Eindhoven University of Technology

MASTER

Produktie van 18F en bereiding van 18F-FDG

van den Broek, J.F.C.M.

Award date:
1989

Link to publication

Disclaimer
This document contains a student thesis (bachelor's or master's), as authored by a student at Eindhoven University of Technology. Student theses are made available in the TU/e repository upon obtaining the required degree. The grade received is not published on the document as presented in the repository. The required complexity or quality of research of student theses may vary by program, and the required minimum study period may vary in duration.

General rights
Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain

Take down policy
If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Download date: 07. Aug. 2025

Technische Universiteit Eindhoven

Faculteit der Technische Natuurkunde

Vakgroep Deeltjesfysica
Onderwerpgroep Cyclotrontoepassingen

Veiligheidsrapport en
De synthese van TATM

Addenda bij: Produktie van ^{18}F en
bereiding van ^{18}F-FDG

J.F.C.M. van den Broek

Addenda bij afstudeerverslag *VDF/NK* 89-03 april 1989
Afstudeerbegeleider Ir. W. van Genderen
Afstudeerhoogleraar Prof.Dr.Ir. J.J.M. de Goeij

Technische Universiteit Eindhoven

Faculteit der Technische Natuurkunde

Vakgroep Deeltjesfysica
Onderwerpgroep Cyclotrontoepassingen

Veiligheidsrapport bij de aanmaak van GBq hoeveelheden fluor-18 voor labeling tot ^{18}F-FDG

Addendum 1 bij: Produktie van ^{18}F en bereiding van ^{18}F-FDG

J.F.C.M. van den Broek

Dit rapport is tot stand gekomen met medewerking van Ir. Chr.Huyskens en W.Chr.Kok van de Stralings Beschermings Dienst van de Technische Universiteit Eindhoven.

Addendum bij afstudeerverslag *VDF/NK* 89-03 april 1989
Afstudeerbegeleider Ir. W. van Genderen
Afstudeerhoogleraar Prof.Dr.Ir. J.J.M. de Goeij

INHOUDSOPGAVE ADDENDUM 1

1. Inleiding 1

2. De bestralings-opstelling 3

3. Straling ten gevolge van de produktie van ^{18}F
   3.1 Uitwendige bestraling ten gevolge van de ^{18}F-produktie
      3.1.1 Metingen van stralingsintensiteiten 6
      3.1.2 Eerste orde berekeningen van stralingsintensiteiten 10
      3.1.3 Uitwendige bestraling 24
   3.2 Stralingsaspecten in geval van storingen 30
   3.3 Samenvatting en conclusies 36

4. Stralingsaspecten bij het labelen van ^{18}F tot ^{18}F-FDG
   4.1 Inleiding 39
   4.2 Methode voor de bereiding van FDG 39
   4.3 Stralingstechnische aspecten van de labeling 43
   4.4 Bespreking van de stralingsaspecten bij de labeling van ^{18}F-FDG 48

5. Transport van het gelabelde ^{18}F-FDG naar de plaats waar het onderzoek plaatsvindt 50

6. Persoonsdosimetrie bij de aanmaak en de verwerking van 1 GBq ^{18}F 53

Literatuuropgave

Appendix A De verzadigingsactiviteit van de bestraling van water in het geval van 100 % $H_2{}^{18}O$.

Appendix B De energie van fotonen die uitgezonden worden bij invangst van neutronen in beton.

1. Inleiding

Dit rapport is een aanvulling en uitbreiding van het veiligheidsrapport bij het afstudeerverslag van N. van Bree [BRE.88]. In dit aanvullend rapport wordt echter naast bestralingen van water met een natuurlijke isotopische samenstelling eveneens uitgegaan van bestralingen van water met 100 procent isotopisch verrijkt ^{18}O.

Bij de berekeningen en metingen van stralingsnivo's worden de bijbehorende doses(tempi) weergegeven door de grootheid dosisequivalent(tempo). Deze grootheid is samengesteld uit de grootheid geabsorbeerde dosis of Kerma [J.kg^{-1}] en de kwaliteitsfactor voor de betreffende soort straling. De eenheid van dosisequivalent(tempo) is sievert(per uur). Hierdoor krijgt de fysische grootheid geabsorbeerde dosis een biologische betekenis voor de stralingsbescherming. [HUY.86]

1.1 Doel van het rapport.

Het doel van dit veiligheidsrapport is een volledig overzicht te geven van het ^{18}F onderzoek dat als afstudeerwerk is verricht. Het gaat hierbij dus niet alleen om de aanmaak van de activiteit, maar ook om het gebruiken van de aangemaakte activiteit voor labeling tot radiofarmacon. Daarnaast wordt al ingegaan op de aspecten van het vervoer van de gelabelde activiteit naar een onderzoekscentrum.

1.2 Indeling van het rapport.

De opstelling waarmee het ^{18}F gemaakt wordt is op een aantal punten gewijzigd ten opzichte van de opstelling beschreven door van Bree. In paragraaf 2 wordt de opstelling besproken.

In paragraaf 3 wordt het stralingsnivo ten gevolge van neutronenflux en fotonenflux tijdens bestraling berekend. Dit is eveneens gemeten zodat een toetsing van de berekeningen plaats kan vinden. Daarna wordt het stralingsnivo in de bunker berekend vanaf het moment van einde bestraling. Met dit nivo kan de uitwendige stralingsdosis tijdens het uit de targethouder terugwinnen van de aangemaakte activiteit berekend worden. Tenslotte worden de maatregelen behandeld die zijn getroffen om storingen te voorkomen en worden de radiologische gevol-

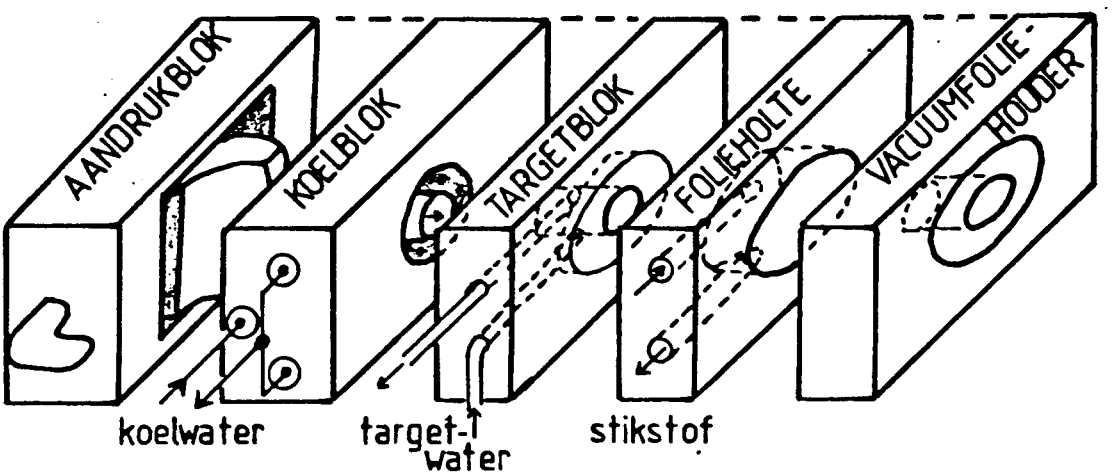
gen en eventueel te nemen maatregelen bij optreden van storingen besproken.

In paragraaf 4 wordt besproken hoe de GBq hoeveelheid ^{18}F vervoerd wordt naar een B-laboratorium, waarna de bereiding tot een radiofarmacon plaatsvindt. Het betreft hier ^{18}FFDG, een met ^{18}F gemerkte suiker (fluoro-deoxy-glucose) die gebruikt wordt om de de plaatsafhankelijke consumptie van glucose in de hersenen in kaart te brengen.

In paragraaf 5 worden tenslotte de stalingsaspecten van het vervoer naar de plaats waar het patiëntonderzoek plaats zal vinden behandeld.

2. De bestralings-opstelling.

In deze paragraaf wordt de bestralingsopstelling besproken waarmee ^{18}F wordt aangemaakt. De kernreactie die de basis vormt voor de produktie is de (p,n) reactie op ^{18}O. Als target wordt isotopisch verrijkt $H_2{}^{18}O$ gebruikt.



Figuur 1. De opstelling waarmee ^{18}F wordt geproduceerd.

In figuur 1 is de opstelling geschetst. In het hiervolgende zullen de onderdelen kort besproken worden. Voor een uitgebreide beschrijving wordt verwezen naar het afstudeerverslag.

-Vacuumfoliehouder.

Het vacuum van het bundelgeleidingssysteem wordt van de opstelling gescheiden door een dun "Duratherm"-folie (15 μm). De eigenschappen van dit folie zijn uitvoerig besproken in een voorgaande studie [KLE.84]. De voornaamste eigenschap is de mechanische sterkte. Deze is bovendien nagenoeg constant is tot een temperatuur van circa 600 ^{o}C. De belangrijkste bestanddelen van het folie zijn cobalt, nikkel, ijzer en chroom. Het folie is ingeklemd tussen een dunne opstaande rand op de houder en een schijf.

-Foliekoeler

Bij experimenten waarbij aan de niet vacuum-zijde lucht aanwezig is treedt bij een bundelstroom van circa 30 μA (targetstroom ≈ 24 μA) versnelde oxidatie van het folie op. Door het energieverlies van de protonen in het folie (≈ 0.25 MeV) en de daarmee gepaard gaande warmteontwikkeling in het folie (≈ 30*0.25 = 7.5 W) stijgt de temperatuur van het folie. Door oxidatie van het folie neemt de mechanische sterkte drastisch af.

Dit leidt tot foliebreuk en daarmee tot een verslechtering van het vacuum en dientengevolge het dichtgaan van de bundelstop voor de laatste vacuumklep, en het dichtvallen van die vacuumklep. Daarom is opstelling voorzien van een foliekoeler. Hiermee wordt een inert gas (ongeveer 0.5 $l \cdot min^{-1}$ stikstof) langs het folie gevoerd. Het doel hiervan is tweedelig:

- het folie kan niet oxideren door de aanwezigheid van het inert gas en
- het folie wordt gekoeld door het langststromende gas.

-Targethouder

De targethouder bestaat uit een verzilverd messing blok met een holte die gevuld wordt met het targetmateriaal (verrijkt water). De holte wordt aan de voorzijde, dit is de zijde waar de bundel binnen komt, afgesloten door een 15 μm "Duratherm"-folie. Dit folie is vergelijkbaar met het vacuumfolie, en wordt dus aan één kant omgeven door een inert gas dat oxidatie voorkomt. Daarnaast koelt het gas het folie, zij het in mindere mate. Immers aan de andere zijde van het folie bevindt zich water dat veel effec-tiever koelt.

De holte wordt aan de achterzijde afgesloten door een zilveren plaat met een dikte van 2 mm. Dit is voldoende om de protonenbundel volledig af te remmen in het geval dat er zich geen water in de holte bevindt (zie paragraaf 3).

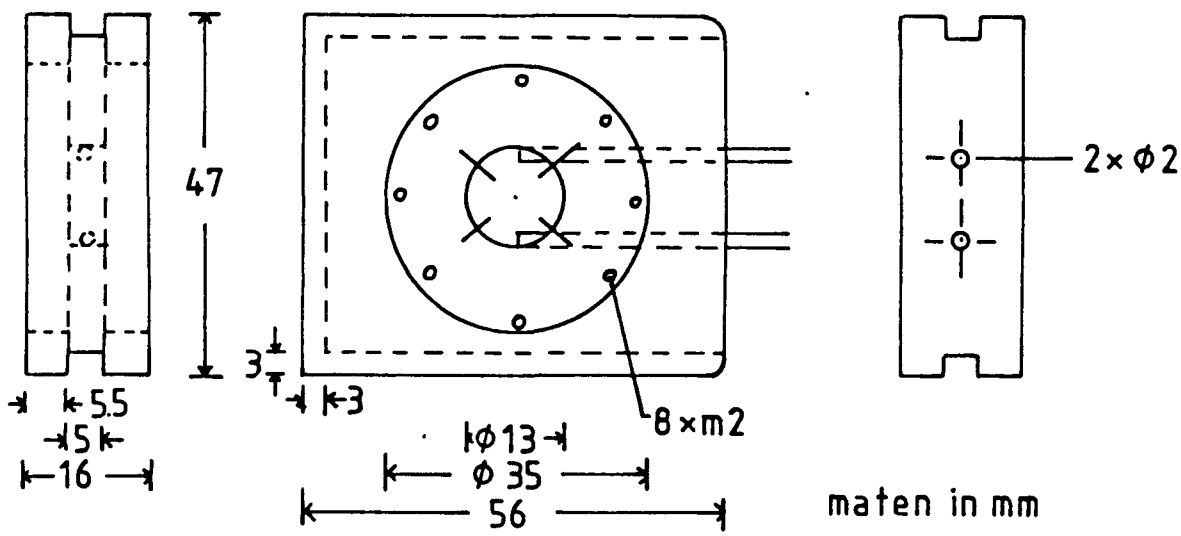
Het water wordt rondgepompt met een slangenpomp waarmee een additionele koeling buiten de bundel plaatsvindt. Dit om te voorkomen dat reeds bij lage bundelstroom het water gaat koken waardoor de opbrengst te laag is voor routinematige produktie van ^{18}F voor ^{18}F-FDG. In figuur 2 is de targethouder weergegeven.

-Koelblok

Dit zorgt voor primaire koeling van het te bestralen water. Hiervoor wordt leidingwater gebruikt met een temperatuur van 14 °C. Dit koelwater wordt door een buis met een inwendige diameter van circa 10 mm tegen het zilverplaatje gespoten (debiet ≈ 2 $l.min^{-1}$) om de warmte goed af te voeren.

-Aandrukblok

Om de verschillende losse onderdelen goed tegen elkaar te houden zodat geen lekken optreden van koelwater of van het inerte gas in de foliekoeler , worden deze tegen elkaar gedrukt door het aandrukblok.



Figuur 2. De targethouder bij de ^{18}F-opstelling.

3. Straling ten gevolge van de produktie van ^{18}F.

De uitvoering van de bestraling, evenals het manipuleren met een grote hoeveelheid activiteit in een klein volume water vereisen een goede opzet van de opstelling zodat veilig gewerkt kan worden en storingen vermeden kunnen worden. Het is daarom van belang om vast te stellen welke storingen kunnen leiden tot onveilige situaties met daarbij een schatting van het gevaar voor mens en milieu als deze situaties ontstaan.

Het bestralen op zich veroorzaakt zodanig hoge straligsnivo's dat het verboden is zich in een bunker te bevinden tijdens bestralingen. De ruimtebeveiliging van de bunkers bij het TUE-AVF-cyclotron is dan ook zo uitgevoerd dat deze situatie niet per ongeluk plaats kan vinden. Verder wordt het stralingsnivo aan de wand van de bundelzaal (het binnen- en buiten-gordijn), de zaal waar de bunkers gesitueerd zijn, gemeten met diverse foton-(1) en neutronentellers. Deze alarmeren bij nivo's die boven de toegestane grenswaarden uitkomen.

In paragraaf 3.1 wordt hier nader op ingegaan, evenals op de uitwendige bestraling bij routinematige ^{18}F-produktie.

