahlung erfolgt mittels des photoelektrischen Effektes, bei dem die Energie eines γ -Quants praktisch vollständig auf ein gebundenes Elektron des Detektormaterials übertragen wird. Die resultierende Energie des Elektrons (Photoelektrons) E_e ist gleich der Energie des γ -Quants $h\nu$ abzüglich der Bindungsenergie des Elektrons E_B , wobei im allgemeinen gilt $h\nu \gg E_B$:

$$(15) \quad E_e = h\nu - E_B$$

Das Photoelektron erzeugt in Abhängigkeit von seiner Energie eine unterschiedliche Anzahl von Elektron-Defektelektron-Paaren im Leitfähigkeits- und Valenzband des zwischen zwei unter Hochspannung stehenden Elektroden befindlichen Halbleiterkristalls. Da auch die Höhe des am Arbeitswiderstand des Detektors entstehenden Spannungsimpulses proportional der Energie des ursprünglichen γ -Quants ist, können jeweils gleich große Impulse in einem Kanal eines Mehrkanalspektrometers elektronisch zum sogenannten Photopeak aufsummiert werden. Die Anzahl und die energetische Lage der Photopeaks in einem Gammaskopmetrum ist dabei charakteristisch für ein bestimmtes Radionuklid. Der besondere Vorzug von Mehrkanal-Halbleiterdetektoren ist neben dem hohen Energieauflösungsvermögen (0,5 bis 2 keV) die hohe Zeitaufösung (bis zu 0,1 ns).

Die von dem Detektorsystem unter einem Photopeak ermittelte Fläche P steht mit der absoluten Aktivität A einer Probe in folgendem Zusammenhang:

$$(16) \quad A = \frac{P}{\varepsilon \cdot I_\gamma \cdot t_{korr}}$$

Bei ε handelt es sich um die Ansprechwahrscheinlichkeit des Detektors, die eine Funktion der Gammaenergie darstellt. Diese Größe berücksichtigt die innere Zählraumbeute des Detektors, die Entfernung der Probe vom aktiven Zählvolumen und die Geometrie der Probenanordnung und ist für jeden Detektor-Meßplatz bzw. für die jeweilige Meßanordnung mit radioaktiven Standards zu ermitteln. Der Parameter I_γ ist die Intensität der betrachteten Gammalinie und t_{korr} die um die Totzeit korrigierte Meßzeit.

3.1.5 Energieverlust von geladenen Teilchen in Materie

Durchqueren geladene Teilchen Materie, so geben sie durch Stöße mit dem Medium Energie ab. Zu einem großen Teil handelt es sich dabei um Wechselwirkungen mit den Hüllenelektronen, die zu Anregung oder Ionisation der Atome führen. Der mit zunehmender Wegstrecke dx durch diese inelastische Streuung an den Hüllenelektronen verursachte Energieverlust $-dE$ wird durch die Bethe-Bloch-Gleichung [39, 40] beschrieben:

$$(17) \quad -\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi \cdot z^2 \cdot e^4}{m_e \cdot v^2} \cdot \rho \cdot B$$

z : Ladung des Projektils	v : Projektilgeschwindigkeit
e : Elementarladung	ρ : Target-Atomdichte
m_e : Ruhemasse des Elektrons	B : Bremszahl

Eine von Williamson et al. [41] modifizierte Bethe-Bloch-Gleichung berücksichtigt eine Verminderung der mittleren Teilchenladung bei niedrigen Teilchenenergien durch Rekombination und schließt Hüllenelektronen aus niedrigen Schalen bei dem Stoßprozeß aus. Mit den Gleichungen von Williamson et al. und Sternheimer [42] wurde das Computerprogramm STACK im Institut für Nuklearchemie am Forschungszentrum Jülich GmbH entwickelt, welches den Energieverlust der Projektile beim Durchgang durch Materie berechnet. Dieses Programm fand bei der Auswertung von bestrahlten Proben nach der Folienstapeltechnik Anwendung.

3.1.6 Monitorreaktionen

Um Anregungsfunktionen durch Bestrahlungen von Folienstapeln an einem Zyklotron zu bestimmen ist es notwendig, die Projektilenergie und den Strahlstrom als Funktion der Wegstrecke im Folienstapel zu kennen. Um diese Werte zu erhalten, bedient man sich sogenannter Monitorreaktionen. Als Monitorreaktionen werden Kernreaktionen benutzt, deren Anregungsfunktionen häufig gemessen wurden (Tab. 4) und daher gut bekannt sind.

Mit den Wirkungsquerschnitten aus der Literatur kann dann durch Umformen der Aktivierungsgleichung (13) nach der entsprechenden Größe die Projektilenergie bzw. der Strahlstrom an den unterschiedlichen Positionen der Monitorfolien auf rechnerische Weise ermittelt werden. Die absolute Aktivität der Produkte der Monitorreaktionen wird dazu durch Gammaskpektrometrie bestimmt. Da sich im Folienstapel Monitor- und Targetfolien abwechseln, erhält man eine Reihe der gewünschten Wertepaare für die verschiedenen Positionen und kann so die Anregungsfunktionen für die Reaktionen im Targetmaterial ermitteln.

Tab. 4: Verwendete Monitorreaktionen

Monitorreaktion	T _{1/2} des Produkt nuklids	γ-Energie [keV] (Intensität [%])	Literatur
^{nat} Ti(p,xn) ⁴⁸ V	15,98 d	983,52 (100) 1312,1 (97,5)	[43]
^{nat} Cu(p,xn) ⁶² Zn	9,26 h	548,35 (15,3) 596,56 (26,0)	[44, 45]
^{nat} Cu(p,xn) ⁶³ Zn	38,1 m	669,62 (8,2) 962,06 (6,5)	[46-47]

Bestimmung der Projektilenergie

Die Energie des am Zyklotron extrahierten Protonenstrahls kann nur mit einer gewissen Unsicherheit bestimmt werden. Zur Kontrolle kann die Energie der einfallenden Protonen mittels zweier Kernreaktionen an ⁶³Cu bestimmt werden. Bei der Verwendung von Kupfer als Monitormaterial macht man sich den Umstand zunutze, daß das Verhältnis der Wirkungsquerschnitte zur Bildung von ⁶²Zn über den ⁶³Cu(p,2n)⁶²Zn- und von ⁶³Zn über den ⁶³Cu(p,n)⁶³Zn-Prozeß empfindlich energieabhängig ist, da es sich um zwei Prozesse mit unterschiedlicher Schwellenenergie handelt (s. Abb. 7). Unter Anwendung von Gl.(14) ergibt sich für dieses Verhältnis:

$$(18) \quad \frac{\sigma_{Zn-62}}{\sigma_{Zn-63}} = \frac{A_{Zn-62} \cdot \left(1 - e^{-\lambda_{Zn-63} \cdot t}\right)}{A_{Zn-63} \cdot \left(1 - e^{-\lambda_{Zn-62} \cdot t}\right)}$$

Da sich sowohl der Projektilfluß als auch die Anzahl der Targetatome (Targetmasse) herauskürzen, gehen auch deren experimentelle Fehler nicht in den Quotienten ein.

Eine Auftragung dieses Verhältnisses als Funktion der Energie sowie der zugrunde liegenden Anregungsfunktionen zeigt Abb. 7:

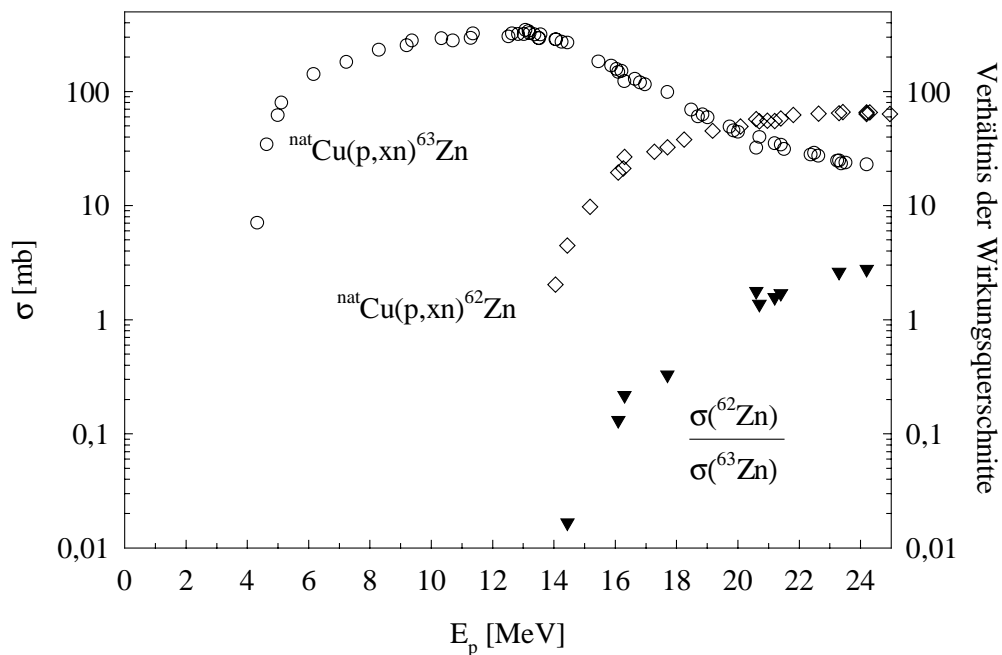


Abb. 7: Verhältnis der Wirkungsquerschnitte für die Bildung von ^{62}Zn und ^{63}Zn in den $^{\text{nat}}\text{Cu}(p,xn)^{62,63}\text{Zn}$ -Reaktionen und die dem Verhältnis zugrunde liegenden Anregungsfunktionen

Die Bestimmung der Protonenenergie ist somit durch eine Aktivitätsmessung der Radioisotope ^{62}Zn und ^{63}Zn in der Monitorfolie erreichbar. Der Einsatz von Monitorfolien stellt die einzige Möglichkeit dar, die Projektilenergie innerhalb eines Folienstapels experimentell zu ermitteln.

Bestimmung des Projektilflusses

Die Bestimmung des Projektilflusses kann mit Hilfe des sogenannten Faraday-Cups direkt am Zyklotron erfolgen. Bei den in dieser Arbeit angewendeten niedrigen Strahlströmen von nominell $0,1 \mu\text{A}$ liefert eine Flußbestimmung über Monitorreaktionen jedoch genauere Werte. Umformen der Aktivierungsgleichung (13) nach dem Projektilfluß ergibt:

$$(19) \quad \Phi = \frac{A_B}{\sigma \cdot N_A \cdot (1 - e^{-\lambda_B \cdot t})}$$

Mit Hilfe dieser Gleichung ist die Bestimmung des Protonenflusses experimentell durch Messung der Aktivität A_B der aktivierten Produkte in den Monitorfolien möglich.

3.1.7 Differentielle und integrale Ausbeuten bei Bestrahlungsexperimenten

Bei der Bestrahlung von dünnen Targets, z. B. bei der Ermittlung von Wirkungsquerschnitten (s. Abschnitt 3.1.3), kann ein Energieverlust der Projektileilchen beim Durchgang durch das Target vernachlässigt werden. Für die Aktivitätsausbeute A bei zeitlich konstantem Teilchenstrahl gilt in diesem Fall die Aktivierungsgleichung (13). Es handelt sich um die differentielle Ausbeute.

Für die Produktion von Radionukliden ist die Ausbeute Y des gewünschten Nuklids von Interesse, die bei der Bestrahlung eines dicken Targets gewonnen werden kann. Bei dicken Targets kann der Energieverlust der Projektile nicht mehr vernachlässigt werden. Bei einer Ausbeuteberechnung muß deshalb die Energiedegradation im Targetmaterial berücksichtigt werden. Für einen zeitlich konstanten Teilchenstrahl erhält die Aktivierungsgleichung die nachstehende Form:

$$(20) \quad Y = \frac{N_L \cdot H \cdot I}{M} \cdot \left(1 - e^{-\lambda t}\right) \int_{E_s}^{E_{in}} \left(\frac{dE}{d(\rho \cdot x)}\right)^{-1} \sigma(E) dE$$

N_L : Loschmidtsche Zahl

H : Isotopenhäufigkeit des Targetnuklids

I : Teilchenstrom

M : molare Masse des Targetmaterials

λ : Zerfallskonstante des Produktnuklids

t : Bestrahlungsdauer

E : Projektilenergie

E_{in} : Eintrittsenergie des Projektils

E_s : Schwellenenergie der Kernreaktion

$\rho \cdot x$: Flächengewicht des Targets

$\sigma(E)$: Anregungsfunktion

$dE/d(\rho \cdot x)$: Massenbremsvermögen

Die Auswertung der obigen Gleichung setzt die Kenntnis des Massenbremsvermögens $dE/d(\rho \cdot x)$ voraus, das Tabellenwerken [41] entnommen oder mit dem in Abschnitt 3.1.5 erwähnten Programm STACK berechnet werden kann.

Bei dem in Gl. (20) auftretenden Faktor $(1 - e^{-\lambda t})$ handelt es sich um den sogenannten Sättigungsfaktor SF . Wird die Zerfallskonstante λ in diesem Ausdruck durch $\lambda = (\ln 2)/T_{1/2}$ substituiert, ergibt sich

$$(21) \quad SF = \left(1 - e^{-\frac{t}{T_{1/2}} \cdot \ln 2}\right) = \left(1 - (0,5)^{\frac{t}{T_{1/2}}}\right)$$

Eine graphische Auftragung von SF als Funktion der Bestrahlungsdauer in Vielfachen der Halbwertszeit eines Radionuklids ist in Abb. 8 gegeben.

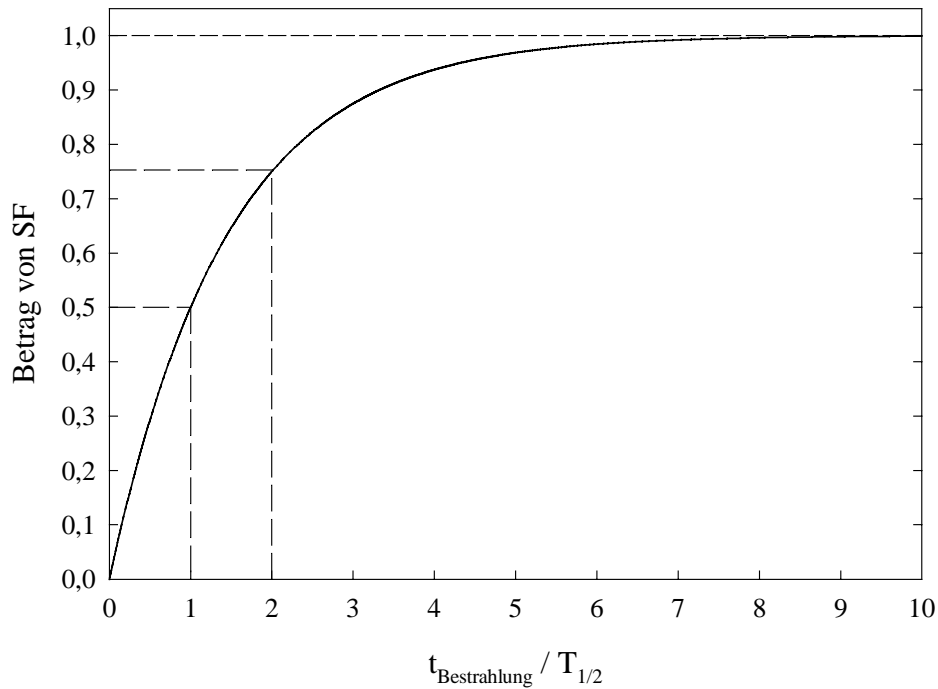


Abb. 8: Beträge des Sättigungsfaktors SF als Funktion der Bestrahlungsdauer

Wie aus Abb. 8 hervorgeht, sind nach einer Bestrahlungszeit von $t_B = T_{1/2}$ 50% und nach $t_B = 2 \cdot T_{1/2}$ 75% der maximal erreichbaren Aktivität erzeugt worden. Mit zunehmender Bestrahlungszeit nähert sich der Sättigungsfaktor dem Wert 1 an, so daß der zusätzliche Gewinn an produzierter Aktivität immer geringer wird. In der Praxis beträgt daher die Bestrahlungsdauer bei der Produktion von kurzlebigen Radionukliden aus ökonomischen Gründen häufig nur drei- bis viermal der Halbwertszeit, entsprechend 87,5 bis 93,8% der maximalen Ausbeute.

Die experimentell produzierte Aktivität eines Nuklids in einem Target wird für diejenige Dicke angegeben, die ein Abbremsen der Projektileilchen um einen genau definierten Energiebetrag gewährleistet. In diesem Fall spricht man von der integralen Ausbeute. Im allgemeinen beziehen sich Werte für die integrale Ausbeute Y auf eine Stromstärke von $I = 1 \mu\text{A}$ und eine Bestrahlungsdauer von $t = 1 \text{ h}$. Sie wird in $\text{MBq}/\mu\text{A}\cdot\text{h}$ angegeben. Speziell bei kurzlebigen Isotopen ist die Sättigungsaktivität in $\text{MBq}/\mu\text{A}$ die praktisch interessante Größe.

3.2 Radiochemische Abtrennung trägerfreier Mengen von $^{90/95}\text{Nb}$ aus bestrahlten Zr-Targets

Wie in Abschnitt 1.2.3 beschrieben, tritt bei der Produktion von trägerfreiem $^{90/95}\text{Nb}$ das Problem seiner chemischen Abtrennung aus einer makroskopischen Zr-Matrix auf. Das Übergangsmetall Nb verhält sich chemisch ähnlich wie sein Gruppennachbar Zr. Beide Elemente liegen in wäßrigem Medium häufig kolloidal vor, adsorbieren daher leicht an Oberflächen bzw. können mit Feststoffen gut mitgefällt werden, so daß eine Trennung der beiden Elemente für lange Zeit ein Problem darstellte. Aufgrund der Bedeutung von Zr und Nb sowohl in der Kernenergietechnik, in der Metallurgie und als Vergleichsnuklid in der Erforschung der superschweren Transactiniden sind in der Zwischenzeit eine ganze Reihe von Trennungen erarbeitet worden. In Tab. 5 sind die in der Literatur beschriebenen analytischen Prozeduren für die Trennung von Nb und Zr, nach den verschiedenen Trennmethoden geordnet, aufgeführt.

Tab. 5: Übersicht der Literaturdaten zur Trennung von Nb und Zr

FLÜSSIGPHASENEXTRAKTION:			
Extraktionsmittel	Literatur	Extraktionsmittel	Literatur
1,3-Dicarbonyle	[48-52]	α -Hydroxyoxime	[53-55]
Alkylphosphorsäureester	[56-60]	Kalium-hexamethylen-dithiocarbamat	[61]
n-Butylether	[62]	Trialkylamine	[63-65]
Hydroxamsäuren	[66-69]	Diisobutylcarbinol	[70, 71]
Tri-n-butylphosphinoxid	[72]		
ANORGANISCHE AUSTAUSCHMATERIALIEN:			
Stationäre Phase	Literatur	Stationäre Phase	Literatur
Anionenaustausch	[73-82]	Cellulose	[83]
Kationenaustausch	[84, 85]	SiO_2 mit Alkylaminen imprägniert	[63]
SiO_2 bzw. Glas	[86-93]	Kieselguhr mit HDEHP imprägniert	[94]
Metalloxide	[95-98]	Teflonpulver (Votalef) mit Alkylaminen imprägniert	[99, 100]
$\text{Ti}(\text{HPO}_4)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	[101]	Teflonpulver (Votalef) mit MIBK imprägniert	[102]

Fortsetzung von Tab. 5:

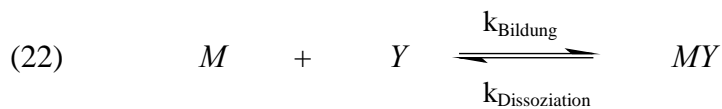
MITFÄLLUNG:		THERMOCHROMATOGRAPHIE:	
Fällungsmittel	Literatur	Mobile Phase	Literatur
Bariumfluorozirkonat	[83]	He/SOCl ₂	[103-105]
Lanthanfluorid	[83]	Ar/CCl ₄	[106]
Eisenhydroxid	[107]	HCl	[108]

Mit Ausnahme von wenigen Prozessen sind alle erwähnten Trennverfahren für die Separation von trägerfreiem Nb aus ebenfalls trägerfreiem Zr entwickelt worden. Für das vorliegende Problem der Aufarbeitung von bestrahlten Targets muß ein Trennverfahren allerdings eine ausreichende Kapazität für eine Targetmasse von ca. 200 mg am Zyklotron (^{nat,90}Zr(p,n)) bis ca. 2 g am Reaktor (^{nat}Zr(n,γ)) besitzen.

3.3 Unter physiologischen Bedingungen stabile $^{90/95}\text{Nb}$ -Koordinationsverbindungen

3.3.1 Allgemeine komplexchemische Betrachtungen

Wesentlich für die Entwicklung eines radioaktiv markierten ^{90}Nb -Tracers für die PET ist, daß das Radionioab möglichst irreversibel an das Trägermolekül gebunden wird. Freigesetzte Radioisotope verschlechtern zum einen aufgrund des reduzierten Verhältnisses von Aktivität in Ziel- und Nichtzielgewebe den Kontrast in den szintigraphischen Bildern. Zum anderen könnten sie sich im Gegensatz zum Tracer unspezifisch z. B. auch in strahlenempfindlichen Geweben wie dem Knochen bzw. Knochenmark oder der Magen-Darm-Schleimhaut anreichern und in diesen Bereichen zu nicht vertretbaren Strahlenbelastungen führen. Zu diesem Zweck werden für metallische Radionuklide M vorzugsweise kovalent an das Trägermolekül gebundene, komplexbildende, bifunktionelle Liganden Y verwendet, die mit dem Radionuklid stabile Komplexe bilden (vgl. Abschnitt 1.1.2). Bei der Komplexbildung handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion nach dem Schema:



Die Größe k stellt dabei jeweils die Geschwindigkeitskonstante der Teilreaktionen des Gleichgewichtes dar, und zwar für die Bildung des Komplexes und für dessen Dissoziation. Im thermodynamischen Gleichgewicht sind die Reaktionsgeschwindigkeiten v , d. h. die Konzentrationsänderungen der Spezies mit der Zeit, die durch die Gln. (23) gegeben sind, gleich.

$$(23) \quad v_{\text{Bildung}} = k_{\text{Bildung}} \cdot [M] \cdot [Y]$$

$$v_{\text{Dissoziation}} = k_{\text{Dissoziation}} \cdot [MY]$$

Für das thermodynamische Gleichgewicht läßt sich damit folgender Ausdruck ableiten:

$$(24) \quad K_{MY} = \frac{k_{\text{Bildung}}}{k_{\text{Dissoziation}}} = \frac{[MY]}{[M][Y]}$$

Diese thermodynamische (für Ionenstärke = 0 mol/l) bzw. stöchiometrische (für reale Ionenstärken) Stabilitätskonstante K_{MY} kann als erstes Kriterium für die Auswahl eines geeigneten Komplexbildners herangezogen werden. Ganz allgemein ist dieser Wert im wesentlichen von drei Faktoren abhängig [109, 110]:

- Art und Ladung des Metallions

Nach dem elektrostatischen Modell der Komplexbildung ist zu erwarten, daß die Stabilität eines Komplexes um so größer ist, je höher die Ionenladungen und je kleiner die Ionenradien sind, d.h. je höher das Ionenpotential des Kations ist. Bei Fluoro- und Hydroxokomplexen, deren Liganden vorwiegend ionogen gebunden sind, wird diese Erwartung auch bestätigt. Für viele oktaedrische Komplexe zwei- und dreifach positiv geladener Übergangsmetallionen findet man jedoch eine mit wachsendem Kationenradius zunehmende Stabilität. Dieses Verhalten von Metallen mit d-Elektronen ist im Rahmen der Kristallfeld-Theorie mit einer Änderung der Energie der Metall-d-Elektronen durch die Komplexbildung erklärbar.

- Beziehungen zwischen Metall und Donoratom

In Übereinstimmung mit dem Lewis-Modell sind die Zentralionen als Säuren und die Liganden als Basen zu betrachten. Kleine, hoch geladene und schwer polarisierbare Kationen, die keine Elektronen in der Valenzschale haben, werden als hart bezeichnet. Große Kationen, die in niedrigerer Oxidationsstufe vorliegen und Elektronen in ihrer Valenzschale besitzen, werden weich genannt. In ähnlicher Weise sind die Liganden einteilbar in große, leicht polarisierbare, die als weich bezeichnet werden und in kleine oder schwer polarisierbare, die als hart bezeichnet werden. Nach einer von Pearson entwickelten empirischen Regel (HSAB-Konzept: hard soft acid base-concept) entstehen dann stabile Komplexe, wenn harte Kationen mit harten Liganden oder weiche Kationen mit weichen Liganden kombiniert werden.

- Art des Liganden

Vergleicht man die Stabilitätskonstanten von Komplexen miteinander, die sich zwischen einem Metallion und verschiedenen Liganden ausbilden, so treten dann besonders stabile Koordinationsverbindungen auf, wenn eine Komplexbildung mit mehrzähligen Liganden erfolgt, die zur Bildung von Chelatringen befähigt sind. Ursache hierfür ist ein Entropieeffekt, der sog. Chelateffekt.

Aus diesen Zusammenhängen läßt sich für Nb und andere höherwertige Metallkationen als harte Lewis-Säuren allgemein die Erwartung ableiten, daß sie bevorzugt mit harten Lewis-

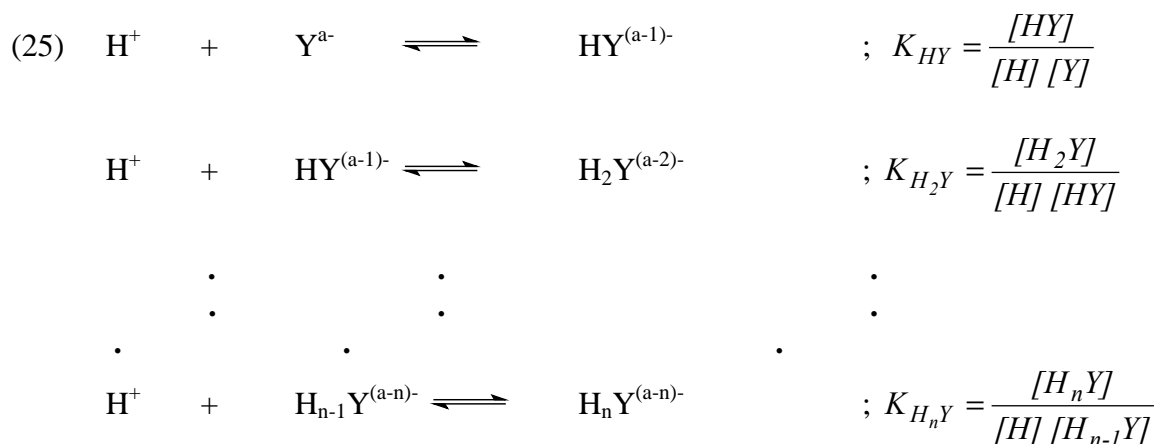
Basen wie Sauerstoff und Stickstoff stabile Komplexe ausbilden. Insbesondere Chelatbildner mit diesen Elementen als Ligandatomen sollten daher zur effektiven Komplexierung mehrwertiger Kationen geeignet sein.

3.3.2 Einfluß des pH-Wertes auf die Stabilität von Metall-Chelat-Komplexen

Der sich in Lösung abspielende Vorgang der Komplexbildung zwischen einem Chelatliganden Y und einem Metallkation M wie $Nb(V)$ wird durch Gl.(22) allerdings nicht vollständig beschrieben. Die in dieser Gleichung berücksichtigten Spezies unterliegen in wäßrigem Medium weiteren Gleichgewichten.

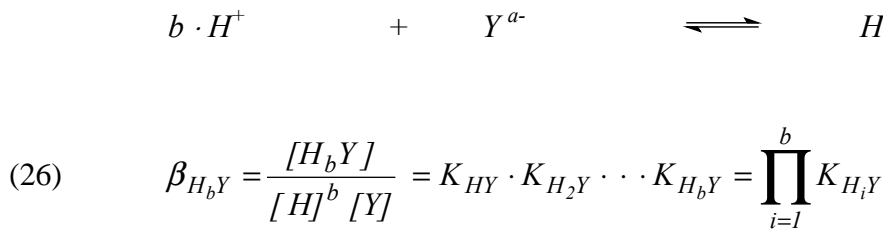
Einfluß der Basizität des Liganden

Die meisten Chelatbildner Y sind mehrbasige Liganden. Die einzelnen Ligandatome liegen entsprechend ihrer Basizität in Abhängigkeit vom pH-Wert in protonierter oder deprotonierter Form vor. Die Entstehung der einzelnen Protonierungsstufen läßt sich durch folgende Protonierungsgleichgewichte ausdrücken:



Bei den Gleichgewichtskonstanten K_{H_iY} handelt es sich um die schrittweisen thermodynamischen Protonierungskonstanten, wobei n die maximale Anzahl der Protonen angibt, die ein Ligand binden kann.

Das Produkt der einzelnen Konstanten ist identisch mit der Gesamtprotonierungskonstanten $\beta_{H_b Y}$, die die Gleichgewichtskonstante der Bildung einer bestimmten Protonierungsstufe mit b Protonen darstellt:



Mit Hilfe der in Gl. (26) eingeführten Gesamtprotonierungskonstanten $\beta_{H_b Y}$ lässt sich ein Ausdruck ableiten, mit dem die Konzentration jeder möglichen Protonierungsstufe $[H_b Y]$ als Funktion der Protonenkonzentration bzw. des pH-Wertes ausgedrückt werden kann. Durch Umformen von Gl. (26) nach $[H_b Y]$ wird zunächst folgender Ausdruck gebildet:

$$(27) \quad [H_b Y] = \beta_{H_b Y} \cdot [H]^b \cdot [Y]$$

Zusätzlich wird die Totalkonzentration $[Y]_t$ des nicht vom Metall komplexierten Liganden eingeführt, die sich aus der Summe der Konzentrationen aller in Lösung vorhandenen Protonierungsstufen ergibt. Werden die einzelnen Summanden durch die Ausdrücke nach Gl. (27) ersetzt, so wird folgender Ausdruck erhalten:

$$(28) \quad [Y]_t = [Y] + [HY] + \dots + [H_n Y]$$

$$= [Y] + [Y] \cdot \sum_{i=1}^n \beta_{H_i Y} \cdot [H]^i$$

Division von Gl. (28) durch $[Y]$ und anschließendes Auflösen nach dieser Größe ergibt die gesuchte Abhängigkeit des nicht protonierten Liganden von der Protonenkonzentration:

$$(29) \quad [Y] = \frac{1}{1 + \sum_{i=1}^n \beta_{H_i Y} \cdot [H]^i} \cdot [Y]_t = \eta \cdot [Y]_t$$

Die neu eingeführte Größe η stellt dabei den Bruchteil des nicht protonierten Chelatliganden an $[Y]_t$ dar. Die entsprechenden Ausdrücke für die Abhängigkeit der Konzentrationen aller anderen Protonierungsstufen von der H^+ -Konzentration $[H]$ ergeben sich durch Substitution des Ausdrucks in Gl. (29) für $[Y]$ in Gl. (27):

$$(30) \quad [H_b Y] = \beta_{H_b Y} \cdot [H]^b \cdot \eta \cdot [Y]_t$$

Allgemein ist festzuhalten, daß die Konzentration einer an der Komplexbildung beteiligten Chelatliganden-Spezies nicht konstant ist, sondern sich durch das existierende Gleichgewichtssystem (25) als Funktion des pH-Werts verändert. In Abb. 9 sind beispielhaft für den Chelatbildner EDTA mit Hilfe der Gln.(29) und (30) die Anteile der verschiedenen H_b EDTA-Spezies mit $b = 0$ bis 4 berechnet worden und als Funktion des pH-Wertes dargestellt.

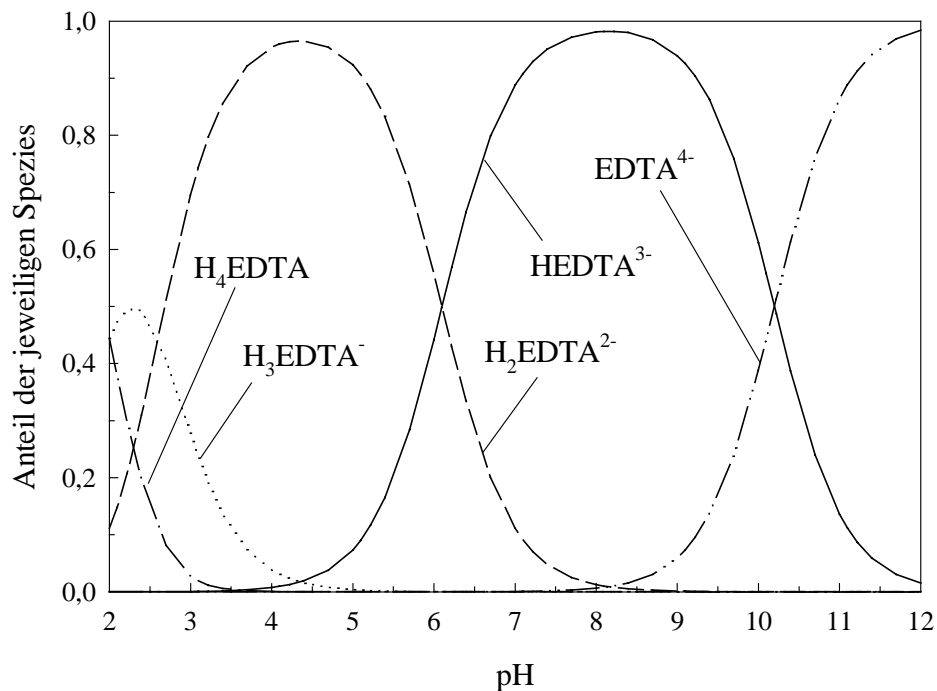


Abb. 9: Bruchteil der jeweiligen Protonierungsstufe von EDTA-Spezies als Funktion des pH in Lösung
 $\log K_{H_b \text{EDTA}} [111]: \log K_1 = 10,17; \log K_2 = 6,11; \log K_3 = 2,68; \log K_4 = 2,00$

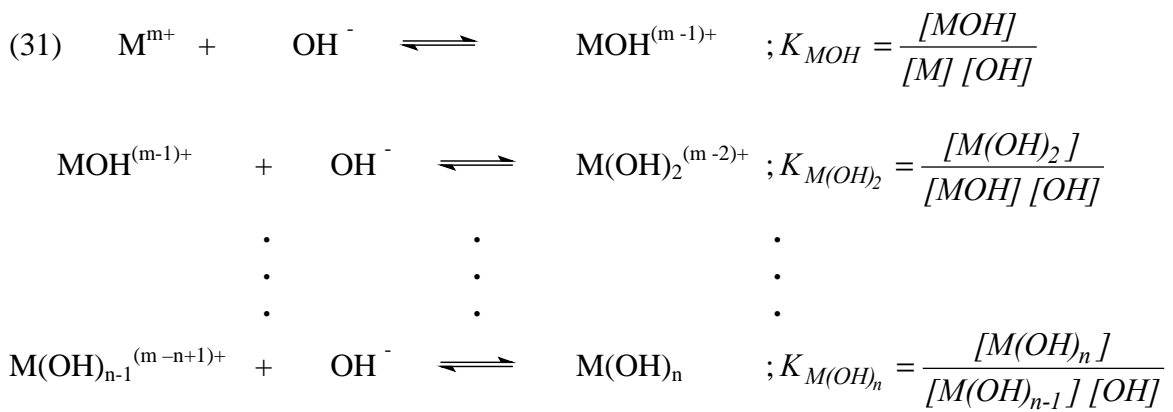
Es ist zu erkennen, daß sich die Anteile der jeweiligen Spezies als Funktion des pH-Werts stark verändern. Ist z. B. in einer Lösung mit pH 6,1 der Anteil von H₂EDTA und des HEDTA noch jeweils 50%, so liegen bei pH 8,2 nur noch < 2 % der zweifach protonierten Spezies vor und der Anteil der einfach protonierten Form hat durch fortgeschrittene Deprotonierung auf 98% zugenommen.

Einfluß des sauren Charakters eines Metallkations

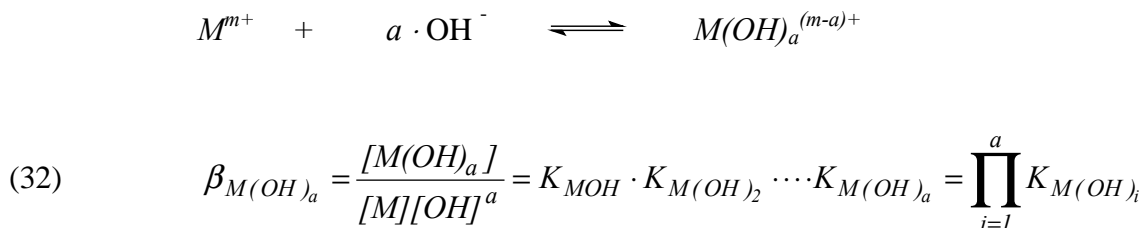
In Abhängigkeit von der Oxidationsstufe des Zentralteilchens besitzen Kationen in Lösung saure Eigenschaften. Höher geladene Kationen konkurrieren mit den Wasserstoffatomen des Wassers um die Elektronenpaare des Sauerstoffs in den H_2O -Molekülen und können erstere verdrängen. Man spricht von sogenannten Kationensäuren:



Diese Hydrolyse des Metallkations ist für die verschiedenen Hydrolysestufen durch folgende Gleichungen beschreibbar:



Bei den Gleichgewichtskonstanten $K_{M(OH)_i}$ handelt es sich um die schrittweisen thermodynamischen Hydrolysekonstanten, wobei n die maximale Anzahl der Hydroxylgruppen angibt, die ein Kation aufnehmen kann. Das Produkt der einzelnen Konstanten ist identisch mit der Gesamthydrolysekonstanten $\beta_{M(OH)_a}$, die die Gleichgewichtskonstante der Bildung einer bestimmten Hydrolysestufe mit a Hydroxylgruppen darstellt:



Mit Hilfe der in Gl. (32) eingeführten Gesamthydrolysekonstanten $\beta_{M(OH)_a}$ läßt sich analog der Betrachtung für Gesamtprotonierungskonstanten von Chelatliganden ein Ausdruck ableiten, mit dem die Konzentration jeder möglichen Hydrolysestufe $[M(OH)_a]$ als Funkti-

on der OH^- -Konzentration bzw. des pH-Wertes ($\text{pH} = \text{pK}_w - \text{pOH}$) ausgedrückt werden kann. Durch Umformen von Gl. (32) wird auch hier zunächst folgender Ausdruck gebildet:

$$(33) \quad [M(\text{OH})_a] = \beta_{M(\text{OH})_a} \cdot [M] \cdot [\text{OH}]^a$$

Ebenso wird hier die Totalkonzentration $[M]_t$ als Konzentration aller nicht vom Chelatbildner komplexierten Metall-Spezies eingeführt, die sich aus der Summe der Konzentrationen aller in Lösung vorhandenen Hydrolysestufen ergibt. Werden die einzelnen Summanden durch die Ausdrücke nach Gl.(33) ersetzt, so wird folgender Ausdruck erhalten:

$$(34) \quad \begin{aligned} [M]_t &= [M] + [\text{MOH}] + \dots + [M(\text{OH})_n] \\ &= [M] + [M] \cdot \sum_{i=1}^n \beta_{M(\text{OH})_i} \cdot [\text{OH}]^i \end{aligned}$$

Division von Gl.(34) durch $[M]$ und anschließendes Auflösen nach dieser Größe ergibt zunächst die gesuchte Abhängigkeit des nicht hydrolysierten Metall-Kations von der Hydroxylionenkonzentration:

$$(35) \quad [M] = \frac{1}{1 + \sum_{i=1}^n \beta_{M(\text{OH})_i} \cdot [\text{OH}]^i} \cdot [M]_t = \omega \cdot [M]_t$$

Die hier eingeführte Größe ω stellt dabei den Bruchteil der nicht hydrolysierten Kationen an $[M]_t$ dar. Die entsprechenden Ausdrücke für die Abhängigkeit der Konzentrationen aller anderen Hydrolysestufen ergeben sich durch Substitution des Ausdrucks in Gl.(35) für $[M]$ in Gl.(33):

$$(36) \quad [M(\text{OH})_a] = \beta_{M(\text{OH})_a} \cdot [\text{OH}]^a \cdot \omega \cdot [M]_t$$

Analog den Verhältnissen für Chelatliganden ist auch die Konzentration einer an der Komplexbildung beteiligten Metall-Spezies nicht konstant, sondern wird durch das existierende Gleichgewichtssystem der Hydrolysevorgänge (31) als Funktion des pH-Werts verändert. In Abb. 10 ist beispielhaft die Verteilung der Nb-Hydrolyseprodukte unter Ausschluß von

polymeren Spezies in Abhängigkeit von der Säurekonzentration dargestellt. Hierzu wurden nach Gl. (36) die auf $[Nb]_t$ normierten Anteile der Konzentrationen $[Nb(OH)_a]$ von Nb-Spezies mit $a = 4$ bis 5 berechnet.

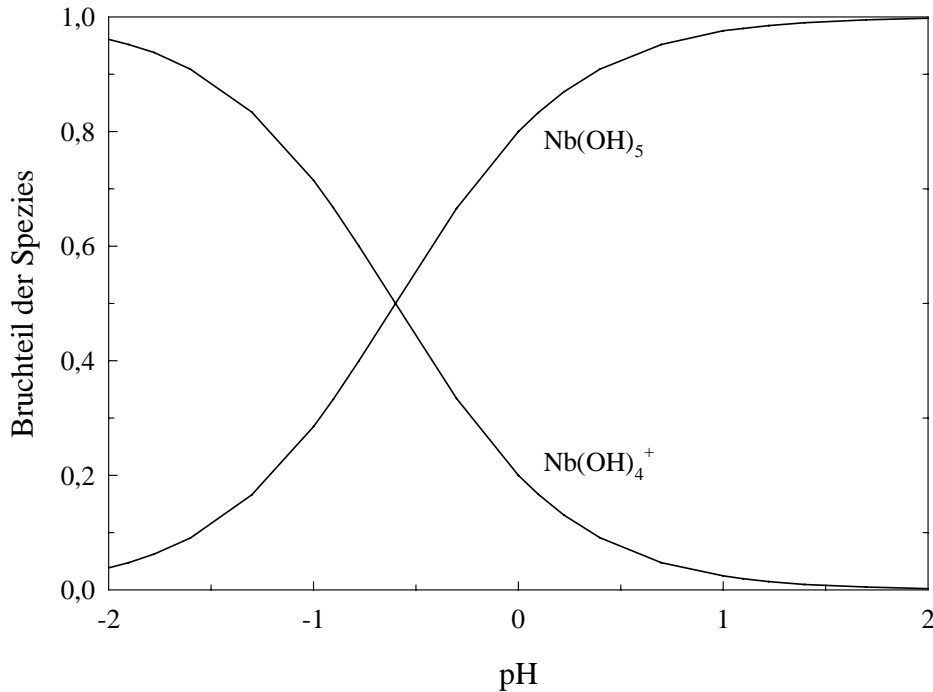


Abb. 10: Bruchteil der jeweiligen Hydrolysestufe von Nb-Spezies als Funktion des pH in Lösung

$$\log K_{M(OH)_a} [112]: \log K_1 = 33,2; \log K_2 = 29,8; \log K_3 = 25,2; \log K_4 = 19,9; \log K_5 = 14,6$$

Wie aus Abb. 10 ersichtlich, liegen auch im sehr stark sauren pH-Bereich bereits stark hydrolysierte Nb-Spezies in Lösung vor. Für $\text{pH} > 2$ ist die vollständig hydrolysierte Nb-Spezies Nb(OH)_5 zu $> 99\%$ in Lösung vorhanden. Diese außerordentlich hohe Hydrolyseempfindlichkeit des Nb ist für seine Chemie in wässriger Lösung charakteristisch.