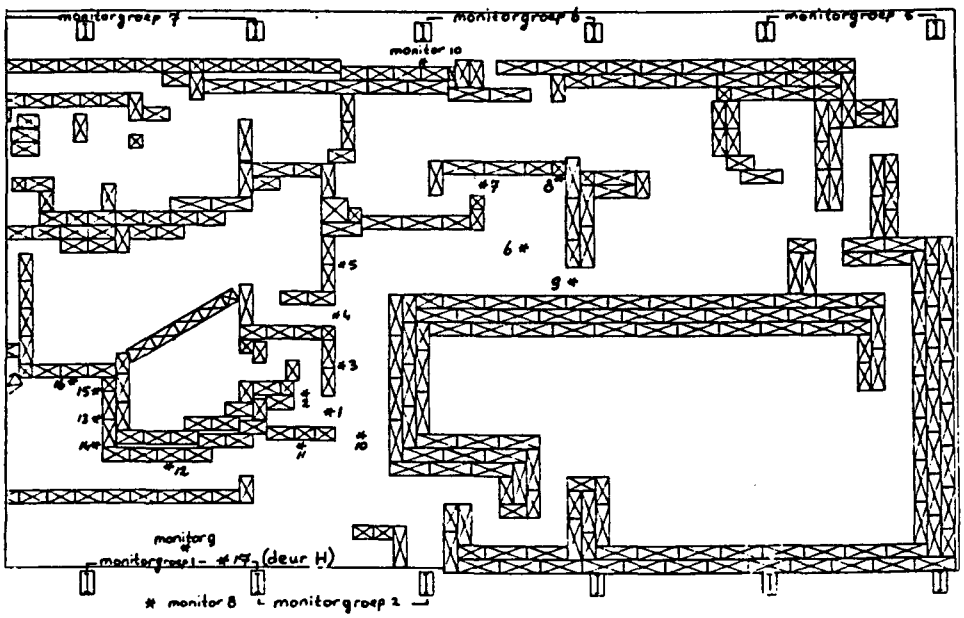
De stralingstechnische aspecten als er een storing optreedt worden besproken in paragraaf 3.2. In paragraaf 3.3 wordt samengevat en geanalyseerd of de veiligheidsmaatregelen afdoende geacht worden.

(1) met foton wordt ioniserende electromagnetische straling bedoeld, dus onder andere gamma's en röntgens.

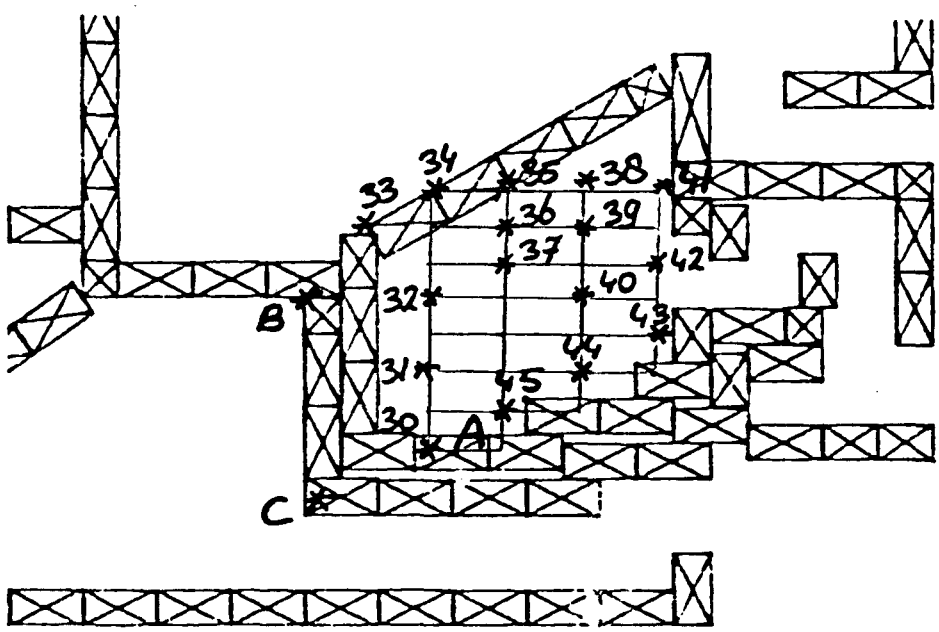
3.1 Uitwendige bestraling ten gevolge van de ^{18}F-produktie.

3.1.1 Metingen van stralingsintensiteiten.

In figuur 3 is een overzicht gegeven van de bundelzaal. In bunker 8 vindt de ^{18}F-produktie plaats. Figuur 4 geeft een vergroting van bunker 8. De in beide tekeningen aangegeven punten komen overeen met meetpunten voor de getabelleerde stralingsnivo's welke in tabel 1 zijn weergegeven.



Figuur 3. Overzicht van een deel van de bundelzaal.



*Figuur 4. Overzicht van bunker 8 waar ^{18}F wordt gemaakt. Elk blokje geeft een betonblok weer van 1 * 0.5 * 0.5 m^3. Op het dak van de bunker is de betondikte standaard 0.5 m, behalve op de ingetekende plaatsen aangegeven door blokken. Daar is de dikte 0.75 m.*

nr	Hγ (μSv/h) (1)		Hn (μSv/h) (2)		Hγ+Hn (μSv/h)	
	I	II	I	II	I	II
1	60	160	15	200	75	360
2	160	500	45	700	205	1200
3	25	40	1	20	26	60
4	70	90	12	70	82	160
5	10	20	3	10	13	30
6	45	32	25	30	70	62
7	200	220	150	200	350	420
8	120	160	150	200	170	360
9	22	20	15	20	37	40
10	17	70	<1	80	17	150
11	2	10	<1	5	2	15
12	16	30	1.1	10	17	40
13	10	15	1.1	4	10	19
14	2	6	1.1	3	4	9
15	16	50	1.1	15	17	65
16	15	40	1.1	6	16	46
17	1	3	1	3	2	6
30	16	100	30	26	46	126
31	50	240	20	100	70	340
32	160	640	50	300	210	940
33	240	800	60	500	300	1300
34	50	160	7	100	57	260
35	1200	2200	200	800	1400	3000
36		540		350		890
37		260		150		410
38	1600	2400	200	2000	1800	4400
39	200	400	30	200	230	600
40	140	200	20	150	160	350
41	500	1000	90	500	590	1500
42	160	560	50	300	210	860
43	66	280	20	150	86	430
44	90	340	30	200	120	540
45	34	140	10	60	44	200
A	6	50	4	30	10	80
B	50	120	20	60	70	180
C	10	20	12	-	22	>20

monitor	soort	alarmnivo	I (μSv/h)	II
2	γ	25 μSv/h	4	20
4	γ	25 μSv/h	-	4
8	n	25 μSv/h	2	10
9	n	25 μSv/h	2	15
10	n	50 μSv/h	4	8

Tabel 1 Overzicht van equivalent dosistempo van fotonen (1) en neutronen (2). De cijfer en letters komen overeen met figuur 3. Situatie I: 15 μA 16 MeV p op bundelstop. Situatie II: 12 μA 16 MeV p op target. Bundelstroom ≃ 18 μA. De meetgegevens gelden voor bestraling van isotopisch natuurlijk samengesteld water

Bij tabel 1 wordt het volgende opgemerkt. Meetpunten 1 tot en met 17 zijn dosistempi op bundelpijphoogte gemeten (≃ 1.2 m). Meetpunten 30 tot en met 45 zijn op het dak van de bunker gemeten ter plaatse van het beton. Meetpunten A, B en C zijn gemeten 1 m boven het dakoppervlak. De aangegeven monitoren zijn geplaatst zoals aangegeven in figuur 3.a.

Uit de tabel blijkt dat de stralingsnivo's vrij hoog zijn bij een stroom van 12 μA op het target. Aangezien uiteindelijk bestraald moet worden met ongeveer 25 μA om voldoende ^{18}F aan te kunnen maken, betekent dit dat alle nivo's nog met circa een factor 2 omhoog gaan. Dit zou een overschrijding van de alarmnivo's betekenen (monitoren 2, 8 en 9). Het is echter niet volledig duidelijk of de meetgegevens zoals die hier getabelleerd zijn, welke gelden voor bestraling met gewoon water, rechtlijnig omhooggeschaald kunnen worden voor een bestraling met hoge stroom. Verder is de invloed van de ^{18}O verrijking van het bestraalde water niet duidelijk. Om iets te kunnen zeggen over de te verwachten nivo's met verrijkt water wordt in paragraaf 3.1.2 een berekening opgesteld voor γ en n intensiteiten ten gevolge van de bestraling.

3.1.2 Eerste orde berekeningen van stralingsintensiteiten.

-3.1.2.1 Bij bestraling van natuurlijk water.

Bij de volgende berekeningen worden fluentietempi van neutronen en fotonen berekend. Deze worden berekend per microampere bundel. Bij de evaluatie van berekening versus meting wordt uitgegaan van de bestralingsgegevens zoals die bij de meting opgetekend zijn.

Dit wil zeggen:	-bundelstroom	18 μA
	-stroom op bundelstop	15 μA
	-targetstroom	12 μA
	-spletenstroom	2 μA
	-diafragmastroom	3 μA

A Neutronenproduktie- en dosisequivalenttempo

Voor de neutronenproduktietempi worden de volgende kernreacties achtereenvolgens beschouwd: $^{18}O(p,n)^{18}F$; $^{16}O(p,n)^{16}F$; $^{27}Al(p,n)^{27}Si$; $^{13}C(p,n)^{13}N$ en $^{12}C(p,n)^{12}N$

(1) ^{18}O (p,n) ^{18}F

Voor deze reactie geldt dat bij elk aangemaakt ^{18}F atoom een neutron ontstaat. Voor de aanmaak van ^{18}F geldt, uitgedrukt in bequerel:

$$\text{aanmaak } ^{18}F = A_v * I * f * (1-e^{-\lambda \cdot t_b}) \qquad (1)$$

hierin is:

A_v :de verzadigingsactiviteit bij oneindig lange bestraling per microampere voor 100 % ^{18}O in water [$Bq.\mu A^{-1}$] deze is gelijk aan 7.2 GBq/μA (zie Appendix 1 bij dit rapport)

I :de bundelstroom [μA]

f :de verrijkingsgraad in het water van ^{18}O

λ :de vervalconstante van ^{18}F = ln2/109.8 $minuut^{-1}$

t_b :de bestralingsduur [min]

Bij een bestraling met een duur die veel kleiner is dan de halveringstijd van ^{18}F vereenvoudigt dit tot:

$$\text{Aanmaak } ^{18}F = 7.2 \cdot 10^9 * I * f * \lambda * t_b \qquad (2)$$

en hiermee het neutronenproduktietempo per microampere, $N_n(1)$, tot

$$N_n(1) = A/(\lambda * tb) = 7.2 \cdot 10^9 * f \quad [s^{-1}.\mu A^{-1}] \qquad (3)$$

Voor isotopisch natuurlijk samengesteld water is f = 0.002, en dus:

$$N_n(1) = 1.44.10^7 \quad [s^{-1}.\mu A^{-1}]$$

Voor alle volgende reacties geldt:

$$N_n = N_o * N_p * \int_{16}^{-Q} \frac{\sigma(E)}{S(E)}\, dE \qquad (4)$$

hierin is:

N_n :het tempo per microàmpere waarmee activiteit aangemaakt wordt $[s^{-1}.\mu A^{-1}]$. In geval van een (p,n) reactie is dit tempo gelijk aan het vormingstempo voor neutronen en in het geval van een (p,γ) reactie is het gelijk aan het vormingstempo voor fotonen.

N_o :het aantal trefkernen per kilogram materiaal, hetgeen gelijk is aan het getal van Avogadro ($6 \cdot 10^{23}$) gedeeld door het molaire gewicht $[kg^{-1}]$.

N_p :het protonenfluentietempo per microampere, dit is gelijk aan 1.10^{-6} gedeeld door de elementairlading ($1.6 \cdot 10^{-19}$ C) de getalwaarde is $6.25.10^{12}$ $[s^{-1}.\mu A^{-1}]$

Q :de waarde van de energie waarbeneden de reactie niet meer plaats kan vinden.

$\sigma(E)$:de energieafhankelijke werkzame doorsnede $[m^2]$

S(E):de energieafhankelijke stopping power $[MeV \cdot m^2 \cdot kg^{-1}]$

E :de energie van de protonen [MeV]

(2) ^{16}O (p,n) ^{16}F

Deze reactie draagt niet bij tot het neutronenproduktietempo aangezien de Q-waarde voor de reactie -16.2 MeV is. Dit betekent dat de protonen met een energie van 16 MeV de reactie niet kunnen veroorzaken.

$$N_n(2) \approx 0 \quad [s^{-1}.\mu A^{-1}]$$

(3) ^{27}Al (p,n) ^{27}Si

De Q-waarde voor deze reactie is gelijk aan -5.6 MeV. Dit betekent dat de reactie plaatsvindt voor protonen met een energie tussen 16 MeV en circa 6 MeV. Voor deze reactie worden werkzame doorsnede en

stopping power geschat [LAN.67]. Voor $\sigma \approx 200$ mbarn $= 2 \cdot 10^{-29}$ m^2 en S ≈ 5 MeV$\cdot$m$^2\cdot$kg^{-1}. Uit de atoommassa van aluminium blijkt $N_o = 2 \cdot 10^{25}$ atomen$\cdot$kg^{-1}. Dan volgt:

$$N_n(3) \approx 5.3 \cdot 10^9 \quad [s^{-1}.\mu A^{-1}]$$

(4) ^{13}C (p,n) ^{13}N en ^{12}C (p,n) ^{12}N

Het natuurlijk voorkomen van ^{12}C respectievelijk ^{13}C is gelijk aan 0.989 respectievelijk 0.011. De Q-waarde voor de reactie op ^{12}C is -18.1 MeV. Deze reactie vindt dus niet plaats. De Q-waarde voor de reactie op ^{13}C is gelijk aan -3.0 MeV. Deze vindt dus wel plaats. Voor de reactie op ^{13}C wordt de werkzame doorsnede en stopping power geschat. Voor $\sigma \approx 100$ mbarn en voor S ≈ 5 MeV$\cdot$m$^2\cdot$kg^{-1}. Met $N_o = 4.6 \cdot 10^{25}$ wordt het neutronentempo per microàmpere gelijk aan:

$$N_n(4) \approx 9.5 \cdot 10^7 \quad [s^{-1}.\mu A^{-1}]$$

In tabel 2 zijn de resultaten van de berekeningen kort samengevat. Hierbij zijn de in het begin van deze paragraaf vermelde stromen op de diverse onderdelen gebruikt.

reactie	neutronenopbrengst [s^{-1}]	
^{18}O (p,n)^{18}F	$1.7 \cdot 10^8$	natuurlijk water, 12 μA op target
^{27}Al(p,n)^{27}Si	$1.6 \cdot 10^{10}$	3 μA op diafragma
C (p,n) N	$1.9 \cdot 10^8$	bundel op target, 2 μA op spleten
totaal	$2 \cdot 10^{10}$	natuurlijk water, 12 μA op target

Tabel 2. Overzicht van de neutronenproduktie bij bestraling van natuurlijk water

Het blijkt dat het neutronentempo ten gevolge van de (p,n)-reactie met aluminium de belangrijkste bron voor neutronen is. Bij bestraling met verrijkt water is de (p,n) reactie op ^{18}O echter de belangrijkste. Het heeft dus geen zin te pogen de neutronproduktie-verlaging plaats te late vinden door aanpassing van bijvoorbeeld spletenhuis of diafragma. Uit dit neutronentempo kan een schatting worden gemaakt ten

aanzien van het dosisequivalenttempo ten gevolge van neutronen. Voor een puntvormig op te vatten neutronenbron geldt [WEB.85]:

$$H_n = \frac{P}{4\pi \cdot r^2 \cdot \varphi_H} \cdot B \cdot e^{-\Sigma_r \cdot d}. \qquad (5)$$

hierin is:

H_n :dosisequivalenttempo achter een afscherming [$Sv.h^{-1}$]
P :sterkte van de neutronenbron [$neutronen \cdot s^{-1}$]
B :de dosis-build-up factor
φ_H :neutronenfluxdichtheid [$m^{-2} \cdot s^{-1}$] die 1 $Sv \cdot h^{-1}$ veroorzaakt
r :afstand tot de bron [m]
d :dikte van de afscherming [m]
Σ_r :verzwakkingscoefficient [m^{-1}]

Voor de energie van de neutronen geldt dat deze kleiner is dan 16 MeV min de Q-waarde van de reactie. Dit betekent een energie van 1 tot 10 MeV, en daarmee:

$\Sigma_r \approx 10\ m^{-1}$, $\varphi_H \approx 7 \cdot 10^7\ m^{-2} \cdot s^{-1}$, $B \approx 2$.

Voor het dosistempo op ongeveer 2 m recht boven het target, met een betondikte van 0.75 m geeft dit:

$$H_n \approx 0.1\ mSv \cdot h^{-1} \qquad (6)$$

Conclusie:

De vorming van neutronen ten gevolge van (p,n) reacties op de diverse onderdelen van de opstelling geeft een neutronen dosisequivalenttempo 2 meter boven het target met 0.75 meter betonnen afscherming dat berekend is op ongeveer 0.1 $mSv \cdot h^{-1}$. Deze waarde geldt voor een bundelstroom van circa 18 μA.

Dit resultaat is vergelijkbaar met gemeten waarden voor dezelfde geometrie. Dit is in tabel 1 weergegeven door meetpunten 36 en 39 (0.35 respectievelijk 0.2 $mSv.h^{-1}$).

B Fotonenproduktie- en dosisequivalenttempo.

In tegenstelling tot het ontstaan van neutronen, via (p,n) reacties op de diverse onderdelen, spelen bij het ontstaan van fotonen meerdere procerssen een rol. De processen die hier achtereenvolgens behandeld worden, zijn:

- *fotonen ten gevolge van (p,γ) reacties op onderdelen van de opstelling,*
- *fotonen ten gevolge van (n,γ) reacties ten gevolge van de invangst van neutronen in beton, en*
- *fotonen ten gevolge van het verval van de aangemaakte activiteit.*

(1) Fotonen ten gevolge van (p,γ) reacties.

Het gegeven dat bij deze reacties activiteit aangemaakt wordt hetgeen door verval weer 511 keV fotonstraling geeft is van ondergeschikt belang gezien de kleine transmissie door 0.75 beton van 511 keV fotonen. Wel van belang zijn de fotonen ten gevolge van de kernreactie. Deze hebben een veel grotere energie waarvan wordt aangenomen dat deze tussen 5 MeV en 15 MeV ligt. De verzwakkingscoëfficiënt van beton voor deze energie is gelijk aan 0.0029 m^2kg^{-1} voor 5 MeV en 0.0017 m^2kg^{-1} voor 15 MeV [WEB.85]. Dit betekent een transmissie tussen ongeveer $2 \cdot 10^{-2}$ en $2 \cdot 10^{-1}$. De build-up factor is geschat op 4 [WEB.85]. Van de optredende reactie wordt de werkzame doorsnede geschat op 10 mbarn [LAN.67] en de stopping power weer op 5 $MeV \cdot m^2 \cdot kg^{-1}$ (hetzelfde als bij (p,n) reacties).

De berekening van de aanmaak van activiteit gebeurt met formule 4 (pag. 11). Hierin staat voor N_n (neutronenvormingstempo per microàmpere) nu N_γ (fotonvormingstempo per microàmpere). De volgende reacties, met bijbehorende Q-waarde, zijn van belang:

^{18}O (p,n) ^{19}F ; Q = 8.0 MeV ; $N_\gamma \approx 1.3 \cdot 10^6$ $s^{-1} \cdot \mu A^{-1}$
^{16}O (p,n) ^{17}F ; Q = 0.6 MeV ; $N_\gamma \approx 6.7 \cdot 10^8$ $s^{-1} \cdot \mu A^{-1}$
^{12}C (p,n) ^{13}N ; Q = 1.9 MeV ; $N_\gamma \approx 1.0 \cdot 10^9$ $s^{-1} \cdot \mu A^{-1}$
^{13}C (p,n) ^{14}N ; Q = 7.6 MeV ; $N_\gamma \approx 1.1 \cdot 10^7$ $s^{-1} \cdot \mu A^{-1}$
$^{27}Al(p,n)^{28}Si$; Q = 11.6 MeV ; $N_\gamma \approx 4.3 \cdot 10^8$ $s^{-1} \cdot \mu A^{-1}$

Met de in het begin van de paragraaf vermelde stromen op de diverse onderdelen van de opstelling (pag. 9) volgt dan voor het totale fotonvormingstempo

Het fotonenvormingstempo ten gevolge van (p,γ) reacties, N_γ, is ongeveer gelijk aan $1.1 \cdot 10^{10}$ gammas$\cdot s^{-1}$. Deze waarde geldt voor een bundelstroom van circa 18 μA.

Met formule 7 kan het dosisequivalenttempo ten gevolge van de hoog energetische gammas bepaald worden. Hierbij wordt opgemerkt dat Γ in deze formule gelijk is aan $4.59.10^{-11} \cdot E \cdot (\mu_{en}/\rho)$ voor een puntbron die per kernmutatie een foton uitzendt met energie E MeV. Voor μ_{en}/ρ geldt de waarde in lucht voor de betreffende energie in de grootheid $m^2.kg^{-1}$ [WEB.85]. In dit geval wordt per kernreactie een foton van E MeV uitgezonden. E is hierbij 5 tot 15 MeV, μ_{en}/ρ 0.0017 tot 0.0012 $m^2 \cdot kg^{-1}$ voor lucht. Het aantal kernreacties per seconde bedraagt ongeveer $1.1 \cdot 10^{10}$ voor natuurlijk water.

$$H_\gamma = \frac{B \cdot e^{-\mu d} \cdot \Gamma \cdot A}{r^2} \qquad (7)$$

hierin is:

- H_γ :het dosisequivalenttempo achter een afscherming ten gevolge van de gammastraling [$Sv \cdot h^{-1}$]
- B :de dosis build-up factor, afhankelijk van het afschermingsmateriaal en de dikte ervan.
- μ :de verzwakkingscoefficient van het afschermingsmateriaal [$m^2.kg^{-1}$]
- Γ :de specifieke gammadosisconstante [$Sv \cdot m^2 \cdot Bq^{-1} \cdot h^{-1}$], deze geeft de absorptie van energie per uur weer ten gevolge van 1 Bq activiteit op 1 meter afstand.
- A :de activiteit van de bron [Bq]
- d :de dikte van de afscherming [m]
- r :de afstand tot de bron [m]

Invullen van de gegevens in vergelijking 7 geeft:

$$H_\gamma(\ 5\ \text{MeV}) \approx 20\ \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1} \qquad (8a)$$

$$H_\gamma(15\ \text{MeV}) \approx 440\ \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1} \qquad (8b)$$

De gevonden dosisequivalenttempi geven de grenzen waartussen het dosisequivalenttempo ten gevolge van de fotonen van (p,γ) reacties ligt. Als eerste orde benadering wordt voor het werkelijke dosisequivalenttempo het 0.1 $\text{mSv}.\text{h}^{-1}$ genomen. De waarde voor 5 MeV fotonen is een factor 4 lager, de waarde voor 15 MeV fotonen een factor 4 hoger:

Het fotonendosisequivalenttempo op 2 meter boven het taget dat afgeschermd wordt door 0.75 m beton ten gevolge van (p,γ) reacties ligt in de range van 0.02 tot 0.4 $\text{mSv}.\text{h}^{-1}$. Als getal voor verdere beschouwingen wordt 0.2 $\text{mSv}.\text{h}^{-1}$ genomen. De berekende grenzen wijken ieder een factor 4 hiervan af.
De waarde geldt voor een bundelstroom van circa 18 μA.

---

(2) Fotonen ten gevolge van (n,γ) reacties door afremming en invangst van neutronen in beton.

Voor de produktie van fotonen door (n,γ) reacties zijn uitsluitend de reacties in de betonnen afscherming beschouwd.

Bij de afremming van neutronen in beton treden elastische en inelastische botsingen op. De inelastische botsingen gaan gepaard met een energieoverdracht die veelal tot uitdrukking komt in uitgezonden γ straling. Dit wordt uitgedrukt als (n,n') reacties. De overgedragen energie wordt gebruikt om de getroffen kern in een hogere energietoestand te brengen. Aangezien inelastische botsingen alleen van belang zijn voor de zware elementen (Fe, Pb, U) is hieraan geen verdere aandacht besteed.

Na de afremming van de neutronen worden ze ingevangen. De invangst van neutronen in een materiaal gaat gepaard onder de uitzending van een foton of meerdere fotonen indien de bij de invangst gevormde kern zelf radioactief is.

De invangstreacties die plaatsvinden zijn bepaald uit de samenstelling van beton. Deze is voor normaal beton gegeven in tabel 3.

In de tabel zijn tevens de werkzame doorsnede voor invangst en de te verwachten straling gegeven indien er radioactieve kernen gevormd worden bij de invangst.

De samenstelling van beton volgt uit Accelerator Radiation Protection van Thomas G. Martin III. De werkzame doorsnede voor de invangst van thermische neutronen volgt uit de Karlsruher Nuklidkarte.

element	gewichtsprocenten in gewoon beton	werkzame doorsnede voor n(th) (barn)	te verwachten isotopen
O	47	0.000270	-
C	3	0.0034	-
H	1	0.332	-
Mg	2	0.053	^{27}Mg
Al	1.5	0.23	^{28}Al
Si	12	0.16	^{31}Si
Ca	33	0.43	^{41}Ca
Fe	1	2.55	^{59}Fe
K	0.5	2.10	^{42}K
totaal	100	0.2	

Tabel 3. Samenstelling en werkzame doorsnede voor invangst van thermische neutronen in gewoon beton.

Uit tabel 3 blijkt dat er slechts een klein deel van het beton geactiveerd wordt. Voor een globale berekening van het fotonentempo ten gevolge van de afremming en invangst van neutronen in beton wordt deze activering verwaarloosd ten opzichte van de fotonen die uitgezonden worden bij de invangst. Deze hebben bovendien doorgaans een grotere energie (circa 8 MeV zie appendix 2) dan de fotonen ten gevolge van radioactief verval (circa 2 MeV [RAD.70]).

Uit tabel 3 is het gewogen gemiddelde van de molaire massa van de bestanddelen van beton bepaald. Dit gewogen gemiddelde is ongeveer gelijk aan 26.10^{-3} kg. De dichtheid van beton is gelijk aan $2.37.10^{3}$ kg.m^{-3}. Hieruit volgt dat 1 m^{3} beton bestaat uit $5.5.10^{28}$ trefkernen.

Het tempo van invangst wordt gegeven door $N*\sigma*\varphi$ waarin N het aantal trefkernen is, σ de werkzame doorsnede per trefkern en φ het

fluentietempo van thermische netronen. De transmissie van de oorspronkelijke neutronen door beton is ongeveer gelijk aan 10^{-3} [RAD.70]. Dit betekent dat vrijwel alle neutronen in het beton thermisch worden. Dus het fluentietempo aan thermische neutronen is gelijk aan ongeveer $2 \cdot 10^{10}$ neutronen$\cdot s^{-1}$ (zie tabel 1).

Deze neutronenbron wordt gedacht in het midden van een betonnen bol met een inwendige straal van 1.25 m en een uitwendige straal van 2 m. De bol bestaat dus uit 25 m^3 beton, en het aantal trefkernen is dus gelijk aan $1.4 \cdot 10^{30}$. Het fluentietempo is gelijk aan 10^9 $m^{-2} \cdot s^{-1}$ aan de binnenzijde van de betonnen afscherming en $4 \cdot 10^8$ $m^{-2} \cdot s^{-1}$ aan de buitenzijde. Gemiddeld is dit een fluentietempo van $7 \cdot 10^8$ neutronen$\cdot m^{-2} \cdot s^{-1}$.

De gewogen werkzame doorsnede is gelijk aan 0.2 barn = $2 \cdot 10^{-29}$ m^2. Voor de totale vorming van fotonen, in 0.75 m beton rondom het target waar neutronen gevormd worden, geeft dit:

$$N \ast \sigma \ast \varphi \approx 2.10^{10} \quad [s^{-1}]$$

De energie van de uitgezonden gamma-kwanten is 8 MeV. In deze eerste orde benadering is aangenomen dat het optreden van de (n,γ) reactie constant is over de 0.75 m beton. De situatie wordt benaderd door een gamma-bron die $2 \cdot 10^{10}$ gammas per seconde uitzendt. Deze worden afgeschermd door ongeveer 0.375 m beton. Het fotondosisequivalenttempo ten gevolge van deze bron is met vergelijking 7 bepaald. Er geldt nu $\mu_{en}/\rho \approx 0.0022$ $m^2 \cdot kg^{-1}$. De transmissie door 0.375 m beton is bepaald met $B \cdot e^{-\mu d}$. Hierin is $\mu \approx 6$ m^{-1} [WEB.85], d = 0.375 m en B $\approx$ 1.5 (geschat uit gegevens voor andere materialen vermeld in [RAD.70]) ofwel een transmissie van $1.6 \cdot 10^{-1}$. Voor het gammadosistempo aan het buitenoppervlak van de bol, dus 2 m van de bron geldt:

Het fotonendosisequivalenttempo 2 meter boven het target dat afgeschermd is met 0.75 m beton ten gevolge van (n,γ) reacties is ongeveer 0.65 $mSv \cdot h^{-1}$

De waarde geldt voor een bundelstroom van circa 18 μA.

---

(3) Fotonen ten gevolge van het verval van de aangemaakte activiteit.

Met de in het vorige gedeelte bepaalde neutronentempi kunnen eenvoudig de overeenkomstige fotontempi bepaald worden. Er geldt dat de aangemaakte activiteit uit het aantal radioactieve kernen volgt door vermenigvuldiging met de vervalconstante:

$$A = \lambda \cdot N \qquad (9)$$

Met A de activiteit in Bq, λ de vervalconstante $[s^{-1}]$ en N het aantal radioactieve kernen. Bij de bepaling van de neutronendosis is het tempo bepaald waarmee neutronen gevormd worden. Dit is gelijk aan het aantal gevormde radioactieve kernen per seconde in geval van een (p,n) reactie. Het totale aantal radioactieve kernen op tijdstip t is hiermee als volgt te bepalen:

$$\frac{dN}{dt} = N_n * I - \lambda \cdot N \qquad (10)$$

hierin is:

$\frac{dN}{dt}$:de netto verandering in het aantal radioactieve kernen op tijdstip t $[s^{-1}]$

$N_n * I$:het aanmaaktempo van radioactieve kernen per microàmpere maal de stroom op het betreffende onderdeel, immers bij elke vorming van een kern ontstaat een neutron (dit geldt alleen in dit geval waarbij alleen (p,n) reacties meetellen) $[s^{-1}]$.

$\lambda \cdot N$:het vervaltempo van de radioactieve kernen $[s^{-1}]$

Met de oplossing van formule 10 kan van elk van de hiervoor beschouwde kernen die via (p,n) gevormd worden de activiteit berekend worden. De oplossing wordt gegeven door (11). De berekende activiteit wordt gegeven in tabel 4:

$$A = \lambda \cdot N = N_n * I \cdot (1 - e^{-\lambda t}) \qquad (11)$$

nuclide	N_n [s^{-1}]	λ [s^{-1}]	$1-e^{-3600\lambda}$	A [GBq]
^{18}F	$1.7 \cdot 10^{8}$	$1.05 \cdot 10^{-4}$	0.31	0.05
^{16}F	0			0
^{27}Si	$1.6 \cdot 10^{10}$	$1.67 \cdot 10^{-1}$	1	16
^{13}N	$1.9 \cdot 10^{8}$	$1.16 \cdot 10^{-3}$	0.99	0.2
^{12}N	0			0

Tabel 4 De gevormde activiteit ten gevolge van (p,γ) reacties bij de bestraling van water met de natuurlijke isotopische samenstelling na 1 uur bestralen.

Uit tabel 4 blijkt dat alleen ^{27}Si een rol kan spelen bij het fotonentempo buiten de bestralingsbunker. ^{27}Si vervalt volledig onder uitzending van een positron (β^+-verval). Het aantal uitgezonden fotonen, dus alle van 511 keV, bedraagt dus eenvoudig $2 \cdot A$ [s^{-1}]. Door de kleine halveringstijd van ^{27}Si en het grote vormingstempo van dit isotoop, is de activiteit na 10 seconden al ongeveer gelijk aan 20 GBq. Hieruit volgt een fotontempo van ongeveer $4 \cdot 10^{10}$ fotonen$\cdot s^{-1}$. Ieder van deze fotonen bezit een energie van 511 keV. Met vergelijking 10 is het dosistempo berekend, ten gevolge van dit fotontempo. Deze vergelijking geldt voor een puntvormig op te vatten fotonenbron.