Effektive Stabilitätskonstante

Eine Stabilitätsgröße, die die Komplexbildung von einem Metallkation M und einem Chelatliganden Y zu MY wegen der Berücksichtigung des sauren Verhaltens des Kations und der Basizität des Chelatliganden besser beschreibt als K_{MY} aus Gl.(24), ist in Gl. (37) angegeben:

$$(37) \quad K'_{MY} = \frac{[MY]}{\omega[M]_t \cdot \eta[Y]_t}$$

Dabei wurde K'_{MY} durch die Substitution von $[M]$ und $[Y]$ in Gl. (24) durch die Ausdrücke in den Gln. (29) und (35) erhalten. Da sowohl ω als auch η eine Funktion des pH-Wertes ist, wird sich in der Regel auch der Betrag von K'_{MY} verändern. Um diese pH-Abhängigkeit zu berücksichtigen, kann die sogenannte effektive Stabilitätskonstante K^{eff}_{MY} eingeführt werden:

$$(38) \quad K^{eff}_{MY} = \frac{[MY]}{[M]_t \cdot [Y]_t}$$

$$= \frac{[MY]}{[M] \cdot [Y]} \cdot \eta \cdot \omega = K_{MY} \cdot \eta \cdot \omega \quad \text{mit } K^{eff}_{MY} \leq K_{MY}$$

Im Gegensatz zu K_{MY} in Gl. (24), die für genau festgelegte Bedingungen gilt, kann K^{eff}_{MY} für verschiedene pH-Werte angegeben werden und charakterisiert somit die tatsächliche Stabilität des Komplexes unter den verschiedenen Bedingungen in einer Lösung.

Für das Beispiel des Nb-EDTA-Komplexes, dessen Zusammensetzung von Volkova et al. zu $[Nb(OH)_2EDTA]^-$ bestimmt wurde [113], ergibt sich aus Gl. (38) unter Berücksichtigung von Gl. (36) explizit:

$$(39) \quad K^{eff}_{[Nb(OH)_2EDTA]^-} = K_{[Nb(OH)_2EDTA]^-} \cdot \eta_{EDTA} \cdot \beta_{Nb(OH)_2} [OH]^{-2} \omega_{Nb}$$

In Abb. 11 sind die nach Gl. (39) berechneten Werte der effektiven Stabilitätskonstante von $[Nb(OH)_2EDTA]^-$ als Funktion des pH-Wertes graphisch dargestellt.

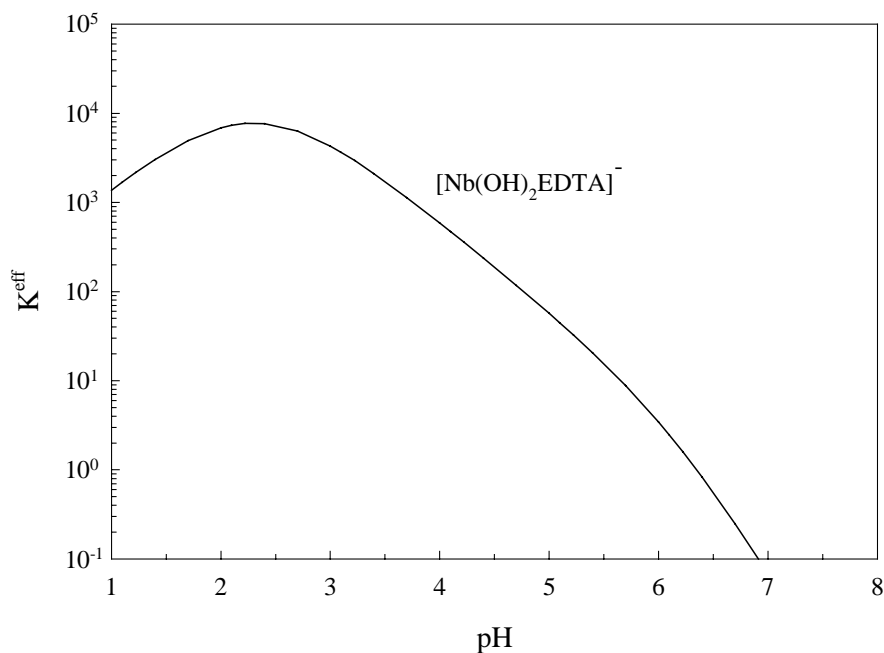


Abb. 11: Effektive Stabilitätskonstante K^{eff}_{MY} von $[Nb(OH)_2EDTA]^-$ als Funktion des pH-Wertes
 ($\log K_{Nb(OH)_2EDTA} = 40,8$ l/mol [113])

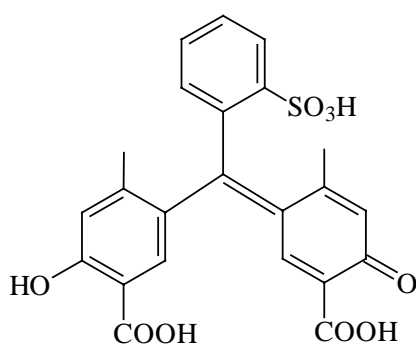
Aus Abb. 11 geht hervor, daß trotz des sehr großen Literaturwerts der Komplexbildungskonstante des Nb-EDTA-Komplexes von $K_{Nb(OH)_2EDTA} = 6 \cdot 10^{40}$ l/mol [113] die maximale effektive Stabilitätskonstante mit $K_{\text{max}}^{\text{eff}} = 7,7 \cdot 10^3$ l/mol bei pH 2,3 wesentlich kleiner ist. Die effektive Stabilität dieses Komplexes ist aufgrund der beschriebenen Einflüsse von Hydrolyse- und Protonierungsreaktionen um mehr als 36 Größenordnungen gesunken. Bei einem pH < 2,3 nimmt die effektive Stabilität des $[Nb(OH)_2EDTA]^-$ -Komplexes durch Protonierung des Liganden und bei höherem pH durch verstärkt einsetzende Hydrolyse des Metalls weiter ab.

3.3.3 Die Chemie des Nb in wäßrigen Lösungen

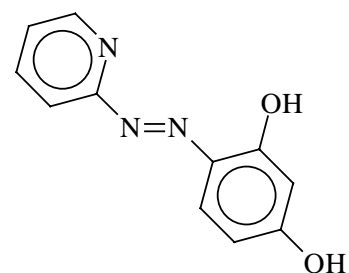
Ein Gesamtüberblick über die Chemie des Nb in seinen Verbindungen ist in der Literatur mehrfach dargestellt [cf. 114-117]. Zur Komplexchemie des Nb mit mehrzähligen Liganden in wäßrigen Lösungen ist dabei sehr wenig berichtet. Grund hierfür ist die hervortretende chemische Eigenschaft des Nb, auch im stark Sauren sehr leicht zu hydrolysieren. Unabhängig von der Art der vorliegenden Spezies des Nb in stark salzsaurer Lösung darf als gesichert angenommen werden, daß diese der Hydrolysestufe NbO^{3+} angehören [118]. Diese Bevorzugung des Nb für mittlere Hydrolysestufen zeigt sich auch in anderen Verbindungen [118]. Bei geringerer Azidität oder höherer Metallkonzentration kommt es da-

bei zur Ausbildung von polymeren Spezies. Diese reichen von polymeren kationischen Komplexen bei niedrigen HCl-Konzentrationen (0,025 M bzw. < 2 M), über neutrale, kolloidale bzw. polymere Spezies in 3-5 M HCl (bei 5 M beginnt das Auflösen polymerer Strukturen) bis zu monomeren Anionen wie $[\text{Nb}(\text{OH})_2\text{Cl}_4]^{2-}$, $[\text{NbOCl}_4]^-$ und $[\text{NbOCl}_5]^{2-}$ bei höheren HCl-Konzentrationen (> 8 M) [119-131]. Das Hexachloroniobat $[\text{NbCl}_6]^-$ bildet sich erst bei Salzsäurekonzentrationen > 12 M [132]. Die starke Hydrolyseempfindlichkeit des Nb zeigt sich auch darin, daß es selbst in konzentrierter HF noch hydrolysiert als $[\text{NbOF}_5]^{2-}$ vorliegt [133]. In alkalischen Lösungen mit makroskopischen Mengen von Nb sind nur die Orthoniobate (NbO_4^{3-}), Polyanionen ($\text{H}_x\text{Nb}_6\text{O}_{19}^{(8-x)-}$) oder Komplexe mit z.B. Phosphat, Fluorid, Peroxid oder organischen α -Hydroxycarbonsäuren beständig [134]. Für Nb in subnanomolaren Konzentrationen, wie sie z.B. auch bei der Synthese von Nb-Radiopharmaka vorliegen, existieren ausschließlich monomolekulare Hydrolyseprodukte in einem weiten pH-Bereich, die in Abwesenheit von komplexbildenden Anionen an Glasoberflächen adsorbieren [90-93]. Analog dem makroskopischen Fall können hier entweder monomere kationische Komplexe oder nicht ionisierte (radio-kolloidale [135, 136]) Niob-säure vorliegen, bis bei höheren HCl-Konzentrationen die oben diskutierten anionischen Komplexe entstehen.

Beispiele für Nb-Chelat-Verbindungen in wäßriger Lösung gibt es in der Analytik mit verschiedenen Farbindikatoren, die u. a. für den spezifischen Nachweis von Nb eingesetzt werden. Einige, wie Eriochromcyanin [137], erfordern jedoch hohe Säurekonzentrationen (pH 1), andere, wie z.B. 4-(2-Pyridylazo)resorzin (PAR) [138], die Anwesenheit eines zweiten Liganden zur Ausbildung von stabilen Komplexen (Liganden s. Abb. 12).



Eriochromcyanin



PAR

Abb. 12: Beispiele von Chelatliganden zur Komplexierung von Nb in wäßriger Lösung

In ähnlicher Weise ist z. B. auch der in Abschnitt 3.3.2 diskutierte Nb-EDTA-Komplex, für den in der Literatur eine außergewöhnlich hohe Stabilitätskonstante von $6 \cdot 10^{40}$ l/mol angegeben wird, in wässriger Lösung erst bei zusätzlicher Anwesenheit von Wasserstoffperoxid relativ stabil [139].

Als eines der wenigen Beispiele für in wässriger Lösung stabiler Nb-Chelatverbindungen sind die Bis(cyclopentadienyl)-Verbindungen des Nb zu nennen [140, 141], die ähnlich den analogen Titanverbindungen in makroskopischen Mengen zytostatische Wirkung für einige Tumore besitzen (s. Abb. 13).

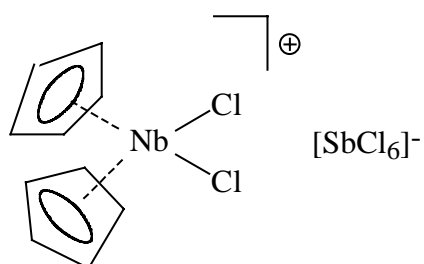


Abb. 13: Bis(cyclopentadienyl)dichloroniob(V)-hexachloroantimonat(V)

Interessant ist bei dieser Verbindungsklasse besonders, daß Niobocene als metallorganische Verbindungen gegen Hydrolyse stabil sind.

4. Experimenteller Teil

4.1 Chemikalien

Die bei den Experimenten verwendeten Chemikalien in Tab. 6 wurden wie vom Hersteller bezogen ohne weitere Reinigung direkt eingesetzt.

Tab. 6: Verwendete Chemikalien

Chemikalie	Hersteller	Reinheit
1,1'-Carboxyldiimidazol-aktivierte Agarose	Sigma	---
1,4,7,10-Tetraazacyclododecantetraessigsäure	Strem Chemicals	> 98%
1,4,8,11-Tetraazacylotetradecantetraessigsäure Tetrahydrochlorid	Aldrich	---
4-(2-Pyridylazo)resorcin	Merck	z. Synthese
5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoesäure)	Pierce	---
$^{90}\text{ZrO}_2$	Campro Scientific	99,22% ^{90}Zr
$^{\text{nat}}\text{Zr}$ -Granulat	ChemPur	99,8%
$^{\text{nat}}\text{ZrO}_2$	Strem Chemicals	99+%
Acetonitril	Merck	gradient grade
Aminex A-27	Bio-Rad	---
Ammoniumacetat	Merck	z. A.
Arsenazo III	Sigma	ca. 60%
Bariumchlorid	Merck	suprapur
Bio-Rad Protein-Assay	Bio-Rad	---
Blei(II)chlorid	Merck	z. Synthese
Borsäure	Merck	z. A.
Chelex Kationenaustauscher	Bio-Rad	---
Chlor	Merck	z. Synthese
Chloroform	Merck	p. a.
Citronensäure-Monohydrat	Merck	p. a.
Desferrioxamin B Mesylat	Sigma	95%
DFO-succinyl-(D)Phe ¹ -Octreotid	Novartis	---
Diethylentriaminpentaessigsäure	Fluka	> 99%
Dinatriumhydrogenphosphat Dihydrat	Fluka	p. a.
Dowex 1x8 (200-400 mesh)	Bio-Rad	analytical grade
Eisen(III)chlorid	Aldrich	99,99%
Eisen-ICP-Standardlösung	Alfa	---

Fortsetzung von Tab. 6:

Eisessig	Merck	p. a.
Ethylendiamintetraessigsäure	Fluka	> 99%
Flußsäure (48%)	Merck	p. a.
Gallium-ICP-Standardlösung	Alfa	---
Humanes Serum	Pierce	immuno pure
Humanes Serumalbumin	Sigma	96-98%
Hydroxylammoniumchlorid	Merck	p. a.
Kaliumchlorid	Merck	p. a.
Kaliumdihydrogenphosphat	Fluka	p. a.
Kaliumhydroxid	Merck	p. a.
Kupfer-Folien	Goodfellow	99,99%
Mercaptoethanol	Merck	---
Methanol	Merck	p. a.
Natriumacetat-Trihydrat	Merck	z. A.
Natriumazid	Merck	reinst
Natriumcarbonat-Decahydrat	Merck	z. A.
Natriumchlorid	Merck	p. a.
Natriumhydrogencarbonat	Avocado	99%
Natriumhydroxid Plättchen	Merck	p. a.
N-Benzoyl-N-phenylhydroxylamin	Merck	p. a.
Niob-ICP-Standardlösung	Alfa	---
N-Succinimidyl-S-acetylthioacetat	Pierce	---
Oxalsäure-Dihydrat	Merck	p. a.
Salpetersäure (65%)	Merck	p. a.
Salzsäure (37%ig)	Merck	p. a.
Schwefelsäure (95-97%)	Merck	p. a.
Sephadex G25-150	Sigma	---
Succinimidyl-4-(N-maleimidomethyl)cyclohexan-1-carboxylat	Pierce	---
Titan-Folien	Goodfellow	99,99+%
Trans-1,2-diaminocyclohexantetraessigsäure	Sigma	> 99%
Triethylentetraminhexaessigsäure	Fluka	> 98%
Tris(hydroxymethyl)aminomethan	Merck	p. a.
Zirkonium-Folien	Goodfellow	99,8+%
Zirkonium-ICP-Standardlösung	Alfa	---

4.2 Geräte und Methoden

4.2.1 UV-VIS-Spektroskopie

Die UV-VIS-Spektroskopie wurde eingesetzt, um Koordinationsverbindungen nachzuweisen und zu quantifizieren, die im Wellenlängenbereich des elektromagnetischen Spektrums von 220 bis 800 nm absorbieren.

Zur Analyse wurden Quarzglas-Küvetten von 1 cm Durchmesser mit den zu analysierenden Lösungen gefüllt und im Strahlengang eines Cary 50 Bio UV-VIS-Spektrometer der Firma Varian im gewünschten Wellenlängenbereich spektroskopiert.

4.2.2 Messung des pH-Wertes

Die Messung von pH-Werten erfolgte mit einem pH-Meter 766 Calimatic der Firma Knick und einer pH-Einstabmeßkette InLab 421 der Firma Mettler. Dieses pH-Meßsystem wurde vor den Messungen jeweils mit Standardpuffern kalibriert.

4.2.3 Protein-Assay

Die Konzentrationen von Lösungen des Makroproteins HSA wurden mit dem Protein-Assay der Firma Bio-Rad durch Messen der Extinktion bei 595 nm bestimmt.

Für die Aufnahme der Eichkurve in Abb. 14 wurden von einer Protein-Standardlösung von 35 mg HSA in 25 ml Wasser durch Verdünnung Standards mit einem Gehalt zwischen 0,2 und 0,8 mg/ml HSA hergestellt und der Protein-Assay durchgeführt.

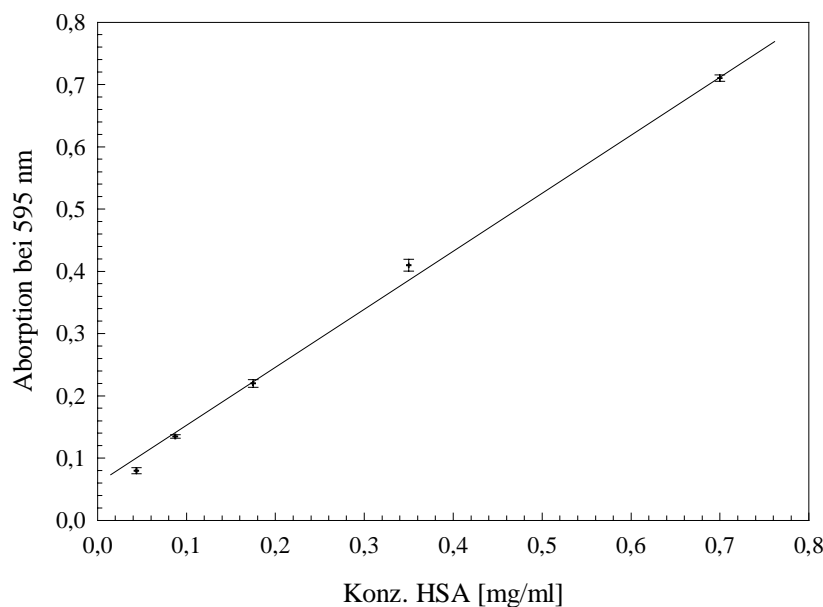


Abb. 14: Extinktion bei 595 nm als Funktion der HSA-Konzentration in Bio-Rad Protein-Assay-Lösungen

4.2.4 Gelausschlußchromatographie

Bei der Herstellung einer HSA-Stammlösung bzw. zur Reinigung von HSA von niedermolekularen Reagenzien nach chemischen Umsetzungen wurde Gelausschlußchromatographie durchgeführt.

Das verwendete System wurde mit einer HPLC-Pumpe S1121 der Firma Sykam betrieben. Die Detektion der Spezies erfolgte mittels eines UV-VIS-Detektors PHD 206 der Firma Linear-Instruments. Chromatographische Säulen wurden aus Bauteilen des XK-Säulensystems der Firma Pharmacia-Biotech aufgebaut. Der Durchmesser der Glassäulen betrug 16 mm, die Länge wurde variiert. Als stationäre Phase bei den Trennungen wurde Sephadex G25-150 verwendet. Die Elutionsgeschwindigkeit betrug jeweils 1 ml/min.

Tab. 7: Bedingungen von durchgeführten Trennungen mittels der Gelausschlußchromatographie

Methoden-Nr.	Säulenlänge [cm]	Eluens
SEC 1	17	0,1 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (pH 8,5)
SEC 2	37	0,1 M Acetat (pH 6) 10^{-4} M Natriumazid

Herstellung einer Stammlösung von humanem Serumalbumin (HSA)

83 mg HSA (Fraktion V der Serumfraktionierung mit Ethanol bei tiefen Temperaturen nach Cohn) in 1,8 ml 0,1 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Lösung (pH 8,5) gelöst. Diese Lösung wurde mittels Gelausschlußchromatographie (Methode SEC 2) gereinigt. Als HSA-Stammlösung diente im folgenden das nach Einsetzen der UV-Absorption bei 279 nm für 7 min aufgefangene Eluens. Die HSA-Konzentration der erhaltenen Stammlösung war 10,6 mg/ml.

4.2.5 Bestimmung der Ausbeuten von Kopplungsreaktionen mit HSA

Kopplungsausbeute von Succinimidyl-4-(N-maleimidomethyl)cyclohexan-1-carboxylat (SMCC) an HSA

50 μl (8,1 nmol) der HSA-SMCC-Lösung (s. Abschnitt 4.6.4) wurden zu einer Lösung von 50 μl (112,8 nmol) Mercaptoethanol in 3 ml 0,1 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Puffer (pH 8,5) gegeben. Nach einer Stunde wurden 50 μl (10,5 μmol) einer wäßrigen Lösung von Ellmans

Reagens (5,5'-Dithio-bis-(2-nitrobenzoesäure)) hinzugefügt und mittels UV-VIS-Spektroskopie die Extinktion der Lösung bei 412 nm gemessen. Zur Bestimmung der Mercaptoethanol-Konzentration in der Lösung dient die ermittelte Eichkurve (Abb. 15).

Die Eichkurve für die Zunahme der Extinktion bei 412 nm nach Zugabe von Ellmans Reagens wurde mit jeweils 50 µl von Mercaptoethanol-Standardlösungen von 0,05 bis 2,3 µmol/ml in 0,1 M KH₂PO₄/Na₂HPO₄-Puffer (pH 8,5) erstellt.

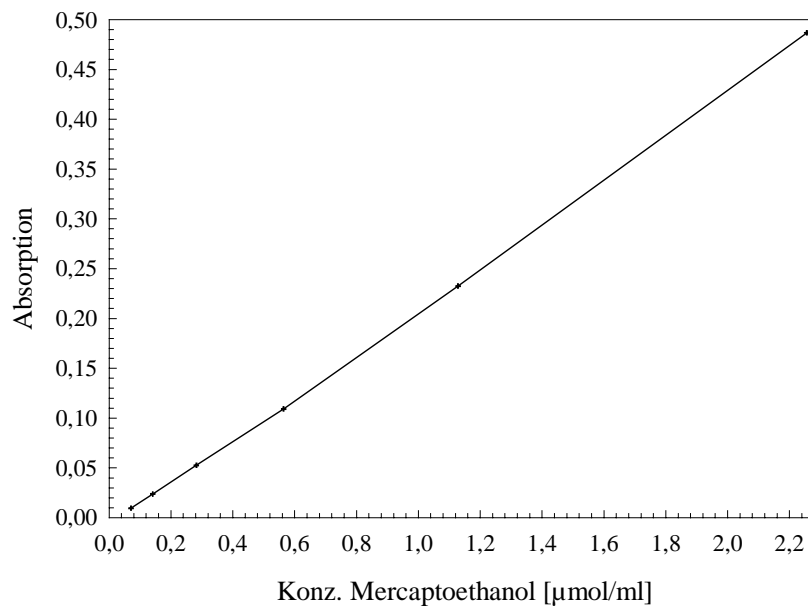


Abb. 15: Extinktion bei 412 nm in Mercaptoethanol-Lösungen nach Zugabe von Ellmans Reagens (5,5'-Dithio-bis-(2-nitrobenzoesäure)).

Die Kopplungsausbeute von SMCC an HSA berechnet sich nach Gl. (40).

$$(40) \quad \text{Kopplungsausbeute} = \frac{c_{ME} - c_{ME}^*}{c_{HSA}}$$

c_{ME} : Mercaptoethanol-Konzentration vor Zugabe von HSA-SMCC

c_{ME}^* : Mercaptoethanol-Konzentration nach Zugabe von HSA-SMCC

$c_{HSA-SMCC}$: Konzentration an HSA-SMCC

Kopplungsausbeute von DFO an HSA

Zu 2,4 ml 0,1 M NaOAc-Lösung (pH 6) wurden nacheinander 500 µl der HSA-DFO-Lösung (0,99 mg/ml) (s. Abschnitt 4.6.4) und 100 µl 10⁻³ M Fe(III) in 0,1 M HNO₃ / 0,01 M Oxalsäure gegeben. Nach 30 min wurde mittels UV-VIS-Spektroskopie die Extinktion bei 430 nm gemessen. Zur Bestimmung der Kopplungsausbeute wurde in der Eichkurve (Abb. 16) der entsprechende FeDFO-Gehalt der Lösung abgelesen.

Die Eichkurve der Extinktion des FeDFO-Komplexes bei 430 nm wurde mit Lösungen bekannter FeDFO-Konzentrationen in 0,1 M NaOAc (pH 6) aufgenommen.

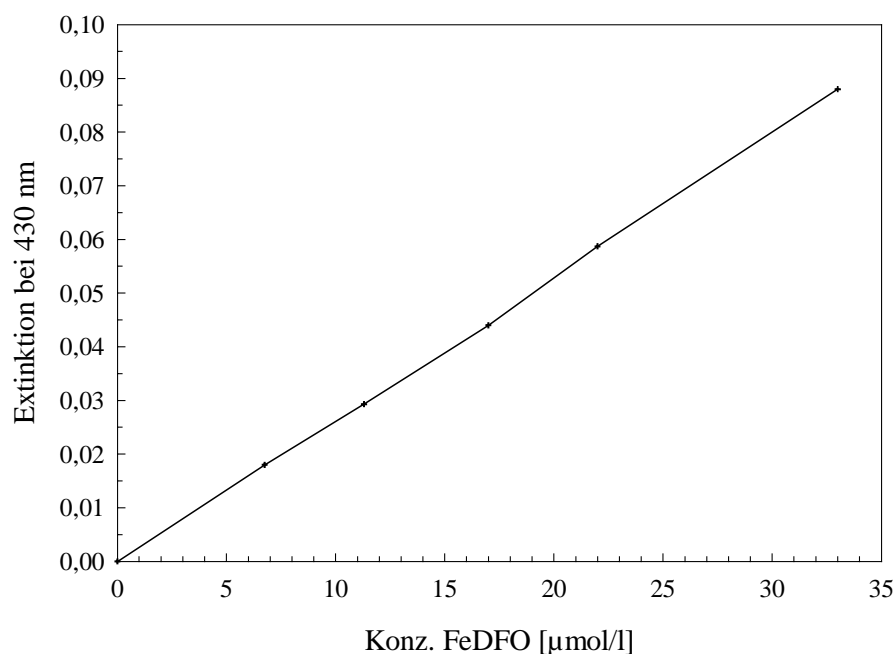


Abb. 16: Extinktion bei 430 nm in Abhängigkeit der Konzentration des FeDFO-Komplexes

Die Kopplungsausbeute von DFO-N-Succinimidyl-S-acetylthioacetat (DFO-SATA; s. Abschnitt 4.6.4) an HSA-SMCC berechnet sich nach Gl. (41) aus dem Quotienten der Konzentration von FeDFO und derjenigen des HSA-DFO in der Lösung.

$$(41) \quad \text{Kopplungsausbeute} = \frac{c_{\text{FeDFO}}}{c_{\text{HSA-DFO}}}$$

Hierbei wurde davon ausgegangen, daß die DFO-Kopplung das Extinktionsverhalten von FeDFO-Komplexen nicht verändert.

4.2.6 Radioaktivitätsmessungen

γ-Spektrometrie

Die γ-Spektrometrie wurde mit Ge(Li)- und HPGe-Halbleiterdetektorsystemen der Firma EG&G Ortec durchgeführt. Die Detektoren waren über eine Einsteckkarte (SPECTrum

ACE) mit einem IBM-kompatiblen PC verbunden. Auf dem PC erfolgte die Auswertung der Spektren mit der Software GammaVision .

Eine Kalibrierung der Detektoren bezüglich der Ansprechwahrscheinlichkeit für Photonen unterschiedlicher Energie und verschiedener Meßabstände wurde mit kalibrierten Standardquellen (Fehler < 3%) der PTB Braunschweig und Amersham International durchgeführt (Tab. 8):

Tab. 8: Verwendete radioaktive Standardpräparate zur Detektorkalibrierung

Nuklid	T _{1/2}	Aktivität [kBq]	Bezugsdatum	γ-Energie [keV]	γ-Intensität [%]
²⁴¹ Am	432,6 a	48,322	01.03.1981	59,5	35,9
¹³³ Ba	10,54 a	428,090	01.02.1979	81,0	34,1
				302,9	18,31
				356,0	62,0
				383,9	8,92
⁵⁷ Co	271,77 d	441,000	01.11.1992	122,1	85,63
				136,5	10,58
⁶⁰ Co	5,271 a	375,180	01.02.1979	1173,2	99,89
				1332,5	99,983
¹³⁷ Cs	30,07 a	38,258	01.03.1981	661,7	85,2
¹⁵² Eu	13,54 a	356,000	01.03.1981	121,8	28,44
				244,7	7,51
				344,3	26,6
				778,9	12,96
				964,1	14,34
				1112,1	13,55
				1408,0	20,87

Curiemeter

Aktivitätsmessungen nach chemischen Trennungen wurden mit einem Aktivimeter Isomed 501 der Firma Nuklear-Medizintechnik Dresden GmbH durchgeführt.

Zur kontinuierlichen Messung der Aktivitätsabnahme bei der Elution von radioaktiv markiertem Harz wurde ein NaI-Szintillationsdetektor M 2102.20 der Firma MeBelektronik Dresden GmbH verwendet.

Autoradiographie

Die Auswertung von Radio-Dünnschichtchromatogrammen und Cellulose-Streifen nach Trennungen mittels Radio-Papiererelektrophorese erfolgte autoradiographisch mit einem Instant Imager der Firma Packard Canberra.

4.2.7 Dünnschichtchromatographie

Das Ergebnis bzw. der Verlauf chemischer Reaktionen wurde teilweise mittels der Dünnschichtchromatographie (DC) überprüft.

Als stationäre Phasen wurden mit Octadecyl-Ketten derivatisiertes Silicagel auf Aluminiumunterlage RP-18 F₂₅₄ (Fa. Merck), Silicagel auf Aluminiumunterlage SI 60 F₂₅₄ (Fa. Merck) und Cellulose (Fa. Schleicher & Schuell, 2043 a) eingesetzt. Die verwendeten Lösungen bzw. Lösungsmittel für die Laufmittelgemische waren 0,25 M Oxalatlösung (pH 8,5), 0,07 M KH₂PO₄ (pH 4,5), 0,1 M NaOAc (pH 4,7), Acetonitril (MeCN) und Methanol (MeOH).

Tab. 9: Übersicht über die angewandten DC-Methoden

Methoden-Nr.	Stationäre Phase	Laufmittel (V/V)	Spezies	R _F -Wert
DC 1	RP-18	Oxalat	Nb _{hydr.}	0,95
			Nb-DFO	0
			Nb-DFO-Octreotid	0
			Nb-DFO-HSA	0
DC 2	RP-18	KH ₂ PO ₄ / MeCN (40/60)	Nb _{hydr.}	0
			Nb-DFO	0,57
			Nb-DFO-Octreotid	0,34
DC 3	Cellulose	NaOAc	Nb _{hydr.}	0
			Nb-DFO	0,96
DC 4	Si 60	MeOH	DFO	0
			SATA-DFO	0,7
DC 5	Cellulose	NaOAc / MeCN (55/45)	Nb _{Hydr.}	0
			Nb-DFO-Octreotid	0,93

Zur Analytik der Probelösungen wurden jeweils 2-5 µl auf die stationäre Phase aufgegeben. Die Laufstrecke im jeweiligen Laufmittelsystem betrug in allen Fällen 5 cm.

4.2.8 Radio-Papierelektrophorese

Radioaktiv markiertes HSA wurde mittels Radio-Papierelektrophorese analysiert. Verwendet wurde hierzu das Elektrophorese-System Multiphor II der Firma Pharmacia Biotech.

Zur Durchführung wurden 3 cm breite Cellulose-Streifen (Fa. Schleicher & Schuell, 2043 a) im verwendeten Grundelektrolyt (0,1 M TRIS/HCl-Puffer; pH 7,4) getränkt und in die

Elektrophoresekammer eingebracht. Zur Analyse wurden jeweils 5 µl der zu untersuchenden Lösung aufgegeben und für 1 h eine Spannung von 400 V angelegt. Die Messung der Aktivitätsverteilung erfolgte nach Trocknung autoradiographisch.

4.2.9 Analyse von Zr-Kontaminationen

Zur Bestimmung von Zr-Kontaminationen in ^{95}Nb -Lösungen nach chemischen Trennungen (s. Abschnitt 4.5) wurden verschiedene Analysemethoden verwendet.

γ-Spektrometrie

Über die bekannte spezifische Aktivität von eingesetzten Zr-Targets konnte nach γ-spektrometrischer Quantifizierung der verbliebenen Aktivität in einer abgetrennten Probe der Gehalt an Zr berechnet werden.

Bei einer typischen spezifischen Aktivität des ^{95}Zr von 1 MBq/g $^{\text{nat}}\text{Zr}$ beträgt die Nachweisgrenze dieser Methode 5 µg unter der Annahme, daß auf dem Comptonuntergrund von ^{95}Nb nach einer Meßzeit von 10 h unter der intensivsten γ-Linie des ^{95}Zr bei 756,7 keV (Intensität 55,4%) bei einem Detektorabstand von 10 cm (Ansprechwahrscheinlichkeit 0,1%) noch 100 Zählereignisse registriert werden können.

UV-VIS-Spektroskopie

Diese Methode stellt ein empfindliches und einfach durchzuführendes analytisches Verfahren zur Gehaltsbestimmung von Substanzen dar, die im sichtbaren Bereich des optischen Spektrums absorbieren.

Arsenazo III, ein Arsonsäure-haltiges Bis(azo)-Derivat der Chromotropsäure, ist aus der analytischen Chemie als Komplexbildner für Zr bekannt:

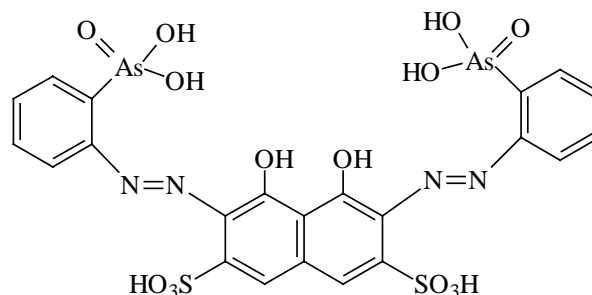


Abb. 17: Arsenazo III

In Anwesenheit von Zr tritt im UV-VIS-Spektrum einer Arsenazo III-Lösung eine längerwellige Absorptionsbande mit einem Absorptionsmaximum bei 675 nm auf. In Abb. 18 ist das UV-VIS-Spektrum einer Arsenazo III-Lösung vor und nach Zugabe bestimmter Mengen an Zr dargestellt.

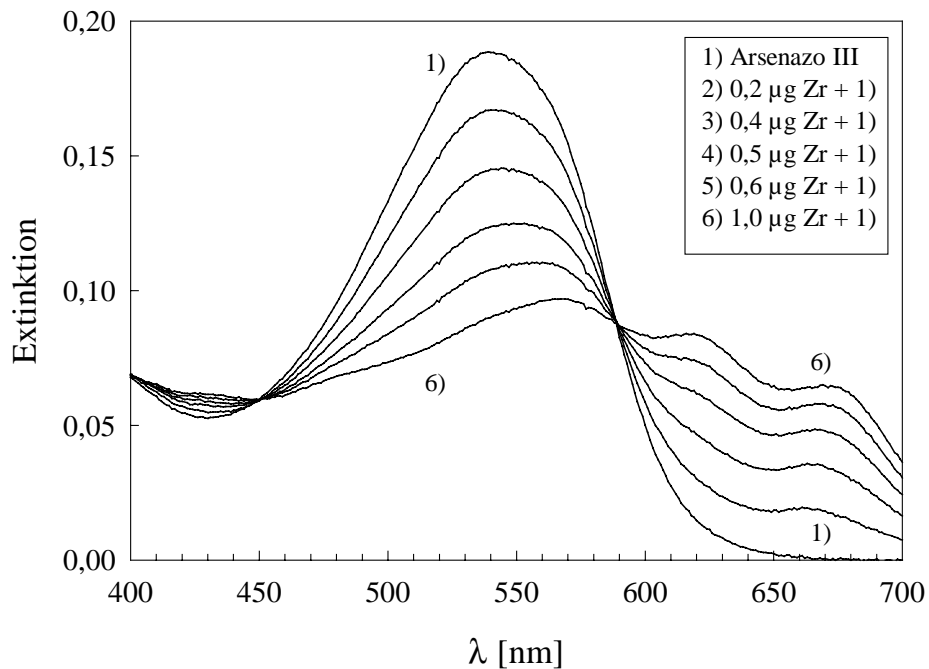


Abb. 18: UV-VIS-Spektren untersuchter Zr-Arsenazo III-Lösungen

Für die Aufnahme einer Eichkurve zur Quantifizierung von Zr-Kontaminationen wurden jeweils unterschiedliche Aliquote ($x = 100, 60, 50, 40$ und $20 \mu\text{l}$) einer Lösung von $10 \mu\text{g/ml}$ Zr in 5%iger HCl zu 2 ml der Arsenazo III-Stammlösung gegeben und anschließend weitere $(1000-x) \mu\text{l}$ 5%ige HCl hinzugefügt. Die Absorption bei 675 nm wurde nach 10 min bestimmt. Das Resultat dieser Messungen ist in Abb.19 zu sehen.

Wie aus dieser Abbildung ersichtlich liegt die Nachweisgrenze dieser Methode bei ca. $0,1 \mu\text{g}$ Zr.

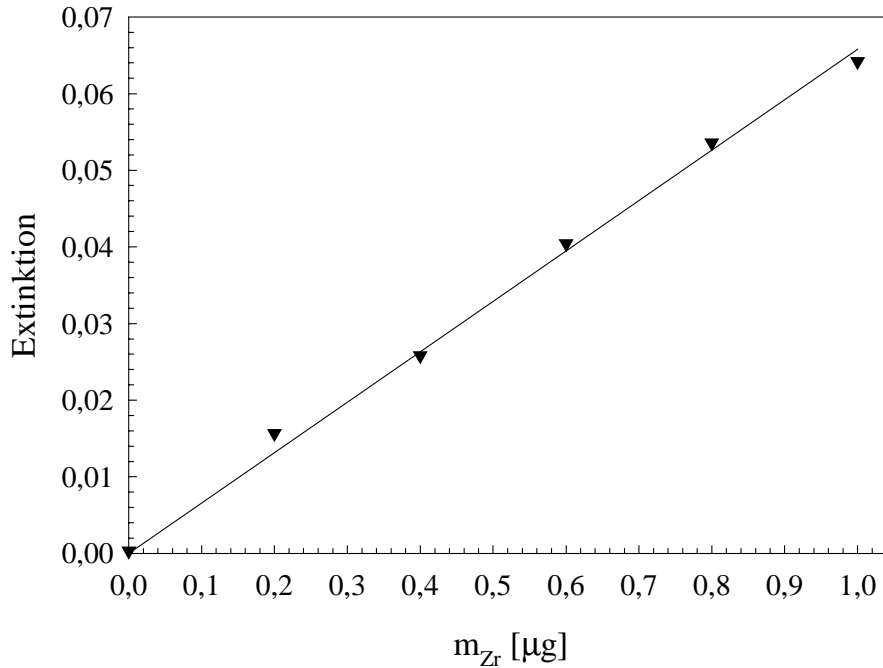


Abb.19: Extinktion bei 675 nm in Abhängigkeit von der Masse an Zr

ICP-MS

Die Messungen mittels der ICP-MS wurden von Herrn Dr. Probst vom Institut für Radiochemie in Garching mit einem Quadrupol ICP-MS ELAN 5000 von Perkin Elmer & SCIEX durchgeführt. Als Referenzlösung wurde 1 M HF mit einem jeweiligen Zr- und Nb-Gehalt von 37 µg/ml verwendet, die durch Verdünnen von Metall-Standardlösungen für ICP-MS hergestellt wurden. Die Nachweisgrenze dieser Methode für Zr liegt bei ca. 0,5 ng. Im Vergleich der verwendeten Analysemethoden besitzt die ICP-MS die höchste Empfindlichkeit zum Nachweis von Zr-Kontaminationen.

4.2.10 Bestimmung von Verteilungskoeffizienten Ionenaustauscher-Lösung für ⁹⁵Nb

Der Verteilungskoeffizient K_d stellt ein Maß für die Affinität eines verwendeten Austauschharzes für ⁹⁵Nb unter den verschiedenen experimentellen Bedingungen dar und wird nach Gl. (42) berechnet.

$$(42) \quad K_d = \frac{A_{\text{Harz}}}{A_L} \cdot \frac{V_L}{m_{\text{Harz}}}$$

A: Aktivität am Harz

V_L : Volumen der Lösung

A_L : Aktivität in der Lösung

m_{Harz} : Trockenmasse des Harzes

Es wurden Verteilungskoeffizienten von ^{95}Nb in salzsaurer Lösung mit und ohne Oxalsäure für Dowex 1x8 (200-400) bestimmt. Jeweils 300 mg des homogen feuchten Harzes in der Cl^- -Form wurden in verschließbaren Polyethylen-Reaktionsgefäßen eingewogen und mit je 2 ml von Lösungen unterschiedlicher HCl-Konzentrationen ohne Oxalsäure und mit zusätzlich 0,1 M Oxalsäure konditioniert. Anschließend wurden jeweils 1 μl n.c.a. ^{95}Nb -Lösung (10-50 kBq) hinzugefügt, die Reaktionsgefäße verschlossen und die Ansätze für 24 h auf einer Rüttelbank geschwenkt. Daraufhin wurde zentrifugiert und die Aktivität von einem 1 ml-Aliquot γ -spektrometrisch bestimmt. Für Ansätze mit $[\text{HCl}] > 8 \text{ M}$ wurde die Suspension durch einen 0,22 μm Millipore-Filter filtriert, da in diesen Fällen aufgrund ähnlicher Dichte von Harz und Lösung keine ausreichende Sedimentierung erreicht werden konnte. Die Beträge der K_d -Werte wurden nach Gl. (43) berechnet:

$$(43) \quad K_d = \frac{(A - 2A_L)}{2A_L} \cdot \frac{V_L}{m_{\text{Harz}}}$$

A: Eingesetzte Aktivität V_L : Volumen der Lösung
 A_L : Aktivität in 1 ml Lösung m_{Harz} : Trockenmasse des Harzes

Zur Bestimmung der Masse des Harzes wurden drei 300 mg Proben eingewogen und eine Woche über P_2O_5 getrocknet. Als Mittelwert der Trockenmasse ergab sich $x_m = 157 \pm 2$ mg.