De factor $B \cdot e^{-\mu d}$ staat voor de transmissie door de afscherming. Voor 0.75 m beton is deze ongeveer gelijk aan $4 \cdot 10^{-5}$ [RAD.70]. De gammadosisconstante voor een 100% β^+ emitter is ongeveer gelijk aan $1.4 \cdot 10^{-13}$ $Sv \cdot m^2 \cdot Bq^{-1} \cdot h^{-1}$ [WEB.85]. De bepaalde activiteit is gemiddeld over een uur bestralen gelijk aan $2 \cdot 10^{10}$ Bq. Hiermee wordt het gammadosisequivalenttempo op 2 m afstand van de bron met 0.75 m betonafscherming gelijk aan:

$$H_\gamma \approx 0.03\ \mu Sv \cdot h^{-1}$$

Dit dosistempo is verwaarloosbaar ten opzichte van de berekende dosistempi ten gevolge van (p,γ) en (n,γ) reacties. Het gemeten dosistempo aan is dus niet afkomstig van gevormde radioactieve kernen. Het waargenomen feit dat zowel de hoge neutronendosis als de hoge fotonendosis wegvallen na bestralen geeft al aan dat de gevormde activiteit

niet aanzienlijk bijdraagt aan het dosistempo buiten de bunker. Als de fotonendosis van de aangemaakte activiteit zou komen, zou deze dosis niet plots na E.O.B (End Of Bombardment) tot vrijwel nul afnemen maar geleidelijk, eerst met de halveringstijd van ^{27}Si, en na circa tien seconden met de halveringstijd van ^{13}N.

Het fotonendosisequivalenttempo buiten de bunker ten gevolge van de aangemaakte activiteit is verwaarloosbaar klein.

-Resumé betreffende het fotonendosisequivalenttempo in het geval dat de bundelstroom circa 18 μA bedraagt:

(1) Fotonen ten gevolge van (p,γ) reacties op de onderdelen van de opstelling.
Hierbij is vastgesteld dat het gemiddeld dosisequivalenttempo ongeveer gelijk is aan 0.1 $mSv \cdot h^{-1}$ (0.02 tot 0.4 $mSv \cdot h^{-1}$).

(2) Fotonen ten gevolge van (n.γ) reacties door de afremming en de invangst van neutronen in beton.
Hierbij is vast komen te staan dat het dosisequivalenttempo ongeveer gelijk is aan 0.65 $mSv.h^{-1}$

(3) Fotonen ten gevolge van het verval onder uitzending van γ-straling van de aangemaakte activiteit.
Het dosisequivalenttempo buiten de bunker is verwaarloosbaar klein (0.03 $\mu Sv \cdot h^{-1}$).

Totaal geeft dit een berekend dosisequivalenttempo ten gevolge van fotonen dat gelijk is aan ongeveer 0.7 $mSv.h^{-1}$

Conclusie:

De afzonderlijke bijdragen aan de vorming van fotonen geven een totaal berekend fotonendosisequivalenttempo op 2 meter van het target, met een tussengelegen afscherming van 0.75 m beton dat ongeveer gelijk is aan 0.7 $mSv \cdot h^{-1}$. De waarde geldt voor een bundelstroom van circa 18 μA.

Dit gammadosis-tempo komt goed overeenkomt met de gemeten waarde van 0.5 $mSv \cdot h^{-1}$.

-3.1.2.2 Bij bestraling van verrijkt water

De bestralingsgegevens worden hetzelfde gehouden als vermeld op pagina 9. De berekeningen worden verricht met aanname dat het water 100 % verrijkt is met ^{18}O. Wat dit voor neutronen- en fotonen-dosisequivalenttempi betekent wordt kort besproken.

A Neutronenvormings- en dosisequivalenttempo.

In de subparagraaf over natuurlijk water zijn neutronen-tempi bepaald. Het neutronen-vormingstempo ten gevolge van de $^{18}O(p,n)^{18}F$ reactie wordt een factor 500 groter. Dit is de factor door verrijking van 0.2 % (natuurlijk water) naar 100 %. Het neutronenvormingstempo van deze reactie wordt hierdoor:

$N_n(1) = 8.65 \cdot 10^{10}$ $[s^{-1}]$ (t.g.v. $^{18}O(p,n)^{18}F$)

Voor de andere tempi geldt:

$N_n(2) \equiv 0$ $[s^{-1}]$ (t.g.v. $^{16}O(p,n)^{16}F$)
$N_n(3) \approx 1.6 \cdot 10^{10}$ $[s^{-1}]$ (t.g.v. $^{27}Al(p,n)^{27}Si$)
$N_n(4) \approx 1.9 \cdot 10^{8}$ $[s^{-1}]$ (t.g.v. C(p,n)N)

Zodat voor het totale neutronenvormingstempo geldt:

N_n(verrijkt water) $\approx 1 \cdot 10^{11}$ $[s^{-1}]$

Dit is ongeveer vijf maal zo veel als het neutronenvormingstempo ten gevolge van bestraling van water met de natuurlijke isotopische samenstelling. Voor het bijbehorende dosisequivalenttempo geldt dit eveneens

Conclusie:

Het berekende neutronen dosisequivalenttempo bij de bestraling van 100 % isotopisch verrijkt $H_2{}^{18}O$ is ongeveer 5 maal zo hoog als het berekende dosisequivalenttempo bij de bestraling van natuurlijk samengesteld water, ofwel 0.5 $mSv.h^{-1}$ in het geval dat de bundelstroom 18 μA bedraagt.

B Fotonenvormings- en dosisequivalenttempo.

Aangezien bij de fotonenvorming ^{16}O en ^{18}O hetzelfde behandeld zijn blijft deze ongeveer gelijk indien de fotonenvorming een gevolg is van de (p,γ) reacties (in de range van 0.02 tot 0.4 $mSv \cdot h^{-1}$). De intensiteit van de fotonen ten gevolge van de (n,γ) invangstreacties in het beton geeft door het vijf maal grotere neutronentempo eveneens een vijf maal grotere waarde (dus circa 3 $mSv \cdot h^{-1}$).
Dit geeft bij gelijkblijvende afscherming van 0.75 m beton 2 m boven het target voor het dosisequivalenttempo de volgende conclusie:

Conclusie:

Het berekende dosisequivalenttempo ten gevolge van fotonen bij de bestraling van 100 % isotopisch verrijkt $H_2{}^{18}O$ 2 meter boven het target, met een afscherming van 0.75 meter beton is bij een bundelstroom van 18 μA gelijk aan:

0.1 $mSv \cdot h^{-1}$ ten gevolge van (p,γ) reacties en

3 $mSv \cdot h^{-1}$ ten gevolge van (n,γ) reacties en dus

totaal 3.5 $mSv \cdot h^{-1}$

Samengevat geeft bestraling van verrijkt water bij vermelde stromen op target, spleten en diafragma, 2 meter boven het target met 0.75 meter betonnen afscherming de volgende geschatte dosistempi. Voor de duidelijkheid zijn de overeenkomstige dosistempi voor bestraling van natuurlijk water vermeld.

dosisequivalent-tempo t.g.v.	natuurlijk water	verrijkt water
neutronen	$\approx$ 0.1 $mSv \cdot h^{-1}$	$\approx$ 0.5 $mSv \cdot h^{-1}$
fotonen	$\approx$ 0.8 $mSv \cdot h^{-1}$	$\approx$ 3.5 $mSv \cdot h^{-1}$

In paragraaf 3.4 wordt besproken welke maatregelen nodig zijn om de straling buiten de bunker van zowel neutronen als fotonen onder het aanvaardbare nivo te krijgen.

3.1.3. Uitwendige bestraling tijdens het werken in de bunker na de aanmaak van activiteit.

^{18}F is een nuclide dat onder uitzending van β^+ vervalt. Bij annihilatie met een electron ontstaan twee 511 keV fotonen. Tot nog toe is niet gesproken over de toename van het stralingsnivo ten gevolge van de β straling. Opgemerkt wordt dat de activiteit zich in water bevindt, in een afgesloten flesje. De zelfabsorptie in dit water bij de maximale β-energie van 600 keV is vrijwel 100 %. Bovendien is de absorptie in het glazen flesje eveneens vrijwel 100 %. Voor het deel van de β^+ straling dat in het water omgezet wordt in remstraling geldt dat dit minder dan 1 % is. De energie van de remstraling is verder grotendeels kleiner dan 300 keV [WEB.85]. Er hoeft dus geen rekening gehouden te worden met een stralingsnivo ten gevolge van de β^+-straling. Uiteraard wel ten gevolge van de annihilatie straling van β^+ met electronen.

nuclide	activiteit op EOB na 1 uur bestralen		opmerkingen
	natuurlijk water	verrijkt water	
^{18}F	$5.45 \cdot 10^{7}$ Bq	$2.72 \cdot 10^{10}$ Bq	^{18}O [p,n]; 12 µA
^{13}N	$\approx 2.0 \cdot 10^{8}$ Bq	$\approx 2.0 \cdot 10^{8}$ Bq	^{12}C [p,n]; 2 µA
^{27}Si	$\approx 1.6 \cdot 10^{10}$ Bq	$\approx 1.6 \cdot 10^{10}$ Bq	^{27}Al[p,n]; 3 µA
^{13}N	$3.6\ 10^{9}$ Bq	0	^{16}O [p,α]; 12 µA
^{17}F	$\approx 8.0 \cdot 10^{9}$ Bq	0	^{16}O [p,γ]; 12 µA
^{13}N	$\approx 2.0 \cdot 10^{9}$ Bq	$\approx 2.0 \cdot 10^{9}$ Bq	^{12}C [p,γ]; 2 µA
totaal	$\approx 3 \cdot 10^{10}$ Bq	$\approx 5 \cdot 10^{10}$ Bq	

Tabel 5. Overzicht van aanwezige nucliden op E.O.B. bij bestraling van natuurlijk of 100% ^{18}O verrijkt water bij een targetstroom van 12 µA, een stroom op de spleten (koolstof) van 2 µA en een diafragmastroom (aluminium) van 3 µA. De activiteiten van de kortlevende isotopen volgen uit neutronen- en fotonen-tempi volgens aanmaak = verval in verzadiging.

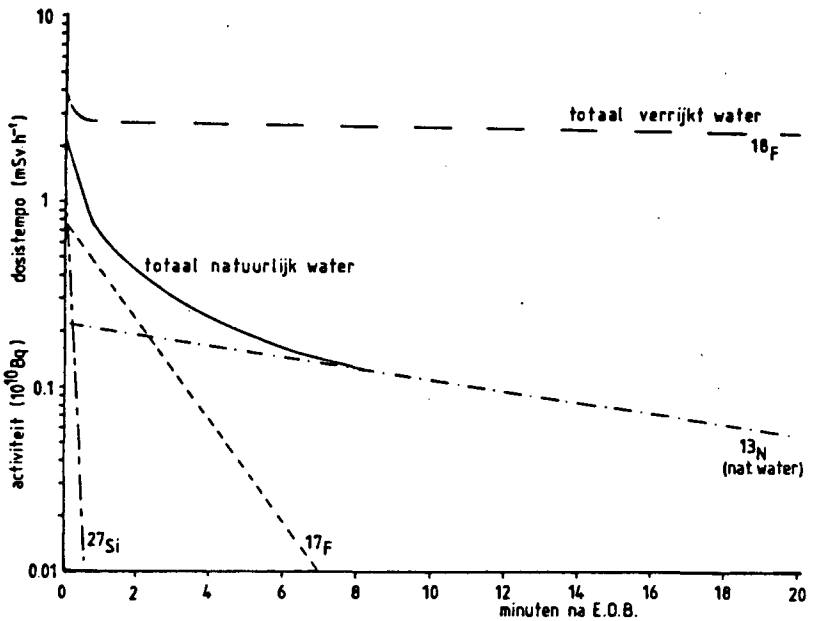
Gezien de korte halveringstijd van ^{18}F is het noodzakelijk vrijwel meteen na E.O.B. de bunker te betreden om de ^{18}F activiteit mee te nemen. In de vorige paragraaf is geschat hoe groot de activiteit ten gevolge van andere nucliden dan ^{18}F is op E.O.B. (tabel 5)

Uit de tabel blijkt dat de aangemaakte activiteit met natuurlijk water vermoedelijk lager is dan de aangemaakte activiteit met verrijkt water. Dit komt omdat bij de (p,γ) reactie op ^{18}O het stabiele ^{19}F gevormd wordt in tegenstelling tot ^{17}F bij de (p,γ) reactie op ^{16}O. Nu zijn bij de aangemaakte nucliden enkele zeer kortlevende. Het is dus beter om na te gaan hoe de afname van de activiteit als functie van de tijd na einde bestraling verloopt.

Daarnaast is het van belang te weten hoe groot het dosisequivalenttempo ten gevolge van de aangemaakte activiteit als functie van de tijd verloopt. Met formule 7 wordt het dosistempo op 1 meter als functie van de tijd bepaald. Aangezien de aangemaakte activiteit vrijwel volledig via positron emissie vervalt wordt voor de gammadosisconstante weer $1.4 \cdot 10^{-13}$ $Sv \cdot m^2 \cdot Bq^{-1} \cdot h^{-1}$ genomen. Er wordt verondersteld dat overal circa ½ halveringsdikte aluminium aanwezig is (circa 3 cm voor 511 keV γ). Dit betekent dat $\mu \cdot d = \frac{1}{2}\ln 2 \approx 0.35$. De dosis-build-up factor wordt hierbij verondersteld gelijk te zijn aan 1. Dit betekent voor het dosisequivalenttempo, $H_{1m,\gamma}$, ten gevolge van het verval van de aangemaakte activiteit als functie van de tijd, A(t), op 1 meter afstand van het target, als functie van de tijd gelijk is aan:

$$H_{1m,\gamma}(t) \approx 0.1 * A(t) \quad [mSv.h^{-1}.Gbq^{-1}] \qquad (12)$$

In figuur 5 zijn de activiteit en het dosisequivalenttempo als functie van de tijd na het einde van de bestraling weergegeven.

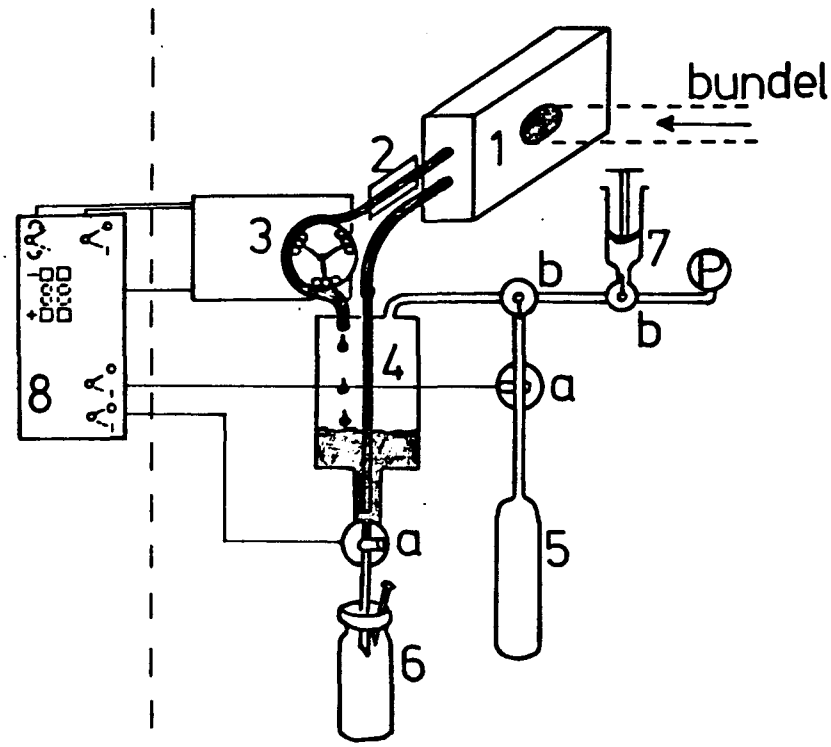


Figuur 5 De aangemaakte activiteit en het dosisequivalenttempo op 1 meter afstand van het target ten gevolge van de activiteit als functie van de tijd na het einde van de bestraling. De doorgetrokken lijnen geven de activiteit bij de bestraling van water met de natuurlijke isotopische samenstelling, de onderbroken lijnen geven de activiteit bij de bestraling van 100% in ^{18}O isotopisch verrijkt water. In dit unieke geval komt het dosisequivalent-tempo in $mSv.h^{-1}$ overeen met de activiteit uitgedrukt in 10^{10} Bq.

Uit figuur 5 blijkt dat bij de bestraling van water met de natuurlijke isotopische samenstelling de totale activiteit, en in dit geval dus ook het dosisequivalenttempo, na 5 minuten met een factor 6 is afgenomen. Bij verrijkt water is dit een factor 1.5.

Uit figuur 5 blijkt dat het stralingsnivo in het geval dat isotopisch verrijkt water wordt bestraald 1 minuut na E.O.B. gedurende lange tijd vrijwel constant blijft (2 a 3 $mSv.h^{-1}$) (neemt af met de activiteit van ^{18}F). Het is daarom van groot belang de terugwinning van het bestraalde water uit het target dusdanig in te richten dat de verblijftijd in de bunker minimaal wordt. Eventueel moet bekeken worden of een goede afscherming van de opstelling noodzakelijk is.

De opstelling is zodanig ontworpen dat na E.O.B. het water op afstand in een flesje gepompt kan worden. Deze handeling kan buiten de bunker plaats vinden en geeft zodoende een verwaarloosbaar dosisequivalent (immers na E.O.B. is alleen fotonen straling ten gevolge van de aangemaakte activiteit van belang. Zoals berekend is de transmissie van deze 511 keV fotonen door beton zeer klein). In figuur 6 is weergegeven hoe met electrische kleppen en perslucht dit gedaan kan worden.



Figuur 6. Schematische weergave van de opstelling waarmee op afstand de activiteit in een flesje gebracht wordt.

Verklaring van de onderdelen:

1 = targethouder

2 = warmtewisselaar voor extra koeling

3 = slangenpomp

4 = gasscheider/koeler

5 = stikstofcilinder

6 = opvangfles

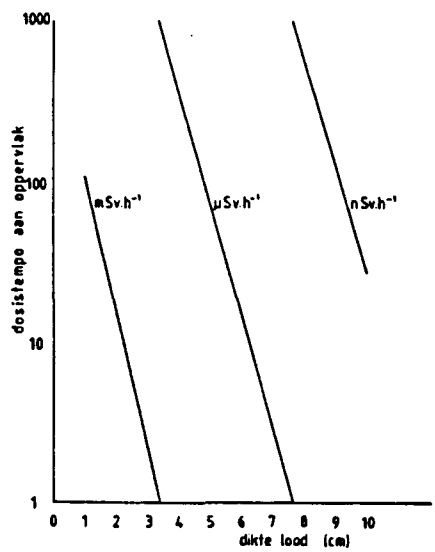
7 = spuit (5 ml)

8 = bedieningspaneel achter een afscherming

a en b zijn magneetventielen

Het flesje waar de activiteit in overgebracht wordt is geplaatst in een loodpot. De looddikte die nodig is om te voldoen aan de transporteisen van < 2 $mSv.h^{-1}$ aan het oppervlak èn < 0.1 $mSv.h^{-1}$ op 1 meter van het oppervlak van de container wordt bepaald uit figuur 7. In deze figuur is het dosisequivalenttempo aan het oppervlak van een container als functie van de dikte van de container weergegeven. Hierbij is aangenomen dat de bron, welke voor 100% via positron emissie vervalt, als puntvormig te beschouwen is, en in het midden van de afscherming geplaatst is. De afstand van de bron tot de binnenkant van de afscherming is gelijk aan 1 cm verondersteld. Onder deze omstandigheden is de beperkende transporteis de eis aan het oppervlak.

Het dosisequivalenttempo aan het oppervlak wordt bepaald met formule 11. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de halveringsdikte van lood voor 511 keV fotonen in de smalle bundel geometrie, welke gelijk is aan circa 5 mm [WEB.85], en de gegevens van de dosis-build-up factor voor lood [WEB.85].



Figuur 7 Het dosisequivalenttempo aan het oppervlak van de loodcontainer als functie van de dikte van de container voor bron van 1 GBq die voor 100% vervalt via positron emissie.

Uit figuur 7 blijkt dat in het geval van een te vervoeren activiteit van 26 GBq de minimale dikte lood gelijk is aan ongeveer 5 cm lood.

Als de ^{18}F-activiteit bij het betreden van de bunker al in de afscherming geplaatst is geeft dit een grote vermindering van het dosistempo. Van belang is dan nog de stralingsbelasting ten gevolge van $1.5 \cdot 10^9$ Bq ^{13}N in geval van verrijkt water. Dit komt overeen met ≈4% van de activiteit inclusief ^{18}F. Het dosistempo op 1 m ten gevolge van ^{13}N is dus gelijk aan ongeveer 0.1 $mSv.h^{-1}$. Hierbij komt dan nog maximaal 0.1 $mSv.h^{-1}$ van de ^{18}F activiteit in de loodpot (aan de transporteis dat op 1 meter het dosistempo < 0.1 $mSv.h^{-1}$ bedraagt wordt voldaan).

Dit is een aanvaardbaar nivo voor het dosiequivalenttempo. Het plaatsen van een afscherming voor de opstelling is niet nodig.

3.2 Stralingsaspecten in geval van storingen bij de ^{18}F-produktie

3.2.1 Inleiding

Op de eerste plaats is het noodzakelijk de risico's van de bestraling te beperken tot een aanvaardbaar nivo. Dit geldt voor de experimentator, maar zeker voor de overige aanwezige mensen in en buiten het gebouw en voor het milieu. Om het risico kwantitatief vorm te geven is door de gezondheidsraad een zogeheten risicoparameter gedefinieerd. Verder kunnen doses ten gevolge van inname van activiteit en bij submersie worden berekend met respectievelijk de ALI-waarde en de DAC-waarde. Inname van activiteit van een isotoop ten bedrage van één ALI geeft een volgdosisquivalent van 50 mSv, afgegeven in maximaal 50 jaar na inname. Bij blootstelling door submersie geeft de DAC waarde de concentratie activiteit in lucht waardoor, bij continue blootstelling gedurende 2000 uren per jaar, een effectief volgdosisequivalent van 50 mSv wordt ontvangen.

3.2.2 Bepaling risicoparameter.

Door vergelijking 13 wordt de door de gezondheidsraad gedefinieerde risicoparameter gegeven:

$$\text{Risicoparameter} = \frac{\text{activiteit}}{\text{A.L.I.} * \text{BF}} \qquad (13)$$

hierin is:

A.L.I. = de annual limit on intake, de activiteit in Bq welke bij inname een stralingsbelasting geeft van 50 mSv

BF = de beschermingsfactor welke gedefinieerd is als:

$BF = 10^{p+q+r}$

hierin is: p de containment parameter, deze neemt bij een zeker verspreidingsrisico van de activiteit als open bron een bepaalde waarde aan, deze is gelijk aan:

kans op verspreiding 1 % => p=1

kans op verspreiding 0.1 % => p=2

q de verversingsparameter, deze is gelijk aan de verversingsvoud van de ruimte waar met de activiteit wordt gewerkt.

r de locale verversingsparameter, deze neemt een bepaalde waarde aan in het geval van locale verversing, zoals de afzuiging van een zuurkast.

De risicoparameter moet altijd kleiner dan 1 zijn. Voor de beschermingsfactor voor de bestralingsopstelling van ^{18}F wordt voor de parameters het volgende gevonden. Verspreidingskans van ^{18}F als F^- in water < 0.1 %, ruimteventilatie = 0 en locale afzuiging = 0, zodat geldt:

p>2 , q=0 , r=0 BF > 100

Met $A.L.I._{inhalatie}(^{18}F) = 3 \cdot 10^9$ Bq [ICRP 30] en de maximaal aan te maken activiteit van 40 GBq volgt dan:

$$\text{risicoparameter} < \frac{40 \cdot 10^9}{3 \cdot 10^9} * \frac{1}{100} = 0.13$$

waarmee aan de gestelde eis voldaan wordt. De activiteit van ^{13}N en eventule andere radionucliden hoeft niet bij de berekening beschouwd te worden. Bij deze radionucliden bestaat een aanzienlijk kleiner verspreidingsrisico, aangezien deze zich gebonden in de opstelling bevinden.

3.2.3 Inhalatie van ^{18}F als aerosol in de lucht vespreid.

De verspreidingskans van ^{18}F indien het bestraalde water vrij in de bestralingsbunker komt is gemeten. Vastgesteld is dat deze kleiner is dan 0.1 %. Bij een door een ongeluk maximaal vrij komende activiteit van 40 GBq, en een bunkerinhoud van 25 m^3 geeft dit een maximale activiteitsconcentratie welke gelijk is aan 1.5 MBq/m^3. De DAC waarde voor ^{18}F 1 MBq/m^3 [ICRP 30]. Door aanwezigheid in de bunker gedurende 1 uur bij een ^{18}F-concentratie van 1.5 DAC is de volgdosis van circa 40 μSv. Deze waarde geeft een relatief kleine verhoging van het stralingsnivo ten gevolge van geactiveerde onderdelen van de opstelling, en aangemaakte activiteit (circa 0.2 $mSv.h^{-1}$ op 1 meter van de opstelling).

Conclusie:

In geval van een situatie waarbij 40 GBq ^{18}F activiteit buiten de opstelling komt is de volgdosis door inhalatie van ^{18}F als aerosol in de lucht bij aanwezigheid van 1 uur maximaal gelijk aan 40 µSv/h.

De relatief lage bijdrage aan het stralingsnivo van inhalatie door het verspreiden van ^{18}F in het geval dat er bestraald water vrijkomt geeft geen aanleiding tot het nemen van bijzondere maatregelen. Deze bijdrage is namelijk circa drie maal zo laag als het stralingsnivo ten gevolge van de aangemaakte activiteit, en de geactiveerde onderdelen van de opstelling.

Uit feit dat het eventuele vrijkomen van ^{18}F in de lucht geen aanleiding geeft tot grote volgdoses ten gevolge van inhalatie van de activiteit volgt dat de uitwendige bestraling door de aanwezigheid van de activiteit in de lucht (submersie in een radioactief gas) zeker te verwaarlozen. De submersie in ^{18}F, als aerosol in de lucht verspreid wordt hier dan ook verder niet behandeld.

3.3.4. Mogelijke storingen bij de bestraling

Aangezien een absolute veiligheid onhaalbaar is zal in het volgende besproken worden op welke punten er mogelijk toch iets fout kan gaan bij de ^{18}F-produktie. Daarnaast wordt besproken wat gedaan is om de gevolgen van een storing te minimaliseren. In de volgende subparagraaf zal besproken worden hoe te handelen in geval er iets fout gaat en wat hiervan het gevolg is ten aanzien van het volgdosiseqyivalent. De volgende punten worden hierbij behandeld:

1: Breuk van het vacuumfolie
2: Breuk van het targetfolie
3: Lossprингen van de rondpompslang
4: Uitvallen van de targetkoeling
5: Uitvallen van de pomp van het te bestralen water
6: Wegvallen van de druk van de perslucht
7: Uitvallen van de foliekoeling

Handelwijze bij optreden van een storing

1: Breuk van het vacuumfolie.

Indien het vacuumfolie breekt wordt hierdoor het bundelgeleidingssysteem (B.G.S.) belucht. De vacuumbeveiliging van het B.G.S. treed in werking door de bundelstops dicht te laten gaan, alsmede de vacuumkleppen om een totale beluchting van het b.g.s. te voorkomen. De bundel valt hiermee dus weg uit de bunker en er wordt niet verder bestraald. Er bestaat bij deze storing geen gevaar voor extra stralingsbelasting, tenzij de bestraling zo snel mogelijk weer op gang moet komen en het folie dus vervangen moet worden. In dit geval speelt de uitwendige bestraling een rol. Het optreden van de storing wordt zoveel mogelijk voorkomen door het folie te koelen met een chemisch inert gas (stikstof), waardoor versnelde oxidatie van het folie door temperatuurstijging voorkomen wordt.

2: Breuk van het targetfolie

Het te bestralen water wordt aan de zijde van waar de bundel komt in een holte gehouden door een 15 μm "Duratherm"-folie. Indien dit folie breekt loopt het water uit de trefplaatruimte in de foliekoeler. Hierdoor daalt het waternivo in de trefplaatruimte en treffen de protonen geen water zodat geen activiteit meer wordt aangemaakt. Het optreden van een breuk in dit folie kan tijdens bestralen niet geconstateerd worden.

Om het verspreiden van de activiteit te voorkomen wordt het gas dat door de foliekoeler geleid wordt door een opvangvaatje gestuurd waar het bestraalde water achterblijft. Zo is de kans op inwendige besmetting door in de lucht gekomen ^{18}F-activiteit minimaal.

De kans op foliebreuk wordt minimaal gehouden door goede koeling. Het folie wordt namelijk door langsstromend water (het trefplaatmateriaal) gekoeld en kan dus in principe niet boven 100 ^{o}C uitkomen. Verder wordt oxidatie voorkomen door de aanwezigheid van het inerte gas aan de andere zijde van het folie.

3: Lossprингen van de slang van de pomp

Het water dat bestraald wordt, wordt rondgepompt met een slangenpomp zodat extra koeling buiten de plaats waar de bundel het water treft plaats kan vinden. Als de slang van deze pomp losgeraakt treedt

er een situatie op die tot inwendige besmetting kan leiden, aangezien het bestraalde water vrijkomt en een open bron vormt. Verspreiding van de activiteit wordt voorkomen doordat een lekbak onder het target en de slangenpomp geplaatst is. In de vorge subparagraaf is berekend dat de volgdosis ten gevolge van verspreiding van ^{18}F in de lucht verwaarloosbaar is ten opzichte van de volgdosis ten gevolge van uitwendige bestraling door de aangemaakte activiteit. Als een besmetting geconstateerd wordt is het gezien de halveringstijd van ^{18}F niet verstandig deze proberen te verwijderen. Beter is het de bunker te sluiten en een dag te wachten. De activiteit is dan minder dan een duizendste van de activiteit ten tijde van het ontstaan van de besmetting.

Het voorkomen van deze storing is gezien de ernst ervan van groot belang. Voor elke bestraling wordt dan ook alles gecontroleerd ten aanzien van lekken van koppelingen of van de slang zelf. Regelmatig vervangen van de slang wordt niet nodig geacht. Dit geeft bovendien extra kans op niet goed lekdicht zijn van het rondpomp-systeem (het installeren van een nieuwe slang vermindert de kans op lossprингen van een koppeling niet).

4: Uitvallen van de koeling

De trefplaatruimte wordt gekoeld met leidingwater. Indien deze koeling wegvalt wordt het trefplaatmateriaal (verrijkt water) te warm en gaat het koken waardoor de opbrengst enorm daalt. Het risico ten aanzien van besmetting is echter minimaal doordat de waterflow middels een waterslot gecontroleerd wordt. Als de flow beneden 1 $l \cdot min^{-1}$ komt wordt de bundelstop voor de bundel geschoven en wordt in de controlekamer duidelijk wat er aan de hand is. Het bestraalde water kan uit de trefplaatruimte gehaald worden en op een veilige plaats neergezet worden als de storing verholpen moet worden. Het is dan verstandig een aantal halveringstijden van ^{13}N te wachten gezien het stralingsnivo in de bunker vlak na bestraling ten gevolge van de ^{13}N activiteit.

Het optreden van deze storing wordt geminimaliseerd door slangen waar het koelwater door stroomt te controleren voor elke bestraling. Bij wegvallen van de druk van de waterleiding is er de mogelijkheid over te schakelen op het kopercircuit van het cyclotron. Hiervoor zijn snelkoppelingen geinstalleerd welke een omschakeling binnen enkele seconden mogelijk maken.

5: Uitvallen van de slangenpomp.