4.3 Produktion von ^{90}Nb am Zyklotron

4.3.1 Targetgeometrie

Alle verwendeten Targets waren nach der Folienstapel-Technik [142-144] aufgebaut (Abb. 20). Die Folien bzw. Schichten wurden für die Bestrahlungen auf einem Targethalter aus Aluminium befestigt.

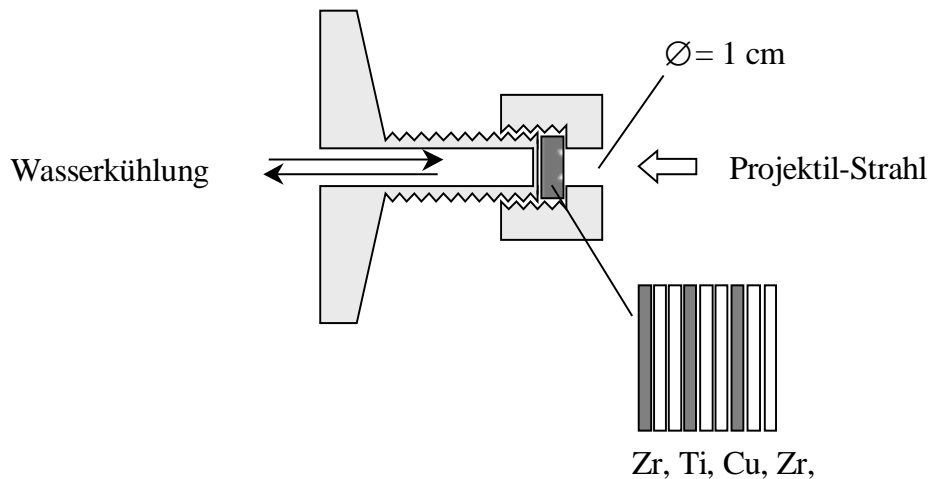


Abb. 20: Folienstapel-Target

Der Targethalter wurde von einer Seite (2π -Kühlung) mit Wasser gekühlt. Neben den Probenfolien enthielten die Folienstapel noch Titan- und Kupferfolien als Monitore für Projektilenergie und -fluß. Die Anzahl und Position der Titan- und Kupferfolien wurde bei den einzelnen Bestrahlungsexperimenten variiert, um möglichst viele unterschiedliche Energiewerte zu erhalten.

4.3.2 Targetmaterial

Natürliches Zr

Es wurden Zr-Metallfolien mit natürlicher Isotopenzusammensetzung eingesetzt, deren chemische Reinheit vom Hersteller mit 99,8+% angegeben ist (obere Grenzwerte von Verunreinigungen in ppm: Nb 50, Hf 250, Fe 200, Cr 200, Al 40, Ti 20, Ni 20, Cu 20, V 20, W 200, seltene Erden 50). Die natürliche Isotopenzusammensetzung von $^{\text{nat}}\text{Zr}$ ist: ^{90}Zr (51,45%), ^{91}Zr (11,32%), ^{92}Zr (17,19%), ^{94}Zr (17,28%) und ^{96}Zr (2,76%).

Angereichertes Zr

Es wurde Zirkoniumdioxid verwendet, das bezüglich des Isotops ^{90}Zr auf $99,22 \pm 0,09\%$ angereichert war. Die Verteilung der isotopen Verunreinigungen wurde vom Hersteller mit $0,39\%$ ^{91}Zr , $0,29\%$ ^{92}Zr , $0,15\%$ ^{94}Zr und $0,01\%$ ^{96}Zr angegeben. Weitere Verunreinigungen von höherwertigen Metallkationen (in ppm) sind mit Fe 50, Cr 60, Al 30, Ti 20, Ni < 20, Cu 50 zertifiziert.

4.3.3 Probenherstellung

Natürliches Zr

Aus $10\ \mu\text{m}$ dicken Metallfolien wurden mittels eines Lochs Eisens Scheiben mit einem Durchmesser von 13 mm ausgestanzt. Ebenso wurde zur Herstellung der verwendeten Monitorfolien verfahren.

Angereichertes Zr

Mit dem angereicherten Material wurden auf Kupferfolien von 13 mm Durchmesser, die gleichzeitig als Monitorfolien dienten, dünne Schichten mittels einer speziellen Sedimentationstechnik abgeschieden [145]. Hierzu wurde ZrO_2 mit Hilfe eines Achat-Mörser fein zermahlen. Jeweils ca. 5,5 mg ZrO_2 wurden in ein Eppendorfgefäß eingewogen, mit $100\ \mu\text{l}$ Chloroform versetzt und für 3 min in ein Ultraschallbad gehalten. Diese Suspension und weitere $100\ \mu\text{l}$ Chloroform zum Ausspülen des Eppendorfgefäßes wurden dann in eine Vorrichtung zur Herstellung dünner Targets (Abb. 21) aus Polytetrafluorethylen (PTFE) überführt und dort durch vorsichtiges Schwenken gleichmäßig verteilt.

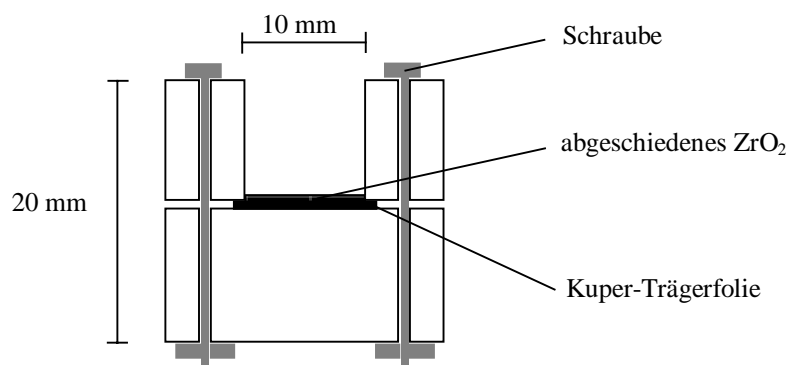


Abb. 21: Querschnitt der verwendeten Vorrichtung zur Erzeugung dünner Sedimentschichten

Die Vorrichtung wurde an einem Ort ohne größere Luftbewegungen aufbewahrt, bis sich das Chloroform nach ca. 30 Minuten verflüchtigt hatte. Die Schichtdicke der erhaltenen Proben war in der Größenordnung von 5 – 6 mg/cm². Zur mechanischen Stabilisierung der dünnen Schichten wurde ein dünner Film von < 1 mg/cm² eines Polymers (Sprühpflaster) zum Verkleben aufgetragen.

Um die Homogenität der erzeugten Schichten beurteilen zu können, wurde ZrO₂ natürlicher Isotopenzusammensetzung viermal auf 25 µm dicken Aluminiumfolien abgeschieden und die Proben im TRIGA II Reaktor in Mainz für zwei Stunden bei einem Neutronenfluß von 7·10¹¹ s⁻¹cm⁻² bestrahlt. Nach einem Tag wurden die Proben autoradiographisch vermessen.

Zur Vermeidung einer Kontamination bei der Bestrahlung wurden die ZrO₂-Schichten noch jeweils mit einer 10 µm dicken Aluminiumfolie von 13 µm Durchmesser bedeckt, die mit den gleich großen Cu-Trägerfolien am Rand verklebt wurden.

4.3.4 Aktivitätsbestimmung mittels γ-Spektrometrie

Die Messungen der Proben erfolgte zerstörungsfrei, d. h. ohne chemische Aufarbeitung der Targets. Echte und zufällige Koinzidenzen wurden durch Verringerung der Totzeit auf < 7% und einen Mindestabstand der Proben vom Detektor von 10 cm vermieden. Alle Proben wurden mehrfach in unterschiedlichen Abständen zum Detektor gemessen. Die Zuordnung der Radionuklide zu den gemessenen γ-Linien erfolgte über die Energie der Linien und die Bestimmung der Halbwertszeit. Die Meßdauer hing von der Halbwertszeit und der Aktivität der zu messenden Radionuklide ab. Bei kurzlebigen Radionukliden wurde eine Halbwertszeitkorrektur nach Gl. (44) durchgeführt.

$$(44) \quad A = \frac{P\lambda}{\varepsilon \cdot I_{\gamma} \cdot (1 - e^{-\lambda t})}$$

A: absolute Aktivität

P: Fläche unter dem Photopeak

λ: Zerfallskonstante

ε: Ansprechwahrscheinlichkeit des Detektors

I_γ: Intensität der Gammalinie

t: Meßzeit

4.3.5 Bestimmung der Anregungsfunktionen

Alle Bestrahlungen wurden am Kompaktzyklotron CV 28 des Forschungszentrums Jülich GmbH durchgeführt. Die Targets wurden 30 min bei einem Protonenfluß von 100 nA auf einer Targetfläche von ca. 0,5 cm² bestrahlt.

Die Energiedegradierung in den Folienstapeln wurde mit dem Computerprogramm STACK auf der Basis einer modifizierten Bethe-Bloch-Gleichung berechnet (vgl. Abschnitt 3.1.5). Das Programm ermittelt für jede Folie die Eintritts-, Austritts- und mittlere Energie. Für die Bestimmung der Wirkungsquerschnitte wurde jeweils die mittlere Energie verwendet.

Die Berechnung der Wirkungsquerschnitte in den verschiedenen Folien der Folienstapel erfolgte nach Gl. (45):

$$\begin{aligned} \sigma &= \frac{A_B^{EOB}}{\Phi \cdot N_A \cdot (1 - e^{-\lambda_B \cdot t})} \\ (45) \quad &= \frac{A_B^{EOB}}{\Phi \cdot (1 - e^{-\lambda_B \cdot t})} \cdot \frac{M \cdot F}{m \cdot N_a \cdot H} \end{aligned}$$

A_B^{EOB} : Aktivität des Produktnuklids bei Bestrahlungsende (EOB)
 Φ : Protonenfluß
 N_A : Anzahl der Targetnuklide
 λ_B : Zerfallskonstante von ^{90}Nb
 t : Bestrahlungsdauer

M : Molare Masse des Targetelements
 F : Targetfläche
 m : Targetmasse
 N_a : Avogadro-Konstante
 H : Häufigkeit des Targetnuklids

Mit Hilfe der über die Monitorreaktionen gewonnenen Werte der Protonenenergien und -flüsse sind die Wirkungsquerschnitte bzw. die Anregungsfunktionen direkt berechenbar.

4.3.6 Berechnung von integralen Ausbeuten

Die Berechnung der integralen Ausbeuten Y erfolgte auf der Grundlage von Gl. (20). Das dort auftretende Integral wurde dabei durch eine Summation des Integranden in 1 MeV-Schritten ($\Delta E_j = 1 \text{ MeV}$) genähert:

$$(46) \quad Y = \frac{N_L \cdot H \cdot I}{M} \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t}) \cdot \int_{E_j=E_s}^{E_j=E_m} \left(\frac{\Delta E_j}{\Delta(\rho \cdot x)} \right)^{-1} \cdot \sigma(E_j - 0,5 \text{ MeV}) \Delta E_j$$

N_L : Loschmidtsche Zahl
 H : Isotopenhäufigkeit von ^{90}Zr
 I : Protonenstrom
 M : molare Masse des Targetmaterials
 λ : Zerfallskonstante des Radioniobs
 t : Bestrahlungsdauer

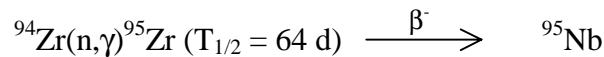
E : Protonenenergie
 E_{in} : Eintrittsenergie der Protonen
 E_S : Schwellenenergie der Kernreaktion
 $\rho \cdot x$: Flächengewicht des Targets
 $\sigma(E_j)$: Wirkungsquerschnitt für E_j
 $\Delta E / \Delta(\rho \cdot x)$: Massenbremsvermögen

Die Beträge der jeweiligen Massenbremsvermögen $\Delta E/\Delta(\rho \cdot x)$ für verschiedene Protonenenergien E_j wurde mit Hilfe des Programms STACK berechnet. Hierzu mußte durch Iteration die Masse von ^{nat}Zr bzw. $^{90}\text{ZrO}_2$ ermittelt werden, die exakt zu einer Energiedegradierung von 1 MeV führt. Das Massenbremsvermögen für z. B. $\Delta E_j = 13 \rightarrow 12$ MeV wird dabei mit dem Wirkungsquerschnitt bei $E = E_j - 0,5 = 12,5$ MeV multipliziert.

Alle berechneten integralen Ausbeuten beziehen sich auf eine Bestrahlungsdauer von 1 h bei einem Protonenfluß von $6,24 \cdot 10^{12} \text{ s}^{-1}$ entsprechend $1 \mu\text{A}$.

4.4 Produktion von ^{95}Nb am Reaktor

Die Produktion von ^{95}Nb in ^{nat}Zr -Targets erfolgte am TRIGA Forschungsreaktor in Mainz bei einem Neutronenfluß von $\Phi = 4,2 \cdot 10^{12} \text{ s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ und am Reaktor BER-2 des Hahn Meitner Instituts in Berlin ($\Phi = 4 \cdot 10^{14} \text{ s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$). Die stattfindende Kernreaktion ist:



Bestrahlt wurde Zr-Granulat mit einer Korngröße von 1-3 mm (obere Grenzwerte von Verunreinigungen in ppm: Nb 50, Hf 250, Fe 200, Cr 200, Al 40, Ti 20, Ni 20, Cu 20, V 20, W 200, seltene Erden 50). Die Präparation der Proben erfolgte für den Mainzer Reaktor indem jeweils ca. 1 g Granulat in kleine verschließbare Gefäße aus Polyethylen (PE) abgefüllt und dann luftdicht in Polyethylen-Folie eingeschweißt wurden. Bei der Herstellung von Bestrahlungsproben für den Berliner Reaktor wurde die gleiche Menge an ^{nat}Zr -Granulat in Quarzampullen abgefüllt, die Ampullen zugeschmolzen und danach in PE-Folie eingeschweißt.

4.5 Abtrennung von ^{90}Nb bzw. ^{95}Nb aus Zr-Targets

4.5.1 Extraktion

Zu 2 ml Wasser in einem 100 ml Becher aus Polyethylen wurden 200 mg $^{\text{nat}}\text{Zr}$ -Granulat (2,19 mmol) gegeben. Unter Rühren und Kühlung in einem Wasserbad wurden 630 μl 48%igen HF (17,5 mmol) in kleinen Portionen hinzugefügt. Anschließend wurden 5 ml 37%ige HCl und 3,4 ml gesättigte Borsäurelösung (2,7 mmol) dazugegeben. Diese wäßrige Phase wurde mit 5 ml 10^{-2} M N-Benzoyl-N-phenylhydroxylamin (BPHA; s. Abb. 32) in Chloroform extrahiert, indem die beiden Phasen mit einem Rührer in einer hierfür angefertigten Extraktionsapparatur aus Polytetrafluorethylen drei Minuten intensiv gerührt wurden (Abb. 22).

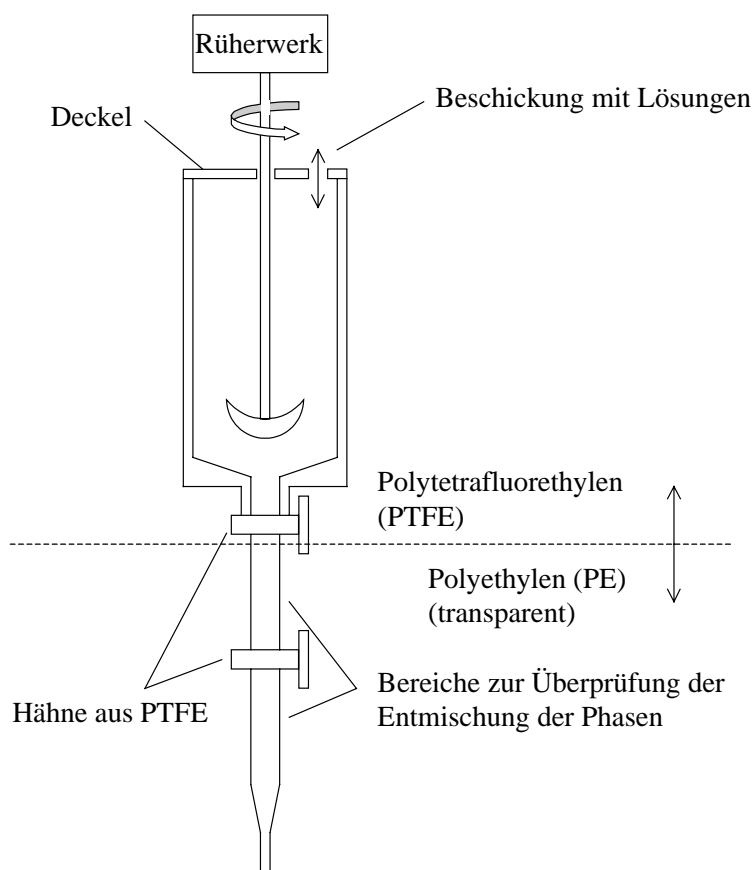


Abb. 22: Metall- und glasfreie Extraktionsapparatur zur Trennung von CHCl_3 und HCl/HF

Nach der Phasentrennung wurde die wäßrige Phase mit 3 ml Chloroform gewaschen. Die vereinten organischen Phasen wurden dann nacheinander mit 2 ml 9 M HCl / 0,001 M HF und 2 ml 9 M HCl gewaschen. Die Rückextraktion erfolgte mit 5 ml Königswasser für 20 min. Anschließend wurde dreimal mit 2 ml Chloroform gewaschen.

Die Ausbeute an ^{95}Nb lag bei $68 \pm 6\%$.

4.5.2 Anionenaustausch

Die beim Anionenaustausch benutzten Lösungsmittel mußten aufgrund der geringen Korngröße des verwendeten Anionenaustauschers Aminex A-27 ($15 \pm 2 \mu\text{m}$) unter Druck über die verwendete Säule gegeben werden. Hierzu wurde die in Abb. 23 schematisch dargestellte Apparatur entwickelt.

Die wäßrige Phase des Extraktionsprozesses wurde bis zur Trockene eingedampft, die Aktivität in $500 \mu\text{l}$ $0,25 \text{ M HCl}$ / $0,1 \text{ M Oxalsäure}$ aufgenommen und auf einem Harzbett von $20 \times 1,7 \text{ mm}$ Aminex A-27 adsorbiert ($0,3 \text{ bar}$).

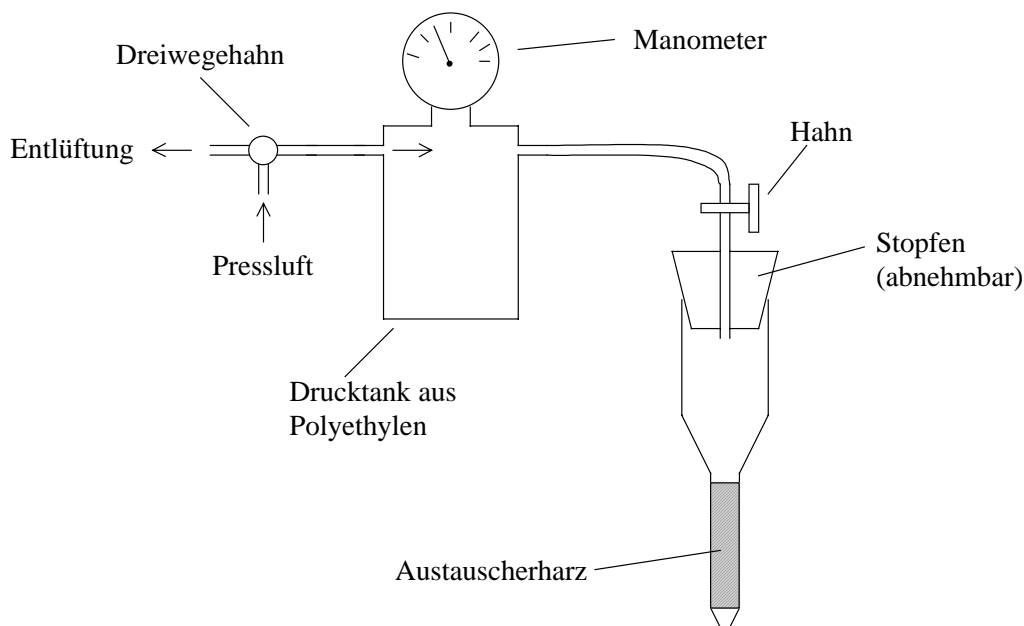


Abb. 23: Apparativer Aufbau zur Elution unter Druck (nicht maßstabsgerecht)

Nach dem Waschen mit $100 \mu\text{l}$ $37\% \text{ HCl}$ wurde das adsorbierte Zr mit $300 \mu\text{l}$ 9 M HCl / $0,001 \text{ M HF}$ ($0,5 \text{ bar}$) und anschließend das ^{95}Nb mit $100 \mu\text{l}$ 6 M HCl / $0,1 \text{ M Oxalsäure}$ eluiert ($0,3 \text{ bar}$). Die Elutionsgeschwindigkeit betrug stets ca. $10 \mu\text{l}/\text{min}$. Die ^{95}Nb -Fraktion wurde als Stammlösung für Experimente mit trägerfreiem ^{95}Nb verwendet.

Um überschüssiges Oxalat aus der Stammlösung oxidativ zu entfernen, wurde sie auf einem Teflonplättchen zur Trockene eingedampft, dreimal mit konz. HNO_3 versetzt und wieder zur Trockene eingedampft. Anschließend wurde zur Zersetzung des Nitrats dreimal mit konz. HCl versetzt und jeweils zur Trockene eingedampft.

4.5.3 Thermochromatographie

Eine Quarzglas-Apparatur, wie in Abb. 24 schematisch dargestellt, wurde incl. einer MCl_x -Feststoffzone ($MCl_x = KCl, NaCl, BaCl_2, PbCl_2$ und $FeCl_3$) bei einem Cl_2 -Gasstrom von ca. 10 ml/min auf konstante Temperatur aufgeheizt (z.B. $470^\circ C$ in der Ofenmitte).

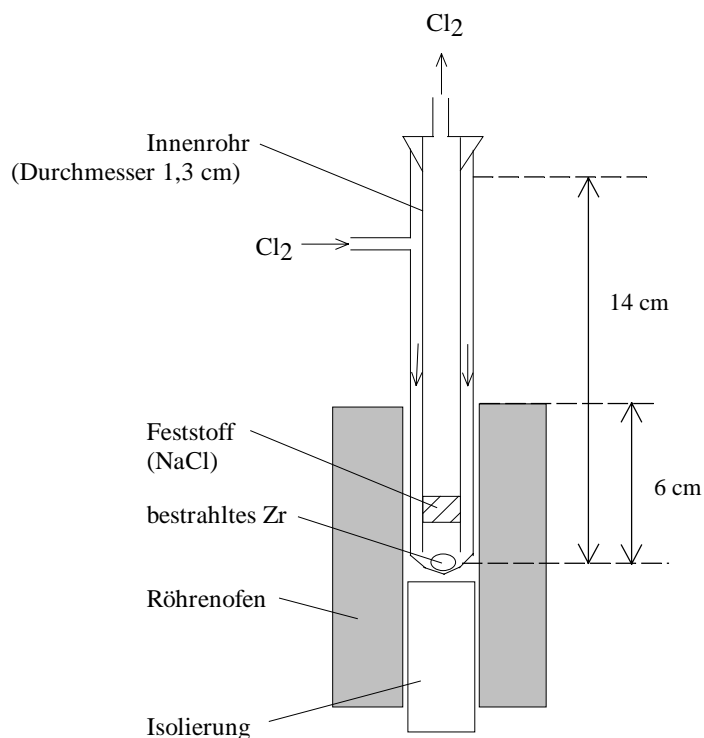


Abb. 24: Verwendete Apparatur für die thermochromatographische Trennung

Um Spuren von Wasser aus dem Cl_2 zu entfernen, wurde dieses vor Einleiten in die Apparatur durch eine Waschflasche mit konz. H_2SO_4 geleitet. Anschließend wurden jeweils zwischen 50 und 200 mg des im Reaktor bestrahlten ^{nat}Zr -Granulats unter kurzzeitigem Öffnen des Rohres auf den Rohrboden gebracht und die Chlorierung bei gleichen Bedingungen für 25 min weitergeführt. Nach dieser Zeit wurde der Gasstrom abgestellt, das Thermochromatographierohr aus dem Ofen genommen, mit einem feuchten Schwamm von außen abgekühlt und abschließend an beiden Öffnungen mit Klebeband versiegelt.

Die Verteilung der Radioisotope ^{95}Zr und ^{95}Nb entlang des Rohres erfolgte γ -spektrometrisch. Mit Hilfe einer Blende aus Blei (Blendendurchmesser 1 cm) zwischen dem Detektorkopf und dem Thermochromatographierohr war es über die charakteristischen γ -Linien von ^{95}Zr (724 und 756 keV) und ^{95}Nb (765 keV) möglich, deren Aktivitätsbeiträge in verschiedenen Rohrsegmenten zu messen.

4.6 Komplexbildungsreaktionen mit ^{95}Nb

4.6.1 Verteilung von ^{95}Nb zwischen Iminodiacetyl-Harz und Lösungen verschiedener Chelat-Liganden

Mit Iminodiacetyl-Gruppen funktionalisiertes Harz auf Polystyroldivinylbenzol-Basis (Chelex) wurde in einer Säule mit 0,1 M NaOAc-Puffer (pH 4,7) bzw. mit 0,1 M Tris(hydroxymethyl)aminomethan (TRIS; pH 7,4) konditioniert. Der Puffer wurde anschließend mit Pressluft abgeblasen und die beiden Harz-Chargen in verschließbare Gefäße abgefüllt.

Jeweils 100 mg des Harzes wurden in verschließbaren Polyethylen-Reaktionsgefäßen eingewogen und mit je 1,8 ml Pufferlösung versetzt. Nach Zugabe von jeweils 200 μl einer bestimmten 0,01 M Ligandlösung im entsprechenden Puffer wurden abschließend 1 μl n.c.a. ^{95}Nb -Stammlösung (10-50 kBq) hinzugefügt, die Reaktionsgefäße verschlossen und die Ansätze für 24 h auf einer Rüttelbank geschwenkt. Anschließend wurde zentrifugiert und die Aktivität eines 1 ml-Aliquots γ -spektrometrisch bestimmt. Der Anteil des vom Harz komplexierten ^{95}Nb wurde nach Gl. (47) berechnet:

$$(47) \quad \% \text{komplexiertes } ^{95}\text{Nb} = \left(1 - \frac{2A_L}{A_{\text{gesamt}}} \right) \cdot 100$$

A_{gesamt} : Eingesetzte Gesamtkaktivität A_L : Aktivität in 1 ml Lösung

4.6.2 Nb-DFO

Synthese von ^{95}Nb -DFO

In einem 1 ml-Reactivial wurden 200 μl einer 10^{-4} M DFO-Lösung in 0,1 M Acetat-Puffer (pH 4,7) vorgelegt und unter Rühren nacheinander 1 μl 6 M NaOH und dann 1 μl (10-50 kBq) der ^{95}Nb -Stammlösung hinzugefügt.

Stöchiometrie von Nb-DFO-Komplexen

Aliquote von 10, 20, 40 und 200 μl einer Lösung von 10^{-3} M Nb(V) in 0,1 M HCl/0,1 M Oxalsäure wurden zu 1 ml einer Lösung von $2 \cdot 10^{-5}$ M DFO in 0,1 M NaOAc (pH 4,7) in 3 ml Polyethylen-Reaktionsgefäßen gegeben und mit Acetatpuffer auf 2 ml aufgefüllt. Die resultierenden Konzentrationen an Nb waren $5 \cdot 10^{-6}$, 10^{-5} , $2 \cdot 10^{-5}$ und 10^{-4} M entsprechend einer Nb/DFO-Stöchiometrie von 1/2, 1/1, 2/1 und 10/1. Diese Ansätze wurden 24 h gerührt.

Stabilität von [⁹⁵Nb]DFO in Serum

120 mg lyophilisiertes humanes Serum wurden in 2 ml Wasser aufgenommen. Laut Spezifikation des Herstellers ergeben sich nach dem Auflösen 60 mg/ml HSA in einer Lösung von 0,01 M KH₂PO₄/Na₂HPO₄ (pH 7,6), 0,25 M NaCl und 0,05 % NaN₃.

Zu 290 µl einer 0,1 M NaOAc-Lösung (pH 4,7) wurden nacheinander 5 µl einer 10⁻³ M Lösung von DFO, 3 µl 6 M NaOH und 3 µl einer ⁹⁵Nb-Stammlösung (30-150 kBq) gegeben und 1 h in einem Reactivial gerührt. Von dieser Lösung wurden anschließend 7 µl zu 200 µl des Serums in einem Reactivial hinzugefügt und dieser Ansatz bei 37°C in einem Wasserbad inkubiert. Zu festen Zeitpunkten wurden 3 µl dieser Lösungen mittels Radio-Dünnschichtchromatographie (Methode DC 3) auf den Anteil von [⁹⁵Nb]DFO analysiert.

4.6.3 DFO-Agarose

Synthese von DFO-Agarose

Zur Darstellung von DFO-Agarose wurden in Anlehnung an ein Syntheseprotokoll für andere Amino-Harz-Verbindungen von Bethell et al. [146] 8 ml 1,1'-Carbonyldiimidazol-aktivierter Agarose (Funktionalisierungsgrad: 50 µmol/ml) in eine Lösung von 2,62 g DFO in 70 ml 1 M Na₂CO₃-Lösung gegeben und 24 h gerührt. Nach gründlichem Spülen mit Wasser wurde an der Luft bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf eine genaue Bestimmung der Kopplungsausbeute wurde verzichtet, da diese für die geplanten Experimente nicht maßgebend war. Unter Zugrundelegung von Kopplungsausbeuten mit vergleichbaren Systemen aus der Literatur von 30% wird ein Funktionalisierungsgrad von 15 µmol/ml Agarose abgeschätzt.

Markierung von DFO-Agarose

Jeweils 1 mg der getrockneten DFO-Agarose wurden zunächst in einem Polyethylen-Reaktionsgefäß zum Aufquellen 30 min in 2 ml der jeweiligen 0,1 M Pufferlösung gerührt und dann mit 1 µl trägerfreier ⁹⁵Nb-Lösung (10-50 kBq) versetzt. Nach festen Zeitpunkten wurde 30 s zentrifugiert und die Aktivität von 1 ml der überstehenden Lösung γ-spektrometrisch bestimmt. Der Anteil des zum Zeitpunkt t am Harz befindlichen ⁹⁵Nb wurde ebenfalls nach Gl. (47) bestimmt.

Kinetik der Dekomplexierung von [⁹⁵Nb]DFO-Agarose

In einem 1 ml Reactivial wurden zu 200 µl 0,1 M NaOAc (pH 4,7) nacheinander ca. 50 µl DFO-Agarose-Harz, 3 µl 6 M NaOH und 3 µl ⁹⁵Nb-Stammlösung (30-150 kBq) gegeben. Nach 30 min Rühren wurde die Suspension auf eine Polypropylen-Fritte (PP-Fritte) in einer 10 ml Kartusche aus Polyethylen gegeben und von oben mit einer weiteren PP-Fritte

dichtend abgedeckt. Mit Hilfe einer peristaltischen Pumpe wurde das auf diese Art fixierte Harz mit 5 ml einer Lösung von 0,007 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Puffer (pH 7,4) / 0,1 M KCl bei einem Fluß von 100 $\mu\text{l}/\text{min}$ gespült. Anschließend wurde das Harz für 15 h bei einem reduzierten Fluß von 5,3 ml/h mit 10^{-3} M Lösungen von Chelat-Liganden im gleichen Puffer ausgesetzt. Der Verlust von Aktivität aus dem Harz wurde mit einer NaI-Detektorsonde aufgezeichnet.

4.6.4 Synthese eines DFO-HSA-Konjugates

Synthese von N-(S-Acetyl)mercaptoacetyl-desferrioxamin (SATA-DFO)

283,7 mg DFO (432 μmol) wurden in 6 ml Wasser gelöst und der pH-Wert mit 600 μl 1 M Natronlauge auf pH 10 eingestellt. Unter Rühren wurden 25,9 mg (112 μmol) N-Succinimidyl-S-acetylthioacetat (SATA) zu dieser Lösung gegeben. Nach 3 h Reaktionszeit wurde die Lösung durch Zugabe von wenigen Tropfen konz. HCl auf pH 2 gebracht. Der Niederschlag (SATA-DFO) wurde aus der Lösung abgesaugt und mit wenig 10^{-3} M HCl gewaschen. Nach erneutem Auflösen mit 1 M NaOH, Ausfällen mit konz. HCl und Waschen mit 10^{-3} M HCl und Wasser wurde unter Ölpumpenvakuum getrocknet.

Ausbeute: 47,2 mg (62,2%)

Elementaranalyse: %C 51,39 (51,46% theor.); %H 7,44 (7,74); %N 12,88 (12,42); %S 5,22 (4,74).

Synthese von HSA-SMCC

2 ml (0,307 μmol) der HSA-Stammlösung (10,6 mg/ml) in 0,1 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Lösung (pH 8,5) wurden unter Rühren tropfenweise mit 100 μl (3,07 μmol) einer Lösung von Succinimidyl-4-(N-maleimidomethyl)cyclohexan-1-carboxylat (SMCC) in DMF (10,25 mg/ml) versetzt und für 1 h gerührt. Anschließend wurde mittels Gelausschlußchromatographie (Methode SEC 1) gereinigt und die HSA-SMCC-Lösung mittels Ultrafiltration (Microcon-30; Fa. Amicon) auf 1,7 ml aufkonzentriert. Mittels des Bio-Rad Protein-Assays wurde die Konzentration dieses HSA-Derivates zu 11,2 mg/ml bestimmt. Die Kopplungsausbeute wurde mittels Ellmans Reagenz bestimmt (s. Abschnitt 4.2.5).

Ausbeute: 0,28 μmol HSA-SMCC (89,8 %)

Kopplungsausbeute: 4-6 Maleimid-Gruppen pro HSA

Synthese von HSA-DFO

1,65 ml (0,27 μmol) der HSA-SMCC-Lösung wurden mit 350 μl 0,1 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Lösung (pH 6,5) verdünnt. Anschließend wurden nacheinander tropfenweise eine Lösung

von 2,0 mg (3 μmol) SATA-DFO in 100 μl DMSO und 20 μl (29,4 μmol) einer Hydroxylaminhydrochlorid-Lösung in 0,1 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Puffer (102,2 mg/ml) zugegeben. Nach 1 h Reaktionszeit mittels Gelausschlußchromatographie (Methode SEC 2) gereinigt. Die Konzentration des modifizierten HSA in 16 ml des aufgefangenen Eluats wurde mittels des Protein-Assays zu 0,99 mg/ml bestimmt. Die Kopplungsausbeute des HSA-DFO wurde in Anlehnung an eine Methode von Emery et al. [147] bestimmt (s. Abschnitt 4.2.5).

Ausbeute: 0,23 μmol HSA-DFO (85,2 %)

Kopplungsausbeute: 2-3 DFO-Moleküle pro HSA

4.6.5 Synthese von [^{95}Nb]DFO-HSA

Zu 180 μl einer HSA-DFO-Lösung (0,25 mg/ml) in 0,1 M NaOAc (pH 6) wurden 20 μl einer Lösung von 10^{-2} M EDTA gegeben. Anschließend wurde 1 μl ^{95}Nb -Stammlösung (10-50 kBq) hinzugefügt und zur Vermischung 1 min gerührt und dann weitere 3 h bei Raumtemperatur aufbewahrt.

4.6.6 DFO-Octreotid

Das Oligopeptid DFO-succinyl-(D)Phe¹-Octreotid (SDZ 216-927), im folgenden mit DFO-Octreotid abgekürzt, wurde von der Firma Novartis Pharma AG, Basel, bereitgestellt. Für die chemischen Experimente wurde eine 10^{-3} M Stammlösung in einer 0,1 M NaOAc-Lösung (pH 6) mit 10^{-4} M NaN_3 angesetzt, die zur zwischenzeitlichen Lagerung bei -20°C aufbewahrt wurde.

Kinetik der Synthese von [^{95}Nb]DFO-Octreotid

7 μl (7 nmol) der DFO-Octreotid-Stammlösung, 1 μl 6 M KOH und 1 μl ^{95}Nb -Stammlösung (10-50 kBq) wurden nacheinander unter Rühren zu 500 μl verschiedener 0,1 M Pufferlösungen in 1 ml Reactivials gegeben. Verwendete Pufferlösungen waren Ammoniumacetat (pH 5,0), $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (pH 7,4) und Trishydroxyaminomethan (TRIS; pH 8,6). Zu festen Zeitpunkten wurde der Anteil des entstandenen [^{95}Nb]DFO-Octreotid mittels Radio-Dünnschichtchromatographie (Methode DC 5) bestimmt .

Stabilität von [^{95}Nb]DFO-Octreotid in Serum

Zu 290 μl einer 0,1 M NaOAc-Lösung (pH 4,7) wurden nacheinander 5 μl (5 nmol) der DFO-Octreotid-Stammlösung, 3 μl 6 M NaOH und 3 μl einer ^{95}Nb -Stammlösung (30-150

kBq) gegeben und eine Stunde in einem Reactivial gerührt. Von dieser Lösung wurden anschließend 6 µl zu 200 µl humanem Serum (s. o.) in einem Reactivial hinzugefügt und bei 37°C in einem Wasserbad inkubiert. Zu festen Zeitpunkten wurden 2 µl dieser Lösungen mittels Radio-Dünnschichtchromatographie (Methode DC 5) auf den Anteil von [⁹⁵Nb]DFO-Octreotid analysiert.

Relative Stabilität von Nb-DFO-Octreotid im Vergleich zu den M-DFO-Octreotid-Analoga der Metalle Zr, Fe, und Ga

10⁻³ M Stammlösungen von Zr(IV), Fe(III), Ga(III) und Nb(V) mit 0,09 M Oxalsäure wurden durch entsprechendes Verdünnen von Standardlösungen für die Plasma-Emissions-Spektroskopie (Fa. Alfa) hergestellt, die jeweils einen Metallgehalt von 10 mg/ml in 1 M Säure aufwiesen.

a) Zu 1,84 ml 0,1 M NaOAc (pH 4,7) wurden in einem verschließbaren 3 ml-Reaktionsgefäß aus Polyethylen nacheinander jeweils 20 µl DFO-Octreotid-Stammlösung, 100 µl 0,1 M Oxalsäure (pH 8,5), 1 µl der ⁹⁵Nb-Stammlösung (10-50 kBq) und 20 µl der 10⁻³ M Nb-Stammlösung gegeben. Die Ansätze wurden verschlossen und für 24 h auf einem Rüttelpult geschwenkt. Anschließend wurden den Ansätzen je 20 µl der 10⁻³ M Zr-, Fe-, Nb- und Ga-Stammlösungen hinzugesetzt und die Gefäße wieder auf die Rüttelbank gebracht. Zu festen Zeitpunkten wurden den Ansätzen 3 µl entnommen und mittels Radio-Dünnschichtchromatographie (Methode DC 1) auf den Anteil von [⁹⁵Nb]DFO-Octreotid analysiert.

b) Zu 1,84 ml 0,1 M NaOAc (pH 4,7) wurden nacheinander jeweils 20 µl der DFO-Octreotid-Stammlösung, 100 µl 0,1 M Oxalsäure (pH 8,5) und je 20 µl einer der 10⁻³ M Zr-, Fe-, Nb- und Ga-Stammlösungen hinzugefügt. Die Ansätze wurden verschlossen und für 24 h auf einem Rüttelpult geschwenkt. Anschließend wurden den vier Ansätzen jeweils 21 µl einer Lösung von 4 µl ⁹⁵Nb-Stammlösung (40-200 kBq) in 80 µl der 10⁻³ M Nb-Stammlösung hinzugefügt und die Gefäße wieder auf die Rüttelbank gebracht. Zu festen Zeitpunkten wurde mittels Methode DC 1 auf den Anteil von [⁹⁵Nb]DFO-Octreotid analysiert.

5. Ergebnisse und Diskussion

5.1 Produktion von ^{90}Nb und ^{95}Nb

5.1.1 Wirkungsquerschnitte des $^{90}\text{Zr}(p,xn)$ -Prozesses

Im Bereich der Protonenenergie von 19 MeV bis zur Reaktionsschwelle ($E_S = 6,9$ MeV) wurden die Wirkungsquerschnitte für die (p,n)-Reaktion zum ^{90}Nb und der Produkte des (p,2n)-Prozesses ^{89}Nb und ^{89m}Nb ($E_S = 17,0$ MeV) ermittelt. Hierzu wurde Zr natürlicher Isotopenzusammensetzung und ^{90}Zr -angereichertes Zr (99,22% ^{90}Zr) bestrahlt.

Als $^{\text{nat}}\text{Zr}$ -Targets wurden 10 μm dicke Metallfolien verwendet. Mit isotop angereichertem $^{90}\text{ZrO}_2$ (99,22% ^{90}Zr) wurden durch eine spezielle Sedimentationstechnik insgesamt sechs Targets hergestellt (s. Abschnitt 4.3.3). Angaben zu den $^{90}\text{ZrO}_2$ -Targets sind in Tab. 10 zusammengestellt.

Tab. 10: Verwendete Targets mit isotop angereichertem $^{90}\text{ZrO}_2$ (99,22% ^{90}Zr)

Target-Nr.	Masse abgeschiedenes $^{90}\text{ZrO}_2$ [mg]	Flächengewicht [mg/cm^2]
1	4,67	5,94
2	4,43	5,64
3	4,39	5,59
4	3,91	4,98
5	4,30	5,47
6	4,44	5,65

Nach den Bestrahlungen am Zyklotron wurden aus den experimentell bestimmten Daten mit Hilfe von Gl. (14) die Wirkungsquerschnitte berechnet. Eine Übersicht über die erhaltenen Ergebnisse gibt Tab. 11.