Indien de slangenpomp waarmee het water rondgepompt wordt uitvalt geeft dit een temperatuurstijging van het water zodanig dat het gaat koken. Hierdoor raakt de trefplaatruimte leeg en wordt geen ^{18}F aangemaakt. De kans op besmetting is klein gezien de mechanische sterkte van het "Duratherm"-folie waardoor een temperatuurtoename tot circa 600 ^{o}C geen foliebreuk zal veroorzaken. Bovendien blijft de gaskoeling aanwezig. Indien door verdamping de druk in het rondpomp-systeem te hoog wordt (hoger dan ongeveer 2 bar) dienen de electrische kleppen tevens als overdrukventielen. Hierdoor wordt het bestraalde water al gedeeltelijk afgevoerd naar het flesje in de loodpot.

Het bijhouden van de staat waarin de slangenpomp verkeert is dus van belang en hoort tot de standaard-procedure van controles voor bestraling.

6: Wegvallen van de druk van de perslucht.

Indien de druk van de perslucht weg valt tijdens bestraling wordt dit opgemerkt door het dichtvallen van de bundelstop die er mee bediend wordt. Deze situatie kan dus niet tot een risicoverhogende situatie leiden.

7: Uitvallen van de foliekoeling.

De opstelling bevat twee folies. Een voor scheiding van het vacuum van het B.G.S. van de opstelling, en een voor afsluiting van de trefplaatruimte. Deze worden gekoeld door er een chemische inert gas (stikstof) langs te leiden. Hierbij is de koeling van ondergeschikt belang tegenover het inert zijn van het gas. Door het chemisch inert zijn wordt het versneld oxideren van de folies door temperatuurstijging voorkomen. Wegvallen van de flow kan leiden tot het zich vullen van de folieholte met lucht. Dan onstaat het gevaar van versnelde oxidatie en daarmee breuk van het vacuumfolie. Deze storing is bij punt 1 al besproken.

3.3 Samenvatting en conclusies ten aanzien van de ^{18}F produktie.

In de voorgaande paragrafen zijn de uitwendige en inwendige bestraling die optreden bij de ^{18}F produktie aan de orde gekomen. Hierbij is steeds uitgegaan van de volgende bestralingsgegevens:

-bundelstroom 18 μA
-stroom op bundelstop 15 μA
-targetstroom 12 μA
-spletenstroom 2 μA
-diafragmastroom 3 μA

De gerapporteerde metingen zijn onder deze omstandigheden verricht, bij berekeningen is uitgegaan van deze stromen. Berekend zijn de dosistempi ten gevolge van neutronen en hoog energetische fotonen op 2 m boven het target met 0.75 m betonnen afscherming in de volgende situaties:

-Bij bestraling van water met de natuurlijke isotopische samenstelling:

Neutronenflux en dosisequivalenttempo:

De vorming van neutronen ten gevolge van (p,n) reacties op de diverse onderdelen van de opstelling bij de bestraling van water met de natuurlijk isotopische samenstelling is berekend onder de omstandigheden waarbij metingen zijn verricht. De waarde van de berekende flux is ongeveer gelijk aan $2 \cdot 10^{10}$ neutronen$\cdot s^{-1}$

Deze flux geeft een neutronen dosisequivalenttempo 2 meter boven het target met 0.75 meter betonnen afscherming dat berekend is op ongeveer 0.1 mSv$\cdot h^{-1}$.

Het resultaat is vergelijkbaar met gemeten waarden voor dezelfde geometrie. (0.35 respectievelijk 0.2 mSv.h^{-1}).

Hoog energetische fotonen dosisequivalenttempo:

De afzonderlijke bijdragen aan de vorming van fotonen (fotonen ten gevolge van (p,γ) en (n,γ) kernreacties) geven een totaal berekend fotonendosisequivalenttempo op 2 meter van het target, met een tussen gelegen afscherming van 0.75 m beton dat ongeveer gelijk is aan 0.9 mSv$\cdot h^{-1}$

Dit is een fotonendosis-tempo dat goed overeenkomt met de gemeten waarde van 0.5 $mSv \cdot h^{-1}$.

-Bij de bestraling van water dat isotopisch verrijkt is in ^{18}O:

Neutronendosisequivalenttempo:

Het berekende neutronen dosisequivalenttempo bij de bestraling van 100 % isotopisch verrijkt $H_2{}^{18}O$ is ongeveer 5 maal zo hoog als het berekende dosisequivalenttempo bij de bestraling van natuurlijk samengesteld water, ofwel 0.5 $mSv.h^{-1}$.

Hoog energetische fotonendosisequivalenttempo:

Het berekende dosisequivalenttempo ten gevolge van fotonen bij de bestraling van 100 % isotopisch verrijkt $H_2{}^{18}O$ 2 meter boven het target, met een afscherming van 0.75 meter beton is gelijk aan:

0.25 $mSv \cdot h^{-1}$ ten gevolge van (p,γ) reacties en

3.25 $mSv \cdot h^{-1}$ ten gevolge van (n,γ) reacties en dus

totaal 3.5 $mSv \cdot h^{-1}$

Voor de uitwendige bestraling ten gevolge van de aangemaakte activiteit wordt opgemerkt dat het dosistempo ten gevolge van die activiteit buiten de bunker verwaarloosbaar is vanwege de kleine transmissie van 511 keV gammas door 0.75 m beton. Bij betreden van de bunker na bestraling is de dosis ten gevolge van die activiteit echter niet verwaarloosbaar. Geschat zijn de dosistempi bij bestraling van natuurlijk en verrijkt water, 5 minuten na E.O.B. op 1 m afstand van het target.

-natuurlijk water: $H_\gamma \approx 0.4\ mSv \cdot h^{-1}$

-verrijkt water : $H_\gamma \approx 2.1\ mSv \cdot h^{-1}$

Voor het transport van de ^{18}F-activiteit in geval van bestraling van verrijkt water waarbij circa 30 GBq aangemaakt is, is bepaald dat een loodpot met een wanddikte van 5 cm, aan de transporteisen voldoet. Er geldt:

H_γ(oppervlak loodpot) $\approx 0.4\ mSv \cdot h^{-1}$

H_γ(1 m van loodpot) $\approx 1.2\ \mu Sv \cdot h^{-1}$

Naast het dosisequivalenttempo van de activiteit in de loodpot is het overgebleven dosistempo van ^{13}N in geval van bestraling van verrijkt water, 5 minuten na het einde van de bestraling, gelijk aan:

$H_\gamma \approx 0.1$ mSv·h^{-1}

Bij een korte verblijftijd in de bunker (paar minuten) is dit een aanvaardbaar nivo.

Verder geldt dat als er storingen optreden tijdens bestraling deze slechts in één geval kunnen leiden tot een inwendige stralingsbelasting. Dit is het geval als de slang van de slangenpomp lekt of losgeraakt. In dit geval onstaat een open stralingsbron die in een lekbak opgevangen wordt. Als dit optreedt moet besloten worden de bunker te sluiten en volstaat het een dag te wachten tot de ^{18}F-activiteit bijna is vervallen (een dag $\approx$ 13 halveringstijden)

Zoals al eerder vermeld zijn bovenstaande getallen alle gebaseerd op een targetstroom van ongeveer 12 μA. Voor een effectieve ^{18}F-produktie is echter een hogere stroom vereist. Gedacht moet worden aan een stroom van ongeveer 25 μA. Dit betekent een verhoging van alle doses en aangemaakte hoeveelheden activiteit met een factor 2.

Vooral ten aanzien van het stralingsnivo tijdens bestraling betekent dit neutronen en gamma dosestempi die boven de alarmgrenzen uit komen. Om dit binnen de perken te houden wordt het dak van de bunker gedeeltelijk verder voorzien van extra beton en parafine.

De punten aangegeven in figuur 3 met een betondikte van 0.5 m en een gemeten dosistempo boven ongeveer 1 mSv·h^{-1} worden van 0.25 m extra beton voorzien. De plaatsen waar de betondikte 0.75 m is, worden eveneens van 0.25 m extra beton voorzien. Verder worden bepaalde plaatsen verder afgeschermd met parafine.

Verdere vermindering van de volgdosis voor mensen in het gebouw wordt verkregen door de bestralingen zodanig te plannen dat de bezettingsgraad van het gebouw laag is. Hierbij wordt bijvoorbeeld gedacht aan 's ochtends van 7:30 tot 8:30 u. Verder wordt tijdens bestraling, door middel van een bord met erop vermeld stralingsnivo en eventueel een rood-gele ketting , de gang naar bunker 8 (meetpunt 10, figuur 2) afgezet.

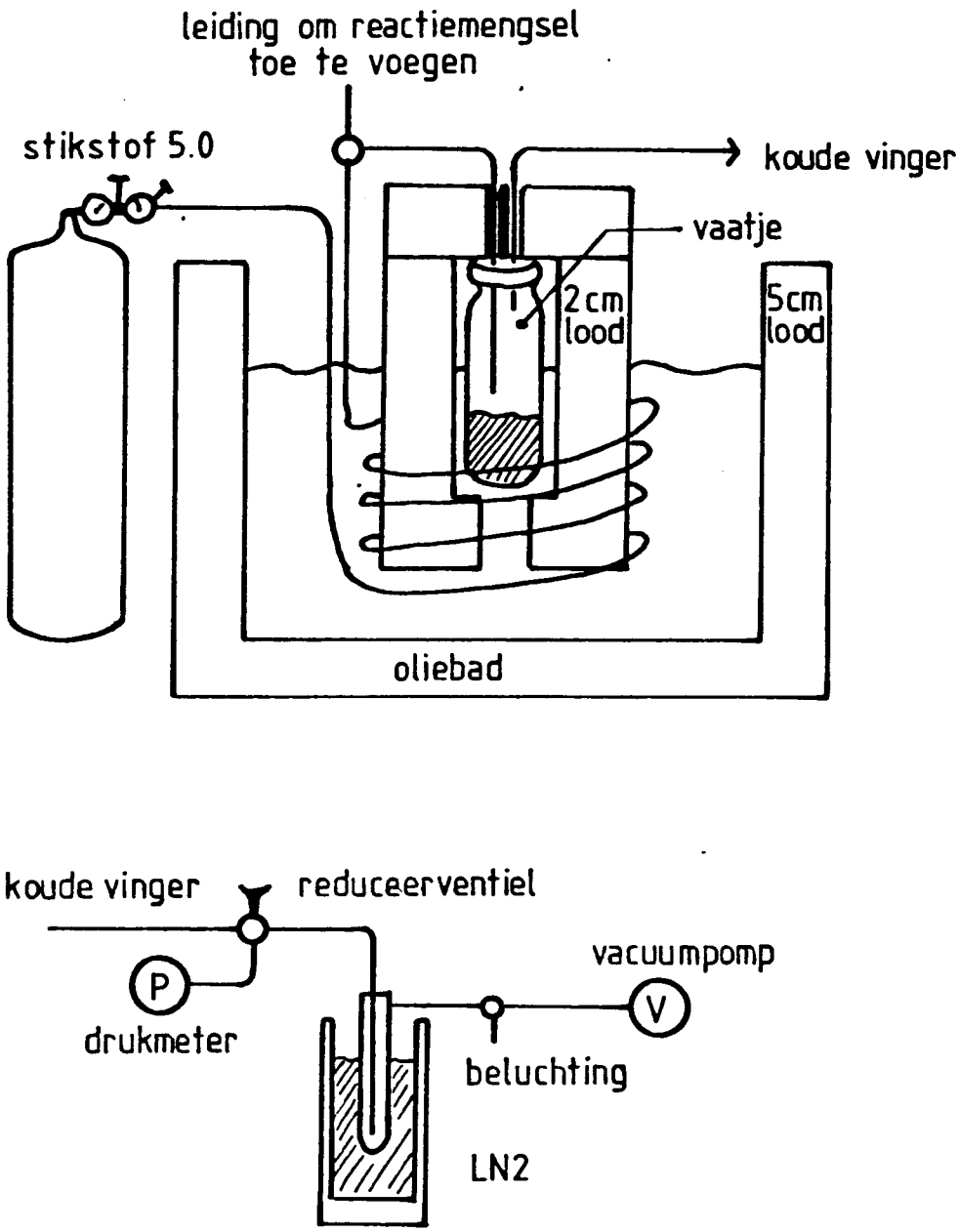
4. Stralingsaspecten bij het labelen van ^{18}F tot ^{18}F-FDG.

4.1 Inleiding

Gezien de relatief lange halveringstijd ten opzichte van de andere voor PET geschikte β^+ emitters is produktie en labeling van ^{18}F op een plaats ver weg van de plaats waar het onderzoek aan patiënten plaatsvindt mogelijk. Het belangrijkste ^{18}F radiofarmacon is het zogeheten [^{18}F]-FDG ofwel 2-fluoro-deoxy-glucose,dat een belangrijke plaats inneemt bij hersenonderzoek. In paragraaf 4.2 zal de preparatiemethode globaal besproken worden. In paragraaf 4.3 zullen de stralingstechnische aspecten van de labeling besproken worden teneinde een goede werkmethode te vinden om uitwendige bestraling te minimaliseren en inwendige besmetting te voorkomen.

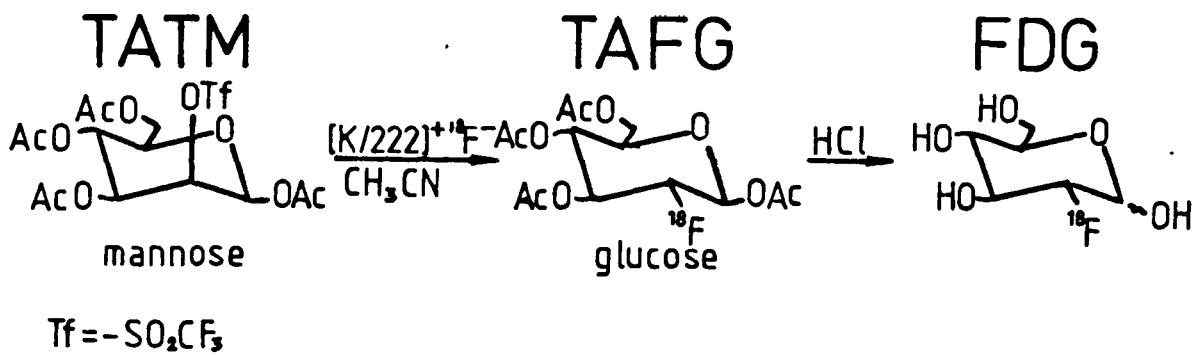
4.2 Methode voor de bereiding van $^{18}F^-$-Fluoro-Deoxy-Glucose

In 1986 is door Hamacher et. al. een labelmethode ontwikkeld om FDG te labelen met $^{18}F^-$. De methode gaat uit van de ^{18}F-activiteit in verrijkt water. Dit is het bestraalde $H_2{}^{18}O$ waar in het voorgaande deel over gesproken is. Bij een routinematige produktie zal deze activiteit circa 37 GBq bedragen. Deze zit in circa 4.5 ml verrijkt water in een borosilicaat flesje (Wheaton reaction flask). Aan deze oplossing wordt een mengsel van acetonitril (CH_3CN) en water (verrijkt), met daarin opgelost 0.01 mmol ($\approx$1.5 mg) K_2CO_3 en 0.02 mmol ($\approx$9 mg) van de fase-transfer-katalysator Kryptofix, toegevoegd. Het ontstane mengsel wordt afgedampt. De opstelling hiervoor wordt gegeven in figuur 8. Het reactievaatje wordt in een oliebad met een temperatuur van circa 85 ^oC geplaatst. In het vaatje zijn twee naalden gebracht. Via naald 1 stroomt circa 50 ml$\cdot$min^{-1} door het oliebad verwarmde stikstof ($\approx$85^oC) in het vaatje. Via naald 2 wordt de stikstof afgevoerd, samen met het verdampende water met acetonitril. De leiding van naald 2 mondt uit in een koude vinger (LN_2 : -196 ^oC) waar het verrijkte water condenseert zodat het voor een volgende bestraling teruggewonnen is. Een vacuumpomp zorgt voor een goed transport van het verdampte water van het reactievaatje naar de koude vinger.



Figuur 8 De opstelling voor het bereiden van ^{18}F-FDG.