Tab. 11: Effektive Wirkungsquerschnitte für die Bildung von ^{90}Nb , $^{89\text{m}}\text{Nb}$ und ^{89}Nb durch protoneninduzierte Kernreaktionen an $^{\text{nat}}\text{Zr}$ und ^{90}Zr (99,22% ^{90}Zr)

Stack Nr.	Targetmaterial:		$^{\text{nat}}\text{Zr}$	$^{90}\text{ZrO}_2$		
	Flächengewicht [mg/cm ²]	E_p [MeV]	$\sigma(^{90}\text{Nb})^*$ [mb]	$\sigma(^{90}\text{Nb})^*$ [mb]	$\sigma(^{89\text{m}}\text{Nb})$ [mb]	$\sigma(^{89}\text{Nb})^{**}$ [mb]
1	5,9	19,0 ± 0,2	-	243 ± 53	67 ± 15	91 ± 20
1	5,6	18,4 ± 0,2	-	271 ± 62	43 ± 10	64 ± 16
1	5,6	17,8 ± 0,2	-	352 ± 74	23 ± 6	43 ± 13
1	5,0	17,2 ± 0,2	-	460 ± 106	9 ± 3	-
1	5,5	16,6 ± 0,2	-	556 ± 122	-	-
1	5,7	16,0 ± 0,2	-	617 ± 142	-	-
2	5,9	15,5 ± 0,2	-	743 ± 163	-	-
3	7,5	15,3 ± 0,2	859 ± 180	-	-	-
2	5,6	14,9 ± 0,2	-	791 ± 174	-	-
3	7,2	14,3 ± 0,3	816 ± 179	-	-	-
2	5,6	14,2 ± 0,3	-	771 ± 162	-	-
2; 3	5,0 ; 7,2	13,5 ± 0,4	797 ± 177	876 ± 184	-	-
4	7,5	13,2 ± 0,2	809 ± 186	-	-	-
2	5,5	12,8 ± 0,5	-	826 ± 182	-	-
3	7,2	12,6 ± 0,5	749 ± 164	-	-	-
4	7,2	12,3 ± 0,3	763 ± 160	-	-	-
2	5,6	12,0 ± 0,6	-	808 ± 170	-	-
3	7,1	11,6 ± 0,6	728 ± 159	-	-	-
4	7,2	11,3 ± 0,4	724 ± 158	-	-	-
5	7,6	11,1 ± 0,2	640 ± 147	-	-	-
3	7,2	10,6 ± 0,7	647 ± 151	-	-	-
4	7,2	10,3 ± 0,5	650 ± 152	-	-	-
5	7,6	10,0 ± 0,3	590 ± 130	-	-	-
4	7,1	9,1 ± 0,6	524 ± 121	-	-	-
5	7,4	8,8 ± 0,4	408 ± 102	-	-	-
4	7,2	7,9 ± 0,7	292 ± 88	-	-	-
5	7,5	7,5 ± 0,5	132 ± 45	-	-	-

* Kummulativer Wirkungsquerschnitt (Erläuterung im Text)

** Unabhängiger Wirkungsquerschnitt (Erläuterung im Text)

Bei allen berechneten Werten handelt es sich um effektive Wirkungsquerschnitte, d. h. es wurde für ihre Bestimmung angenommen, daß das Targetnuklid ^{90}Zr zu 100% vorliegt. Die Werte für die Bildung von ^{90}Nb sind darüber hinaus kummulative Wirkungsquerschnitte, da das Nuklid $^{90\text{m}}\text{Nb}$ ($T_{1/2} = 18,8$ s) zu 100% mittels Isomerer Umwandlung (I.U.) in ^{90}Nb übergeht [8]. Für die γ -spektrometrische Auswertung mußte aufgrund der kurzen Halbwertszeit des isomeren Zustands nur wenige Minuten gewartet werden, bis er praktisch quantitativ in den Grundzustand zerfallen war. Bei den Wirkungsquerschnitten der Bildung von ^{89}Nb handelt es sich hingegen um unabhängige Wirkungsquerschnitte, da in diesem Fall das ebenfalls generierte isomere Nuklid $^{89\text{m}}\text{Nb}$ zu 100% direkt und quantitativ zum $^{89\text{m}}\text{Zr}$ zerfällt. Die Zerfallsschemata der diskutierten Nuklide sind in Abb. 25 dargestellt:

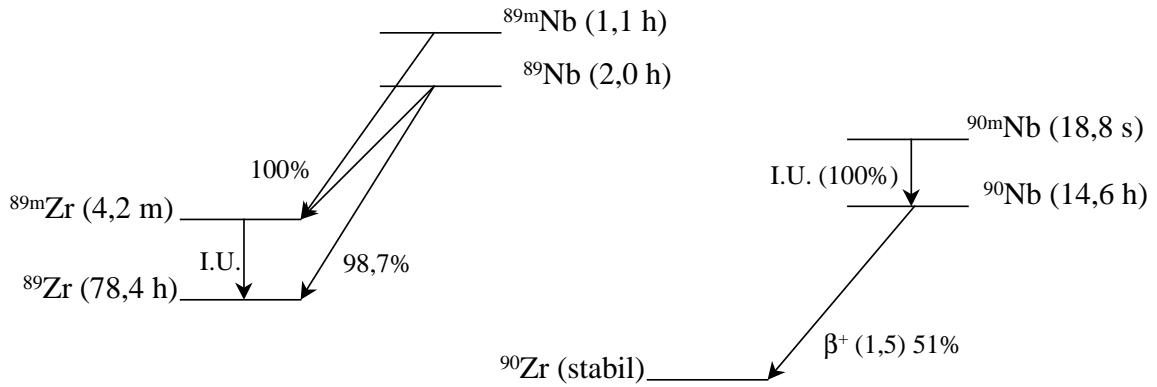


Abb. 25: Zerfallsschemata der Nb-Isotope mit den Massenzahlen $A = 89$ und 90 [8]

Zur Berechnung der Wirkungsquerschnitte des Isotops ^{90}Nb wurde die 1129 keV Linie bei der γ -spektrometrischen Auswertung herangezogen. Für $^{89\text{m}}\text{Nb}$ wurde die 588 keV Linie zur Auswertung ausgewählt, da die ebenfalls geeignete 507,4 keV Linie stets von der intensiven β^+ -Anihilationslinie bei 511 keV überlagert ist. Zur Auswertung des Wirkungsquerschnitts von ^{89}Nb schließlich wurde wegen des relativ großen statistischen Fehlers jeder einzelnen Gammalinie der Mittelwert der Linien bei 1833,4 und 1627 keV gebildet. Der in Tabelle Tab. 11 angegebene Fehler der Wirkungsquerschnitte entspricht dem Gesamtfehler Δy_{gesamt} , der als Quadratwurzel der Summe der einzelnen Fehlerquadrate berechnet wurde:

$$(48) \quad \Delta y_{\text{gesamt}} = \sqrt{(\Delta m_T)^2 + (\Delta H_T)^2 + (\Delta \varepsilon)^2 + (\Delta P)^2 + (\Delta \Phi_p)^2}$$

Δm_T : Fehler der Targetmasse ΔH_T : Fehler der Targethomogenität
 $\Delta \varepsilon$: Fehler der Ansprechwahrscheinlichkeit ΔP : Fehler der Peakfläche
 $\Delta \Phi_p$: Fehler des Protonenflusses

Er setzt sich im einzelnen aus den Fehlern für die Targetmasse und -inhomogenität, dem Fehler für die Ansprechwahrscheinlichkeit und Peakflächenbestimmung und demjenigen des Protonenflusses zusammen:

Δm_T : Fehler bei der Bestimmung der Targetmasse

Die Kupfer- und Titanfolien für die Monitorreaktionen $^{\text{nat}}\text{Cu}(p,xn)^{62,63}\text{Zn}$ und $^{\text{nat}}\text{Ti}(p,xn)^{48}\text{V}$ sowie diejenigen aus Zr natürlicher Isotopenzusammensetzung wurden jeweils aus einem Stück Folie herausgestanzt und gewogen. Folien, die stärker von dem jeweiligen mittleren Gewicht abwichen wurden verworfen. Für die Flußbestimmung wurde mit dem mittleren Foliengewicht gerechnet, das mit einem Fehler von 2% behaftet ist.

ΔH_T : Fehler der Foliendicke bzw. der Dicke bei der Erzeugung homogener $^{90}\text{ZrO}_2$ -Schichten

Für die verwendeten 25 μm dicken Cu- und Ti-Monitorfolien und die 10 μm dicken $^{\text{nat}}\text{Zr}$ -Metallfolien wird vom Hersteller ein Fehler in der Dicke von 10% angegeben. Der bei der Herstellung von $^{90}\text{ZrO}_2$ -Targets durch Sedimentation auftretende Fehler für die Homogenität der erzeugten Schichten wurde experimentell bestimmt. Hierzu wurden in vier Experimenten sedimentierte $^{\text{nat}}\text{ZrO}_2$ -Schichten von ca. 6 mg/cm^2 auf einer Al-Trägerfolie im Reaktor bestrahlt. Nach 24 h wurde die Aktivitätsverteilung des generierten $^{97/95}\text{Zr}$ autoradiographisch bestimmt (Abb. 26).

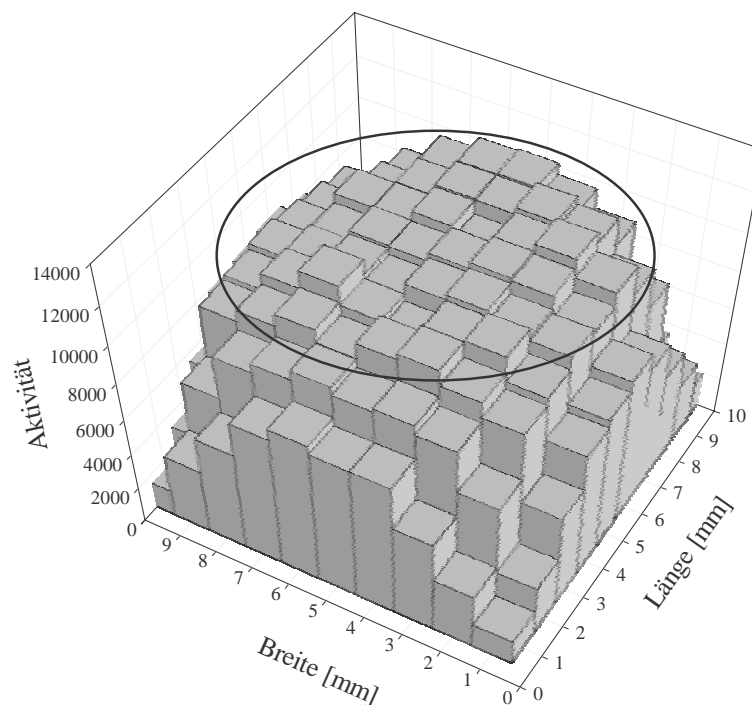


Abb. 26: Autoradiographische Bestimmung der Targetinhomogenität eines sedimentierten ZrO_2 -Targets ($\varnothing = 10 \text{ mm}$) nach Bestrahlung im Reaktor

In Abb. 26 sind die Umriss der sedimentierten Schicht durch einen schwarzen Kreis angedeutet. Als Quotient von Standardabweichung und Mittelwert im Bereich des Bestrahlungsfeldes von 6 x 6 mm wurde dieser Fehler mit $< 6\%$ ermittelt.

ΔP : Peakflächenbestimmung

Die Auswertung der Photopeakflächen mit Hilfe des Programms GammaVision liefert für jede Gammalinie einen statistischen Fehler ΔP . Da dieser Fehler mit der Anzahl der gemessenen Impulse P im wesentlichen nach

$$(49) \quad \Delta P = \frac{\sqrt{P}}{P}$$

korreliert, wurden Meßzeiten zum Erreichen von Peakflächen $> 10^4$ Impulsen gewählt. Der Fehler ΔP macht sich mit 0,5 - 10% bemerkbar. In der Nähe der Reaktionsschwelle kann ΔP bis zu 20% betragen, da aufgrund der geringen Aktivierung die Anzahl der detektierbaren Impulse klein ist.

$\Delta \epsilon$: Fehler bei der Bestimmung der Detektor-Ansprechwahrscheinlichkeit

Der für die Detektor-Ansprechwahrscheinlichkeit ermittelte Fehler aufgrund der Detektorkalibrierung mit Standardpräparaten war nach den Angaben der Hersteller $< 3\%$. Hinzu kommen Beiträge durch den Fehler in der Peakflächenbestimmung und durch Fehler der Literaturangaben von γ -Intensitäten ausgewerteter Linien, die jeweils mit 1% berücksichtigt wurden. Der Gesamtfehler beträgt 5%.

$\Delta \Phi_p$: Fehler bei der Ermittlung des Protonenflusses

Der Protonenfluß wurde über die Monitorreaktionen ${}^{\text{nat}}\text{Cu}(p,xn)^{62,63}\text{Zn}$ und ${}^{\text{nat}}\text{Ti}(p,xn)^{48}\text{V}$ bestimmt. Die Auswertung dieser Kernreaktionen nach Gl. (19) beinhaltet alle bereits aufgeführten Fehlerquellen: Δm_T , ΔH_T , ΔP und $\Delta \epsilon$. Darüber hinaus ist der ebenfalls in die Berechnung des Φ_p eingehende Fehler in den Literaturdaten für die Wirkungsquerschnitte der Monitorreaktionen [43-47] mit einem Fehler von ca. 10% belastet. Insgesamt ergibt sich daraus für $\Delta \Phi_p$ ein Beitrag von bis zu 30%.

ΔE_p : Fehler bei der Bestimmung der Protonenenergie

Für den Fehler der Protonenenergie wurde als untere Grenze ein Wert von 0,2 MeV entsprechend 1% angenommen. Diese ergibt sich aus dem Fehler der Energiebestimmung nach Kórmány et al. direkt am Zyklotron [148]. Die Energiebestimmung für hintere Folien in einem Folienstapel über die Monitorreaktionen zeigt eine Abweichung bis zu 0,7 MeV entsprechend einem maximalen Fehler von 10%. Derlei Abweichungen rühren hauptsächlich von der Targetinhomogenität her und nehmen daher mit zunehmender Folienanzahl im Stapel zu.

Der aus allen Beiträgen nach Gl. (48) resultierende Gesamtfehler Δy_{gesamt} wird insgesamt von $\Delta\Phi_p$, ΔH_T und bei geringen Zählraten auch von ΔP dominiert. Für die durchgeführten Experimente bewegt sich der Betrag von Δy_{gesamt} im Bereich von 20% bis 35%. In Abb. 27 ist die Anregungsfunktion $\sigma = f(E_p)$ des $^{90}\text{Zr}(p,xn)$ -Prozesses mit den experimentell ermittelten Daten aus Tab. 11 unter Einbeziehung einiger Δy_{gesamt} dargestellt.

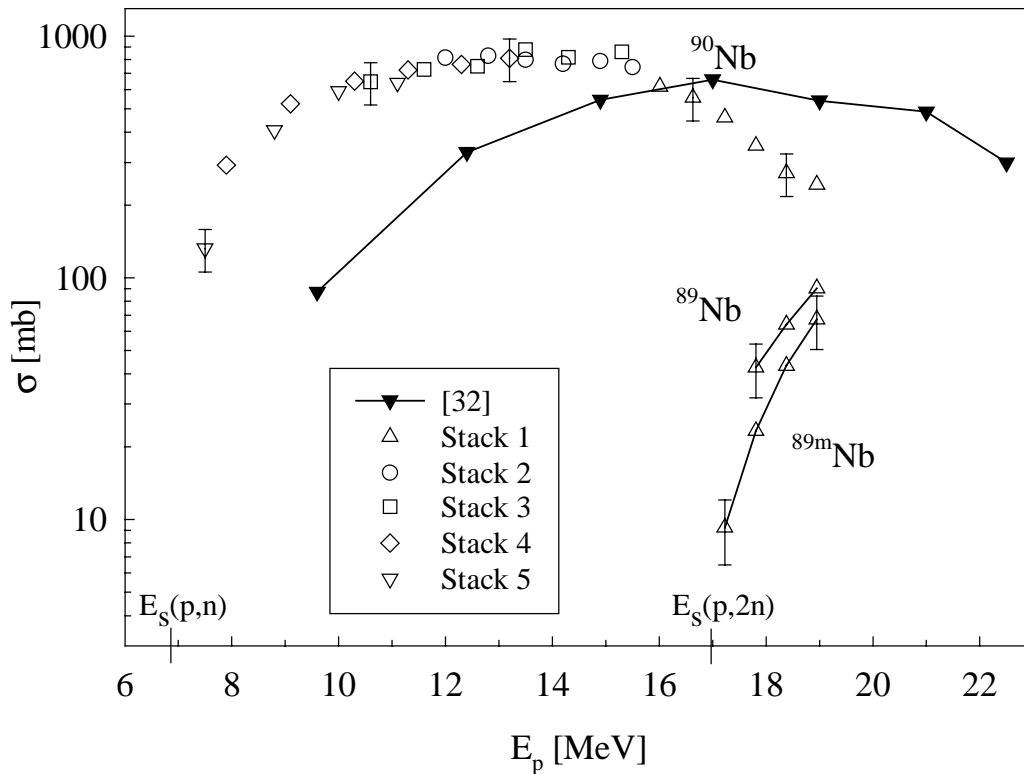


Abb. 27: Anregungsfunktionen für die Kernreaktionen $^{90}\text{Zr}(p,n)$ und $^{90}\text{Zr}(p,2n)$

Die Anregungsfunktion des $^{90}\text{Zr}(p,n)^{90}\text{Nb}$ -Prozesses wurde in diesen Experimenten erstmalig mit hochangereichertem ^{90}Zr gemessen. Es wurde sich dabei auf den für die Produktion von ^{90}Nb relevanten Energiebereich von der nach Gl. (9) berechneten Reaktionsschwelle E_S bis 19 MeV beschränkt. Der maximale effektive Wirkungsquerschnitt wurde als Maximum einer Fitfunktion der gemessenen Werte bei $E_p = 13,5$ MeV zu $\sigma_{\max} = 822 \pm 181$ mb bestimmt.

Neben den Ergebnissen aus den eigenen Experimenten ist in Abb. 27 auch die Anregungsfunktion für diesen Prozeß von Kondratyev et al. [32] dargestellt. Diese Gruppe ermittelte einen maximalen effektiven Wirkungsquerschnitt von $\sigma_{\max} = 661 \pm 41$ mb bei $E_p = 17$ MeV. Der Gesamtverlauf der Anregungsfunktion ist im Vergleich zu den eigenen Werten um 3 bis 5 MeV zu höheren Energien und zu kleineren Wirkungsquerschnitten verschoben. Kondratyev et al. haben Zr-Folien natürlicher Isotopenzusammensetzung mittels der Folien-

stapeltechnik bei einer Energiedegradation der Protonen von 70→10 MeV in einem Stapel bestrahlt. In den eigenen Experimenten wurden mehrere Folienstapel von jeweils höchstens sechs Folien bestrahlt. Der Fehler der einer Folie zugeordneten Protonenenergie, der durch die Inhomogenität der Folien mit jeder Folie wächst, ist bei 39 verwendeten Folien bei Kondratev et al. mit ca. 2 MeV entsprechend ca. 20% im untersuchten Energiebereich größer. Ein weiterer Nachteil der Verwendung zu dicker Targets ist, daß mit wachsender Größe eines Folienstapels der Protonenfluß als Funktion der Dicke des Targets nach

$$(50) \quad -d\Phi_p = \sigma_t \cdot \Phi_p \cdot N_A dx$$

abnimmt. Dabei ist $-d\Phi_p$ die Abnahme des Protonenflusses, σ_t der totale Wirkungsquerschnitt der Schwächung von Φ_p durch Absorptions- und Streuprozesse, N_A die Teilchenzahldichte des Targetmaterials und dx die Dicke des Targets. Die Annahme eines konstanten Φ_p innerhalb des Targets trifft immer weniger zu und führt somit mit zunehmender Targetdicke zu einem größeren Fehler bei der Berechnung der Wirkungsquerschnitte. Desweiteren wurden in [32] ^{nat}Zr -Folien mit einem relativ hohen Flächengewicht von 17 mg/cm² verwendet (eigene Experimente: 7,3 mg/cm² ^{nat}Zr bzw. 6 mg/cm² $^{90}\text{ZrO}_2$). Dieses bedeutet für die erhaltenen Wirkungsquerschnitte, daß sie entsprechend der höheren Energiedegradation in einer dickeren Schicht über einen größeren Energiebereich gemittelt wurden. Für $E_p > 14$ MeV wird bei der Bestrahlung von ^{nat}Zr in zunehmendem Maße der $^{91}\text{Zr}(p,2n)$ -Prozeß zur Bildung von ^{90}Nb beitragen, so daß genaue Wirkungsquerschnitte der Bildung von ^{90}Nb in diesem Energiebereich nur mit hochangereichertem ^{90}Zr erhalten werden können. Im Gegensatz zur Arbeit der zitierten Gruppe wurde dieser Sachverhalt in den eigenen Experimenten mit der Verwendung von hochangereichertem ^{90}Zr berücksichtigt.

Die Produkte des $^{90}\text{Zr}(p,2n)$ -Prozesses ^{89}Nb und ^{89m}Nb werden in zunehmendem Maße ab $E_p > 17$ MeV gebildet. Im Hinblick auf eine Produktion von ^{90}Nb ist es somit möglich ihre Bildung zu unterdrücken, indem die Projektilenergien unter dem Schwellenwert dieser Reaktionskanäle bleiben.

5.1.2 Integrale Targetausbeuten von $^{90}\text{Zr}(p,xn)$ -Prozessen

Auf der Grundlage der experimentell bestimmten effektiven Wirkungsquerschnitte in Tab. 11 wurden mit Hilfe von Gl.(46) die integralen Ausbeuten von ^{90}Nb , ^{89}Nb und $^{89\text{m}}\text{Nb}$ für eine einstündige Bestrahlung von isotopenreinem ^{90}Zr -Metall bei einem Strahlstrom von $1\ \mu\text{A}$ berechnet. Die Ergebnisse sind in Abb. 28 zusammengestellt. Die Werte von ^{89}Nb und $^{89\text{m}}\text{Nb}$ sind für abnehmende Energie extrapoliert.

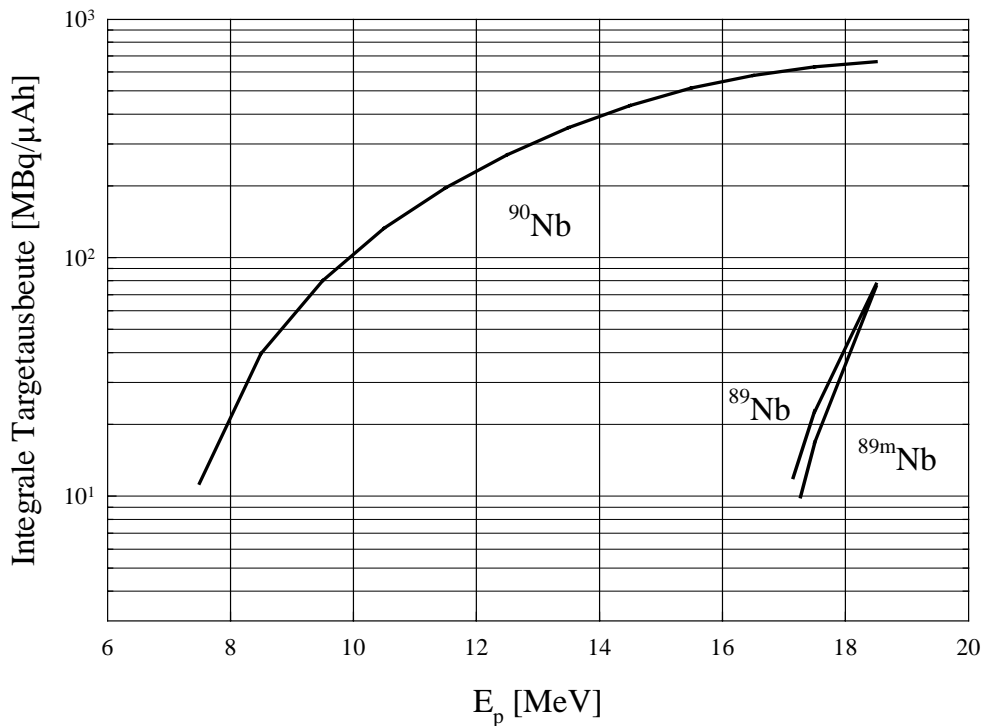


Abb. 28: Integrale Targetausbeuten von Radioisotopen des Nb für den $^{90}\text{Zr}(p,xn)$ -Prozeß (100% ^{90}Zr) basierend auf den effektiven Wirkungsquerschnitten aus Tab. 11

Die effektiven Wirkungsquerschnitte bzw. die integralen Ausbeuten zeigen, daß eine maximale Ausbeute von ^{90}Nb mit Protonen von $E_p \geq 19\ \text{MeV}$ produziert werden kann. Für Bestrahlungen von 100% isotope angereichertem ^{90}Zr mit einem Protonenstrom von $5\ \mu\text{A}$ im Energiebereich von $E_p = 19 \rightarrow E_S\ \text{MeV}$ sind die in Tab. 12 zusammengestellten integralen Ausbeuten von ^{90}Nb produzierbar.

Tab. 12: Integrale Ausbeuten von ^{90}Nb , $^{89\text{m}}\text{Nb}$ und ^{89}Nb bei einem Strahlstrom von $5\ \mu\text{A}$ in Abhängigkeit von der Bestrahlungszeit

Aktivität [GBq]	$T_{1/2}$	Bestrahlungszeit [h]:				
		1	2	3	4	5
^{90}Nb	14,6 h	3,32	6,48	9,49	12,36	15,10
$^{89\text{m}}\text{Nb}$	1,1 h	0,378	0,580	0,685	0,745	0,775
^{89}Nb	2,0 h	0,388	0,660	0,855	0,990	1,090
$\frac{^{90}\text{Nb}}{\Sigma\ ^A\text{Nb}}$		0,81	0,84	0,86	0,88	0,89

Wie aus Tab. 12 hervorgeht, sind Batch-Aktivitäten von ^{90}Nb in der Größenordnung von 10 GBq erreichbar. Zur Produktion von 9,5 bzw. 15,1 GBq ^{90}Nb sind bei dem verwendeten Strahlstrom Bestrahlungszeiten von $t_B = 3$ bzw. 5 h notwendig. Unter den angegebenen Bestrahlungsbedingungen entstehen gleichzeitig $^{89\text{m}}\text{Nb}$ und ^{89}Nb . Der Anteil dieser Radioisotope an der Gesamtaktivität nimmt dabei mit zunehmender Bestrahlungsdauer ab. Der Grund hierfür ist der unterschiedliche Beitrag des Sättigungsfaktors SF . Nach Gl. (21) nimmt SF bei Bestrahlungszeiten die kleiner sind als die Halbwertszeit des produzierten Nuklids mit zunehmender Bestrahlungszeit stärker zu als für den umgekehrten Fall mit $t_B > T_{1/2}$. Beträgt der Anteil des ^{90}Nb an der Gesamtaktivität nach 1 h Bestrahlung 81% so sind es nach 5 h Bestrahlung 89%.

5.1.3 Integrale Targetausbeute der $^{\text{nat}}\text{Zr}(p,xn)^{90}\text{Nb}$ -Reaktion

Zur experimentellen Bestimmung der integralen Targetausbeuten des $^{\text{nat}}\text{Zr}(p,xn)^{90}\text{Nb}$ -Prozesses wurde in einem Bestrahlungsexperiment ein Target bestehend aus drei $250\ \mu\text{m}$ dicken $^{\text{nat}}\text{Zr}$ -Folien 30 min bei einem Strahlstrom $I_P = 1\ \mu\text{A}$ bestrahlt. Eine Übersicht über den Energieverlauf in den drei Folien und die produzierte ^{90}Nb -Aktivität in dem jeweiligen Bereich gibt Tab. 13, in der die experimentell ermittelten Werte der integralen Targetausbeuten berechneten Werten gegenübergestellt sind. Letztere wurden mit Hilfe von Gl.(46) auf der Grundlage der experimentell bestimmten effektiven Wirkungsquerschnitte in Tab. 11 für verschiedene Targetmaterialien bei gleichen Bestrahlungsbedingungen angestellt.

Tab. 13: Produktion (exp.) von ^{90}Nb in $^{\text{nat}}\text{Zr}$ -Targets unterschiedlicher Dicke ($I_P = 1 \mu\text{A}$; $t_B = 30 \text{ min}$) und Vergleich mit berechneten Ausbeuten (ber.) für Bestrahlungen von $^{\text{nat}}\text{Zr}$ und jeweils 100% isotop angereichertem ^{90}Zr und $^{90}\text{ZrO}_2$

Folien-Nr.	E_P [MeV]	Integrale Ausbeute ^{90}Nb [MBq/ μAh]:			
		$^{\text{nat}}\text{Zr}$ (exp.)	$^{\text{nat}}\text{Zr}$ (ber.)	^{90}Zr (ber.)	$^{90}\text{ZrO}_2$ (ber.)
1	17,6 \rightarrow 15,0	128	89	173	110
2	15,0 \rightarrow 11,9	120	123	239	152
3	11,9 \rightarrow 8,1	82	95	184	118
2+3	15,0 \rightarrow 8,1	202	218	423	270
1+2+3	17,6 \rightarrow 8,1	330	307	596	380

Für Folie 2 und 3 stimmen berechnete und experimentelle Werte mit $^{\text{nat}}\text{Zr}$ als Targetmaterial gut überein. In Folie 1 ist die experimentelle Ausbeute um 43% größer, da für $E_P > 14,2 \text{ MeV}$ bei der Bestrahlung von $^{\text{nat}}\text{Zr}$ in zunehmendem Maße der $^{91}\text{Zr}(p,2n)$ -Prozeß zur Produktion von ^{90}Nb beiträgt. Im Bereich von $E_P = 17,6 \rightarrow 8,1 \text{ MeV}$ sind mit $^{\text{nat}}\text{Zr}$ als Targetmaterial 330 MBq $^{90}\text{Nb}/\mu\text{Ah}$ generierbar. Mit kleineren Zyklotronen von $E_P^{\text{max}} = 15 \text{ MeV}$ bzw. $E_P^{\text{max}} = 12 \text{ MeV}$ können noch ca. 200 bzw. 80 MBq $^{90}\text{Nb}/\mu\text{Ah}$ produziert werden.

Die Verwendung von 100% isotop angereichertem ^{90}Zr -Metall würde für den Bereich von $E_P = 17,6 \rightarrow 8,1 \text{ MeV}$ die Ausbeute an ^{90}Nb um den Faktor 1,81 und für den Bereich von $E_P = 15,0 \rightarrow 8,1 \text{ MeV}$ um den Faktor 1,94 erhöhen. Für hochangereichertes $^{90}\text{ZrO}_2$ werden in den genannten Bereichen der Protonenenergie lediglich eine um den Faktor 1,2 bzw. 1,3 höhere Ausbeute an ^{90}Nb als bei der Verwendung von $^{\text{nat}}\text{Zr}$ erreicht.

Das Ergebnis der Betrachtungen in diesem Abschnitt ist, daß auch unter den Produktionsbedingungen an kleinen Zyklotronen mit $E_P^{\text{max}} = 12 \text{ MeV}$ über den $^{90}\text{Zr}(p,n)$ -Prozeß mit $^{\text{nat}}\text{Zr}$ als Targetmaterial ausreichende Gesamtaktivitäten für nuklearmedizinische Anwendungen in der Größenordnung von 10 GBq ^{90}Nb realisierbar sind.

Zum Vergleich seien die integralen Ausbeuten der langlebigen β^+ -Emitter ^{86}Y ($T_{1/2} = 14,7 \text{ h}$) und ^{76}Br ($T_{1/2} = 16,1 \text{ h}$) bei (p,n)-Reaktionen im zur Produktion optimalen Energiebereich genannt. Bei der Bestrahlung von isotop angereichertem SrCO_3 (96,3% ^{86}Sr) sind über den $^{86}\text{Sr}(p,n)^{86}\text{Y}$ -Prozeß mit $E_P = 14 \rightarrow 6 \text{ MeV}$ 500 MBq $^{86}\text{Y}/\mu\text{Ah}$ [149] und bei der Bestrahlung von isotop angereichertem elementarem Se (96,5% ^{76}Se) über den $^{76}\text{Se}(p,n)^{76}\text{Br}$ -Prozeß mit $E_P = 16 \rightarrow 10 \text{ MeV}$ 296 MBq $^{76}\text{Br}/\mu\text{Ah}$ [150] produzierbar.

5.1.4 Weitere $^{nat}\text{Zr}(p,xn)$ -Prozesse und andere Reaktionskanäle

Wie aus Abb. 29 ersichtlich, sind bei der Verwendung von Zr natürlicher Isotopenzusammensetzung stets die (p,n)-Reaktionen an weiteren stabilen Zr-Isotopen außer ^{90}Zr und ^{91}Zr zu berücksichtigen.

Nb 90 18,8 s 14,6 h		Nb 91 62 d 680 a		Nb 92 10,2 d 3,6 · 10 ⁷ a		Nb 93 16,1 a 100		Nb 94 6,3 m 2,0 · 10 ⁴ a		Nb 95 86,6 h 35 d		Nb 96 23,4 h			
Zr 89 4,2 m 78,4 h		Zr 90 51,45		Zr 91 11,22		Zr 92 17,15		Zr 93 1,5 · 10 ⁶ a		Zr 94 17,38		Zr 95 64,0 d		Zr 96 2,80 3,9 · 10 ¹⁹ a	
Y 89 16,0 s 100		Y 90 3,19 h 64,1 h		Y 91 49,7m 58,5 d		Y 92 3,54 h		Y 93 10,1 h							

Abb. 29: Ausschnitt der Nuklidkarte mit möglichen $^{nat}\text{Zr}(p,n)$ -Prozessen

Neben dem auf diese Weise entstehenden Gemisch aus Radioisotopen des Nb konnten bei höheren Protonenenergien weitere Radionuklide γ -spektrometrisch nachgewiesen und zugeordnet werden. Mit zunehmender Energie der Protonen wird dem intermediär entstehenden Compoundkern mehr Anregungsenergie zugeführt, so daß sich für den Zerfall energetisch höhere Reaktionskanäle eröffnen und z. B. mehrere Nukleonen oder auch α -Teilchen emittiert werden können. Eine Übersicht über die identifizierten Radionuklide inklusive ihrer Produktionskanäle gibt Tab. 14. Für die meisten dieser Radionuklide reichte die γ -spektrometrisch ermittelte Datenmenge jedoch nicht zur Ermittlung der jeweiligen Anregungsfunktionen aus, da die Bestrahlungsbedingungen auf die genaue Bestimmung der ^{90}Nb -Aktivität zur Berechnung von Anregungsfunktion und integralen Ausbeuten des $^{90}\text{Zr}(p,n)^{90}\text{Nb}$ -Prozesses ausgerichtet waren.

Tab. 14: Zerfallsdaten im ^{nat}Zr -Target produzierter Radionuklide [8]

Nuklid	Zerfallsart (%)	$T_{1/2}$	γ -Energie [keV]	γ -Intensität [%]	Produktion
^{89m}Nb	β^+ (81)	66 m	588,0	99,5	$^{90}\text{Zr}(p,2n)$
	EC (19)		507,4	85,0	
^{89}Nb	β^+ (75)	2 h	1833,4	3,2	$^{90}\text{Zr}(p,2n)$
	EC (25)		1627,0	3,0	
			920,5	1,4	
^{90m}Nb	IT (100)	18,8 s	122,4	64,2	$^{90}\text{Zr}(p,n)$
^{90}Nb	β^+ (53)	14,6 h	1129,1	92,0	$^{90}\text{Zr}(p,n)$
	EC (47)		2319,1	82,8	
			141,2	69,0	
^{91m}Nb	IT (93)	62 d	1204,8	3,5	$^{91}\text{Zr}(p,n)$
	EC (7)		104,5	0,55	$^{92}\text{Zr}(p,2n)$
^{92m}Nb	EC (100)	10,15 d	934,5	99,1	$^{92}\text{Zr}(p,n)$
^{95m}Nb	IT (94,4)	86,6 h	235,7	25,1	$^{96}\text{Zr}(p,2n)$
	β^- (5,6)				
^{95}Nb	β^- (100)	34,98 d	765,8	99,9	$^{96}\text{Zr}(p,2n)$
^{96}Nb	β^- (100)	23,4 h	778,2	96,9	$^{96}\text{Zr}(p,n)$
			568,9	55,7	
			1091,3	49,5	
^{89}Zr	EC (100)	78,4 h	1712,9	0,73	$^{90}\text{Zr}(p,pn)$
^{89m}Zr	IT (93,8)	4,18 h			$^{90}\text{Zr}(p,pn)$
	EC (6,2)				
^{89m}Y	IT (100)	16,1 s	909,2	99,1	$^{89}\text{Zr} - \beta^- \rightarrow$
^{87m}Y	IT (98,4)	13,4 h	380,8	78,1	$^{90}\text{Zr}(p,\alpha)$
	EC (1,6)				
^{87}Y	EC (100)	79,8 h	388,5	82,1	$^{90}\text{Zr}(p,\alpha)$
			484,8	89,7	

Die Radionuklide der Elemente Zr und Y tragen neben den isotopen Verunreinigungen der Nb-Isotope ebenfalls zu einer Verringerung der radionuklidischen Reinheit des ^{90}Nb am Bestrahlungsende (EOB) bei. Im Gegensatz zu den radioaktiven Isotopen des Nb werden diese jedoch bei der Aufarbeitung des Zr-Targets chemisch effektiv abgetrennt und aus

diesem Grunde in der weiteren Diskussion nicht mehr berücksichtigt. Die Radioisotope des Nb sind mit einfachen Mitteln nicht aufzutrennen, so daß es im Hinblick auf eine medizinische Anwendung des ^{90}Nb notwendig war, die Nb-Isotopenzusammensetzung nach der Bestrahlung eines dicken $^{\text{nat}}\text{Zr}$ -Targets quantitativ zu bestimmen. Hierzu wurden drei 250 μm dicke $^{\text{nat}}\text{Zr}$ -Folien nach einer Bestrahlung von 0,5 h bei einem Protonenstrom von 1 μA auf den prozentualen Anteil der Nb-Radionuklide an der Gesamtaktivität γ -spektrometrisch analysiert. Eine Übersicht der Ergebnisse gibt Tab. 15.

Tab. 15: Prozentualer Anteil in $^{\text{nat}}\text{Zr}$ generierter Nb-Radioisotope ($1 \text{ a} > T_{1/2} > 10 \text{ min}$) an der Gesamtaktivität für verschiedene Energiebereiche (Werte für 4 h nach EOB, $t_{\text{Bestrahlung}} = 0,5 \text{ h}$)

Folie	E_p [MeV]	$^{89\text{m}}\text{Nb}^*$ (1,1 h)	$^{89}\text{Nb}^*$ (2,0 h)	^{90}Nb (14,6 h)	$^{91\text{m}}\text{Nb}$ (62 d)	$^{92\text{m}}\text{Nb}$ (10,2 d)	$^{95\text{m}}\text{Nb}$ (3,61 d)	^{95}Nb (35 d)	^{96}Nb (23,4 h)
1+2+3	17,6→8,1	1,28	0,33	96,15	0,10	0,92	0,34	0,12	0,76
2+3	15,0→8,1	---	---	96,91	0,10	1,42	0,36	0,12	1,10
3	11,9→8,1	---	---	94,96	0,08	2,39	0,33	0,09	2,15

* produzierte Aktivität berechnet

Die prozentualen Anteile der verschiedenen Nb-Radioisotope an der Gesamtaktivität in Tab. 15 beziehen sich auf den Zeitpunkt 4 h nach Bestrahlungsende. Dieser Zeitpunkt wurde gewählt, da für eine chemische Abtrennung des trägerfreien Nb vom $^{\text{nat}}\text{Zr}$ -Target und die anschließende Markierung eines Biomoleküls ca. 4 h benötigt werden. Unabhängig von der Eintrittsenergie ist zu diesem Zeitpunkt der Aktivitätsanteil des Produktnuklids $^{90}\text{Nb} \geq 95\%$. Unter realen Bedingungen zur Produktion von ^{90}Nb ist eine Bestrahlungszeit t_B von ca. 5 h notwendig (vgl. Tab. 12). Aufgrund der unterschiedlichen Beiträge des Sättigungsfaktors (s. Gl. (21)) der Aktivierungsgleichung werden sich bei einer Verlängerung der Bestrahlungszeit von 0,5 auf 5 h die Anteile der isotonen Kontaminationen verändern. Die prozentualen Aktivitätsanteile der verschiedenen Nb-Radioisotope an der Gesamtaktivität sind für die unterschiedlichen Bestrahlungsdauern mit $E_p = 17,6 \rightarrow 8,1 \text{ MeV}$ in Tab. 16 gegenübergestellt.

Tab. 16: Einfluß der Bestrahlungszeit t_B auf den prozentualen Anteil in ^{nat}Zr generierter Nb-Radioisotope ($1 \text{ a} > T_{1/2} > 10 \text{ min}$) an der Gesamtaktivität (Werte für 4 h nach EOB, $E_p = 17,6 \rightarrow 8,1 \text{ MeV}$)

t_B [h]	$^{89m}\text{Nb}^*$ (1,1 h)	$^{89}\text{Nb}^*$ (2,0 h)	^{90}Nb (14,6 h)	^{91m}Nb (62 d)	^{92m}Nb (10,2 d)	^{95m}Nb (3,61 d)	^{95}Nb (35 d)	^{96}Nb (23,4 h)
0,5	1,28	0,33	96,15	0,10	0,92	0,34	0,12	0,76
5	0,74	0,13	96,71	0,11	1,02	0,37	0,14	0,78
$\Delta_{(5-0,5)}$	- 0,54	- 0,20	+ 0,56	+ 0,01	+ 0,10	+ 0,03	+ 0,02	+ 0,02

* produzierte Aktivität berechnet

Wie aus Tab. 16 hervorgeht, nimmt der Anteil des produzierten ^{90}Nb an der Gesamtaktivität durch Verlängerung der Bestrahlungszeit von 0,5 auf 5 h um 0,56% zu. Der Anteil der relativ langlebigen Nb-Radioisotope mit $A > 90$ nimmt ebenfalls etwas zu, jedoch sind alle Zunahmen $\leq 0,1\%$. Für die kurzlebigen Radioisotope ^{89m}Nb bzw. ^{89}Nb reduziert sich der Aktivitätsanteil um 0,54 bzw. 0,2%.

Die angestellten Betrachtungen zeigen, daß eine Veränderung der Bestrahlungszeit im diskutierten Bereich nur eine geringe Auswirkung auf die Zusammensetzung der isotonen Kontaminationen besitzt.

In Abb. 30 ist zur Übersicht für 24 h der prozentuale Anteil der verschiedenen produzierten Nb-Radioisotope mit $T_{1/2} < 1 \text{ Jahr}$ nach dem Bestrahlungsende als Funktion der Zeit aufgetragen.

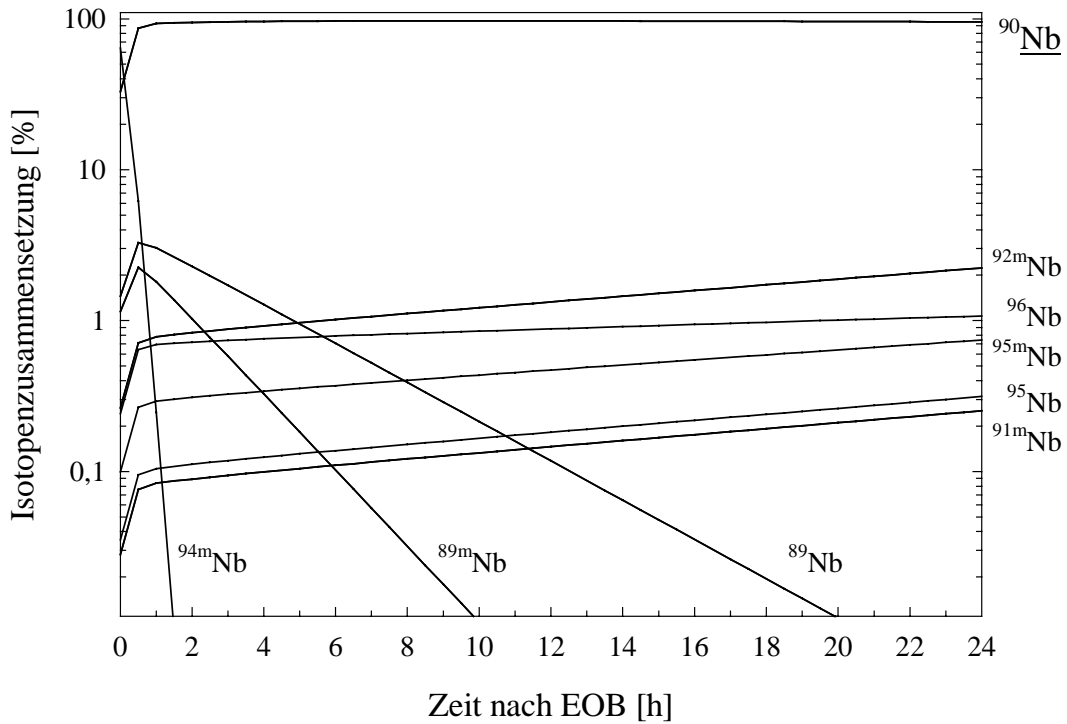


Abb. 30: Aktivitätsanteil generierter Nb-Radioisotope an der Gesamtaktivität als Funktion der Zeit nach Bestrahlungsende
 ($E_p = 17,5 \rightarrow 8,1$ MeV; $t_{\text{Bestrahlung}} = 30$ min)

Inklusive der relativ kurzlebigen Radionuklide ^{94m}Nb , ^{89m}Nb und ^{89}Nb tragen insgesamt acht verschiedene Radioisotope des Nb zur Herabsetzung der radionuklidischen Reinheit des ^{90}Nb bei. Hierbei ist das ebenfalls gebildete ^{90m}Nb ($T_{1/2} = 18,8$ s) nicht berücksichtigt, da Aktivitätsmessungen erst nach dem vollständigen Zerfall dieses Radionuklids vorgenommen wurden. Nach 24 h ist der Beitrag der kurzlebigen Radioisotope des Nb $< 0,01$ %. Vom ^{90}Nb rühren zu diesem Zeitpunkt noch 95,4% her. Den größten Beitrag der restlichen Aktivität nach 24 h besitzen die Nuklide ^{92m}Nb (2,2%), ^{96}Nb (1,1%) und ^{95m}Nb (0,74%). Die Belastung eines potentiellen Patienten durch die langlebigen Nb-Isotope mit den Massenzahlen $A = 91, 92$ und 95 wird neben deren Zerfallseigenschaften (Zerfallsart, Zerfallsenergie, Intensitäten) von der effektiven Halbwertszeit $T_{1/2}^{\text{eff}}$ des verwendeten Nb-Radiopharmakons bestimmt werden. Diese ergibt sich nach

$$(51) \quad T_{1/2}^{\text{eff}} = \frac{T_{1/2}^{\text{phy}} \cdot T_{1/2}^{\text{bio}}}{T_{1/2}^{\text{bio}} + T_{1/2}^{\text{phy}}}$$

mit den Werten der bekannten physikalischen $T_{1/2}^{\text{phy}}$ und der biologischen Halbwertszeit $T_{1/2}^{\text{bio}}$, die durch den Zeitraum gegeben ist, nach dem die Hälfte des Radiopharmakons

vom Organismus ausgeschieden wurde. Um den Beitrag der langlebigen Radioisotope des Nb mit $A \neq 90$ zur Gesamtstrahlenbelastung zu reduzieren bestünde die Möglichkeit, hochangereichertes ^{90}Zr ($> 99\%$ ^{90}Zr) als Targetmaterial zu verwenden (Tab. 17).

Tab. 17: Häufigkeit von Zr-Isotopen in $^{\text{nat}}\text{Zr}$ und in 99,22% isotop angereichertem ^{90}Zr

Targetnuklid	Natürliche Häufigkeit [%]	Häufigkeit in ^{90}Zr [%]	Abreicherungsfaktor relativ zu ^{90}Zr
^{90}Zr	51,46	99,22	-
^{91}Zr	11,32	0,39	55,9
^{92}Zr	17,19	0,29	114
^{94}Zr	17,28	0,15	222
^{96}Zr	2,76	0,01	532

Wie aus Tab. 17 hervorgeht, ist aufgrund der relativen Abreicherung der entsprechenden Targetnuklide gegenüber ^{90}Zr von ein bis zwei Größenordnungen auch der Anteil der langlebigen Nb-Kontaminationen um diesen Faktor reduziert.

Nach den experimentellen Ergebnissen zur Produktion von ^{90}Nb über den $^{\text{nat}}\text{Zr}(p,xn)$ -Prozeß erscheint es nicht notwendig, isotop hochangereichertes ^{90}Zr als Targetmaterial zu verwenden, da der Anteil des Produktnuklids ^{90}Nb an der Gesamtaktivität unter realen Produktionsbedingungen ($E_p = 17,6 \rightarrow 8,1$ MeV; $I_p = 5 \mu\text{A}$; $t_B = 5$ h) zum Zeitpunkt der Applikation eines Radiopharmakons $> 96\%$ ist. Somit entfällt auch die Notwendigkeit das Targetmaterial nach einer chemischen Abtrennung des Radioniobs wieder zurückzugewinnen zu müssen.

5.1.5 Reaktorproduktion von ^{95}Nb

Das Radionuklid ^{95}Nb , das analog für systematische Experimente anstelle von ^{90}Nb verwendet werden kann, wird am Reaktor durch die $^{94}\text{Zr}(n,\gamma)^{95}\text{Zr}$ -Reaktion und den anschließenden β^- -Zerfall des ^{95}Zr zu ^{95}Nb generiert. Da $^{\text{nat}}\text{Zr}$ mehrere stabile Isotope besitzt, werden auch in anderen (n,γ) -Prozessen radioaktive Zr-Nuklide erzeugt (vgl. Abb. 29). Eine Zusammenstellung der in diesem Zusammenhang wichtigen Nuklide ist in Tab. 18 gegeben.

Tab. 18: Relevante Daten zur Produktion von ^{95}Nb am Kernreaktor

Nuklid	Zerfallsart	$T_{1/2}$	γ -Energie [keV]	Intensität [%]	$\sigma_{n, \text{th}}$ [8] [mb]	Häufigkeit [%]
^{94}Zr	stabil	-	-	-	56	17,28
^{95}Zr	β^-	64,02 d	724,2 756,7	43,7 55,4	-	-
^{95}Nb	β^-	34,98 d	765,8	99,9	-	-
^{96}Zr	pseudostabil	$3,9 \cdot 10^{19}$ a	-	-	17	2,76
^{97}Zr	β^-	16,9 h	507,6 1148	5,1 2,6	-	-
^{97}Nb	β^-	1,2 h	657,9	98,5	-	-

Von den aufgelisteten Nukliden trägt nur das ^{97}Zr mit nennenswerter Aktivität zur radio-nuklidischen Verunreinigung bei. ^{97}Zr bildet analog dem ^{95}Zr mit dem durch β^- -Zerfall entstehenden Tochternuklid ^{97}Nb ein transientes Gleichgewicht aus. Eine Beschreibung des Aktivitätsverlaufs der Nb-Tochteraktivität im transienten Gleichgewicht ist mittels folgender Gleichung möglich:

$$(52) \quad A_{\text{Nb}} = \lambda_{\text{Nb}} \cdot \frac{I}{\lambda_{\text{Nb}} - \lambda_{\text{Zr}}} \cdot A_{\text{Zr}}^{\text{EOB}} \cdot (1 - e^{-\lambda_{\text{Nb}} \cdot t}) + A_{\text{Nb}}^{\text{EOB}}$$

A_{Nb} : Nb-Aktivität zur Zeit t $A_{\text{Zr}}^{\text{EOB}}$: Zr-Aktivität bei EOB
 λ : Zerfallskonstante t : Zeitpunkt nach EOB
 $A_{\text{Nb}}^{\text{EOB}}$: Nb-Aktivität bei EOB

Die Zeitabhängigkeit für den Zerfall von ^{95}Zr in ^{95}Nb und von ^{97}Zr in ^{97}Nb ist in Abb. 31 graphisch dargestellt.

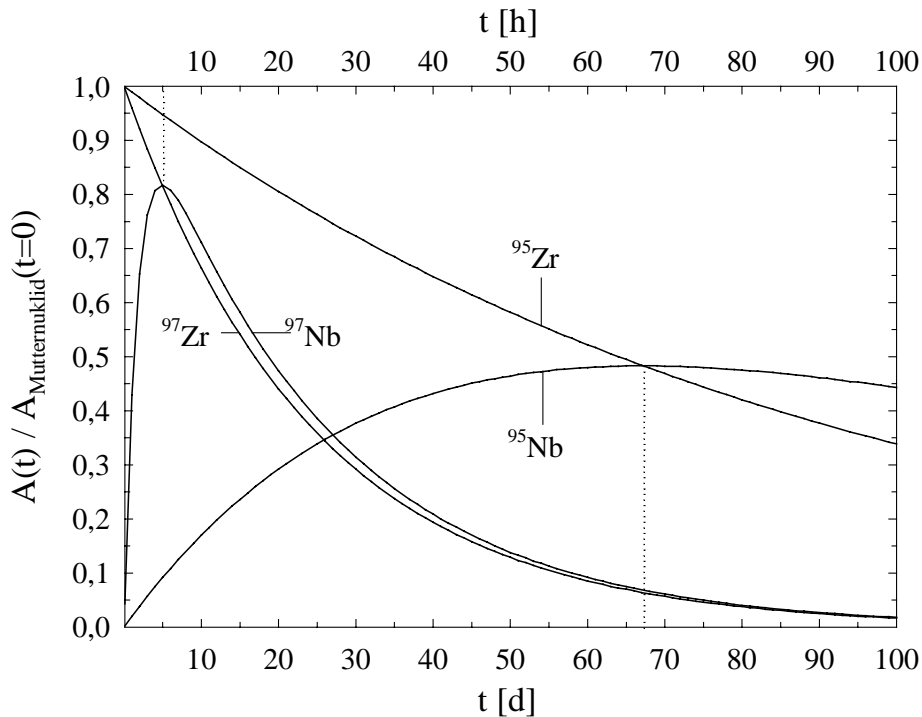


Abb. 31: Zeitlicher Verlauf der transienten Gleichgewichte von Zr und Nb für die Massenzahlen 97 und 95

Das Maximum der Aktivität von ^{97}Nb bzw. ^{95}Nb wird nach 5 h bzw. 67 d erreicht. Im weiteren Verlauf nehmen die Nb-Aktivitäten dann nach Einstellung des transienten Gleichgewichtes mit der Halbwertszeit des jeweiligen Mutternuklids ab. Wird einige Wochen nach EOB das Radioniob von Zr-Reaktortargets abgetrennt, dann tragen die Nuklide der Massenzahl 97 aufgrund ihrer kürzeren Halbwertszeiten nicht mehr zur Gesamtaktivität bei und es wird das reine Gammaspektrum von ^{95}Zr und ^{95}Nb beobachtet (Abb. 37).

Die Erzeugung von ^{95}Zr durch Bestrahlung von $^{\text{nat}}\text{Zr}$ -Granulat ermöglicht wegen der relativ langen Halbwertszeit des ^{95}Zr von 64 d eine Versorgung mit ^{95}Nb über einen Zeitraum von vielen Monaten. Der geringe Wirkungsquerschnitt des $^{94}\text{Zr}(n,\gamma)^{95}\text{Zr}$ -Prozesses von 56 mb macht dabei die Bestrahlung eines $^{\text{nat}}\text{Zr}$ -Targets an einem Hochflußreaktor sinnvoll, um ausreichende ^{95}Nb -Aktivitäten für komplexchemische Experimente zu erhalten. Für 1 g $^{\text{nat}}\text{Zr}$ ließen sich im BER-2 Reaktor in Berlin bei einem thermischen Neutronenfluß von $4 \cdot 10^{14} \text{ s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ und einer Bestrahlungsdauer von 5,2 d 1,4 GBq ^{95}Zr erzeugen. Nach 67 d erreicht die aus dem ^{95}Zr generierte ^{95}Nb -Aktivität ein Maximum von ca. 0,68 GBq. Bei einem Fluß von $4,2 \cdot 10^{12} \text{ s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ am TRIGA-Reaktor in Mainz konnten entsprechend nur 7 MBq ^{95}Nb hergestellt werden.

5.2 Abtrennung von trägerfreiem $^{90/95}\text{Nb}$ aus makroskopischen Mengen $^{\text{nat}}\text{Zr}$

In Abschnitt 5.1 konnte anhand der durchgeführten Experimente gezeigt werden, daß ^{90}Nb mit einer für die potentielle nuklearmedizinische Anwendung ausreichenden Aktivität an kleinen Zyklotronen mittels des $^{90}\text{Zr}(\text{p},\text{n})$ -Prozesses produziert werden kann. Um mit trägerfreiem Niob biochemisch relevante Verbindungen mit einer ausreichend hohen spezifischen Aktivität in der Größenordnung von $50 \text{ GBq } ^{90}\text{Nb}/\mu\text{mol}$ darstellen zu können, muß eine effektive Trennung von dem chemisch sehr ähnlichen Zr erreicht werden. Für die Abtrennung von Radioniob aus makroskopischen Mengen $^{\text{nat}}\text{Zr}$ stehen dazu grundsätzlich folgende Methoden bzw. eine Kombination von ihnen zur Verfügung:

- Extraktion
- Ionenaustausch
- Thermochematographie

Die Effektivität des Trennprozesses muß dabei so groß sein, daß die Masse des $^{\text{nat}}\text{Zr}$ nach der Trennung in der Größenordnung derjenigen des trägerfreien ^{95}Nb liegt. Nach Gl. (1) ergeben sich z. B. für $10 \text{ MBq } ^{95}\text{Nb}$ aus dem $^{\text{nat}}\text{Zr}(\text{n},\gamma)$ -Prozeß im Reaktor bzw. $1 \text{ GBq } ^{90}\text{Nb}$ aus dem $^{\text{nat}}\text{Zr}(\text{p},\text{n})$ -Prozeß am Zyklotron, die in jeweils in $0,2 \text{ g } ^{\text{nat}}\text{Zr}$ produziert wurden, Massenquotienten von $\text{Nb}/\text{Zr} \approx 3 \cdot 10^{-8}$ bzw. $6 \cdot 10^{-8}$. Es war somit notwendig einen Trennprozeß zu entwickeln, der Trennfaktoren des Nb von Zr in der Größenordnung von 10^7 bis 10^8 erreicht.

5.2.1 Extraktion

Flüssig-flüssig Extraktionen stellen prinzipiell eine effektive Methode zur Trennung zweier löslicher Komponenten unterschiedlich hoher Massenanteile dar. Die Grundlage dieser Trennmethode ist das Nernstsche Verteilungsgesetz. Es besagt, daß sich unterschiedliche chemische Spezies unabhängig voneinander allein aufgrund ihrer Lösungseigenschaften zwischen den Phasen zweier nicht mischbarer Lösungsmittel verteilen.

Metallisches Zr ist am einfachsten in Flußsäure zu lösen. Da dieser Vorteil ausgenutzt werden sollte, mußte für anschließende Trennprozesse die Anwesenheit von Fluorid berücksichtigt werden. Fluorid besitzt jedoch sowohl für Zr als auch für Nb eine hohe Affinität, so daß die meisten in Tab. 5 beschriebenen Extraktionsverfahren in Anwesenheit von Fluorid für eine Trennung der beiden Metalle untauglich sind. Nach Lyle et al. [66] ist eine Extraktion von trägerfreiem ^{95}Nb aus einer HF-haltigen Lösung von trägerfreiem ^{95}Zr mit

N-Benzoyl-N-phenylhydroxylamin (BPHA) mit einem hohen Trennfaktor von 10^4 möglich.

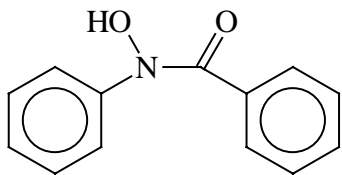


Abb. 32: N-Benzoyl-N-phenylhydroxylamin (BPHA)

Da bei diesem Extraktionsverfahren trägerfreies Nb aus der Zr-Phase extrahiert wird und nicht umgekehrt, besteht die Hoffnung, daß auch bei der Aufarbeitung von makroskopischen Mengen Zr die hohe Selektivität dieser Methode gewährleistet ist. Cristallini et al. [67] konnten aufbauend auf den Ergebnissen von Lyle et al. zeigen, daß mit hohen Konzentrationen an HF auch die Konzentration an HCl steigen muß, um ^{95}Nb quantitativ extrahieren zu können. Um diese Abhängigkeit zu quantifizieren, wurde zunächst die Extrahierbarkeit von trägerfreiem ^{95}Nb als Funktion der HF-Konzentration untersucht. Hierzu wurden jeweils 10 ml ^{95}Nb -haltiger HCl-HF-Lösungen unterschiedlicher Zusammensetzung für drei Minuten mit dem gleichen Volumen einer 10^{-2} M Lösung von BPHA in Chloroform extrahiert. Die Ergebnisse sind in Abb. 33 zusammengefaßt:

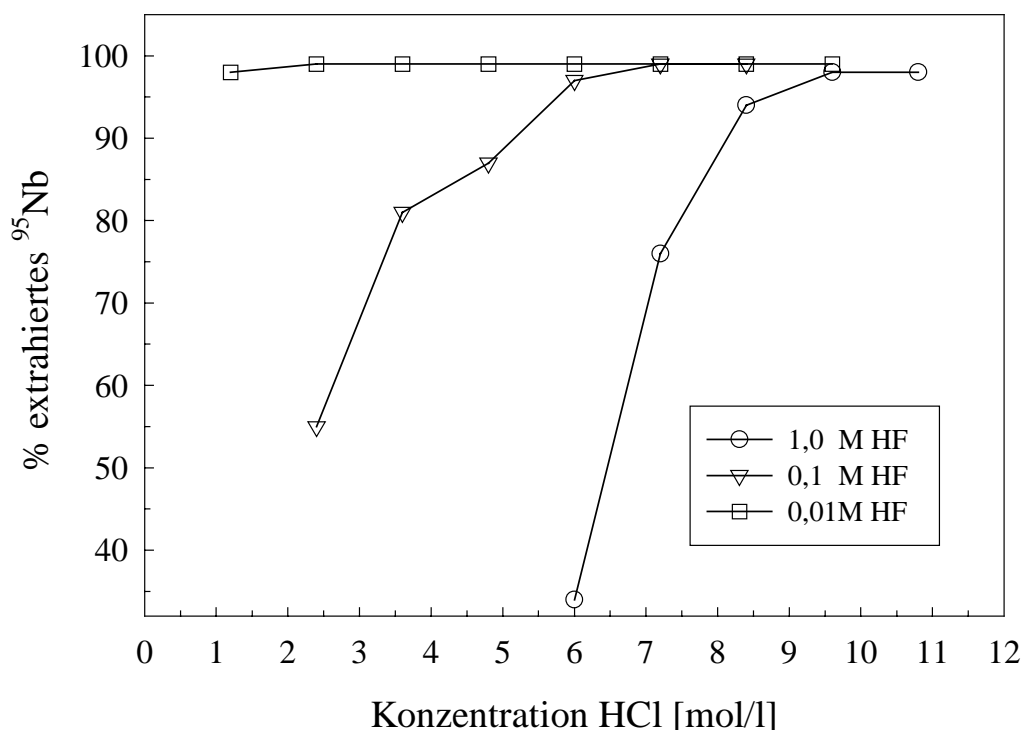
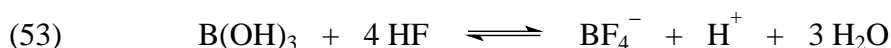


Abb. 33: Extraktion von ^{95}Nb bei verschiedenen HF-Konzentrationen als Funktion der Konzentration an HCl
($t_{\text{Extraktion}}$: 3 min; [BPHA]: 0,01 M; V_{Phase} : je 10 ml)

Wie aus Abb. 33 hervorgeht, wird ^{95}Nb für $[\text{HF}] < 0,01 \text{ M}$ und $[\text{HCl}] > 2 \text{ M}$ quantitativ extrahiert. Mit zunehmender Konzentration an Flußsäure nimmt die Extrahierbarkeit von trägerfreiem Nb ab, wenn die HCl-Konzentration nicht ausreichend hoch ist. So werden z. B. aus 0,1 M HF und einer HCl-Konzentration von 3,5 M nur 80% des ^{95}Nb extrahiert. Für $[\text{HCl}] > 9 \text{ M}$ kann die HF-Konzentration in der wäßrigen Phase zumindest 1 M betragen und ^{95}Nb wird dennoch zu 100% extrahiert.

Im Gegensatz zu den Arbeiten von Lyle und Cristallini [66, 67] sind im vorliegenden System mit bestrahlten Targets makroskopische Mengen von Zr vorhanden. Zum raschen Auflösen des Zr muß mit einem achtfachen Überschuß an HF versetzt werden, so daß sich in der entstehenden Lösung höhere Konzentrationen an HF einstellen. Die genaue HF-Konzentration nach dem oxidativen Auflösen ist dabei nicht anzugeben, da in der Lösung hydrolysierte Fluorozirkonate der Art $[\text{Zr}(\text{OH})_x\text{F}_y]^{n-}$ verschiedener Zusammensetzung vorliegen können. Um den negativen Einfluß einer zu hohen HF-Konzentration auf die Extrahierbarkeit von ^{95}Nb zu reduzieren, wurde eine Möglichkeit zur Reduktion der Konzentration an freiem Fluorid nach dem Auflösen des Zr gesucht. Bekannt ist, daß Borsäure mit Fluorid nach



das sehr stabile Tetrafluorborat-Anion bildet. Um den Einfluß von Borsäure im betrachteten Extraktionssystem zu untersuchen, wurde die Extraktion von ^{95}Nb nach Auflösen von bestrahlten $^{\text{nat}}\text{Zr}$ -Targets untersucht. Hierzu wurden Lösungen von aktiviertem Zr verwendet, die durch Auflösen von Zr in einem Minimum an HF hergestellt wurden. Das hierfür notwendige Stoffmengenverhältnis bezüglich HF ergab sich zu $\text{Zr}/\text{HF} \approx 1/4$, wobei der Lösevorgang ca. einen Tag benötigte. In Abb. 34 sind die Extraktionsausbeuten von ^{95}Nb aus 0,02 M $[\text{Zr}(\text{OH})_x\text{F}_y]^{n-}$ -Lösungen in Abwesenheit von Borsäure und bei einer Borsäurekonzentration von 0,08 M als Funktion der HCl-Konzentration dargestellt.

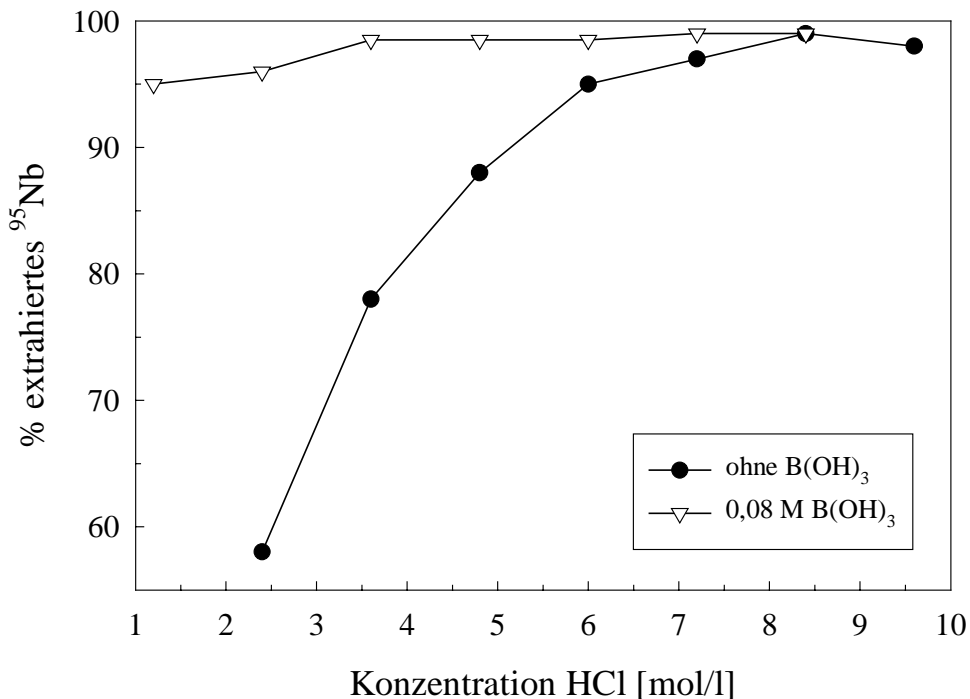


Abb. 34: Einfluß von Borsäure auf die Extrahierbarkeit von ⁹⁵Nb aus einer 0,02 M [Zr(OH)_xF_y]ⁿ⁻-Lösung als Funktion HCl-Konzentration (t_{Extraktion}: 3 min; [BPHA]: 0,01 M; V_{Phase}: je 10 ml)

Aus Abb. 34 geht hervor, daß aus Lösungen mit [HCl] < 7 M die Extrahierbarkeit des ⁹⁵Nb immer mehr abnimmt. Bei einer HCl-Konzentration von 2,5 M wird mit 58% fast nur noch die Hälfte extrahiert. In Anwesenheit von 0,08 M Borsäure findet diese Reduzierung der Extrahierbarkeit erst bei [HCl] < 3 M statt. Somit kann durch die Zugabe von Borsäure erreicht werden, daß weniger konzentrierte HCl zum Erreichen einer hohen HCl-Konzentration eingesetzt werden muß und dadurch das Volumen für eine effektive Durchmischung mit der organischen Phase klein gehalten werden kann.

Die Extraktion von trägerfreiem ⁹⁵Nb mit einer Lösung von BPHA in Chloroform aus einer HCl- und HF-haltigen Lösung von makroskopischen Mengen Zr erfolgt unter den ausgearbeiteten Bedingungen zu > 99%. In einem anschließenden weiteren Extraktionsschritt (Rückextraktion) mit Königswasser nach Lyle et al. [66] kann das in die organische CHCl₃-Phase extrahierte Radioniober wieder in die wäßrige Phase überführt werden. Die Extraktionsausbeute von ⁹⁵Nb bei diesem Schritt beträgt 70-80%.

Die Zr-Kontamination der ⁹⁵Nb-Lösung nach der Rückextraktion wurde mittels UV-VIS-Spektroskopie und ICP-MS unabhängig voneinander zu 23 µg bestimmt. Bezogen auf 0,2 g des aufgearbeiteten aktivierten Zr konnte ein Dekontaminationsfaktor von 8·10³ erreicht werden. Im Vergleich zum Literaturwert des Dekontaminationsfaktors von 10⁴ [66] zeigt dieser Wert, daß die Selektivität der Trennung auch in Anwesenheit makroskopischer Mengen von Zr erhalten bleibt.

5.2.2 Anionenaustausch

Eine Methode zur Trennung von Metallionen aus wäßrigem Medium stellt die Anionenaustauschchromatographie dar. Hierbei wird die unterschiedliche Affinität verschiedener anionischer Metallkomplexe zu einer festen Matrix eines bestimmten Anionenaustauscherharzes ausgenutzt.

Ein Anionenaustauscher wurde für das vorliegende Trennproblem gewählt, da makroskopische Mengen Zr in Abwesenheit eines Komplexbildners unter Ausbildung von Isopolybasen hydrolysieren und ausfallen würden. Der Vorteil der in der Literatur beschriebenen Kationenaustauscher-Systeme [84, 85], mit denen Nb selektiv vor Zr eluiert werden kann, ist daher nur bei Trägerfreiheit beider Metalle zu nutzen.

Eine Trennung von trägerfreiem Nb aus einer Lösung von trägerfreiem Zr mittels Anionenaustausch aus reiner, konzentrierter HF [151] oder in Anwesenheit hoher HF-Konzentrationen [152] wurde bereits vorgeschlagen. Sie ist aufgrund der chemischen Eigenschaften von HF für Glasgeräte jedoch nicht wünschenswert und besitzt zudem eine relativ geringere Selektivität.

Das in der Literatur zur Trennung von trägerfreiem Zr und Nb mittels Anionenaustausch am geeignetsten erscheinende Verfahren ist für stark salzsaure Lösungen beschrieben. Das Trennprinzip beruht dabei auf der Bildung von unterschiedlichen Chlorokomplexen der beiden Metalle. Bei den verwendeten Austauscherharzen handelt es sich um metallfreie stark basische Trialkylammonium-Harze auf der Basis von Polystyrol-Divinylbenzol-Copolymerisaten. Die Bedingungen für die Adsorption von ^{95}Nb und die Elution von ^{95}Zr wurden aus den Literaturangaben übernommen und im vorliegenden Fall für die Trennung von trägerfreiem ^{95}Nb von geträgertem ^{95}Zr evaluiert. Sowohl die Bedingungen zur Adsorption von ^{95}Zr und ^{95}Nb aus 0,25 M HCl / 0,1 M Oxalsäure [153] als auch die selektive Elution von ^{95}Zr mit 0,001 M HF / 9 M HCl [78] erwiesen sich im untersuchten System mit dem stark basischen Austauscherharz Aminex A-27 als geeignet. Für eine mögliche Optimierung des Elutionsverhaltens von ^{95}Nb wurde der Einfluß von Oxalsäure in HCl-Lösungen untersucht, da bekannt ist, daß Oxalsäure eine große Affinität zu Nb besitzt [154] und daher durch die Beeinflussung der Zusammensetzung der Chlorokomplexe des Nb das Elutionsverhalten beeinflussen sollte. Zur Untersuchung dieses Einflusses wurden die Verteilungskoeffizienten K_d von ^{95}Nb für Dowex 1x8 (200-400 mesh) in Batch-Experimenten bestimmt. Die erzielten Werte der Verteilungskoeffizienten in den untersuchten Systemen sind in Abb. 35 dargestellt.

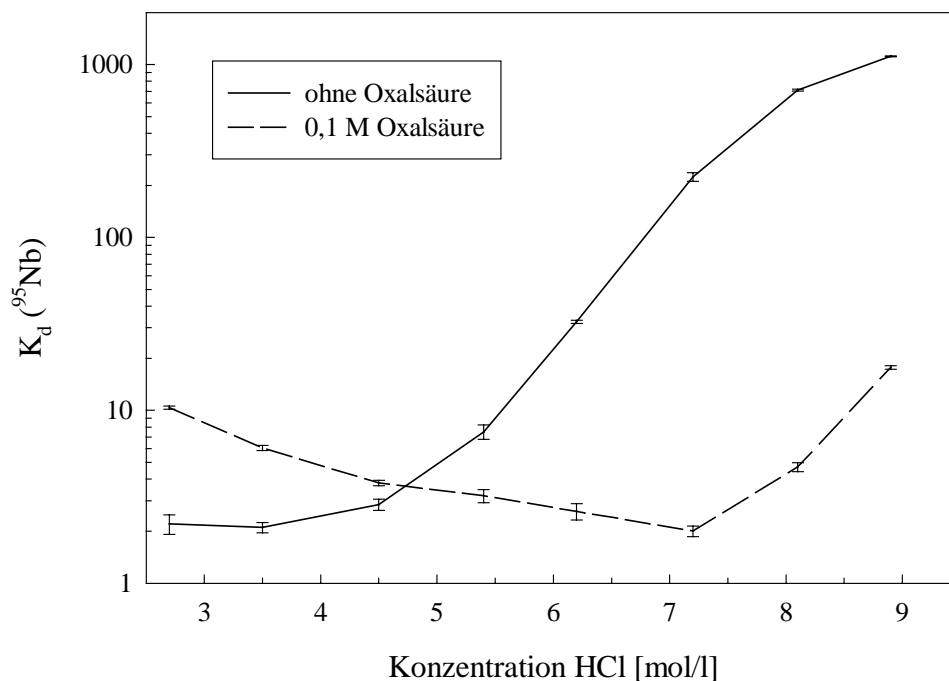


Abb. 35: Verteilungskoeffizienten K_d von ^{95}Nb für Anionenaustauscher Dowex 1x8 (200-400 mesh) in Abhängigkeit von der HCl-Konzentration und der Anwesenheit von Oxalsäure

Die Zunahme der K_d -Werte in reiner HCl ist auf den Übergang von neutralen bzw. kationischen zu anionischen Spezies des Nb in diesem Medium zurückzuführen und steht in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Bunney et al. [155]. Die Beträge der K_d -Werte in Anwesenheit von Oxalsäure sind ebenfalls in Abb. 35 dargestellt. Durch den Einfluß von 0,1 M Oxalsäure zeigen die K_d -Werte als Funktion der HCl-Konzentration einen deutlich veränderten Verlauf. Für $[\text{HCl}] < 4,5 \text{ M}$ sind die Werte größer und für $[\text{HCl}] > 4,5 \text{ M}$ sind sie kleiner als in reiner HCl. Oxalsäure ($\text{p}K_1 = 2,77$; $\text{p}K_2 = 5,81$) zeigt offenbar auch bei hohen HCl-Konzentrationen von mehreren Mol pro Liter eine hohe Affinität zu Nb, da Abweichungen von den Verhältnissen in reiner HCl auf diese Verbindung zurückzuführen sein müssen. Gleichermäßen geeignete Bedingungen für die Elution von ^{95}Nb sind nach den experimentellen Ergebnissen 3 M HCl in Abwesenheit von Oxalsäure oder aber 6 bis 7 M HCl mit 0,1 M Oxalsäure. Um durch entstehende Oxalsäure-Komplexe des Nb dem sonst schwer kontrollierbaren Adsorptionsverhalten von Nb an Oberflächen vorzubeugen, wurden bei der Aufarbeitung von Zr-Targets die Elutionsbedingungen in Anwesenheit von Oxalsäure vorgezogen [156].

Unter den beschriebenen Bedingungen der Trennung von trägerfreiem ^{95}Nb und geträgertem ^{95}Zr mittels Anionenaustausch werden Ausbeuten von 90-95% der eingesetzten ^{95}Nb -Aktivität erzielt. Mittels Analyse durch ICP-MS konnte die Zr-Kontamination in der elu-

ierten ^{95}Nb -Fraktion zu $< 0,01 \mu\text{g}$ bestimmt werden. Bezogen auf ca. $23 \mu\text{g}$ Zr, die aus dem Extraktions-Rückextraktionsschritt noch vorhanden waren, beträgt der Dekontaminationsfaktor $> 2 \cdot 10^4$.

5.2.3 Effektive Trennung von ^{95}Nb und $^{\text{nat}}\text{Zr}$ durch Kombination von Extraktion und Anionenaustausch

Um eine für nuklearmedizinische Anwendungen ausreichende Dekontamination des trägerfreien Nb von makroskopischen Mengen Zr in der Größenordnung von 10^8 zu erreichen (s. o.), ist nach den Ergebnissen aus den Abschnitten 5.2.1 und 5.2.2 weder der Extraktionsschritt noch der Anionenaustausch alleine geeignet. Es erwies sich daher als notwendig, beide Trennmethoden zu kombinieren (Abb. 36).

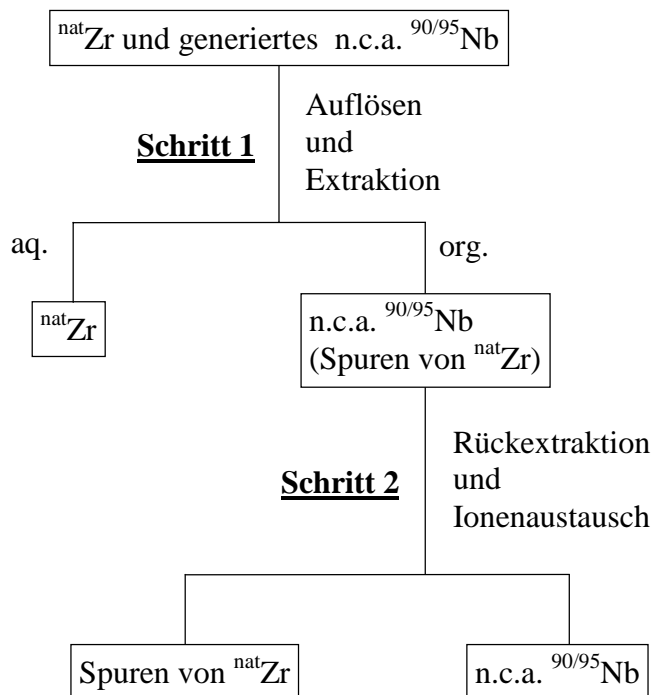


Abb. 36: Arbeitskonzept der Trennung von n.c.a. Mengen $^{90/95}\text{Nb}$ aus makroskopischen Mengen von $^{\text{nat}}\text{Zr}$

Das Konzept für eine effektive Trennung von n.c.a. Mengen Nb war, zunächst die Hauptmenge der $^{\text{nat}}\text{Zr}$ -Matrix abzutrennen, um dann mit einem anschließenden Feinreinigungsschritt eine weitere Abreicherung von Zr zu erreichen. Da unterschiedlich große Mengen von $^{\text{nat}}\text{Zr}$ von bis zu 2 g aufzuarbeiten waren, wurde die Extraktion als erster Trennschritt

ausgewählt. Weil im vorgestellten System mit BPHA in Chloroform als Extraktionsmittel trägerfreies Nb aus der Zr-haltigen Lösung extrahiert wird und nicht umgekehrt, kann das Extraktionsvolumen auch bei größerem Gehalt an Zr klein gehalten werden. Somit sind unter diesen Trennbedingungen auch die Lösungsmittelvolumina weitestgehend unabhängig von der Masse des Zr. Es konnten daher Zr-Mengen im Bereich von 50 mg bis 2 g in ein und derselben speziell entwickelten Apparatur aufgearbeitet werden (s. Abb. 22). Nach der Abtrennung des Zr (Zr-Gehalt < 0,02%) wurde dann zur weiteren Reinigung der Lösung in einem zweiten Schritt der Anionenaustausch angeschlossen. Durch optimale Elutionsbedingungen wurde mittels der ausgearbeiteten Methode erreicht, daß ^{95}Nb -Aktivität in einem Volumen von 100 μl erhalten werden kann.

Durch eine Kombination der beiden Reinigungsschritte konnte insgesamt ein Dekontaminationsfaktor von $> 2 \cdot 10^7$ erzielt werden. Die Ausbeute an ^{95}Nb über den gesamten Reinigungsprozeß betrug durchschnittlich 68%. In Abb. 37 ist das γ -Spektrum einer am Reaktor bestrahlten $^{\text{nat}}\text{Zr}$ -Probe (nach Abklingen der ^{97}Zr -Aktivität) und das entsprechende Spektrum der abgetrennten ^{95}Nb -Fraktion dargestellt.