In het reactievaatje resulteert als neerslag een complex van F^- K^+ en CO_3^{2-} met het Kryptofix. Hieraan wordt een oplossing van 0.04 mmol (20 mg) 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethylsulfonylβ-D-mannopyranose (TATM) in circa 2 ml droge acetonitril toegevoegd. Deze is gesynthetiseerd uit D-mannose (addendum2). Het reactievaatje wordt circa 1 cm vanaf de bodem ondergedompeld in het oliebad. Hierdoor treedt na enige minuten een refluxerende toestand op. Het refluxen van de oplossing heeft een tweeledig doel: door het refluxen blijft de temperatuur in de oplossing gelijk (kookpunt) en eventueel neerslag wordt van de wand in de oplossing gebracht. De reflux-fase moet 5 minuten voortduren, en vormt de uitwisseling van de triflaat-groep aan het TATM met F^- uit het Kryptofix-complex. Door het SN2 reactietype van deze uitwisseling gaat mannose over in glucose. In figuur 9 is deze uitwisseling weergegeven.



Figuur 9. Het label-reactie-mechanisme bij de labeling van $^{18}F^-$ aan TATM.

Na deze uitwisseling wordt de oplossing drooggedampt. Daarna wordt 0.4 ml acetonitril toegevoegd evenals 5 ml water. Deze oplossing wordt door overdruk over een C18-SEP-PAK gepompt. Hierbij wordt het gelabelde produkt vertraagd (apolaire stof) en lopen anorganische verontreinigingen (zoals het Kryptofix complex en ongebonden fluoride) door. De kolom wordt gespoeld met 5 ml 0.1 M HCl om polaire verontreinigingen te verwijderen.

Het gelabelde produkt wordt van de kolom gehaald met 2 ml tetrahydrofuraan (THF). De THF oplossing wordt drooggedampt waarna de beschermende acetyl groepen verwijderd worden door de oplossing met 2 ml 1 M zoutzuur te koken. Het hiertoe gebruikte thermoblok heeft een temperatuur van 130 ^{o}C. Een tweede zuivering vindt plaats met dezelfde SEP-PAK waar het gelabelde produkt nu doorloopt. Dit is mogelijk omdat door verwijdering van de acetyl groepen het produkt polair geworden is.

De oplossing wordt van ionen ontdaan met een kolom gevuld met AG11A8 (ionen vertrager) en neutrale Al_2O_3. Hierna volgt een 0.22 µm filtratie, zodat de oplossing gesteriliseerd is. Na toevoeging van een isotone oplossing waarmee de osmolaliteit (hetgeen aangeeft hoeveel mol stof zich in de vloeistof bevindt) op peil wordt gebracht (normaal is circa 300 milliosmol per liter) is de oplossing geschikt voor intraveneuse toediening.

4.3 Stralingstechnische aspecten van de ^{18}F-FDG labeling.

Evenals in het vorige gedeelte kan het stralingsnivo van de β^+-straling verwaarloosd worden aangezien de activiteit of steeds in een oplossing is waarbij de zelfabsorptie vrijwel volledig is, of de activiteit in een borosilicaat reactievaatje zit waarvan de absorptie vrijwel volledig is. De remstraling valt in het niet bij de 511 keV fotonenstraling (zie eventueel paragraaf 3.2.3).

Gezien de hoge activiteit waarmee gewerkt moet worden en het harde karakter van de fotonenstraling (511 keV) is goede ,liefst primaire, afscherming noodzakelijk bij de labeling. In figuur 8 is de labelopstelling weergegeven. Bij de afschermende delen is het loodequivalent vermeld. Voor een smalle bundel fotonen van 511 keV geldt dat de halveringsdikte circa 4 mm lood bedraagt. In tabel 6 wordt voor een aantal looddiktes de transmissie door lood gegeven, de dosis build-up factor voor die dikte en het met formule 11 bepaalde dosisequivalenttempo op 30 cm van een bron van 1 GBq.

dikte lood (cm)	d/d½	μd	B	transmissie	$\dot{H}$(30cm) mSv·h^{-1}
0	0	0	1.00	1.00	1.5
1	2.5	1.7	1.37	0.25	$3.7\cdot10^{-1}$
2	5.0	3.5	1.63	0.05	$7.5\cdot10^{-2}$
3	7.5	5.2	1.81	0.01	$1.5\cdot10^{-2}$
4	10.0	6.9	2.00	$1.95\cdot10^{-3}$	$3.0\cdot10^{-3}$
5	12.5	8.7	2.11	$3.64\cdot10^{-4}$	$5.4\cdot10^{-4}$

tabel 6. Overzicht van transmissie door lood en bijbehorend dosisequivalenttempo op 30 cm ten gevolge van 1 GBq ^{18}F

Uit de tabel blijkt dat handelingen met de onafgeschermde bron onaanvaardbaar zijn. Om dit te bewerkstelligen zijn de handelingen zodanig dat de activiteit altijd door minimaal 2 cm lood afgechermd wordt. De in figuur 8 getekende primaire loodafscherming van de activiteit is een deel van de loodafscherming die voor transport gebruikt wordt. In de loodpot zijn een aantal gaten gemaakt om de

volgende reden. De twee kleine gaatjes in het deksel dienen er toe de naalden eenvoudig in het reactievaatje te kunnen brengen, en het gat in de bodem zorgt ervoor dat de olie van het bad rechtstreeks het reactievaatje verwarmd. Het daardoor ontstane stralingslek wordt gecompenseerd door een loodafscherming onder het oliebad. De twee kleine gaatjes vormen een verwaarloosbaar stralingslek.

Verder worden alle handelingen zoveel mogelijk met handling-tools uitgevoerd. Hieronder zal van de afzonderlijke handelingen besproken worden in welke mate deze bijdragen tot een significant dosisequivalenttempo. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen het dosisequivalenttempo op de hand en het dosisequivalenttempo op het lichaam. De ooglensdosis is bij de handelingen ongeveer gelijk aan de lichaamdosis. De berekeningen worden alle verricht voor een ^{18}F activiteit van 1 GBq

-Verplaatsen van het reactievaatje naar het oliebad:

Tijdens de verplaatsing is de bron afgeschermd door 2 cm lood. Indien gebruik gemaakt wordt van een handling-tool met een lengte van 30 cm is het dosistempo op de hand gelijk aan 0.08 $mSv \cdot h^{-1}$. Het dosistempo op het lichaam (1m van bron) is gelijk aan 7 $\mu Sv \cdot h^{-1}$.

Bij een geschatte duur van de verplaatsing van 10 seconden geldt:

H(handen) $\approx$ 0.2 $\mu Sv.GBq^{-1}$; H(lichaam) $\approx$ 0.02 $\mu Sv.GBq^{-1}$

-Plaatsen van de naald voor N_2 toevoer en afdampnaald:

Voor het plaatsen van de naalden is het nodig circa 5 cm van de bron te werken. De bron is zoals vermeld door 2 cm lood afgeschermd. Indien de duur van het plaatsen circa 10 seconden in beslag neemt is hierbij alleen de handdosis van belang. De bron is namelijk verder van de omgeving afgeschermd. Dit geeft:

H(handen) $\approx$ 8 $\mu Sv.GBq^{-1}$

-Toevoegen van de K_2CO_3, Kryptofix oplossing:

De toevoeging van de afdampoplossing gebeurd voor de bestraling plaatsvindt. Er is hierbij dus geen sprake van stralingsdosis.

-Afdampen van het verrijkt water en de acetonitril:

Deze handeling vindt plaats met de bron afgeschermd met 5 cm lood. Door de afstand van circa 50 cm die aangenomen wordt bij de

handeling is ondanks de duur van de handeling (circa 35 minuten) de stralingsdosis verwaarloosbaar ten opzichte van de andere handelingen.

-Labelen van het ^{18}F:

Voor de labelstap is slechts toevoegen van de oplossing met TATM nodig. Deze gebeurd via de toevoerleiding van stikstof. Er bevindt zich minimaal 5 cm lood tussen bron en plaats van handeling. De stralingsdosis is dus verwaarloosbaar.

-C18 SEP PAK zuivering na labelen

In figuur 10 worden de volgende handelingen voor de duidelijkheid weergegeven. Na labeling wordt water en acetonitril toegevoegd via de stikstof-leiding. Daarna wordt het kraantje bij de afdampnaald omgezet. De stikstofflow wordt opgedraaid, en de oplossing wordt over de SEP-PAK gepompt. De enige handeling welke een stralingsdosis voor de handen geeft is het omzetten van het kraantje. Dit is een vergelijkbare handeling als het plaatsen van de naalden voor afdampen, dus:

$H(\text{handen}) \approx 8\ \mu Sv.GBq^{-1}$

De SEP-PAK zelf is achter een loodafscherming geplaatst zodat dit evenmin bijdraagt aan een significante dosis.

Bij het elueren van de SEP PAK wordt het eluaat met de ^{18}F-activiteit opgevangen in een nieuw reactievaatje. Dit is geplaatst een loodblok met circa 5 cm lood afscherming. Vervolgens wordt het vaatje afgesloten met een metalen cap.

-Afdampen THF

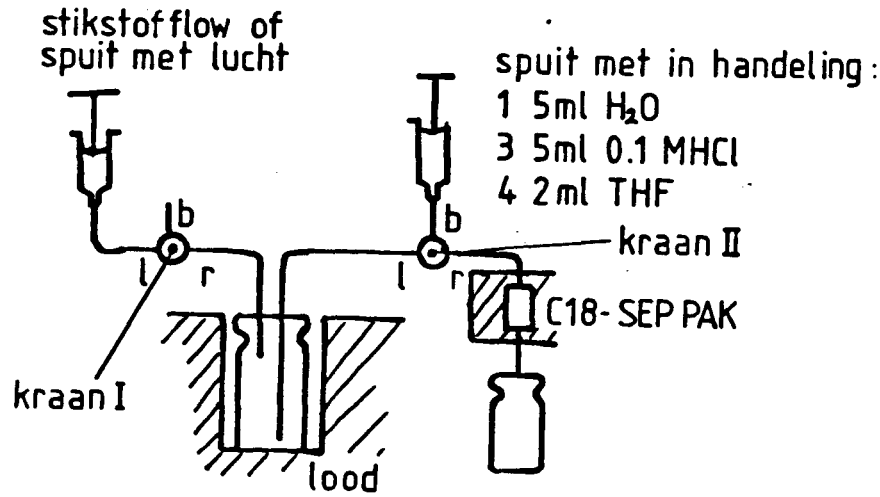
Hiertoe wordt het reactievaatje terug in de 2 cm primaire afscherming geplaatst. Deze handeling vindt plaats achter loodglas (loodequivalent 1 cm) met een handling-tool van 30 cm De bron is tijdens verplaatsing onafgeschermd. Het lichaam bevindt zich bij de handeling op circa 50 cm van de bron. Bij een geschatte verplaatsingsduur van circa 5 seconden geeft dit voor hand- en lichaamsdosis:

$H(\text{handen}) \approx 2\ \mu Sv.GBq^{-1}$; $H(\text{lichaam}) \approx 0.2\ \mu Sv.GBq^{-1}$

Het plaatsen van de naalden voor het afdampen geeft:

$H(\text{handen}) \approx 8\ \mu Sv.GBq^{-1}$

Verder geeft deze handeling evenals het afdampen van water geen significante dosis.



Figuur 10. C18 SEP PAK zuivering van het ruwe met ^{18}F-gelabelde TATM.

stap 1: kraan I l dicht ; kraan II r dicht ; toevoegen water

stap 2: kraan I b dicht ; kraan II b dicht ; beladen SEP PAK

stap 3: kraan II l dicht ; zuiveren SEP PAK met 0.1 M HCl

stap 4: kraan II l dicht ; elueren SEP PAK met THF

-De deacetylering van het ^{18}F-tetra-acetyl-glucose

Nadat het THF afgedampt is wordt het reactievaatje van het oliebad naar de bom verplaatst. De volgorde bij deze handeling is tegengesteld aan de handeling waarbij het vaatje in het oliebad wordt geplaatst voor THF afdampen. Zoals al vermeld geeft dit:

H(handen) $\approx$ 2 μSv.GBq^{-1} ; H(lichaam) $\approx$ 0.2 μSv.GBq^{-1}

De metalen cap van het vaatje wordt verwijderd, 2 ml 1 M HCl wordt toegevoegd en het vaatje wordt weer afgesloten met een nieuwe cap.

Deze handelingen dragen niet bij tot de totale stralingsdosis.

-Zuivering van het ^{18}F-FDG

Om de oplossing van 2 ml 1 M HCl met ^{18}F-FDG te ontdoen van verontreinigingen en ionen wordt deze over een drietal kolommen geleid. De procedure is identiek aan de eerste SEP PAK zuivering en alleen het plaatsen van de naalden draagt significant bij tot de stralingsdosis. Deze is zoals berekend:

H(handen) $\approx$ 8 μSv.GBq^{-1}

Resumé dosisequivalent ten gevolge van de labeling.

Voor het totale dosisequivalent ten gevolge van de labeling van 1 GBq ^{18}F gelden de volgende berekende waarden. Deze zijn berekend onder verwaarlozing van de vermindering van de activiteit door fysisch verval of door verliezen tijdens verschillende handelingen:

H(handen) $\approx$ 32 μSv.GBq^{-1}

H(lichaam) $\approx$ 0.4 μSv.GBq^{-1}

In paragraaf 3 is het dosisequivalenttempo berekend bij het verblijf in de bunker na de aanmaak van de activiteit. Hierbij is berekend dat bij de aanmaak van circa 20 GBq ^{18}F het dosisequivalenttempo gelijk is aan circa 0.2 mSv.h^{-1}. Hierbij is de ^{18}F activiteit van afstand in een afgeschermd flesje overgebracht. Bij de aanmaak van 40 GBq ^{18}F geldt ruwweg een dubbel dosisequivalenttempo dus circa 0.4 mSv.h^{-1}. Bij een verblijftijd van 5 minuten in de bunker geeft dit een dosisequivalent dat gelijk is aan 33 μSv. Hiermee wordt het totale lichaamsdosisequivalent gelijk aan:

H(lichaam) $\approx$ 33 + 40 * 0.4 $\approx$ 50 μSv voor 40 GBq

In paragraaf 6 wordt hier nog op ingegaan.

4.4 Bespreking van de stralingsaspecten bij de labeling van ^{18}F-FDG.

4.4.1 Bespreking van de berekeningen.

Uit de bovenstaande beschouwing blijkt dat als gewerkt wordt met handling-tools en afscherming de stralingsdosis bij het labelen van 40 GBq ^{18}F significant is. Per labeling met 40 GBq is het dosisequivalent circa 0.2 % van de dosisequivalent limiet. Hierbij moet opgemerkt worden, zoals in paragraaf 6 zal blijken, dat voor een typische labeling geen 40 GBq nodig is. Dit geeft een verlaging van de stralingsdosis.

Bovendien is bij de berekening geen verlies aan activiteit door fysisch verval en door verliezen bij verschillende handelingen meegenomen. De tijdsduur van de handelingen is echter zodanig dat het fysisch verval in die tijdsduur circa 50 tot 70 % bedraagd.

Een nauwkeurige bepaling van het dosisequivalent zal in de labelingspraktijk plaats moeten vinden.

In paragraaf 6 wordt nog verder ingegaan op de dosis ten gevolge van de bestraling en de labeling.

4.4.2 Bepaling van de risicoparameter.

Voor het op veilige wijze labelen van ^{18}F is het van belang dat er geen activiteit verspreid kan worden.

Gezien het feit dat er geen vluchtige verbindingen van ^{18}F ontstaan bij het labelen is de verspreidingkans in de lucht zeer laag. Voor F^- is deze in het voorgaande deel bepaald. Gevonden is dat deze minder dan 0.1 % bedraagt. Voor de containment parameter betekent dit $p > 2$ (zie paragraaf 3.3.2).

De kans dat de activiteit in het oplosmiddel een open bron kan vormen doordat het reactievaatje breekt of lekt is eveneens zeer klein. Mocht het reactievaatje namelijk breken, dan zit het nog altijd in de bom.