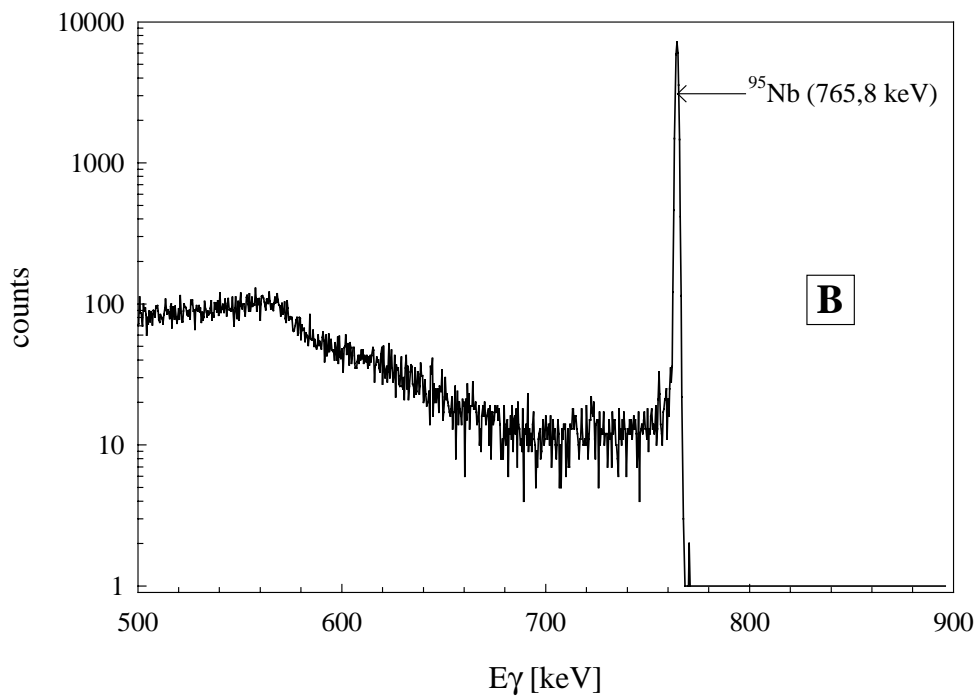
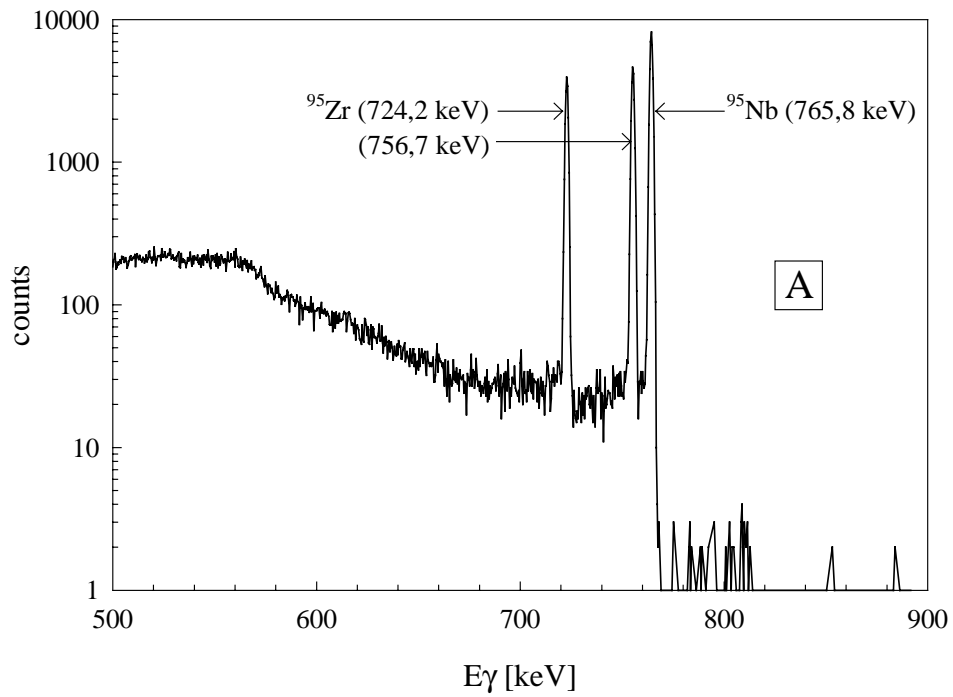


Abb. 37: Ausschnitte aus dem Gammaspektrum eines im Reaktor bestrahlten $^{\text{nat}}\text{Zr}$ -Targets nach Abklingen der ^{97}Zr -Aktivität (A) und von Radioniob nach der Abtrennung (B) vom Target

5.2.4 Thermochromatographie

Die Thermochromatographie hat breite Anwendung bei der schnellen radiochemischen Trennung und Identifizierung von Produkt nukliden nach Kernreaktionen gefunden [cf. 157-161]. Mit dieser Methode wird ein Gemisch von flüchtigen Verbindungen in einem Trägergasstrom mittels eines Temperaturgradienten in verschiedenen, lokal trennbaren Temperaturzonen in einem Trennrohr abgeschieden. Der Transport entlang des Rohres ist dabei durch eine Folge von Adsorptions- und Desorptionsprozessen beschreibbar. Für makroskopische Mengen von flüchtigen Verbindungen sind die Abscheidetemperaturen durch deren Sublimations- bzw. Siedepunkte bestimmt. Trägerfreie Radionuklide können aufgrund der geringen Stoffmengen keine kondensierten Phasen ausbilden, so daß makrochemische Größen wie Sublimations- oder Siedepunkte in diesem Fall nicht definiert sind. Im trägerfreien Fall ist die Adsorptionenthalpie an der inneren Oberfläche des Trennrohres (i. d. R. werden Quarz- oder Metallröhren verwendet) für die Abscheidetemperatur ausschlaggebend. Die Selektivität der Thermochromatographie wird allgemein von der Differenz der Sublimationspunkte (Siedepunkte) bzw. der Adsorptionenthalpien der zu trennenden Spezies bestimmt.

Sowohl die Oxide als auch die zu trennenden Metalle Zr und Nb selber sind schwerflüchtige Verbindungen (Sdp. $> 2000^{\circ}\text{C}$). Bei den Hydriden von Zr und Nb handelt es sich nicht um chemische Verbindungen, sondern um feste Lösungen von Wasserstoff in dem jeweiligen Metall. Die Chloride ZrCl_4 und NbCl_5 sind hingegen relativ leicht flüchtig (Sublp. ZrCl_4 : 331°C [162]; Sdp. NbCl_5 : 247°C [163]). Die Experimente wurden daher in einem Chlorgasstrom, der als reaktive Komponente zur Erzeugung von flüchtigen Verbindungen und als mobile Phase diente, durchgeführt.

Die Chlorierung von Zr-Targets bei erhöhter Temperatur führt in einer exothermen Reaktion zur Bildung der Chloride. Die Differenz zwischen dem Sublimationspunkt von ZrCl_4 und dem Siedepunkt von NbCl_5 ist mit 84°C allerdings relativ gering, so daß bereits für trägerfreies ^{95}Zr nur eine geringe räumliche Trennung der beiden Elemente erreicht werden kann. Eine Trennung des trägerfreien NbCl_5 von makroskopischen Mengen ZrCl_4 im Temperaturgradienten ist daher nicht praktikabel. Das Ziel war es daher, eine räumliche Trennung der beiden Elemente durch Adsorption der Zr-Verbindung an einem Feststoff zu erreichen. Tsalias et al. [164] hatten gezeigt, daß Alkali- und Erdalkalichlorid-Beschichtungen entlang eines horizontalen Thermochromatographierohres dazu geeignet sind, trägerfreie Mengen $^{95}\text{ZrCl}_4$ und $^{95}\text{NbCl}_5$ im Gasstrom zu trennen. Da die Kapazität und Trenneffektivität solcher Beschichtungen für makroskopische Mengen unzureichend ist, wurden in den durchgeführten Experimenten kompakte Zonen verschiedener Metallchloride in den Gasstrom eingebracht und die bestrahlten Proben im Chlorgasstrom umge-

setzt [165]. Die hierbei verwendete Geometrie des Chromatographierohres und sein modularer Aufbau (s. Abb. 38) bieten den Vorteil, Proben schnell in die Reaktionszone einbringen zu können, und die potentielle Möglichkeit, ein weiteres, leicht entfernbare Segment an der Stelle einzubauen, an der das trägerfreie NbCl_5 adsorbiert wird (vgl. [166]). Indem die Ofentemperatur und die Art, Lage und Ausdehnung des Feststoffs im Innenrohr variiert wurden, sollten geeignete Bedingungen zur Trennung von ^{95}Zr und ^{95}Nb ermittelt werden. Bei den Experimenten verwendete Adsorbentien waren KCl , NaCl , BaCl_2 , PbCl_2 und FeCl_3 . In Abb. 38 sind die Aktivitätsverteilungen von ^{95}Nb und ^{95}Zr mit NaCl als Adsorbens nach thermochromatographischer Umsetzung von 200 mg im Reaktor aktivierten Zr-Metall dargestellt.

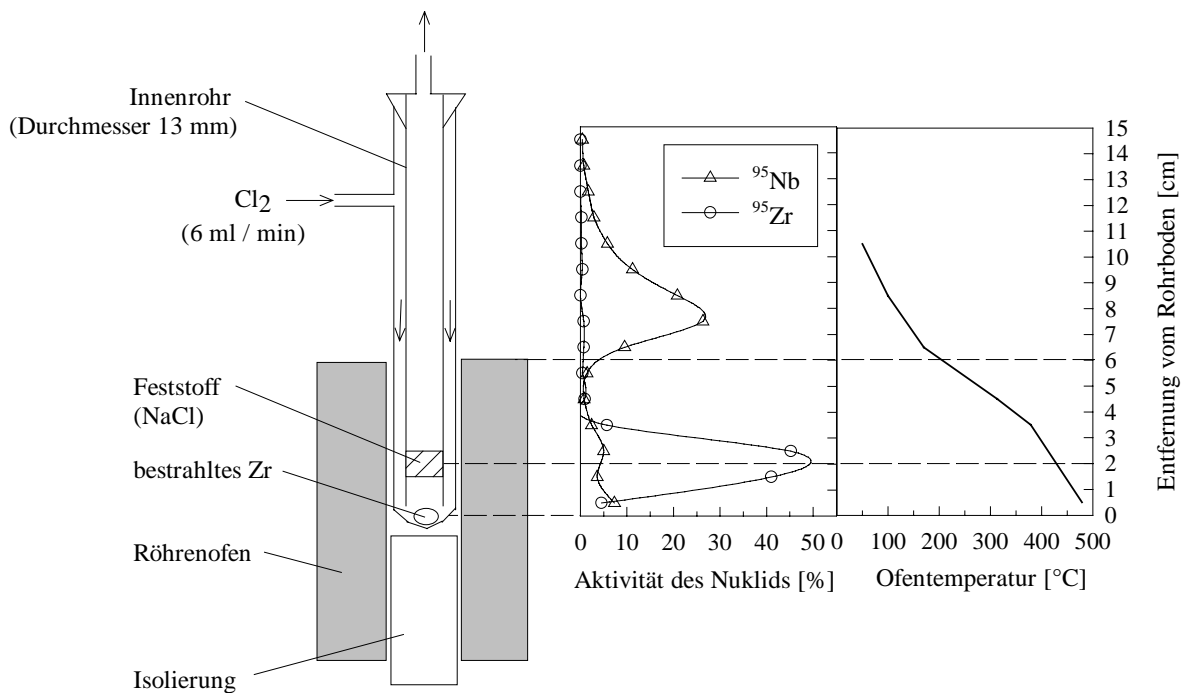


Abb. 38: Thermochematographie-Apparatur und Thermochematogramm nach Umsetzung von 200 mg bestrahlten Zr im Cl_2 -Gasstrom (Gasfluß: 6 ml/min; Dauer: 25 min)

97-98% des Zr wurden im Bereich des NaCl in einer farbigen Zone von einigen Millimetern zurückgehalten, wobei es sich bei der entstehenden Verbindung vermutlich um $\text{Na}_2[\text{ZrCl}_6]$ handelt. Trägerfreies Nb gelangt zu ca. 80 % in kühlere Teile des Innenrohrs, von dessen Oberfläche es mit einem Lösungsmittel aufgenommen werden kann.

Mit Hilfe dieses Trennsystems gelangen bei der Aufarbeitung eines 200 mg Zr-Targets immer noch 5,4 mg Zr in den Bereich des trägerfreien Nb. Dies entspricht einem Dekontaminationsfaktor von lediglich 37.

5.2.5 Vergleich der Trennverfahren

In Tab. 19 ist die Effektivität der untersuchten Trennmethode vergleichend zusammengefaßt:

Tab. 19: Ausbeute und erzielte Dekontaminationsfaktoren untersuchter Trennmethode

	Ausbeute an ^{95}Nb [%]	Zr-Gehalt bezogen auf 0,2 g Zr-Target [μg]	Dekontaminations- faktor
Extraktion	> 99	23 ^(1,2)	$8 \cdot 10^3$
Rückextraktion	70-80		
Anionenaustausch	90-95	< 0,01 ⁽²⁾	$> 2 \cdot 10^7$
Gesamt	62-75	< 0,01 ⁽²⁾	$> 2 \cdot 10^7$
Thermochromato- graphie	80	5400 ⁽³⁾	37

⁽¹⁾Messung mit UV-VIS-Spektroskopie

⁽²⁾Messung mit ICP-MS

⁽³⁾Messung über γ -Spektrometrie

Wie aus Tab. 19 ersichtlich, ist mit der naßchemischen Zwei-Schritt-Methode nach dem Trennschema in Abb. 36 insgesamt ein Dekontaminationsfaktor von $> 2 \cdot 10^7$ erreichbar. Die Ausbeute an trägerfreiem Nb über den gesamten Trennprozeß, für den ca. 3 h benötigt werden, beträgt 62-75%. Im Vergleich hierzu konnte mittels der thermochromatographischen Methode zur Trennung von trägerfreiem Nb von makroskopischen Mengen Zr eine etwas größere Ausbeute an ^{95}Nb von 80% nach einer Trenndauer von ca. 30 min erzielt werden. Die Kontamination der Nb-Fraktion mit Zr ist jedoch mit 5,4 mg relativ groß. Der Dekontaminationsfaktor beträgt in diesem Fall lediglich 37 und ist damit im Vergleich zur kombinierten Extraktions-Anionenaustausch-Methode ca. um den Faktor 10^6 kleiner.

Mit der entwickelten naßchemischen Zwei-Schritt-Methode ist es möglich, ^{95}Nb -Stammlösungen mit einer ausreichenden Dekontamination von Zr für systematische Experimente zur Markierungsschemie von Radioniob herzustellen. Darüber hinaus sollte es mit auf diese Weise produzierten ^{90}Nb -Stammlösungen möglich sein, Biomoleküle mit ausreichender spezifischer ^{90}Nb -Aktivität im Bereich von 50 GBq/ μmol für nuklearmedizinische Untersuchungen herstellen zu können.

Da die Kapazität der thermochromatographischen Methode zur Aufarbeitung im notwendigen Umfang von bis zu 2 g Zr nicht geeignet war, wurde auf eine weitere Optimierung verzichtet. Eine thermochromatographische Trennung von Zr und Nb über ihre Fluoride könnte sich beispielsweise als effektiver erweisen, da nach Meßdaten von Ionova et al. [167] der Unterschied in der Flüchtigkeit der Verbindungen ZrF_4 und NbF_5 größer ist als für die entsprechenden Chloride.

Zur Aufarbeitung von Zyklotrontargets mit $\approx 1 \text{ GBq } ^{90}\text{Nb}/100 \text{ mg Zr}$ (Reaktor: $\approx 1 \text{ MBq } ^{95}\text{Nb}/100\text{mg Zr}$) wäre eine thermochromatographische Trennung jedoch sehr vorteilhaft, da es sich bei diesem Verfahren um eine Trennmethode mit hoher Schnelligkeit (s. o.) und einfachem experimentellem Aufwand handelt. Letzterer Punkt wäre insbesondere für die Aufarbeitung der hoch aktiven Zyklotronproben vorteilhaft, da in einem optimierten System abgesehen vom Einbringen des Targets und der Entnahme der abgetrennten Aktivität keine weiteren Manipulationen mit einhergehender Strahlenbelastung vonnöten wären. Im Unterschied zur naßchemischen Trennung eröffnet die thermochromatographische Methode darüber hinaus prinzipiell alternative Synthesewege zu n.c.a. Nb-Koordinationsverbindungen unter nicht-wäßrigen Bedingungen.

5.3 Untersuchung von Nb-Chelatkomplexen in wäßriger Lösung

Wie in Abschnitt 5.2 beschrieben ist es mit der entwickelten Zwei-Schritt-Methode möglich, hochreines trägerfreies Nb zu produzieren. Für die Verwendung des ^{90}Nb zur koordinativen Markierung von medizinisch relevanten Verbindungen war es im folgenden notwendig, einen geeigneten Chelatliganden zur stabilen Komplexierung dieses Radiometalls zu finden (vgl. Abschnitt 3.3.1).

In der geschichtlichen Entwicklung der Markierung von Biomolekülen mit bifunktionellen Liganden wurden für höherwertige Metallionen zunächst Chelat-Spezies vom Typ der Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) und Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA) verwendet [168], die thermodynamisch stabile Komplexe mit vielen hochgeladenen Kationen bilden. In der Praxis erwiesen sich diese Verbindungen jedoch teilweise als ungeeignet, da die entsprechenden Komplexe *in vivo* nicht ausreichend stabil waren. Der Grund hierfür ist, daß nicht nur der Betrag der thermodynamischen Stabilitätskonstanten, sondern auch die kinetische Stabilität eines Komplexes ein ausschlaggebender Parameter für die Eignung eines Liganden zur Komplexierung eines Metalls für medizinische Anwendungen ist. Die Kinetik bestimmt, mit welcher Geschwindigkeit sich das thermodynamische Gleichgewicht einstellt. Erfolgt nach der Applikation durch die hohe Verdünnung im Serum, d.h. durch die starke Abnahme der Konzentration des freien Liganden in Gl. (24), eine schnelle Dissoziation des Komplexes, dann ist der Ligand trotz hoher thermodynamischer Stabilitätskonstante ungeeignet. Als kinetisch stabil (inert) haben sich für einige höherwertige Metalle Komplexe mit bifunktionellen makrozyklischen Liganden wie z.B. den Polyaminopolycarbonsäuren 1,4,7,10-Tetraazacyclododecantetraessigsäure (DOTA) und 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecantetraessigsäure (TETA) erwiesen, die mit geeigneten Metallionen eine größere *in vivo*-Stabilität besitzen [169].

Aufgrund der in Abschnitt 3.3.1 angestellten Überlegungen zur Stabilität von Komplexen sollten Polyaminopolycarbonsäuren auch stabile Koordinationsverbindungen mit Nb ausbilden. Für erste Komplexierungsexperimente mit dieser Ligandenklasse wurden folgende Verbindungen untersucht:

EDTA: Ethylendiamintetraessigsäure

CDTA: Trans-1,2-diaminocyclohexantetraessigsäure

DTPA: Diethylentriaminpentaessigsäure

TTHA: Triethylentetraminhexaessigsäure

DOTA: 1,4,7,10-Tetraazacyclododecantetraessigsäure

TETA: 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecantetraessigsäure

Neben diesen Liganden wurden zwei weitere Chelatbildner in die Untersuchungen einbezogen: Desferrioxamin B (DFO) und 4-(2-Pyridylazo)resorcin (PAR).

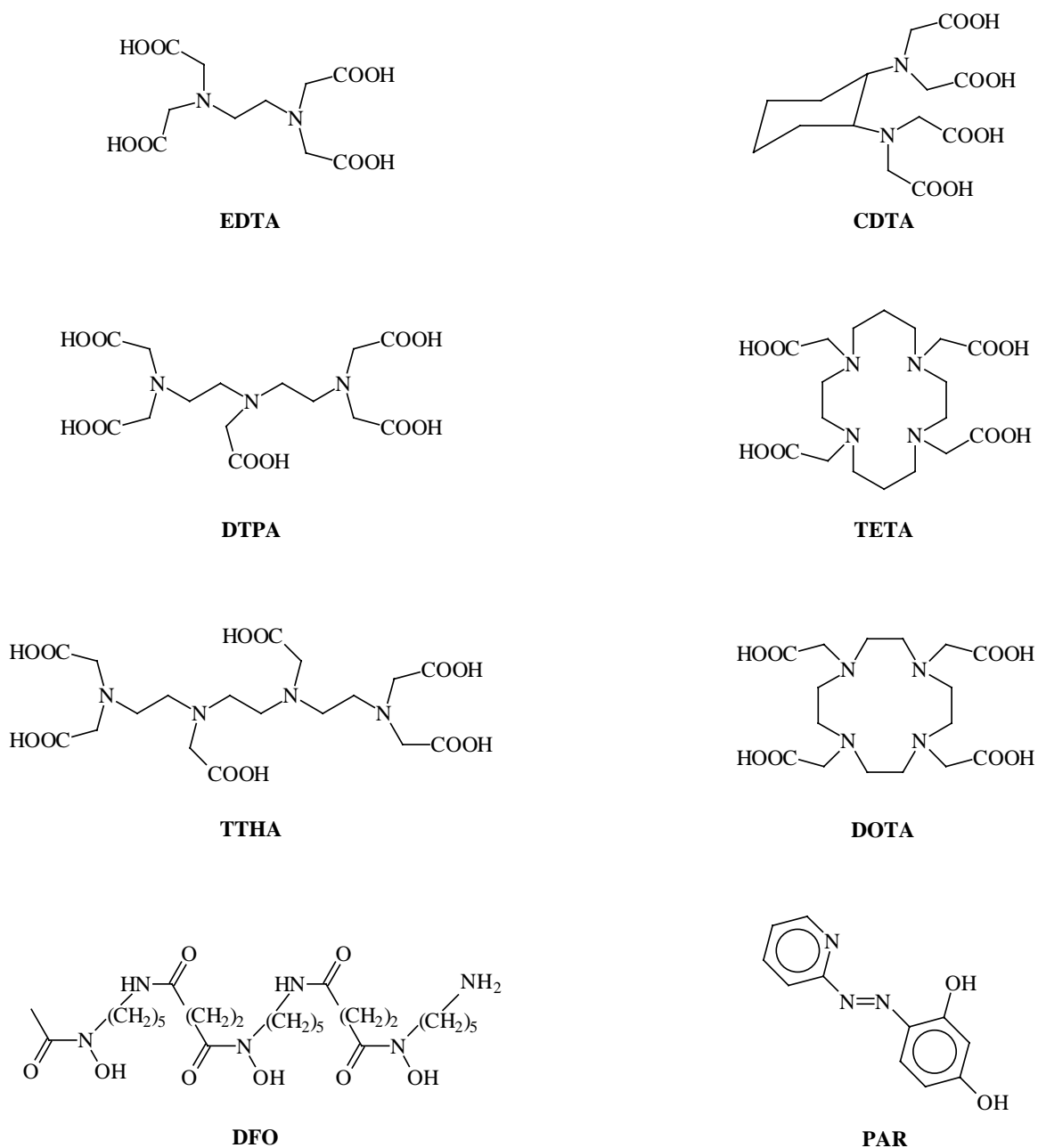


Abb. 39: Im Hinblick auf eine stabile Komplexierung von ^{95}Nb untersuchte Chelat-Liganden

Die Tatsache, daß Nb aus wäßriger, salzsaurer Lösung mit BPHA quantitativ extrahiert wird (vgl. Abschnitt 5.2.1), deutet auf eine große Affinität von Hydroxamsäuren zu Nb hin. Dieses legt nahe, daß auch DFO, ein lineares Molekül mit drei Hydroxamsäure-Funktionen, zur Komplexierung von Nb geeignet ist. Bei der *in vivo*-Dekontamination von

^{95}Nb in Mäusen mit Lösungen der Chelatliganden DFO und DTPA bzw. mit einem Gemisch beider [170] ist eine gewisse Affinität dieser Liganden für Nb bereits deutlich geworden. Darüber hinaus besitzt DFO allgemein eine große Affinität für Ionen mit hohem Ionenpotential wie Fe(III) [171], Ga(III) [172] und Zr(IV) [173]. Aus der Chemie der Metallindikatoren ist die Verbindung PAR u. a. zum Nachweis von Nb bekannt.

5.3.1 Verteilung von ^{95}Nb zwischen Iminodiacetyl-Harz und Lösungen verschiedener Chelat-Liganden

Die Bildung bzw. die Stabilität von ^{95}Nb -Koordinationsverbindungen mit den in Abb. 39 dargestellten Liganden wurde methodisch in Kompetitions-Experimenten untersucht. Das Prinzip der benutzten Methode ist schematisch in Abb. 40 dargestellt.

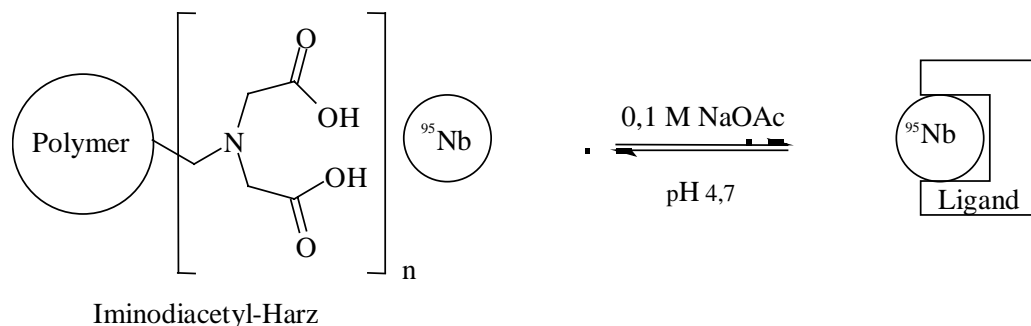


Abb. 40: Verteilung von ^{95}Nb zwischen Iminodiacetyl-Harz und Ligandenlösungen

Da es vor allem auf den Nachweis der Bildung von stabilen Nb-Komplexen ankam wurde ein Ionenaustauscherharz eingesetzt, das bekanntermaßen eine hohe Affinität für mehrwertige Metallkationen besitzt. In Analogie zu den Experimenten von Püschel et al. [174] wurde dazu ein Kationenaustauscher auf Basis eines Styrol-Divinylbenzol-Copolymerisates eingesetzt, der mit Iminodiacetyl-Resten funktionalisiert ist. Indem die Verteilung von trägerfreiem ^{95}Nb zwischen dem Harz und den verschiedenen Ligandlösungen gemessen wird ist es möglich, die relative Affinität der oben genannten Liganden gegenüber Nb einzustufen. In dem untersuchten System konkurrieren das funktionalisierte Harz und die gelösten Liganden um das trägerfreie ^{95}Nb . Das chemische Gleichgewicht wird dabei um so mehr zugunsten von ^{95}Nb in der flüssigen Phase tendieren, je stabiler der betreffende Metall-Ligand-Komplex ist.

Zur Durchführung der Experimente wurden definierte Mengen des Harzes in 10^{-3} M Lösungen der zu untersuchenden Liganden jeweils mit ^{95}Nb versetzt und nach 24 h auf die Verteilung der Aktivität zwischen Harz und Lösung untersucht. Im Vergleich zu ihren of-

fenkettigen Analoga ist die Komplexbildungskinetik der Liganden DOTA und TETA aufgrund ihrer zyklischen Natur verlangsamt. Um die Gleichgewichtseinstellung in den untersuchten Systemen für DOTA und TETA zu beschleunigen, wurde in diesen Fällen zusätzlich zu den 24 h Reaktionszeit für 3 h auf 60°C erwärmt. Die Ergebnisse für die untersuchten Ligandlösungen sind in Abb. 41 zusammengestellt.

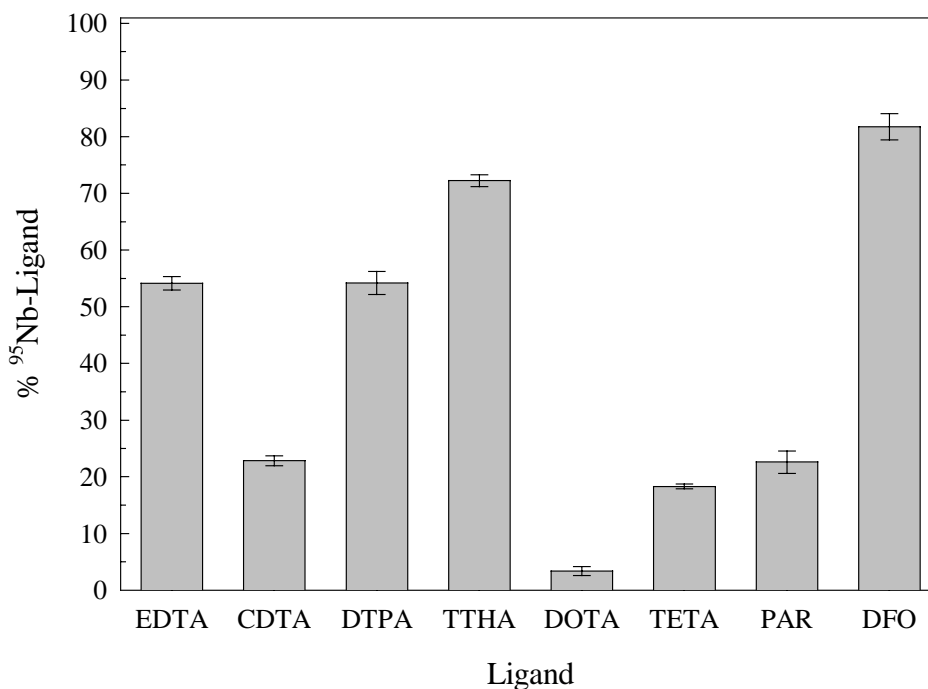


Abb. 41: Prozentualer Anteil von komplexiertem ⁹⁵Nb in der flüssigen Ligand-Phase (pH 4,7)

Unter den experimentellen Bedingungen bei pH 4,7 in 0,1 M Acetat-Lösung zeigt DFO zusammen mit den Polyaminopolycarbonsäuren TTHA und EDTA das größte Komplexbildungsvermögen in diesem Modellsystem.

Um die Stabilität des [⁹⁵Nb]DFO genauer beurteilen zu können, sollte in einem Umkomplexbildungsexperiment in Lösung direkt mit der des [⁹⁵Nb]EDTA verglichen werden. Hierzu wurde in einer 10⁻³ M EDTA-Lösung bei pH 4,7 in Acetatpuffer der Ligandenaustausch zwischen [⁹⁵Nb]EDTA und 10⁻⁵ M DFO untersucht. Als Anteil des entstandenen [⁹⁵Nb]DFO wurde dabei nach Analyse mittels Radio-Dünnschichtchromatographie (Methode DC 1) der Anteil der Aktivität mit R_f = 0 genommen. Das Ergebnis dieses Experimentes ist in Abb. 42 dargestellt.

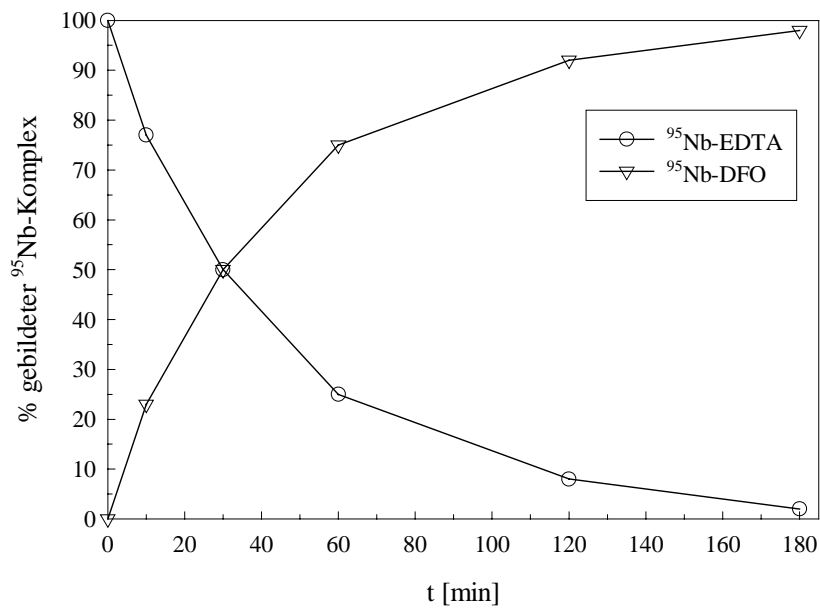


Abb. 42: Umkomplexierung des [⁹⁵Nb]EDTA-Komplexes in einer 10⁻³ M EDTA-Lösung nach Einstellen einer DFO-Konzentration von 10⁻⁵ M bei pH 4,7

Wie in Abb. 42 zu sehen, bildet sich trotz des eingestellten 100-fachen Überschusses an EDTA nach ca. drei Stunden der DFO-Komplex zu > 95%. Diese Tatsache deutet darauf hin, daß die effektive Stabilitätskonstante von [⁹⁵Nb]DFO zumindest unter diesen Bedingungen größer als die des [⁹⁵Nb]EDTA-Komplexes sein muß.

Da für eine potentielle nuklearmedizinische Anwendung die Stabilität eines [⁹⁰Nb]Radiopharmakons unter physiologischen Bedingungen entscheidend ist, wurden ebenfalls Kompetitions-Experimente im System Harz-Lösung bei dem pH-Wert des Serums von pH 7,4 in 0,1 M KH₂PO₄/Na₂HPO₄-Puffer durchgeführt. In Abb. 43 sind die Ergebnisse für die beiden untersuchten pH-Werte einander gegenübergestellt.

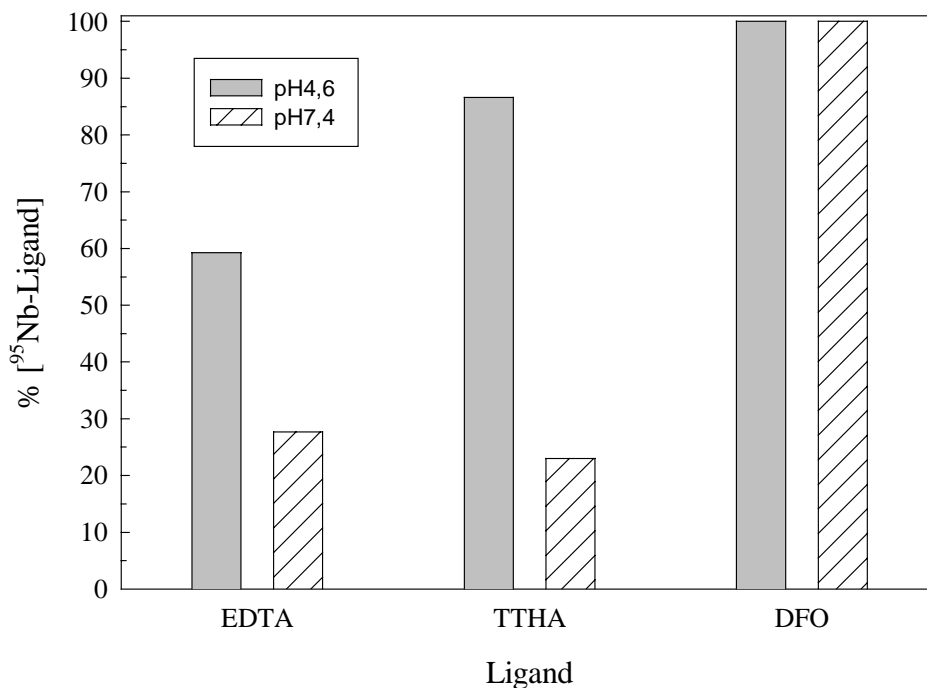


Abb. 43: pH-Abhängigkeit des komplexierten ^{95}Nb -Anteils in der flüssigen Phase ($[\text{}^{95}\text{Nb}]\text{DFO} = 100\%$)

Es ist ersichtlich, daß bei Vorliegen des physiologischen pH-Wertes DFO trägerfreies Nb am stärksten komplexiert. In Abb. 43 wurde dabei zum Vergleich auf das Komplexieungsvermögen des Chelatliganden DFO für ^{95}Nb normiert. Bei gleicher Konzentration der Ligandlösungen von wiederum 10^{-3} M komplexiert DFO im Gleichgewicht mit dem funktionalisierten Iminodiacetyl-Harz bei pH 7,4 ^{95}Nb wesentlich stärker als EDTA und TTHA. Wurden bei pH 4,7 von EDTA und TTHA relativ zu DFO noch 59% bzw. 87% des ^{95}Nb komplexiert, so sind es bei pH 7,4 nur noch 27% bzw. 23%. Die Abnahme des Komplexieungsvermögens von EDTA war nach den Betrachtungen zur effektiven Stabilitätskonstanten von $[\text{}^{95}\text{Nb}]\text{EDTA}$ in Abschnitt 3.3.2 zu erwarten. Das gleichsinnige Verhalten des $[\text{}^{95}\text{Nb}]\text{TTHA}$ -Komplexes deutet darauf hin, daß offenkettige Polyaminopolycarbonsäuren Nb aufgrund dessen großer Neigung zur Bildung von Hydroxy-Spezies bei pH 7,4 generell weniger stabil komplexieren als DFO.

5.3.2 Komplexchemische Untersuchungen zu Nb-DFO

In den durchgeführten qualitativen Experimenten zur Stabilität von Nb-Koordinationsverbindungen in wäßriger Lösung zeigte DFO im Vergleich zu den anderen untersuchten Liganden die höchste Affinität für Nb. Aus diesem Grunde wurde im folgen-

den die Eignung dieses Chelatliganden im Hinblick auf die koordinative Markierung von Biomolekülen genauer untersucht.

Darstellung von Nb-DFO

Zunächst wurden die Bedingungen zur Darstellung von Nb-DFO untersucht. Hierzu wurden in zwei Ansätzen 1 μl (10-50 kBq) der ^{95}Nb -Stammlösung zu 200 μl einer 10^{-4} M DFO-Lösung in 0,1 M Acetat-Puffer (pH 4,7) und zu 200 μl des reinen Puffers gegeben und für 1 h gerührt. Das Ergebnis der Reaktionen wurde überprüft, indem Aliquote der beiden Ansätze mittels Radio-Dünnschichtchromatographie (DC) auf freies bzw. komplexiertes ^{95}Nb analysiert wurden. Dieses erfolgte methodisch mittels Autoradiographie. Zur Kontrolle der Analyse wurden dabei zwei verschiedene DC-Methoden angewandt, die in Vorversuchen entwickelt wurden (s. Methoden DC 1 und DC 2 in Abschnitt 4.2.7). Typische Radio-Dünnschichtchromatogramme sind in Abb. 44 dargestellt.

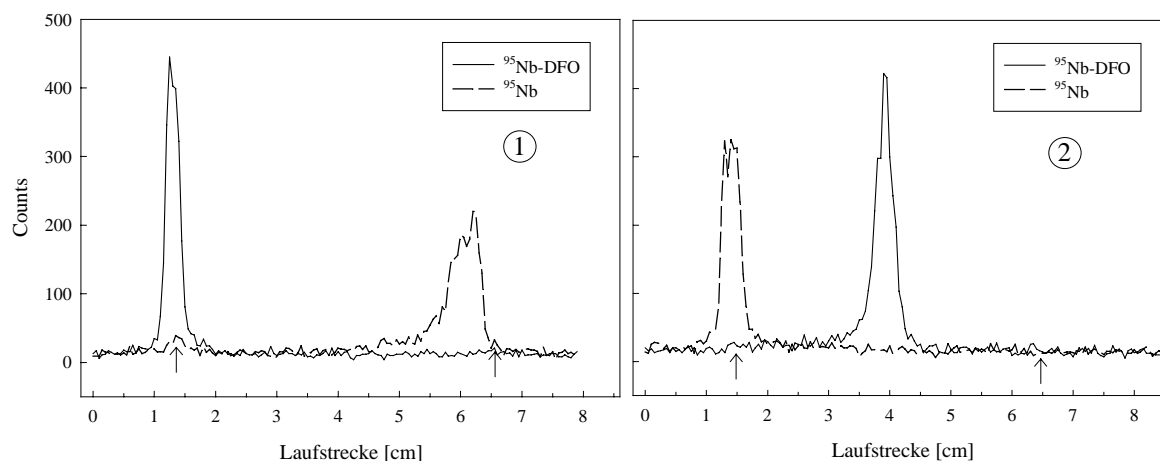


Abb. 44: Radiochromatogramme zum Nachweis der Bildung von [^{95}Nb]DFO (Pfeile markieren Aufgabepunkt und Laufmittelfront)

Trennbedingungen: ①: 0,25 M Oxalat-Lösung (pH 8,5) (Methode DC 1)
 ②: 0,07 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{MeCN}$ (40/60) (Methode DC 2)

Als stationäre Phase wurde in beiden Trennsystemen C-18 beschichtete Silicagel-DC-Platten verwendet. Als Laufmittel dienten in Radiochromatogramm ① 0,25 M Oxalsäure (pH 8,5) und in Radiochromatogramm ② ein Lösungsmittelgemisch aus 0,07 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{MeCN}$ (40/60). Wie in Abb. 44 für ① zu sehen, wurde für ^{95}Nb in diesem Trennsystem ein einziges Aktivitätssignal bei einem R_f -Wert von 0,95 ermittelt. Es ist wahrscheinlich, daß die Aktivität als polares ^{95}Nb -Oxalat in der Laufmittelfront gewandert ist. Für den Ansatz mit einer 10^{-4} M DFO-Lösung wurde ebenfalls nur ein Aktivitätssignal registriert, diesmal jedoch mit einem R_f von 0. Dieses Verhalten deutet auf die quantitative Bildung eines

[⁹⁵Nb]DFO-Komplexes hin, der aufgrund der im DFO vorhandenen langen Alkylketten relativ unpolar ist und somit unter den gewählten polaren Laufmittelbedingungen auf einer unpolaren C-18-Phase am Aufgabepunkt adsorbiert bleibt.

Die Ergebnisse für das verwendete Laufmittelgemisch mit Acetonitril als hydrophober Komponente sind in Abb. 44 im Radiochromatogramm ② zusammengestellt. Wiederum wird für die beiden untersuchten Ansätze jeweils ein Aktivitätssignal detektiert. Für das Aktivitätssignal von ⁹⁵Nb in Abwesenheit von DFO wurde ein R_f-Wert von 0 bestimmt und in Anwesenheit von DFO ein R_f-Wert von 0,5. Trägerfreies, hydrolysiertes ⁹⁵Nb verbleibt am Ursprung, wohingegen das Signal in Anwesenheit von DFO einem entstandenen ⁹⁵Nb-DFO-Komplex zugeordnet werden muß, der aufgrund seines relativ unpolaren Charakters in diesem Falle eine gewisse Löslichkeit im Laufmittel besitzt.

Kinetik der Synthese von Nb-DFO

Mit den durchgeführten Experimenten konnte gezeigt werden, daß ⁹⁵Nb unter den verwendeten Bedingungen schnell zu > 96% von DFO komplexiert wird (s. o.). Um die Kinetik dieser Reaktion genauer zu untersuchen, wurde unter Rühren 1 µl (10-50 kBq) der ⁹⁵Nb-Stammlösung zu 200 µl einer 10⁻⁴ M DFO-Lösung in 0,1 M Acetat-Puffer (pH 4,7) gegeben. Zu festen Zeitpunkten wurden daraufhin Aliquote der Reaktionslösung entnommen und mittels Radio-Dünnschichtchromatographie (Methode DC 1) auf den Anteil des gebildeten [⁹⁵Nb]DFO untersucht. Das Ergebnis dieses Experimentes ist in Abb. 45 dargestellt:

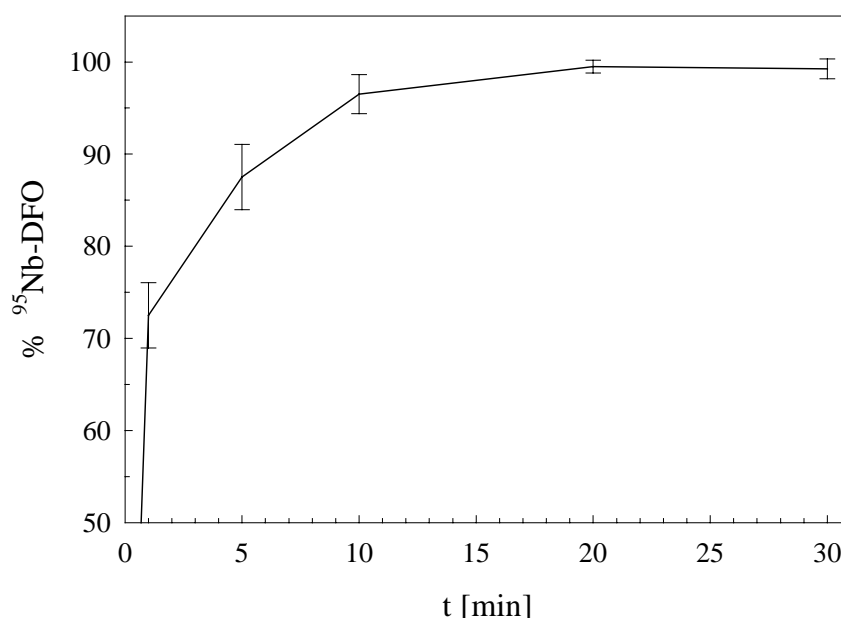


Abb. 45: Kinetik der Synthese von [⁹⁵Nb]DFO in einer Lösung von 10⁻⁴ M DFO in 0,1 M Acetat-Puffer (pH 4,7)

Unter den experimentellen Bedingungen sind bereits nach 10 min > 95% des [⁹⁵Nb]DFO-Komplexes gebildet.

Stöchiometrie von Nb-DFO

Die Zusammensetzung des Komplexes konnte durch Komplexierungsreaktionen mit unterschiedlicher Stöchiometrie von DFO und geträgertem ⁹⁵Nb (Nb*) ermittelt werden. Die Zuordnung von freiem und komplexiertem Nb* erfolgte dabei durch Radio-Dünnschichtchromatographie (Methode DC 1), indem der Anteil der ⁹⁵Nb-Aktivität bei R_f = 0 gleich dem Anteil an gebildetem Nb-DFO gesetzt wurde. Eine Übersicht über die verwendeten Stoffmengenverhältnisse von Ligand und Metall und den Anteil an gebildetem Nb-DFO-Komplex gibt Tab. 20.

Tab. 20: Ausmaß der Bildung des Nb-DFO-Komplexes in Abhängigkeit des Verhältnisses von Ligand zu geträgertem ⁹⁵Nb (Nb*)

Verhältnis DFO/Nb*	% Nb*-DFO-Komplex	% theoretisch für 1/1-Stöchiometrie	% theoretisch für 2/1-Stöchiometrie
2/1	100	100	100
1/1	95,7	100	50
1/2	48,9	50	25
1/10	13	10	5

Die Komplexierung der Nb-Aktivität als Nb*-DFO erfolgt sowohl bei einem DFO/Nb*-Verhältnis von 2/1 als auch 1/1 quantitativ. Bei Konzentrationsverhältnissen von 1/2 bzw. 1/10, d. h. bei Entstehen eines Überschusses an Nb* gegenüber DFO sinkt der Anteil des komplexierten Nb* auf 48,9% bzw. 13%. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich eine 1/1-Stöchiometrie des Nb-DFO-Komplexes. Auf eine Strukturaufklärung wurde verzichtet.

Die gefundene 1/1-Stöchiometrie des [⁹⁵Nb]DFO-Komplexes entspricht derjenigen, die sowohl für FeDFO [171], für GaDFO [172] und für ZrDFO [173] beschrieben wurde. Für FeDFO [175] und CuDFO [176] konnte darüber hinaus auch die Existenz eines Fe₂DFO- bzw. Cu₂DFO-Komplexes nachgewiesen werden.

Stabilität von [⁹⁵Nb]DFO in humanem Serum

Zur Einschätzung der Stabilität von Nb-DFO im Hinblick auf eine Anwendung am Patienten wurde mit trägerfreiem ⁹⁵Nb markiertes DFO in menschlichem Serum über einen längeren Zeitraum bei 37°C inkubiert und in bestimmten Zeitabständen mittels Radio-

Dünnschichtchromatographie (Methode DC 2) auf eine Freisetzung des Radiometalls untersucht. Der jeweils experimentell ermittelte Anteil des dekomplexierten ^{95}Nb ist in Abb. 46 aufgetragen.

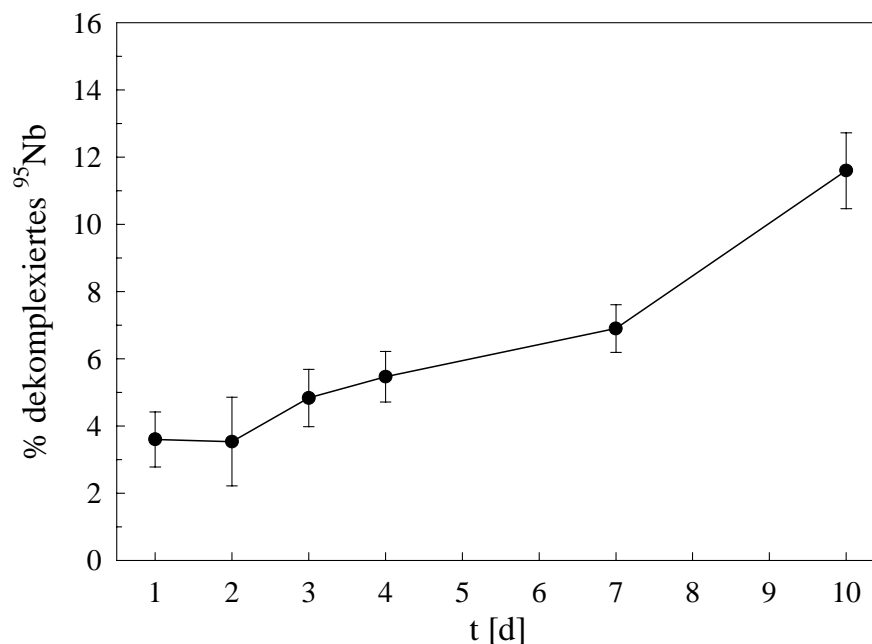


Abb. 46: Stabilität von $[\text{}^{95}\text{Nb}]\text{DFO}$ bei 37°C in Serum

Nach vier Tagen sind weniger als 7% der ^{95}Nb -Aktivität dekomplexiert worden. Dieses Ergebnis ist ein weiterer Hinweis, daß DFO aufgrund der guten Stabilität des $[\text{}^{95}\text{Nb}]\text{DFO}$ -Komplexes ein geeigneter Ligand ist, um Biomoleküle koordinativ mit Nb zu markieren.

5.3.3 Untersuchungen zur Komplexierung und Dekomplexierung eines $[\text{}^{95}\text{Nb}]\text{DFO}$ -Agarose-Derivates

Für potentielle *in vivo*-Anwendungen der stabilen Nb-DFO-Einheit zur bifunktionellen Markierung einer biochemisch relevanten Verbindung ist es notwendig, daß diese Koordinationsverbindung auch eine ausreichende kinetische Stabilität besitzt (s. Abschnitt 5.3). Als Modell zur Untersuchung dieses Parameters wurde ein DFO-funktionalisiertes Harz auf Agarose-Basis verwendet. Dieses wurde durch Reaktion von 1,1'-Carbonyldiimidazol-aktiverter Agarose mit DFO dargestellt (Abb. 47).

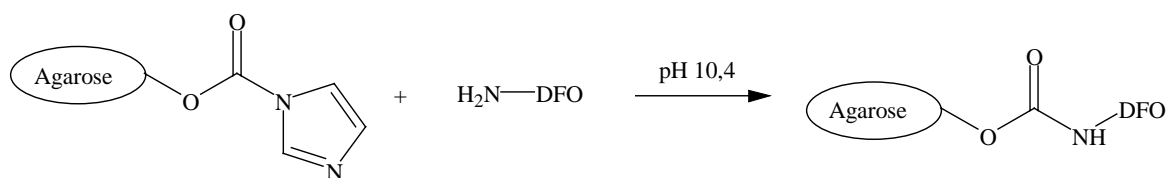


Abb. 47: Synthese eines DFO-funktionalisierten Harzes auf Basis von Agarose

Wie in einem potentiellen Radiopharmakon vom Typ Nb-DFO-Biomolekül ist in diesem Modellsystem die freie Aminofunktion des DFO in einer kovalenten Bindung eingebunden.

In einem ersten Schritt wurde für das System ^{95}Nb -DFO-Agarose die Komplexbildungs-kinetik untersucht. Hierzu wurde jeweils nach Zugabe von ^{95}Nb zu einer Suspension des funktionalisierten Harzes in 0,1 M Puffer-Lösungen (Acetat, Phosphat, TRIS, Citrat) die Verteilung von ^{95}Nb zwischen Lösung und Harz zu bestimmten Zeitpunkten bestimmt. In Abb. 48 sind die Ergebnisse der Aktivitätsverteilung in diesem Modell zusammengefaßt.

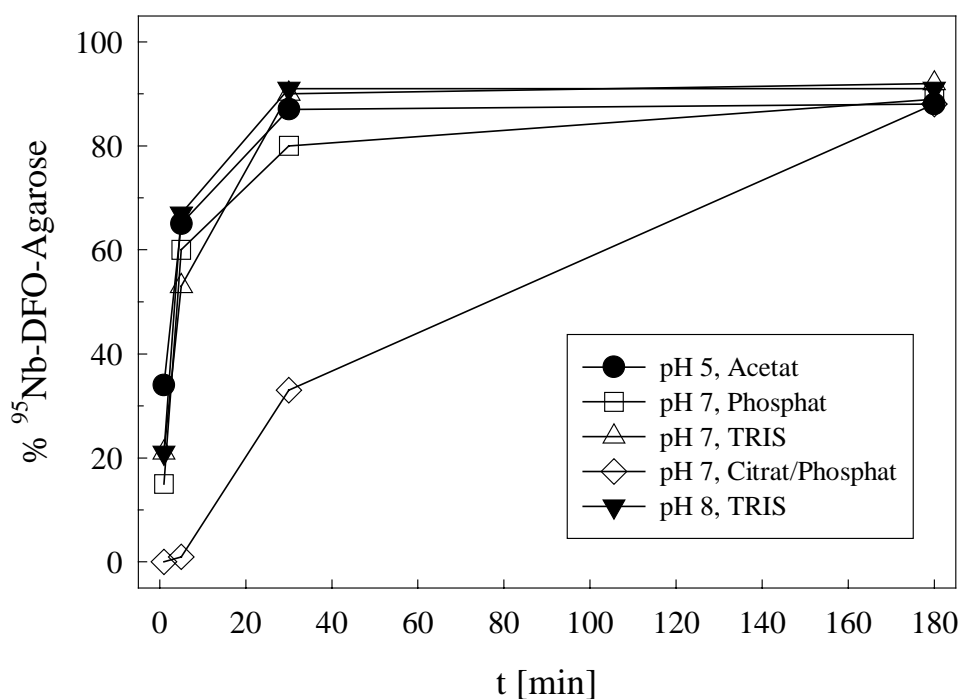


Abb. 48: Zunahme des Anteils von komplexiertem ^{95}Nb in verschiedenen 0,1 M Pufferlösungen als Funktion der Zeit

Es ist ersichtlich, daß die Komplexbildung des ^{95}Nb durch DFO-Agarose im untersuchten System weitestgehend unabhängig vom pH-Wert und der in Lösung vorhandenen Anionen im Bereich von pH 5 bis pH 8 erfolgt. Nach 3 h wurde für alle analysierten Ansätze ein

maximaler Anteil an $[^{95}\text{Nb}]\text{DFO-Agarose}$ von $> 80\%$ nachgewiesen. Lediglich in Anwesenheit des Citrat-Anions ($0,1\text{ M}$) ist die Komplexbildungskinetik, wahrscheinlich aufgrund einer höheren Affinität dieses Anions für Nb, etwas langsamer.

Im Modellsystem der synthetisierten $[^{95}\text{Nb}]\text{DFO-Agarose}$ sollte in einem zweiten Schritt die Dekomplexierungskinetik eines potentiellen Nb-DFO-Radiopharmakons untersucht werden. Hierzu wurde mit ^{95}Nb markierte DFO-Agarose zwischen zwei Fritten aus Polypropylen (PP) in einer PP-Kartusche fixiert. Das Harz wurde daraufhin für 15 h einem Fluß von $5,3\text{ ml/h}$ unterschiedlicher 10^{-3} M Ligandlösungen in $0,007\text{ M KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Puffer und $0,1\text{ M KCl}$ bei physiologischem pH $7,4$ ausgesetzt. Die Elution der ^{95}Nb -Aktivität aus dem Harz wurde mittels einer NaI-Detektorsonde aufgezeichnet. Die Ergebnisse sind in Abb. 49 dargestellt:

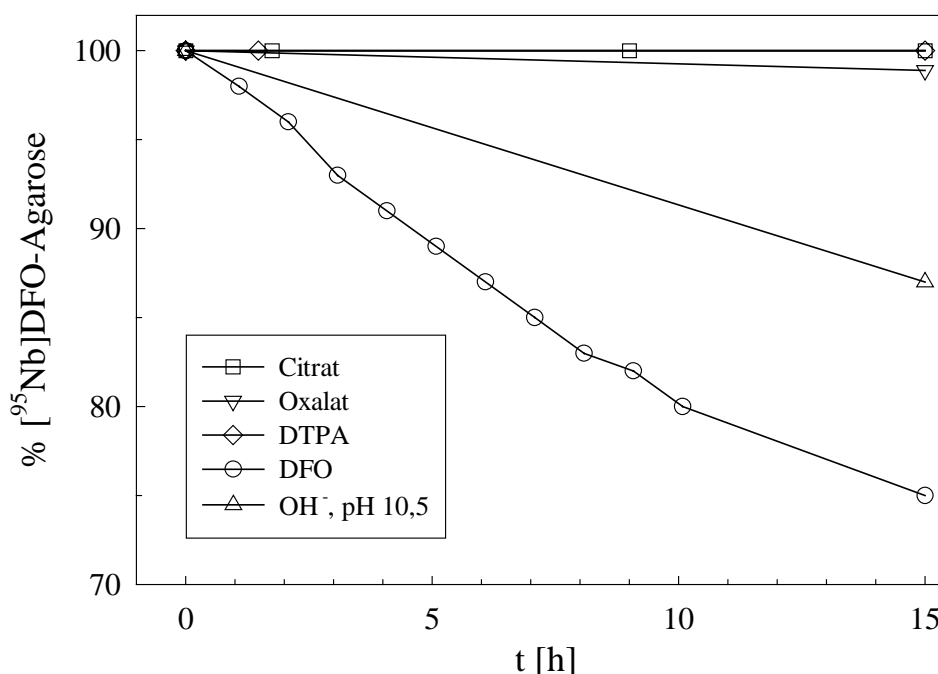


Abb. 49: Elution von ^{95}Nb mit verschiedenen 10^{-3} M Chelatlösungen aus $[^{95}\text{Nb}]\text{DFO-Agarose}$ als Funktion der Zeit

Die Anionen Phosphat und Citronensäure liegen im menschlichen Blut in einer Konzentration von $0,002\text{ M}$ und 10^{-4} M vor. Selbst bei einer 3,5-mal höheren Phosphatkonzentration und 10-mal höheren Konzentration an Citrat kommt es unter den experimentellen Bedingungen nicht zur Dekomplexierung von ^{95}Nb . Auch mit einer 10^{-3} M DTPA-Lösung konnte nach 15 h keine Dekomplexierung von ^{95}Nb nachgewiesen werden. Mit Oxalat, das eine hohe Affinität zu Nb besitzt, kommt es lediglich zur Elution von 2% des ^{95}Nb . Wird mit Carbonat anstelle von Phosphat ein pH-Wert von $10,5$ eingestellt, so werden nach 15 h

nur noch 87% des eingesetzten ^{95}Nb detektiert. In diesem pH-Bereich führt die Hydrolyse der [^{95}Nb]DFO-Einheit zur Abnahme der detektierbaren ^{95}Nb -Aktivität. Mit DFO als Elutionsmittel wird in dem beobachteten Zeitintervall eine Aktivitätsabnahme von 25% beobachtet.

Im Unterschied zu den Batch-Experimenten in Abschnitt 5.3.1 wird unter den dynamischen Elutionsbedingungen im DFO-Agarose-System dekomplexiertes Nb stetig dem Gleichgewicht entzogen. Diese dynamischen Experimente deuten daher auch auf eine hohe kinetische Stabilität des [^{95}Nb]DFO hin.

5.4 Nb-DFO zur Markierung von Biomolekülen

Wie in Abschnitt 1.2 diskutiert, stellen insbesondere Proteine wie monoklonale Antikörper bzw. deren Fragmente und tumordiagnostisch relevante Peptide interessante Zielmoleküle zur Markierung mit langlebigen Positronen-Emittern für die PET dar. Um die Verwendungsmöglichkeit von ^{90}Nb für diese Zwecke darzustellen, sollten exemplarisch die Bedingungen zur Markierung des Makroproteins HSA, das als Modell für einen mAk gewählt wurde, und diejenigen zur Markierung des Somatostatin-Analogons Octreotid erarbeitet werden.

5.4.1 Humanes Serumalbumin als Modell eines Antikörpers

Aufgrund der experimentell gefundenen hohen Stabilität der Nb-DFO-Einheit wurde DFO als bifunktionaler Ligand zur Kopplung von ^{95}Nb an HSA gewählt.

Im ersten Schritt, der kovalenten Bindung dieses bifunktionalen Chelat-Liganden an ein Protein über die freie Aminofunktion des DFO, können verschiedene Methoden angewandt werden. Die Kopplungsreagenzien Glutaraldehyd (homofunktional) [177, 178] und Carbodiimid (heterofunktional) [177, 179] zeigen bei der Synthese allerdings die Tendenz zur Bildung von Proteinaggregaten. Andere Kopplungsreagenzien wie z. B. Succinimidyl-6-maleimidohexanoat (EMCS) und N-Succinimidyl-3-(2-pyridyldithio)propionat (SPDP), die diesen negativen Effekt nicht aufweisen, wurden von Koizumi et al. entwickelt [180]. Im Hinblick auf die *in vivo*-Stabilität von Antikörperkonjugaten fanden sie heraus, daß Thioether-Bindungen die größte metabolische Stabilität besitzen, so daß mittels Thioethern bereits versucht wurde, DFO über metabolisierbare Linker an Ak zu binden [181]. Für die Synthese eines Nb-DFO-Makroprotein-Konjugates wurde in dieser Arbeit, wie bei der Synthese einer analogen Zr-Verbindung von Meijs et al. [182], ebenfalls ein Linker mit einer Thioetherbindung gewählt.

Darstellung eines DFO-HSA-Konjugates

Die Synthese des ausgewählten DFO-HSA-Konjugates erfolgte in mehreren Schritten. Zunächst wurde DFO mit N-Succinimidyl-S-acetylthioacetat (SATA) zu N-(S-acetyl)mercapto-acetyldesferrioxamin B (SATA-DFO) umgesetzt (Abb. 50):

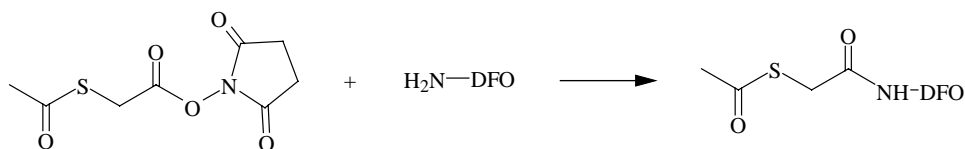


Abb. 50: Schema der Synthese von SATA-DFO

In einer weiteren Reaktion wurde HSA mit Succinimidyl-4-(N-maleimidomethyl)cyclohexan-1-carboxylat (SMCC) umgesetzt (Abb. 51):

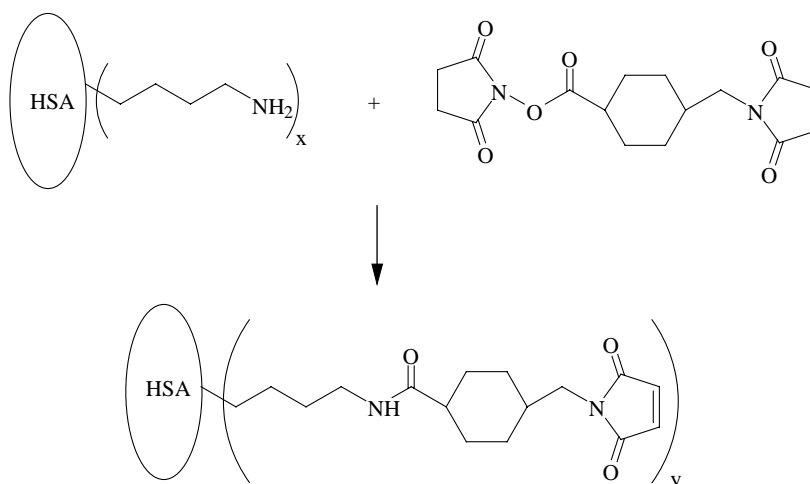


Abb. 51: Schema für die Synthese von HSA-SMCC

Die Kopplungsausbeute dieser Reaktion wurde über die Bestimmung der Maleimid-Gruppen pro HSA-Molekül mit Ellmans Reagens (5,5'-Dithio-bis-(2-nitrobenzoesäure)) nach der Zugabe von Mercaptoethanol gemessen [183]. Dieses reagiert mit freien Sulfhydrylgruppen des überschüssigen Mercaptoethanols, das nicht mit den Maleimidgruppen abreagiert hatte. Das entstehende Produkt erzeugt im UV-Spektrum eine Absorptionsbande bei 412 nm, die es ermöglicht die verbliebene Mercaptoethanollmenge zu bestimmen. Für das dargestellte HSA-SMCC wurde die Anzahl der Maleimidgruppen pro HSA-Molekül auf diese Weise mit vier bis sechs ermittelt.

In einem weiteren Schritt wurden SATA-DFO und HSA-SMCC schließlich zur Zielverbindung DFO-HSA umgesetzt (Abb. 52):

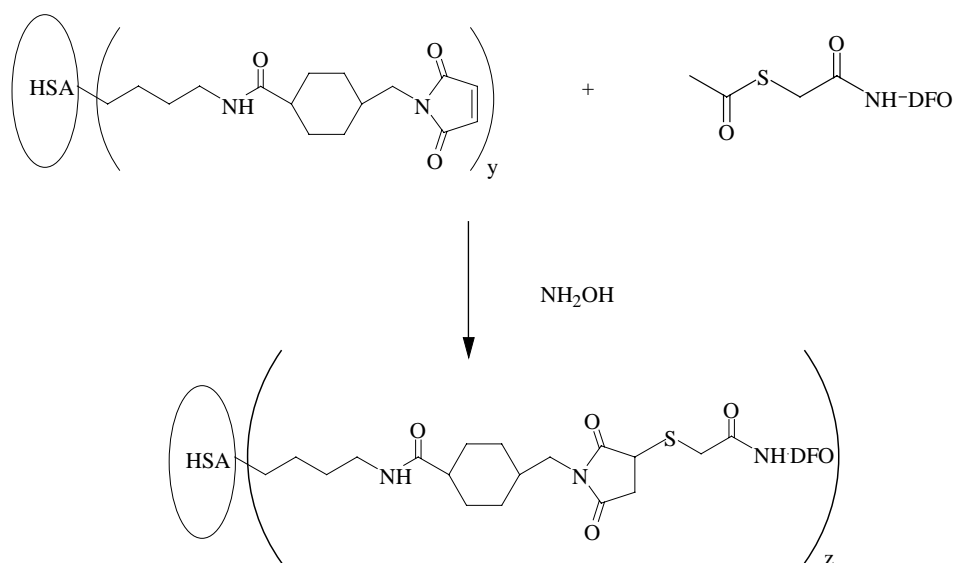


Abb. 52: Reaktionsschema zur Darstellung von HSA-DFO

Die Kopplungsausbeute für diese Reaktion wurde in Anlehnung an die Methode von Emery et al. [147] bestimmt, indem nach Zugabe von Fe(III) zur HSA-DFO-Lösung die Absorption des entstehenden FeDFO-Komplexes bei 430 nm gemessen wurde. Es wurden zwei bis drei DFO-Moleküle pro Proteinmolekül nachgewiesen.

Unspezifische Bindung von ^{95}Nb an HSA

Bei der Markierung von Makroproteinen mit Radiometallen muß stets die Möglichkeit einer unspezifischen Bindung der Metalle über funktionelle Gruppen der Proteine in Betracht gezogen werden.

Nach chromatographischer Trennung mittels Methode DC 1 bleiben für ^{95}Nb in 0,1 M Acetatlösung (pH 4,7) ca. 4% der Aktivität am Aufgabeort zurück. Dieser Anteil ist auf nicht durch Oxalsäure komplexiertes ^{95}Nb zurückzuführen und läßt sich durch Zugabe von 10^{-3} M Oxalat in die Analyselösung auf 1% reduzieren. In einer Lösung von ^{95}Nb in 0,25 mg/ml HSA hingegen bleiben sowohl ohne als auch mit 10^{-3} M Oxalsäure zwischen 12 und 18% des ^{95}Nb am Ursprung zurück. Eine Erklärung für dieses Verhalten sind unspezifische Wechselwirkungen von Donatorgruppen des HSA mit ^{95}Nb , die um die Komplexbildung des Nb mit Oxalat konkurrieren. Die unspezifische Bindung von ^{95}Nb an HSA bzw. mAk kann sich als störend herausstellen, wenn auf diese Weise gebundenes Radioniober nicht ausreichend stabil gebunden ist und sich nach Applikation im Organismus unspezifisch verteilt. Um die Stärke dieser unspezifischen Bindung zu untersuchen, wurde der Einfluß

der Zugabe des im Vergleich zu Oxalat stärkeren Komplexbildners EDTA zu ^{95}Nb -HSA-Lösungen untersucht. Bei einer Konzentration von 10^{-3} M EDTA in der essigsauren HSA-Lösung wird erreicht, daß 98% der ^{95}Nb bei $R_f = 0,9$ nachgewiesen werden können. Die experimentellen Ergebnisse sind in Tab. 21 zusammengefaßt.

Tab. 21: Prozentsatz von mobilisiertem ^{95}Nb in Acetat-Lösungen (pH 4,7) ohne und in Gegenwart von HSA (Methode DC 1)

0,1 M Acetat		0,25 mg/ml HSA in 0,1 M Acetat		
o. Komplexbildner	10^{-3} Oxalat	o. Komplexbildner	10^{-3} M Oxalat	10^{-3} M EDTA
96 ± 2	99 ± 1	86 ± 2	85 ± 3	98 ± 1

Die unspezifische Bindung des ^{95}Nb wird durch EDTA von 12% auf $< 2\%$ reduziert. Um welche ^{95}Nb -Spezies mit $R_f = 0,9$ es sich handelt, ist dabei nicht klar. Es könnte zum Beispiel $[\text{}^{95}\text{Nb}(\text{OH})_2\text{EDTA}]^-$ oder ein gemischter Komplex der Art $[\text{}^{95}\text{Nb}(\text{C}_2\text{O}_4)\text{EDTA}]^-$ vorliegen.

Kinetik der Synthese von $[\text{}^{95}\text{Nb}]\text{DFO-HSA}$

Die Markierung mit ^{95}Nb erfolgte unter Rühren in 200 μl einer Lösung von 0,25 mg/ml HSA-DFO in 0,1 M NaOAc-Lösung (pH 4,7) und einer EDTA-Konzentration von 10^{-3} M. Zu bestimmten Zeitpunkten wurden 3 μl Aliquote des Ansatzes mittels Radio-Dünnschichtchromatographie (Methode DC 1) auf den Anteil des entstandenen $[\text{}^{95}\text{Nb}]\text{DFO-HSA}$ bei $R_f = 0$ untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Abb. 53 dargestellt.

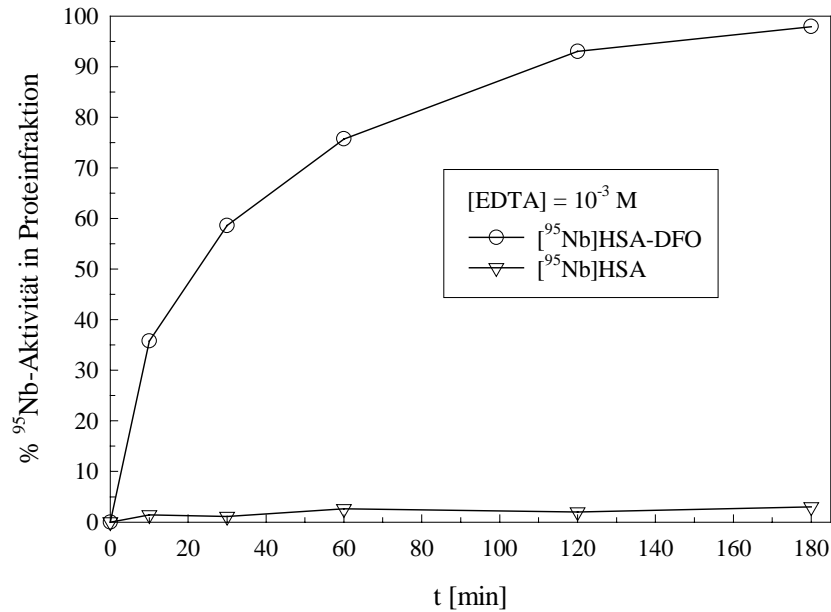


Abb. 53: Kinetik der Bildung von [⁹⁵Nb]DFO-HSA und [⁹⁵Nb]HSA in Anwesenheit von 10⁻³ M EDTA

Unter den gewählten Bedingungen beträgt die Ausbeute an [⁹⁵Nb]DFO-HSA nach drei Stunden 98%. Auch zu diesem Zeitpunkt beträgt der Anteil des unspezifisch an HSA gebundenen Radioniobs im Vergleich zu 12-16% ohne Anwesenheit von EDTA lediglich 2% (vgl. Tab. 21). Zum weiteren Nachweis, daß das ⁹⁵Nb tatsächlich an das Protein gebunden ist, wurde die Produktlösung mittels Papierelektrophorese in 0,1 M TRIS-Puffer bei pH 7,4 analysiert (Abb. 54).

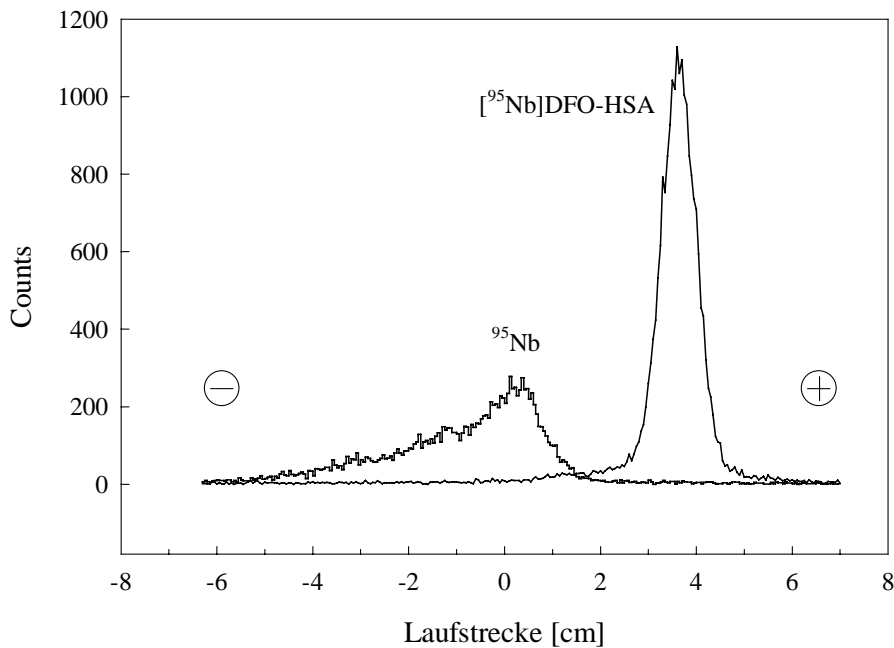


Abb. 54: Radio-Elektropherogramm von [⁹⁵Nb]DFO-HSA und ⁹⁵Nb auf Papier (0,1 M TRIS-Puffer, pH 7,4; 400 V; 1 h)

Das Ergebnis der Analyse eines Aliquots der [⁹⁵Nb]DFO-HSA-Lösung in Abb. 54 zeigt, daß unter den experimentellen Bedingungen die Aktivität quantitativ 3,8 cm entfernt vom Aufgabort auf der Seite der Anode gefunden wird. Da HSA seinen isoelektrischen Punkt bei pH 4,9 besitzt und damit beim pH-Wert des TRIS-Puffers von pH 7,4 mit einer negativen Gesamtladung vorliegt, kann dieser Aktivitätspeak dem [⁹⁵Nb]DFO-HSA zugeordnet werden. Freies, hydrolysiertes ⁹⁵Nb verbleibt hingegen unter den gleichen Bedingungen am Ursprung bzw. wandert in Richtung der Kathode.

Mit dem untersuchten HSA-Derivat als Modell für einen zu markierenden Antikörper konnte prinzipiell gezeigt werden, daß es möglich ist, [⁹⁰Nb]DFO-Makroprotein-Konjugate mit einer Markierungsausbeute ≥ 98% darzustellen.

5.4.2 Nb-DFO-Octreotid

Wegen der hohen Stabilität der Nb-DFO-Einheit sollte DFO auch als bifunktionaler Ligand zur Kopplung von ⁹⁵Nb an Octreotid verwendet werden.

Für diese Verbindung wurde der Arbeitsschritt der kovalenten Bindung von DFO an Octreotid nicht selber durchgeführt. Das gewünschte DFO-Octreotidderivat (SDZ 216-927) wurde in diesem Fall von der Novartis Pharma AG zur Verfügung gestellt (Abb. 55).

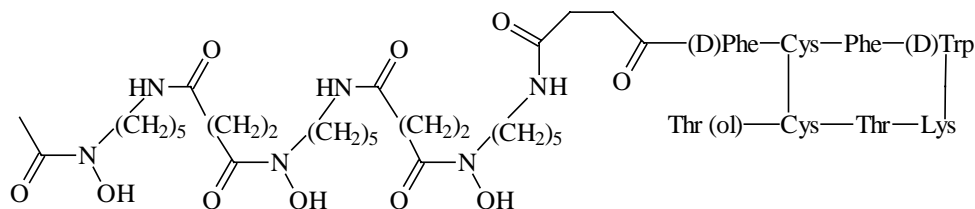


Abb. 55: DFO-succinyl-(D)Phe¹-Octreotid (DFO-Octreotid)

In diesem Octreotid-Derivat ist der Chelatbildner DFO kovalent mittels Bernsteinsäure als Linker-Verbindung an den N-Terminus des Octreotids gebunden. Auf diese Weise bleibt der pharmakophore Teil des Peptids, bestehend aus der Aminosäuresequenz Phe³-(D)Trp⁴-Lys⁵-Thr⁶, chemisch unverändert.

Kinetik der Synthese von [⁹⁵Nb]DFO-Octreotid und Untersuchung der *in vitro*-Stabilität

Zur Synthese des [⁹⁵Nb]DFO-Octreotids wurden jeweils 30-50 kBq ⁹⁵Nb zu kleinen Volumina einer DFO-Octreotid-Lösung in verschiedenen 0,1 M Pufferlösungen von Ammo-

niumacetat (pH 5), $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ (pH 7,4) oder Trishydroxymethylaminomethan (pH 8,6) gegeben und der Anteil von ^{95}Nb -DFO-Octreotid mittels Radio-Dünnschichtchromatographie (Methode DC 7) zu festen Zeitpunkten bestimmt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigt Abb. 56:

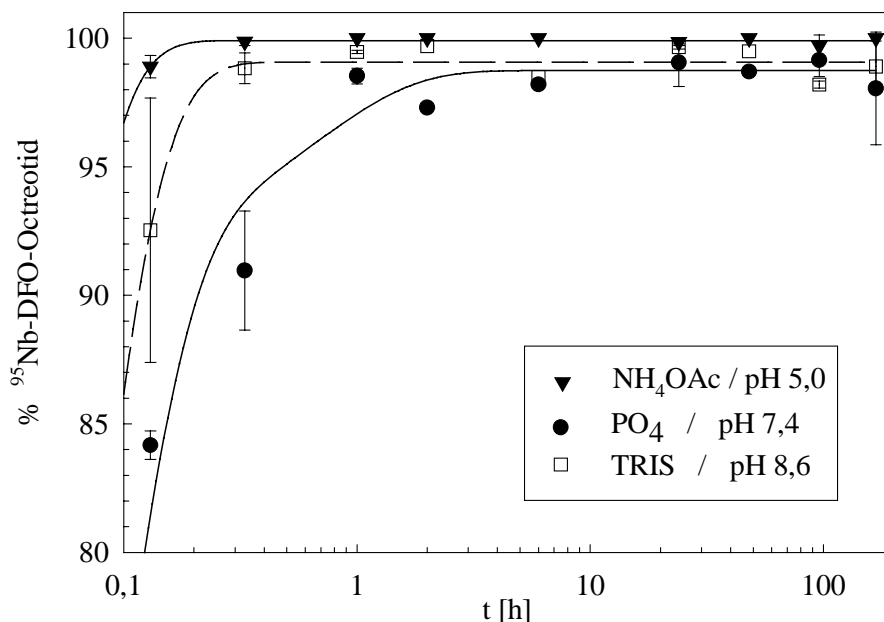


Abb. 56: Kinetik der Komplexierung von trägerfreiem ^{95}Nb durch DFO-Octreotid und dessen Stabilität über einen Zeitraum von mehreren Tagen

^{95}Nb -DFO-Octreotid wird in Acetat-Puffer bei pH 5,0 sehr schnell gebildet und ist in diesem Medium über einen Zeitraum von 11 Tagen stabil (>98%). Am langsamsten erfolgt die Komplexierung in $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Puffern in einem pH-Bereich von pH 6,0 bis pH 8,0 und es wird keine quantitative Komplexierung beobachtet. Die schnelle Komplexierung von ^{95}Nb in TRIS-Puffer bei pH 8,6 zeigt, daß auch die Bildung von ^{95}Nb -DFO-Octreotid analog den Verhältnissen im Modellsystem bei der Bildung von ^{95}Nb -DFO-Agarose eher unempfindlich gegen höhere pH-Werte ist. Dieses deutet darauf hin, daß die experimentell bestimmte hohe Stabilität des Nb-DFO-Komplexes durch die Einbindung der freien Amino-Funktion des DFO im DFO-Octreotid nicht merklich verringert wird. Hieraus ergibt sich bezüglich der Struktur des Nb-DFO-Komplexes der Hinweis, daß die endständige NH_2 -Gruppe nicht zur Komplexierung des Nb herangezogen wird. Im Unterschied zu den Verhältnissen im heterogenen Modellsystem Harz-Lösung ist mit diesen Ergebnissen die thermodynamische Stabilität des Systems Nb-DFO-Biomolekül auch für eine homogene Lösung belegt.

Zur Einschätzung der Stabilität des Nb-DFO-Octreotids im Hinblick auf eine Anwendung am Patienten wurde diese wie im Falle der freien Nb-DFO-Einheit mit trägerfreiem ^{95}Nb markiert und in menschlichem Serum (pH 7,4) bei 37°C inkubiert. Nach bestimmten Zeitabständen wurde das Serum mittels Radio-Dünnschichtchromatographie (Methode DC 7) auf eine Freisetzung des Radiometalls untersucht. Der Anteil von dekomplexiertem ^{95}Nb ist in Abb. 57 zum Vergleich mit den Werten für freies Nb-DFO zusammengestellt.

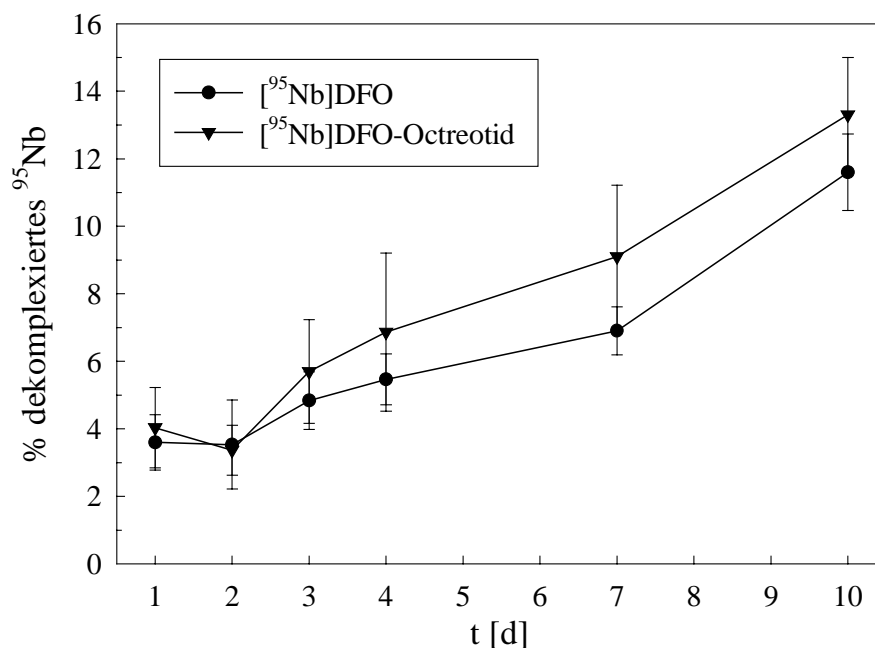


Abb. 57: Stabilität von [^{95}Nb]DFO-Octreotid und [^{95}Nb]DFO bei 37°C in humanem Serum (pH 7,4)

Wie zu erkennen, ist die Serumstabilität der beiden untersuchten Verbindungen im Rahmen des experimentellen Fehlers gleich. Dieses ist ein weiterer Hinweis darauf, daß die freie Amino-Funktion des DFO nicht an der stabilen Komplexierung von Nb beteiligt ist. Bei dem für tomographische Aufnahmen interessanten 24-Stunden-Wert nach Applikation eines Radiopharmakons mit langsamer Anreicherungskinetik beträgt der Verlust von ^{95}Nb in diesem Vergleichssystem für beide Verbindungen nur ca. 4% und auch nach vier Tagen werden keine höheren Verluste als 9% beobachtet. Im Vergleich hierzu zeigt das bereits für *in vivo*-Studien verwendete [^{68}Ga]DFO-Octreotid einen Radionuklidverlust von 15% nach 24 h und 30% nach vier Tagen [184]. Die gemessenen Werte für die Nb-Verbindung deuten somit auf eine gute *in vivo*-Stabilität des potentiellen PET-Radiopharmakons [^{90}Nb]DFO-Octreotid hin.

Relative Stabilität von Nb-DFO-Octreotid im Vergleich zu den Analoga der Metalle Zr, Fe und Ga

Es ist bekannt, daß DFO eine hohe Affinität für Fe(III), Ga(III) und Zr(IV) besitzt. Zum Beispiel konnten für die Radiopharmaka [^{68}Ga]DFO-Octreotid [184, 185] und ^{89}Zr -DFO markierte monoklonale Antikörper (323/A3 und E48) [186] hohe *in vitro*- und *in vivo*-Stabilitäten nachgewiesen werden. Um die Stabilität der Nb-DFO-Einheit mit derjenigen der genannten Metalle zu vergleichen, wurden Verdrängungsexperimente in M-DFO-Octreotid-Systemen mit geträgertem ^{95}Nb (Nb^*) durchgeführt. Die untersuchten chemischen Gleichgewichte sind schematisch in Abb. 58 dargestellt.



Abb. 58: Schema des chemischen Gleichgewichtes der Metallverdrängung in M-DFO-Octreotid-Systemen mit geträgertem ^{95}Nb (Nb^*)

Alle zu vergleichenden Metallkationen besitzen eine hohe Wertigkeit und neigen daher, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, zur Hydrolyse. Um die Bildung von polymeren Spezies zu unterdrücken, wurden daher die Metallkonzentrationen mit 10^{-4} M gering gehalten. Zusätzlich wurde einer unerwünschten Hydroxidfällung als Folge der Hydrolyse durch Zugabe des Komplexbildners Oxalat, das für alle verwendeten Metallionen eine gewisse Affinität besitzt, und durch das Arbeiten im essigsauren Bereich bei pH 4,7 vorgebeugt.

Für alle betrachteten Systeme wurden einerseits zunächst die M-DFO-Octreotid-Verbindungen vorgebildet und dann Nb^* dazugegeben und andererseits Nb^* -DFO-Octreotid vorgelegt und dann erst das jeweilige Metall in gleicher Stoffmenge hinzugefügt. Auf diese Weise konnte das tatsächliche Erreichen eines Gleichgewichtszustandes überprüft werden. Zur Kontrolle des Experimentes wurde darüber hinaus ein einfacher Isotopenaustausch mit Nb vorgenommen. Die Stöchiometrie von Nb^* zu den M-DFO-Octreotid-Verbindungen betrug in allen Fällen 1:1. Der Anteil des Nb^* -DFO-Octreotids wurde jeweils zu festen Zeitpunkten mittels Radio-Dünnschichtchromatographie (Methode DC 1) ermittelt. Ergebnisse dieser Umkomplexierungsreaktionen sind in Abb. 59 dargestellt.

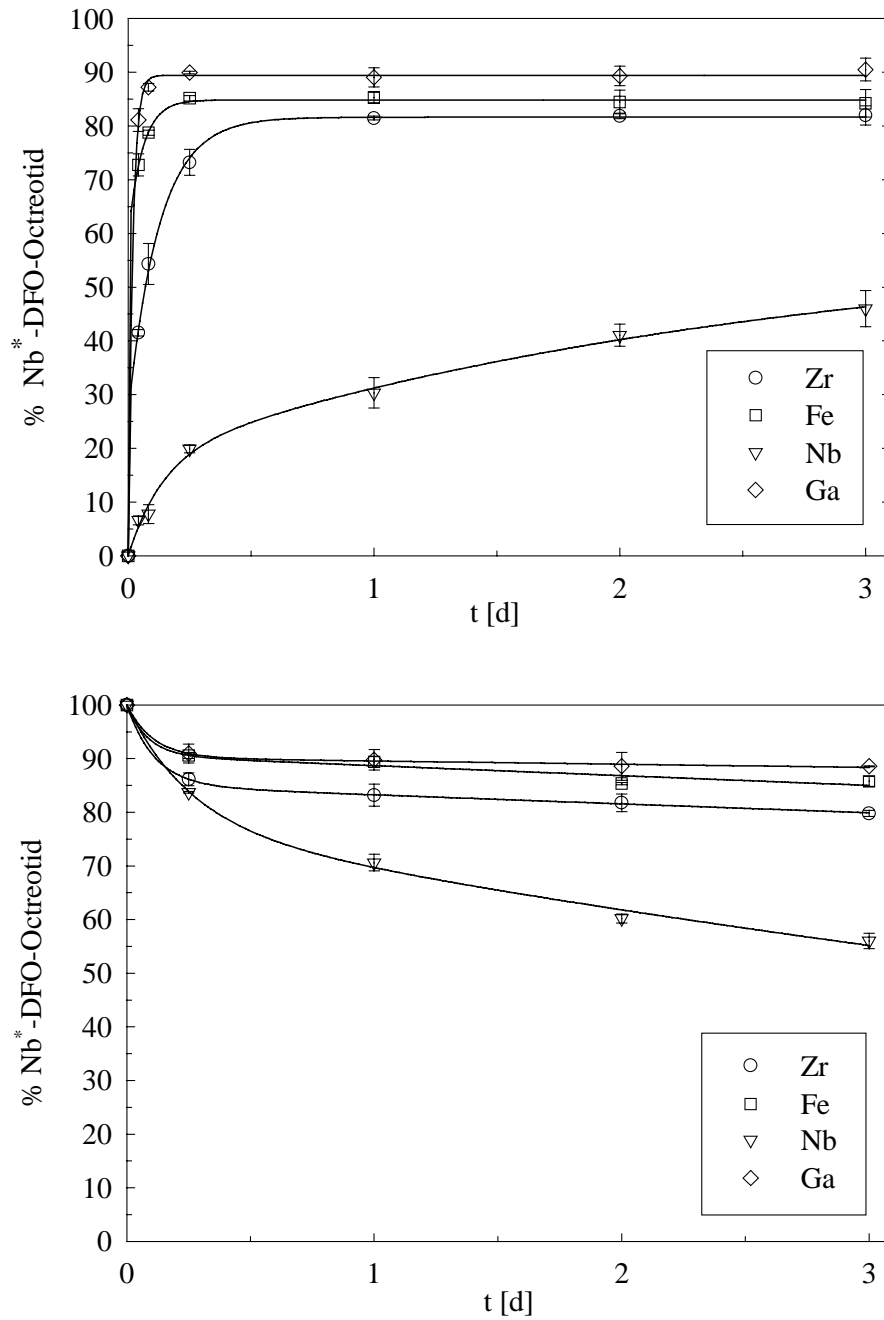


Abb. 59: Metallverdrangung in M-DFO-Octreotid-Systemen (M = Zr, Fe, Nb, Ga)
 oben: M-DFO-Octreotid + Nb*
 unten: Nb* -DFO-Octreotid + M

Die auf beiden untersuchten Wegen der Gleichgewichtseinstellung erreichten Endwerte fur Nb* -DFO-Octreotid sind in Tab. 22 vergleichend zusammengestellt.

Tab. 22: Anteil des gebildeten Nb^{*}-DFO-Octreotid für die untersuchten Metallverdrängungsreaktionen nach 3 d

Metall M	Anteil Nb [*] -DFO-Octreotid [%]:		
	Nb [*] -DFO-Octreotid + M	M-DFO-Octreotid + Nb [*]	Mittelwert ± Abweichung
Nb	56	46	---
Zr	79,8	82,0	80,9 ± 1,1
Fe	85,7	84,2	85,0 ± 0,8
Ga	88,6	90	89,3 ± 0,7

Es ist zu erkennen, daß im Falle des Isotopenaustausches von Nb nach 3 d ein Wert von ca. 50% angestrebt wird. Für die vorliegende Metall-Ligand-Stöchiometrie von 2:1 ist der für einen Gleichgewichtszustand theoretisch zu erwartende Wert 50%. Die Metallionen von Zr, Fe und Ga werden von geträgertem Nb zu mehr als 50% aus dem M-DFO-Octreotid verdrängt: Zr zu 80,9%, Fe zu 85% und Ga zu 89,3%. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Stabilität des Nb-DFO-Octreotids am größten und die der entsprechenden Ga-Verbindung am geringsten ist.

Dieser direkte Vergleich des Nb-DFO-Octreotids mit den Komplexstabilitäten von M-DFO-Octreotid-Verbindungen von bereits erfolgreich verwendeten Radionukliden unterstreicht, daß es aufgrund der hohen Stabilität des Nb-DFO-Octreotids vielversprechend ist, die mit ⁹⁰Nb markierte Verbindung bei der PET-Szintigraphie von Somatostatin-positiven Tumoren einzusetzen. Da es mittels der PET möglich ist, die Aktivität von Radiopharmaka in gewünschten Arealen zu quantifizieren, besteht somit auch die Möglichkeit Rezeptordichten zu bestimmen.

Die hohe Stabilität des Nb-DFO-Octreotid deutet darüber hinaus allgemein auf eine hohe *in vitro*-Stabilität der Nb-DFO-Einheit in Verbindungen vom Typ Nb-DFO-Biomolekül hin. Somit erscheint auch der Einsatz von z. B. [⁹⁰Nb]DFO-Proteinen in nuklearmedizinischen Anwendungen vielversprechend.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Produktionsroute von potentiellen ^{90}Nb -Radiopharmaka entwickelt werden. Als Motivation für die erstmalige Synthese von ^{90}Nb -Radiopharmaka waren die vielversprechenden Zerfallseigenschaften dieses Positronenemittierenden Radioisotops gegeben. Mit einer Halbwertszeit von 14,6 h und einem hohen β^+ -Anteil von 51% besitzt ^{90}Nb ein gutes Potential, um bei der Untersuchung von langsamen Stoffwechselfvorgängen mittels der Positronenemissionstomographie eingesetzt zu werden. Insbesondere bietet sich aufgrund der relativ langen Halbwertszeit die Verwendung von ^{90}Nb zur koordinativen Markierung von tumordiagnostisch relevanten Molekülen wie Peptiden bzw. monoklonalen Antikörpern an.

Im einzelnen wurden folgende Aspekte bearbeitet:

- Ermittlung nuklearer Daten zur Produktion von ^{90}Nb

Zur Überprüfung der vorhandenen Literaturdaten wurde die Anregungsfunktion des $^{90}\text{Zr}(p,n)^{90}\text{Nb}$ -Prozesses im zur Produktion von ^{90}Nb relevanten Energiebereich von der Reaktionsschwelle bis 19 MeV detailliert mit isotop hochangereichertem ^{90}Zr (99,22% ^{90}Zr) gemessen. Der maximale Wirkungsquerschnitt zur Bildung von ^{90}Nb wurde mit $\sigma_{\text{max}} = 822 \pm 181 \text{ mb}$ bei einer Protonenenergie von 13,5 MeV bestimmt.

Die integrale Ausbeute bei der Bestrahlung von 100% isotop angereichertem ^{90}Zr wurde im Energiebereich von $E_p = 17,6 \rightarrow 8,1 \text{ MeV}$ zu $596 \text{ MBq } ^{90}\text{Nb}/\mu\text{Ah}$ bestimmt. Der Anteil radionuklidischer Verunreinigungen ($^{91\text{m}}\text{Nb}$, $^{92\text{m}}\text{Nb}$, $^{95\text{m},95}\text{Nb}$, ^{96}Nb) an der Gesamtaktivität ist unter diesen Bedingungen 4 h nach Bestrahlungsende $< 0,01\%$. Im gleichen Energiebereich sind mit $^{\text{nat}}\text{Zr}$ als Targetmaterial $330 \text{ MBq } ^{90}\text{Nb}/\mu\text{Ah}$ generierbar. Der Anteil radionuklidischer Verunreinigungen 4 h nach Bestrahlungsende ist in diesem Falle $< 5\%$. Mit kleineren Zyklotronen mit einer maximalen Protonenenergie von $E_p^{\text{max}} = 15 \text{ MeV}$ bzw. $E_p^{\text{max}} = 12 \text{ MeV}$ können immer noch 60% bzw. 24% der ^{90}Nb -Ausbeute des Bereiches $E_p = 17,6 \rightarrow 8,1 \text{ MeV}$ produziert werden.

Mittels des $^{90}\text{Zr}(p,n)$ -Prozesses an ^{90}Zr oder $^{\text{nat}}\text{Zr}$ als Targetmaterial sind somit für nuklearmedizinische Anwendungen ausreichende Gesamtaktivitäten in der Größenordnung von $10 \text{ GBq } ^{90}\text{Nb}$ auch unter den Produktionsbedingungen an kleinen Zyklotronen mit $E_p^{\text{max}} = 12 \text{ MeV}$ realisierbar.

- Radiochemische Abtrennung trägerfreier Mengen von Radioniob aus makroskopischen Mengen eines Zr-Targets

Es wurde ein Trennverfahren aus einer Kombination von Extraktion und anschließendem Anionenaustausch entwickelt, das eine für nuklearmedizinische Anwendungen ausreichende Dekontamination des trägerfreien Nb von makroskopischen Mengen Zr erreicht (Trennfaktor $> 2 \cdot 10^7$). Das Konzept der Trennung war es dabei, zunächst die Hauptmenge der ^{nat}Zr -Matrix abzutrennen, um dann mit einem anschließenden Feinreinigungsschritt eine weitere Dekontamination von Zr zu erreichen. Im ersten Schritt erfolgte die Extraktion des trägerfreien Nb aus HCl- und HF-haltiger Lösung in eine Lösung von N-Benzoyl-N-Phenylhydroxylamin (BPHA) in Chloroform. Nach einem Rückextraktionsschritt wurde das Radioniob mittels Anionenaustausch auf Aminex A-27 mit 9 M HCl / 0,001 M HF von noch vorhandenem Zr befreit. Die Elution des Radioniobs wurde in einem minimalen Volumen von 100 μl 6 M HCl / 0,1 M Oxalsäure erreicht.

Über den entwickelten Trennprozeß ist es möglich, innerhalb von 3 h trägerfreies und radiochemisch reines Nb mit einer Ausbeute von 70% von Zr-Targets abzutrennen (Zr-Dekontaminationsfaktor $> 2 \cdot 10^7$).

- Synthese stabiler Nb-Koordinationsverbindungen

In Konkurrenzexperimenten mit einem Iminodiacetyl-Kationenaustauscherharz wurde in wäßriger Lösung qualitativ das Komplezierungsvermögen verschiedener Chelatliganden für Nb untersucht. Desferrioxamin B (DFO) zeigte im Vergleich zu den anderen untersuchten Liganden die höchste Affinität für Nb. Unter optimalen Synthesebedingungen von 10^{-4} M DFO in Acetatpuffer bei pH 4,7 wird ^{95}Nb]DFO innerhalb von 30 min mit einer Ausbeute $> 96\%$ gebildet. Es konnte gezeigt werden, daß es sich bei Nb-DFO um einen 1:1-Komplex handelt. Stabilitätsuntersuchungen von ^{95}Nb]DFO in humanem Serum bei 37°C ergaben eine hohe *in vitro*-Stabilität ($> 93\%$ nach vier Tagen).

Als Modell zur Untersuchung der kinetischen Stabilität von ^{95}Nb]DFO wurde ^{95}Nb]DFO-Agarose synthetisiert. Wie in einem potentiellen Radiopharmakon vom Typ Nb-DFO-Biomolekül ist in diesem Modellsystem die freie Aminofunktion des DFO in einer kovalenten Bindung eingebunden. Als Maß für die kinetische Stabilität von ^{95}Nb]DFO wurde die Dekomplexierungskinetik von ^{95}Nb untersucht. Zu diesem Zweck wurde zwischen zwei Fritten fixierte ^{95}Nb]DFO-Agarose für 15 h bei einem Fluß von 5,3 ml/h unterschiedlicher 10^{-3} M Ligandlösungen in 0,007 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ und 0,1 M KCl bei physiologischem pH-Wert von pH 7,4 ausgesetzt. Nur bei Verwendung von DFO bzw. einem pH-Wert von 10,5 wurde ^{95}Nb in feststellbarem Umfang eluiert.

In diesem Modellsystem konnte gezeigt werden, daß die [⁹⁵Nb]DFO-Einheit auch eine hohe kinetische Stabilität besitzt.

- Synthese von Nb-Radiopharmaka

Aufgrund der experimentell gefundenen hohen Stabilität der [⁹⁵Nb]DFO-Einheit wurde DFO als bifunktionaler Ligand zur Kopplung von trägerfreiem Nb an biochemisch relevante Verbindungen ausgewählt.

Um die Verwendung von ⁹⁰Nb zur Markierung von monoklonalen Antikörpern zu ermöglichen, wurden exemplarisch die Bedingungen zur Markierung des Makroproteins HSA, das als Modell für einen mAk gewählt wurde, erarbeitet. Zunächst wurde DFO mit N-Succinimidyl-S-acetylthioacetat (SATA) zu N-(S-Acetyl)mercaptoacetyl-desferrioxamin (SATA-DFO) umgesetzt. In einer weiteren Reaktion wurde HSA mit Succinimidyl-4-(N-maleimidomethyl)cyclohexan-1-carboxylat (SMCC) zu HSA-SMCC umgesetzt. Schließlich wurde DFO-HSA durch Reaktion von SATA-DFO und HSA-SMCC unter Ausbildung einer Thioetherbindung synthetisiert. Unter optimierten Bedingungen ist [⁹⁵Nb]DFO-HSA in 200 µl einer Lösung von 0,25 mg/ml HSA-DFO in 0,1 M NaOAc-Lösung (pH 4,7) und einer EDTA-Konzentration von 10⁻³ M in 3 h mit einer Ausbeute > 98% darstellbar.

Die erarbeiteten experimentellen Ergebnisse der Markierung von HSA mit Radioniob sollten auf die Markierung von monoklonalen Antikörpern bzw. deren Fragmenten mit ⁹⁰Nb übertragbar sein.

Am Beispiel des Somatostatin-Analogons Octreotid wurden die Bedingungen zur Markierung eines tumordiagnostisch relevanten Peptides mit ⁹⁰Nb erarbeitet.

Als DFO-Derivat des Octreotids wurde DFO-succinyl-(D)Phe¹-Octreotid (DFO-Octreotid) verwendet. [⁹⁵Nb]DFO-Octreotid wurde bei Raumtemperatur in Acetat-Puffer bei pH 5,0 nach 1 h Reaktionszeit mit einer Ausbeute > 98% dargestellt. Es war in diesem Medium über einen Zeitraum von 11 Tagen stabil (>98%). Durch Verdrängungs-Experimente konnte in einem direkten Vergleich von Nb-DFO-Octreotid mit anderen M-DFO-Octreotiden (M = Ga(III), Zr(IV), Fe(III)) gezeigt werden, daß die Stabilität der Nb-Verbindung am größten ist. Auch Stabilitätsuntersuchungen von [⁹⁵Nb]DFO-Octreotid in humanem Serum bei 37°C ergaben eine gute *in vitro*-Stabilität (> 91% nach vier Tagen).

Nach einer klinischen Evaluierung im Tiermodell könnte [⁹⁰Nb]DFO-Octreotid bei der Szintigraphie von Somatostatin-positiven Tumoren am Menschen einsetzbar sein.

7. Literatur

- 1 Brucer M: *A Chronology of Nuclear Medicine*, Mallinckrodt Medical Heritage Publications, Inc., St. Louis, Missouri (1990).
- 2 Stöcklin G, Qaim S M, Rösch F, *Radiochim Acta* **70/71**, 249 (1995).
- 3 Hevesy G, *Biochem J* **17**, 439 (1923).
- 4 Hevesy G, *Compt Rend* **178**, 1324 (1923).
- 5 Fermi E, *Nature* (**1934**), 757.
- 6 Chievitz O, Hevesy G, *Nature* **1935**, 754.
- 7 Hertz S, Robert A, Evans R D, *Proc Soc Exp Biol Med* **38**, 510 (1938).
- 8 Browne E, Firestone R B: *Table of Radioactive Isotopes* (Ed.: Shirley V S), John Wiley and Sons, New York, 1986.
- 9 Spencer R P in: *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, Vol. 2 (Ed.: Murray I P C and Ell P J), Churchill Livingstone, Edingburgh, 1994.
- 10 Kohler G, Milstein C, *Nature* **256**, 495 (1975).
- 11 Westera G, Reist H W, Buchegger F, *Nucl Med Commun* **12**, 429 (1991).
- 12 Wilson C B, Snook D E, Dhokia B, *Int J Cancer* **47**, 344 (1991).
- 13 Anderson C J, Connett J M, Schwarz S W, *J Nucl Med* **33**, 1685 (1992).
- 14 Levine G, Tauxe W N, Herberman R in: *Nuclear Medicine*, Vol. 1 (Ed.: Robert Henkin et al.), Mosby (1996), p 563.
- 15 Dehdashti F, Mortimer J E, Siegel B A, Griffeth L K, Bonasera T J, Fusselman M J, *J Nucl Med* **36**, 1766 (1995).
- 16 Mathias C J, Wang S, Low P S, Waters D J, Green M A, *Nucl Med Biol* **26**, 23 (1999).
- 17 Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguenin R, Marbach P, Petcher T J, Pless J, *Life Sci* **31**, 1133 (1982).
- 18 Lassen N A, *Eur J Nucl Med* **23**, 1 (1996).
- 19 Brockmann J, Schmidt A, Rösch F, 13th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry Abstracts, *J Labelled Compd Radiopharm* **42**, 303 (1999).
- 20 Goethals P, Coene M, Slegers G, Agon P, Deman J, Schelstraete K, *Eur J Nucl Med* **14**, 152 (1988).
- 21 Daube-Witherspoon M E, Green S L, Plascjak P, Wu C , Carson R E, Brechbiel M, *J Nucl Med* **38**, 200P (1997).
- 22 Herzog H, Rösch F, Stöcklin G, Lueders C, Qaim S M, Feinendegen L E, *J Nucl Med* **34**, 2222 (1993).
- 23 Rösch F, Herzog H, Plag C, Neumaier B, Braun U, Müller-Gärtner H W, Stöcklin G, *Eur J Nucl Med* **23**, 958 (1996).

- 24 Herzog H, Rösch F, Brockmann J, Muhlensiepen H, Kohle M, Stolz B, et al., J Nucl Med **38**, 60P (1997).
- 25 De Jong M, Bakker W H, Krenning E P, Breeman W A P, van der Pluijm M E, Bernard B F, et al., Eur J Nucl Med **24**, 368 (1997).
- 26 Meijs W E, Hidde J H, Klok R P, van Gog F B, Kievit E, Pinedo M, Herscheid J D M, J Nucl Med **38**, 112 (1997).
- 27 Meijs W E, Herscheid J D M, Haisma H J, Pinedo H M, Appl Radiat Isot **43**, 1443 (1992).
- 28 Smith-Jones P M, Stolz B, Bruns C, Albert R, Reist H W, Fridrich R, Mäcke H R, J Nucl Med **35**, 317 (1994).
- 29 Stolz B, Smith-Jones P M, Albert R, Reist H, Mäcke H, Bruns C, Horm metab Res **26**, 453 (1994).
- 30 Anderson C J, Pajeau T S, Edwards W B, Sherman E L C, Rogers B E, Welch M J, J Nucl Med **36**, 2315 (1995).
- 31 Dehdashti F, Anderson C J, Trask D D, Bass L A, Schwarz S W, Cutler P D, et al. J Nucl Med **38**, 103P (1997).
- 32 Kondratev S N, Kuzmenko V A, Lobach Yu N, Prokopenko V S, Sklyarenko V D, Tokarevskii V V, Atomnaja Energija **71**, 325 (1991).
- 33 Michel R et al., Nucl Instr and Meth B **129**, 153 (1997).
- 34 Smend F, Weirauch W, Schmidt-Ott W-D, Flammersfeld A, Z Physik **207**, 28 (1967).
- 35 Mercader R C, Caracoche M C, Mocoroa A B, Z Physik **255**, 103 (1972).
- 36 Wasilevsky C, Dos Santos F, Herreros Usher O, Nassiff S J, Radiochem Radioanal Lett **32**, 127 (1978).
- 37 Gonchar A V, Kondratev S N, Lobach Yu N, Nevskii S V, Sklyarenko V D, Tokarevskii V V, Atomnaja Energija **75**, 205 (1993).
- 38 Bohr N, Nature **137**, 344 (1936).
- 39 Bethe H, Ann Physik **5**, 325 (1930).
- 40 Bloch F, Ann Physik **16**, 285 (1933).
- 41 Williamson C F, Boujot J P, Picard J: *Tables of Range and Stopping Power of Chemical Elements for Charged Particles of Energy 0.5 to 500 MeV*, Rapport CEA-R 3042 (1966).
- 42 Sternheimer R M, Phys Rev **145**, 247 (1966).
- 43 Kopecky P, Szelecsényi F, Molnar T, Mikecz P, Tárkányi F, Appl Radiat Isot **44**, 687 (1993).
- 44 Kopecky P, Int J Appl Radiat Isot **36**, 657 (1985).
- 45 Grütter A, Nuclear Physics **A383**, 98 (1982).
- 46 Collé R, Kishore R, Cumming J B, Physical Review **C 9**, 1819 (1974).

- 47 Hille M, Nuclear Physics **A198**, 258 (1972).
- 48 Moore, F L, Anal Chem **28**, 997 (1956).
- 49 Hardy, C J, Scargill, D J, J Inorg Nucl Chem **9**, 332 (1959).
- 50 Scherff H, Herrman G, J Inorg Nucl Chem **11**, 247 (1959).
- 51 Maeck W, Marsh S, Rein J, Anal Chem **25**, 3 (1953).
- 52 Suzuki N, Omori T, Bull Chem Soc Japan **35**, 595 (1962).
- 53 Pfeifer V, Bildstein H: *Solvent Extraction Chemistry*, North-Holland, Amsterdam (1967), p. 142.
- 54 Yoshida H, Yonezawa C, J Radioanal Chem **5**, 201 (1970).
- 55 Rudenko N P, Dziomko V M, Kremenskaya I N, Sov Radiochem **7**, 491 (1965).
- 56 Scadden E M, Bellou N E, Anal Chem **25**, 1602 (1953).
- 57 Stewart D C, Crandall H W, J Am Chem Soc **73**, 1377 (1951).
- 58 Das N R, Nandi B, Bhattacharyya S N, J Appl Radiat Isot **32**, 205 (1981).
- 59 Lahiri S, Mukhopadhyay B, Das N R, Appl Radiat Isot **48**, 883 (1997).
- 60 Lahiri S, Mukhopadhyay B, Das N R, Radiochim Acta **83**, 93 (1998).
- 61 Byrko V M, Busev A I, Kovtun N P, Soviet Radiochem **15**, 255 (1972).
- 62 Baker J M, Bleaney B, Bowers K D, Shaw P F D, Trenam R S, Proc Phys Soc **66**, 305 (1953).
- 63 Das N R, Chattopadhyay P, Bull Chem Soc Jpn **61**, 4423 (1988).
- 64 Das N R, Singh K, Lahiri S, Radiochim Acta **62**, 213 (1993).
- 65 Kratz J V, Zimmermann H P, Scherer U W, Schädel M, Brüchle W, Gregorich K E, Gannett C M, Hall H L, Henderson R A, Lee D M, Leyba J D, Nurmi M J, Gäggeler H, Jost D, Baltensperger U, Nai-Qi Ya, Türler A, Lienert Ch, Radiochim Acta **48**, 121 (1989).
- 66 Lyle S J, Shendrikar A. D, Radiochim Acta **3**, 90 (1964).
- 67 Cristallini O, Dupetit G A, Radiochim Acta **4**, 172 (1965).
- 68 Erskine J S, Sink M L, Varga L P, Anal Chem **70**, 41 (1969).
- 69 Qaim S M, Anal Chim Acta **31**, 447 (1964).
- 70 Scherff H-L, Herrmann G, Z Elektrochem **64**, 1022 (1960).
- 71 Gober M K, Kratz J V, Zimmermann H P, Schädel M, Brüchle W, Schimpf E, Gregorich K E, Türler A, Hannink N J, Czerwinski K R, Kadkhodayan B, Lee D M, Nurmi M J, Hoffman D C, Gäggeler H, Jost D, Kovacs J, Scherer U W, Weber A, Radiochim Acta **57**, 77 (1992).
- 72 Umezawa H, Hara R, Anal Chim Acta **23**, 267 (1960).
- 73 Bunney L R, Ballou N E, Pascual J, Foti S, Anal Chem **31**, 324 (1959).
- 74 Wish L, Anal Chem **31**, 326 (1959).
- 75 Freiling E C, Pascual J, Delacchi A A, Anal Chem **31**, 330 (1959).

- 76 Huffman E H, Iddings G M, Lilly R C, *J Am Chem Soc* **73**, 4474 (1951).
- 77 Kraus K A, Moore G E, *J Am Chem Soc* **71**, 3263 (1949).
- 78 Kraus K A, Moore G E, *J Am Chem Soc* **73**, 9 (1951).
- 79 Kraus K A, Moore G E, *J Am Chem Soc* **73**, 2000 (1951).
- 80 Kraus K A, Moore G E, *J Am Chem Soc* **73**, 2900 (1951).
- 81 Huffman E H, Lilly R C, *J Am Chem Soc* **71**, 4147 (1949).
- 82 Wacker K E, Commission Report, ORNL **638** (1950).
- 83 Steinberg E P, U. S. Atomic Energy Commission, National Academy of Sciences, Nucl Sci Ser Rep No. 3011 (1960) and No. 3039 (1961).
- 84 Yajima S, *Bull Chem Soc Jap* **31**, 699 (1958).
- 85 Schädel M, Brüchle W, Schimpf E, Zimmermann H P, Guber M K, Kratz J V, Trautmann N, Gäggeler H, Jost D, Kovacs J, Scherer U W, Weber A, Gregorich K E, Türlér A, Czerwinski K R, Hannink N J, Kadkhodayan B, Lee D M, Nurmia M J, Hoffman D C, *Radiochim Acta* **57**, 85 (1992).
- 86 Abstrand S, Grenthe I, Noren B, *Acta Chem Scandinavica* **14**, 1059 (1960).
- 87 Garhy M E, Shehata M K K, Bayoumy S E, *J Radioanal Chem* **11**, 175 (1972).
- 88 Caletka R, *Radiochem Radioanal Lett* **2**, 139 (1969).
- 89 Hung-Chih L, Gann T, *Radiochim Acta* **23**, 1 (1976).
- 90 Ahrens H, Kaffrell N, Trautmann N, Herrmann G, *Phys Rev C* **14**, 211 (1976).
- 91 Gregorich K E, *Radiochim Acta* **43**, 223 (1988).
- 92 Weiss M, Denschlag H O, *J Inorg Nucl Chem* **43**, 437 (1981).
- 93 Weis M, Ahrens H, Denschlag H O, Fariwar M, Herrmann G, Trautmann N, *Radiochim Acta* **42**, 201 (1987).
- 94 Das N R, Lahiri S, *J Radioanal Nucl Chem* **163**, 213 (1992).
- 95 Bigliocca C, Girardi F, Pauli J, Sabbioni E, *Anal Chem* **39**, 1634 (1967).
- 96 Shukla J P, Chandrasekharan E S, Rengan K, *Separation Sci* **7**, 193 (1972).
- 97 Shukla J P, Chandrasekharan E S, Rengan K, *Separation Sci* **7**, 193 (1972).
- 98 Bhattacharyya D K, Basu S, *Int J Appl Radiat Isot* **29**, 273 (1978).
- 99 Schädel M, Brüchle W, Jäger E, Schimpf E, Kratz J V, Scherer U W, Zimmermann H P, *Radiochim Acta* **48**, 171 (1989).
- 100 Paulus W, Kratz J V, Strub E, Zauner S, Brüchle W, Pershina V, Schädel M, Schautzen B, Adams J L, Gregorich K E, Hoffman D C, Lane M R, Laue C, Lee D M, McGrath C A, Shaughnessy D K, Strellis D A, Sylwester E R, *Radiochim Acta* **84**, 69 (1999).
- 101 Bhattacharyya D K, De A, *J Radioanal Nucl Chem* **83**, 309 (1984).

- 102 Gober M K, Kratz J V, Zimmermann H P, Schädel M, Brüchle W, Schimpf E, Gregorich K E, Türler A, Hannink N J, Czerwinski K R, Kadkhodayan B, Lee D M, Nurmia M J, Hoffman D C, Gäggeler H, Jost D, Kovacs J, Scherer U W, Weber A, *Radiochim Acta* **57**, 77 (1992).
- 103 Chuburkov Yu T, Seb N H, Alpert L K, Zvara I, *Radiochem* **37**, 488 (1995).
- 104 Domanov V P, Kim U Z, Berdonosov S S, Kopylova I A, Lebedev V Ya, *Russ J Inorg Chem* **35**, 10 (1990).
- 105 Domanov V P, Kim U Z, *Sov Radiochem* **31**, 160 (1989).
- 106 Tsalas S, Bächmann K, *Anal Chim Acta* **98**, 17 (1978).
- 107 Troutner D E, Ferguson R L, O'Kelly G D, *Phys Rev* **130**, 1466 (1963).
- 108 Bayar B, Vocilka I, Zaitseva N G, Novgorodov A F, *Radiochem Radioanal Lett* **34**, 63 (1978).
- 109 Demuth R, Kober F: *Grundlagen der Komplexchemie*, 2. Aufl., Salle-Sauerländer, Aarau, Frankfurt am Main, Salzburg (1992).
- 110 Huheey J E: *Principles of Structure and Reactivity*, Third Edition, Harper Collins Publishers (1983).
- 111 Martell A E, Smith R M, *Critical Stability Constants* 1-6, Plenum Press, New York (1974-1989).
- 112 Babko A K, Lukachina V V, Nabivanets B I, *Russ J Inorg Chem* **8**, 957 (1963).
- 113 Volkova G A, Sochevanov V G, *Russ J Inorg Chem* **12**, 222 (1967).
- 114 Kepert D L: *The Early Transition Metals*, Kap. 3, Academic Press, London (1972), p. 142.
- 115 Brown D in: *Comprehensive Inorganic Chemistry*, Bd. 3, Kap. 35, *Die Chemie des Niob und Tantal*, Pergamon Press, Oxford (1973), S. 553.
- 116 Fairbrother F: *The Chemistry of Niobium and Tantalum*, Elsevier, Amsterdam (1967).
- 117 Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 17, *Niob und Niobverbindungen*, Verlag Chemie, Weinheim (1975), S. 303.
- 118 Schäfer H, *Angew Chem* **71**, 153 (1959).
- 119 Gmelin, *Handbuch der anorganischen Chemie*, Bd. 1, Niob, Verlag Chemie, Weinheim (1970).
- 120 Kim J I, Lagally H, Born H-J, *Anal Chim Acta* **64**, 29 (1973).
- 121 Kanzelmeyer J H, Ryan J, Freund H, *J Am Chem Soc* **78**, 3020 (1956).
- 122 Davies J E D, Long D A., *J Chem Soc (A)*, (1968), 2560.
- 123 Sabatini A., Bertinti I, *Inorg Chem* **5**, 204 (1966).
- 124 Adams D M, Chatt J, Davidson J M, Geratt J, *J Chem Soc* (1963), 2189.
- 125 Nabivanets B I, *Russ J Inorg Chem* **9**, 590 (1964).
- 126 Nabivanets B I, *Russ J Inorg Chem* **7**, 1428 (1962).

- 127 Alimarin I P, Gibalo I M , Ivanov N A, Sanaeva E A, Sov Radiochem **11**, 501 (1969).
- 128 Kurbatov D I, Yanchenko M Yu, Russ J Inorg Chem **35**, (1990).
- 129 Ellenburg J Y, Leddicotte G W, Moore F L, Anal Chem **26**, 1045 (1954).
- 130 Leddicotte G W, Moore F L, J Am Chem Soc **74**, 59 (1952).
- 131 Pershina V, Radiochim Acta **80**, 75 (1998).
- 132 Korkisch J: *Handbook of Ion Exchange Resins*, Vol. II, CRC Press Inc., Boca Raton, Florida (1974), p. 5.
- 133 Comprehensive Coordination Chemistry, Ed. Wilkinson G, Vol. 3, p. 591, Pergamon (1987).
- 134 Jander G, Blasius E: *Lehrbuch der analytischen und präparativen anorganischen Chemie*, 14. Aufl. von Strähle J und Schweda E, S Hirzel Verlag, Stuttgart (1995).
- 135 Schubert J, Cohn E E, Bull Chem Soc Jap **4**, 2 (1949).
- 136 Schuber J, Richter J W, J Colloid Sci **5**, 376 (1949).
- 137 Babko A K, Shtokalo M I, Ukr Khim Zh **29**, 1079 (1963).
- 138 Lobanov F I, Nurtaeva G K, Russ J Inorg Chem **31**, 374 (1986).
- 139 Püschel R, Lassner E, Z Anorg Allg Chemie **326**, 317 (1964).
- 140 Köpf-Maier P, Klapötke T, J Cancer Res Clin Oncol **118**, 216 (1992).
- 141 Köpf-Maier P, Kopf H: *Metal Compounds in Cancer Therapy* (Ed. Fricker S P), Chapman and Hall, London (1994), p. 109.
- 142 Weinreich R, Schult O, Stöcklin G, Int J Appl Radiat Isotop **25**, 353 (1974).
- 143 Qaim S M, Stöcklin G, Weinreich R, Int J Appl Radiat Isot **28**, 947 (1977).
- 144 Piel H, Qaim S M, Stöcklin G, Radiochim Acta **57**, 1 (1992).
- 145 Rösch F, Qaim S M, Stöcklin G, Radiochim. Acta **61**, 1 (1993).
- 146 Bethell G S, Ayers J S, J Chromatographie **219**, 361 (1981).
- 147 Emery T, Hoffer P B, J Nucl Med **21**, 935 (1980).
- 148 Kormány Z, Nucl Instr Meth A **337**, 258 (1994).
- 149 Rösch F, Qaim S M, Stöcklin G, Radiochim Acta **61**, 1 (1993).
- 150 Qaim S M, Appl Radiat Isot **37**, 803 (1986).
- 151 Leaf A C, Talanta **6**, 265 (1960).
- 152 Sevastyanov Yu G, Razbach A A, Molin G A, Leonov A I, Appl Radiat Isot **41**, 1149 (1990).
- 153 Speecke A, Hoste J, Talanta **2**, 332 (1959).
- 154 Babko A K, Mazurenko E A, Nabivanets B I, Zhur Neorg Khim **13** (3), 718 (1968).
- 155 Bunney L R, Ballou N E, Pascual J, Foti S C, Anal Chem **31**, 324 (1959).

- 156 J Schubert, J W Richter, *J Colloid Sci* **5**, 376 (1950).
- 157 Westgaard L, Rudstam G, Jonsson O C, *J Inorg Nucl Chem* **31**, 3747 (1969).
- 158 Grapengiesser B, Rudstam G, *Radiochim Acta* **20**, 85 (1973).
- 159 Rudstam G, Grapengiesser B, *Radiochim Acta* **20**, 97 (1973).
- 160 Eichler B, Domanov V P, *J Radioanal Chem* **28**, 143 (1975).
- 161 Eichler B, *Radiochem Radioanal Letters* **22**, 147 (1975).
- 162 Rahlfs O, Fischer W, *Z anorg Chem* **211**, 351 (1933).
- 163 Ainscough J B, Holt R J W, Trowse F W, *J Chem Soc* **7**, 1034 (1957).
- 164 Tsalas S, Bächmann K, *Anal Chim Acta* **98**, 17 (1978).
- 165 Zvara I, Zvarova T S, Tsaletka R, Chuburkov Yu T, Shalaevskii M R, *Sov Radiochem* **9**, 226 (1967).
- 166 Rösch F, Qaim S M, Novgorodov A F, Tsai Y-M, *Appl Radiat Isot* **48**, 19 (1997).
- 167 Ionova G V, Pershina V G, Gerasimova G A, Mikhalko V K, Kostrubov Yu N, Surava N I, *Russ J Inorg Chem* **41**, 786 (1996).
- 168 Sundberg M W, Meares C F, Goodwin D A, *J Med Chem* **17**, 1304 (1974).
- 169 Parker D, *Adv Inorg Chem Radiochem* **26**, 1 (1983).
- 170 Gachalyi A, Namenyi J, Szegedi I, Varga P L, *Radiation Research* **120**, 177 (1989).
- 171 Anderegg G, Léplattenier F, Schwarzenbach G, *Helv Chim Acta* **46**, 1409 (1963).
- 172 Emery T, *Biochemistry* **10**, 1483 (1971).
- 173 Meijs W E, Herscheid J D M, Haisma H J, *Appl Radiat Isot* **43**, 1443 (1992).
- 174 Püschel R, Lassner E, *Z Anorg Anal Chem* **326**, 317 (1964).
- 175 Birus M, Bradic Z, Kujundzic N, Pribanic M, *Inorg Chim Acta* **78**, 87 (1983).
- 176 E Farkas, H Csoka, G Micera, A Dessi, *J Inorg Biochem* **65**, 281 (1997).
- 177 Motta-Hennessy C, Eccles S A, Dean C, Coghlan G, *Eur J Nucl Med* **11**, 240 (1985).
- 178 Ohmomo Y, Yokoyama A, Suzuki J, Tanaka H, Yamamoto K, Horiuchi K, Ishii Y, Torizuka K, *Eur J Nucl Med* **7**, 458 (1982).
- 179 Janoki Gy A, Harwig J F, Chanachai W, Wolf W, *Int J Appl Radiat Isot* **34**, 871 (1983).
- 180 Koizumi M, Endo K, Kunimatsu M, Sakahara H, Nakashima T, Kawamura Y, Watanabe Y, Ohmomo Y, Arano Y, Yokoyama A, Torizuka K, *J Immunol Methods* **104**, 93 (1987).
- 181 Arano Y, Matsushima H, Tagawa M, Inoue T, Koizumi M, Hosono M, Sakahara H, Endo K, Konihi J, Yokoyama A, *Nucl Med Biol* **21**, 63 (1994).
- 182 Meijs W E, Haisma H J, Van der Schors R, Wijbrandts R, Van den Oever K, Klok R P, Pinedo H M, Herscheid J D M, *Nucl Med Biol* **23**, 439 (1996).

- 183 Riddles P W, Blakeley R L, Zerner B, Meth Enzymol **91**, 49.
- 184 Smith-Jones P M, Stolz B, Bruns C Albert R, Reist H W, Fridrich R, Mäcke H R, J Nucl Med **35**, 317 (1994).
- 185 Stolz B, Smith-Jones P M, Albert R, Reist H, Mäcke H, Bruns C, Horm metab Res **26**, 453 (1994).
- 186 Meijs W E, Haisma H J, Klok R P, van Gog F B, Kievit E, Pinedo H M, Herscheid J D M, J Nucl Med **38**, 112 (1997).

Danksagung

Ich bedanke mich beim Leiter des Instituts für Nuklearchemie des Forschungszentrums Jülich GmbH für die mir gegebene Möglichkeit zur Durchführung von Bestrahlungsexperimenten am Kompaktzyklotron CV 28.

Für die Bereitstellung des DFO-succinyl-(D)Phe¹-Octreotids bedanke ich mich bei der Novartis Pharma AG, Basel.

Einen weiteren Dank an die Operateure des Reaktors BER-2 des Hahn Meitner-Instituts in Berlin.