Om deze kwalitatieve beschouwing te kwantificeren wordt weer gebruik gemaakt van de risicoparameter. Deze is in paragraaf 3.3.2 gegeven. Voor de daar vermelde parameters geldt in het geval dat de labeling plaatsvindt in een zuurkast welke geplaatst is in een B-laboratorium:

verversings-parameter: de verversingsvoud van een B-laboratorium is gelijk aan 15 maal per uur --> q = 1

locale verversings-parameter: de labeling vindt plaats in een zuurkast --> r = 1

Voor de containment-parameter is al bepaald dat deze groter is dan 2 (verspreidingsrisico < 0.1%) --> p > 2

Voor de beschermingsfactor BF geldt dan:

$$BF = 10^{p + q + r} > 10^4$$

Zodat geldt voor de risicoparameter, met activiteit ^{18}F = 40 GBq en ALI = 3.10^9 Bq:

$$\text{risicoparameter} < 1.5 \cdot 10^{-3}$$

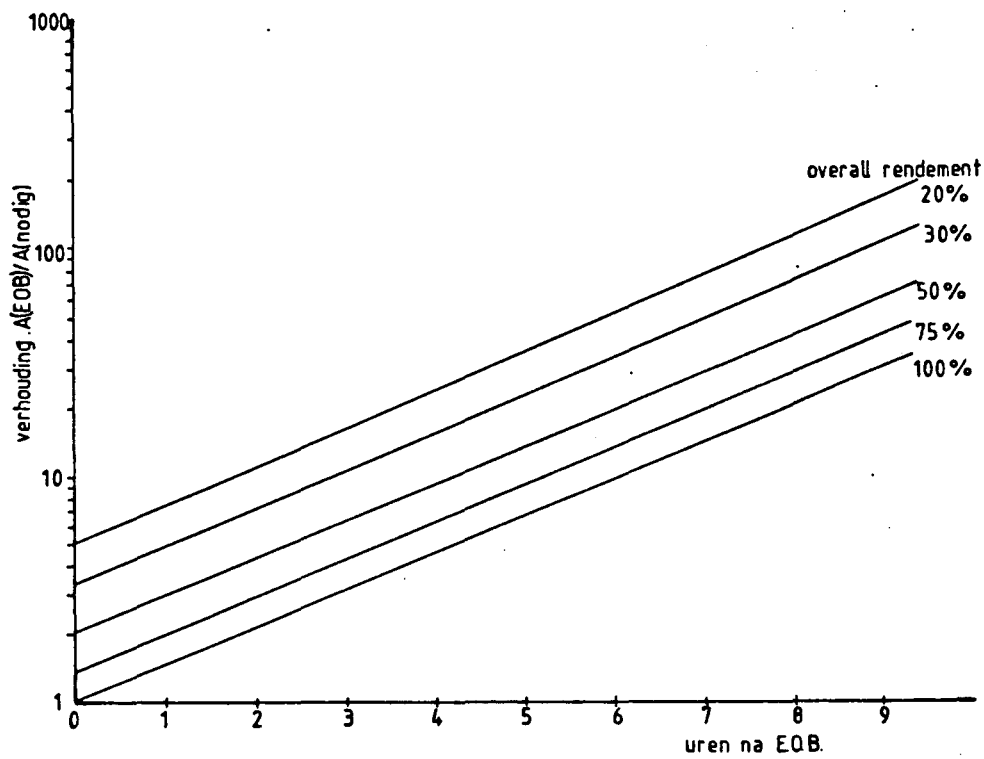
Geconcludeerd kan worden dat de bereidingsmethode zoals deze hier gepresenteerd is met de maatregelen betreffende afscherming voldoende geacht kunnen worden om grote hoeveelheden ^{18}F op verantwoorde wijze te labelen tot ^{18}F-FDG.

5. Transport van het gelabelde ^{18}F-FDG naar de plaats waar het onderzoek plaatsvindt.

Om aan te geven welke verpakking geschikt is voor vervoer, moet eerst vastgesteld worden om welke maximaal te vervoeren hoeveelheid activiteit het gaat.

Voor een typisch onderzoek met ^{18}F-FDG is op moment van toedienen circa 200 tot 400 MBq per patiënt nodig. In figuur 11 wordt weergegeven welke hoeveelheid activiteit aangemaakt moet worden bij een bekend bereidingsrendement en een bekende tijd tussen E.O.B. en moment van toediening.

Het bereidingsrendement wordt gedefinieerd als het rendement waarmee de aangemaakte ^{18}F activiteit uiteindelijk beschikbaar is als ^{18}F-FDG. Het rendement is niet voor verval gecorrigeerd. Het bestaat dus uit het labelrendement en het rendement van diverse handelingen (afdampen, zuiveren etc..)



Figuur 11 De hoeveelheid activiteit die nodig is om bij een bepaald overall-rendement op een tijdstip voldoende activiteit over te houden.

Intermezzo

Voorbeeld voor het gebruik van figuur 11 met representatieve gegevens:

bereidingsrendement 30% ; tijdsduur bereiding 3 uur ; tijdsduur transport 2 uur ; voorbereiding patiënt 1 uur. Benodigde activiteit voor patiënt 400 MBq.

Totale tijsduur na einde aanmaak activiteit = 3 + 2 + 1 = 6 uur

Aan te maken activiteit per MBq bestelde activiteit: 34 MBq

Totaal aan te maken activiteit: 34 * 400 = 13600 MBq = 13.6 GBq

Uit dit voorbeeld blijkt dat het rendement inclusief fysisch verval gelijk is aan 400/13600 * 100% = 3 %. Het rendement inclusief fysisch verval kan in principe met een factor 5 worden verhoogd bij een bereidingsrendement van 100% en een bereidingsduur van 2 uur . Hierdoor wordt duidelijk dat een hoog bereidingsrendement en een korte bereidingsduur een enorme verbetering geeft van het rendement inclusief fysisch verval en daarmee van de hoeveelheid ^{18}F-FDG dat aan te maken is.

Transport van de activiteit naar het onderzoekscentrum.

Voor de bepaling van het collo waarin de activiteit vervoerd moet worden zijn twee activiteiten gedefinieerd, te weten A1 en A2 [NVS.8-87]. Voor ^{18}F zijn deze gelijk aan 740 GBq. Met de activiteit die vervoerd wordt wijst dit naar een collo van het type A.

Daarnaast gelden de volgende eisen voor het vervoer van de activiteit in een collo van het type A:

dosistempo aan oppervlak	**< 2 mSv·h^{-1}**
dosistempo op 1 meter van oppervlak	**< 0.1 mSv·h^{-1}**
gewicht collo	**< 50 kg**

Uitgegaan wordt van een type A standaarddoos van 0.3*0.3*0.3 m^3, en bepaald wordt welke dikte aan afscherming in deze doos aangebracht moet worden om aan de transporteisen te voldoen.

In figuur 7 (pag.28) is weergegeven hoe de dosisintensiteit afhangt van de dikte van de loodafscherming. Deze figuur geldt voor 1 GBq ^{18}F en het dosistempo geldt aan het oppervlak van de afscherming (vergelijk pagina 28). Uit deze figuur blijkt dat de minimale afscherming voor het vervoer van 5 GBq ^{18}F een dikte van 1.5 cm lood bedraagd.

In tabel 7 zijn de dosistempi en het gewicht van verschillende diktes loden afscherming weergegeven. De dosistempi gelden voor het vervoer van 5 GBq ^{18}F. Verder wordt het gewicht berekend voor een cilindervormige loden huls met een inwendige diameter van 2 cm en een inwendige hoogte van 5 cm.

dikte lood (cm)	massa (kg)	transmissie	dosis in $mSv \cdot h^{-1}$ op oppervlak	1 m van oppervlak	etiket	index
1	0.82	0.25	7.5	0.13		
2	2.7	0.05	1.5	0.026	III-geel	2.6
3	6.0	0.01	0.3	0.0051	III-geel	0.5

Tabel 7. Dosistempi bij transport van 5 GBq ^{18}F in een type A verpakking met afmetingen 0.3×0.3×0.3 m^3 als functie van te gebruiken loden afscherming.

Uit tabel 7 blijkt dat een loden afscherming van 2 cm aan al de eisen voldoet.

6. Persoondosimetrie bij de aanmaak en de verwerking van 1 GBq ^{18}F.

In paragraaf 3 is de stralingsdosis voor de experimentator ten gevolge van de aanmaak van activiteit berekend en besproken. In paragraaf 4 is de stralingsdosis voor de experimentator ten gevolge van de labeling van ^{18}F-FDG berekend en besproken. In deze paragraaf zal het geheel van dosis bij de aanmaak en verwerking van 1 GBq ^{18}F behandeld worden. Hierbij wordt tevens gecorrigeerd voor fysisch verval tijdens de handelingen, zodat aannames gedaan meoten worden over de tijdsduur van bepaalde handelingen. Deze tijdsduren vloeien voort uit de praktijk van het labelen van ^{18}F-FDG met "kleine" hoeveelheden (tot 2 GBq) en zijn dus representatief voor een werkelijke labeling (paragraaf 6.1). In paragraaf 6.2 worden de verkregen getallen vergeleken met de gemeten waarden.

6.1 Het totale dosisequivalent zoals dat uit de berekeningen volgt

In paragraaf 3 is berekend dat het maximale dosisequivalenttempo op 1 meter van het target bij de aanmaak van circa 20 GBq ^{18}F gelijk is aan 0.2 $mSv.h^{-1}$. De ^{18}F activiteit is hierbij in een afscherming geplaatst voor vervoer. Per GBq ^{18}F activiteit betekent dit een dosisequivalenttempo van 8 $\mu Sv \cdot h^{-1}$. Bij een geschatte verblijftijd van 5 minuten in de bunker geeft dit een dosisequivalent dat gelijk is aan 1.3 μSv.

In paragraaf 4 is berekend dat de verwerking van 1 GBq ^{18}F een dosisequivalent geeft van 33 μSv voor de handen en 0.4 μSv voor het lichaam. Hierbij moet echter worden opgemerkt dat er geen fysisch verval verondersteld is. In werkelijkheid duurt het circa 45 minuten voordat er handelingen optreden die leiden tot een significante dosis. De activiteit die na 45 minuten overblijft bedraagt 75% van de aangemaakte activiteit.

Hieruit kan berekend worden dat indien er 1 GBq aangemaakt wordt de activiteit waarmee gelabeld wordt gelijk is aan 0.75 GBq en het dosisequivalent voor de handen en het totale lichaam gelijk is aan:

H(handen) ≈ 25 μSv
H(lichaam) ≈ 1.2 μSv

Conclusie:

Voor het totale dosisequivalent voor de aanmaak en de verwerking van 1 GBq ^{18}F wordt berekend:
H(handen) ≈ 25 μSv
H(lichaam) ≈ 2 μSv

6.2 Vergelijking van de berekende en de gemeten dosesequivalenten.

In de vorige subparagraaf is berekend hoe groot het dosisequivalent is bij de aanmaak en verwerking van 1 GBq ^{18}F. Om na te gaan of deze getallen representatieve waarden zijn is bij een produktie-run waarbij circa 2 GBq ^{18}F aangemaakt is een meting verricht van de dosisequivalenten. Hierbij zijn ring-TLD's en een hoofd-TLD gedragen alsmede een pocket-dosimeter. In tabel 8 zijn de gemeten waarden weergegeven omgerekend voor de werkelijke activiteit (2 GBq).

omschrijving	uitslag (μSv)	
	berekend	gemeten
hand links	≈ 25	≈ 350
hand rechts	≈ 25	≈ 500
ooglens	≈ 2	≈ 50
lichaam	≈ 2	≈ 35

Tabel 8 Berekende en gemeten waarden van de dosisequivalenten bij de aanmaak en de verwerking van 1 GBq ^{18}F.

Uit tabel 8 blijkt dat de gemeten waarden veel hoger zijn dan de berekende waarden. Hierbij moet echter opgemerkt worden dat bij de labeling geen primaire afscherming gebruikt is (2 cm primaire afscherming bij de berekeningen verondersteld). Met het gegeven dat de trans-

missie door 2 cm lood gelijk is aan ongeveer 0.1 en dus de gemeten dosisequivalenten circa 10 maal hoger uitvallen dan de berekende dosisequivalenten komen de gemeten en de berekende waarden redelijk overeen.

Uit de gemeten waarden blijkt dus dat de primaire afscherming noodzakelijk is om met grotere hoeveelheden (enige tientallen GBq) ^{18}F te werken.

Conclusie:

Indien ten alle tijden de activiteit in een primaire afscherming wordt gehouden bedragen de dosisequivalenten per GBq aangemaakte activiteit:

Hand links : 35 µSv
Hand rechts : 50 µSv
Ooglens : 5 µSv
Lichaam : 5 µSv

De grootste dosis is de rechterhanddosis, deze bedraagt per GBq aangemaakte activiteit en per gebeurtenis circa 0.1 % van de maximale jaardosis. Bij een frequentie van 1 maal per week met een activiteit van 20 GBq betekent dit 10 % van de jaardosislimiet.

Het verdient dus aanbeveling om de handelingen zodanig in te richten cq te veranderen dat de dosis op de handen afneemt.

Hierbij moet worden gedacht aan het gebruik van handling tools met een grotere afstand tot de bron, goede primaire afscherming en vereenvoudiging van de handelingen.

Addendum 1

Literatuuropgave

[BRE.88] De produktie van ^{18}F met het T.U.E.-cyclotron via de $[H_2]^{18}O(p,n)^{18}F$-ractie
Afstudeerverslag N.A.M. van Bree Juni 1988

[HUY.86] Basiskennis Stralinghygiene ; Ir.Chr.J.Huyskens
Stralingsbeschermingsdienst T.U.E.

[LAN.67] Landolt en Bornstein: Werkzame doorsneden en Q-waarden

[NVS.8.87] Richtlijn voor het vervoer van radioactieve stoffen over de weg in Nederland
Nederlandse Vereniging voor Stralingshygiene
NVS-Publikatie nr.8

[RAD.70] Radiological Health Handbook
U.S. Department of Health, Education and Welfare
Public Health Service. Revised edition January 1970

[WEB.85] Stralingsbescherming, Inleiding tot de stralingshygiene.
J.Weber en C.E.Rasmussen
Delftse Uitgevers Maatschappij b.v. Vierde druk 1985

APPENDIX 1. DE VERZADIGINGSACTIVITEIT BIJ DE BESTRALING VAN 100 % $H_2{}^{18}O$

A1.1 Afremming van protonen in water.

De produktie van ^{18}F kan worden berekend uit de werkzame doorsnede van de kernreactie en de energie van de protonen. Deze energie neemt af naarmate de protonen verder in het water doordringen. De afremming wordt weergegeven door het remmend vermogen van een materiaal. Het remmend vermogen van water voor protonen is bepaald uit gegevens voor het remmend vermogen van waterstof en zuurstof.

$$S_{H_2O} = f_H * S_H + f_O * S_O \qquad (A1.1)$$

hierin is:

S_x : het remmend vermogen van element x [$MeV.m^2.kg^{-1}$]

f_x : de gewichtsfractie in het materiaal (in dit geval water) van element x

Met deze formule is het remmend vermogen voor water met de natuurlijke isotopische samengestelling berekend. In figuur A1.1 is dit weergegeven als functie van de energie.

Voor de produktie van ^{18}F wordt echter gewerkt met hoog verrijkt water (98.3% ^{18}O). Het kan beredeneerd worden dat afremming van protonen in water per lengte-eenheid gelijk is voor isotopisch natuurlijk of verrijkt water. Er geldt namelijk dat de afremming van een proton veroorzaakt wordt door de gemiddelde ionisatiepotentiaal van de electronen die afhangt van de bindingsenergie. De bindingsenergie van electronen in een $H_2{}^{18}O$ molecuul is nagenoeg gelijk aan die in een $H_2{}^{16}O$ molecuul, zodat de coulombkrachten vrijwel gelijk zijn. Een interactie van een proton is dus nagenoeg onafhankelijk van de verschillen in het aantal neutronen in de zuurstof kern. Per lengte-eenheid is de afremming dus gelijk.

Dit geldt mutatis mutandis ook voor de dracht (R) van protonen in water. Dit is namelijk de lengte die nodig is om protonen met een zekere beginenergie volledig af te remmen. De dracht wordt als volgt berekend:

$$R = \int_{Ep}^{0} [\rho S]^{-1} dE \qquad (A1.2)$$

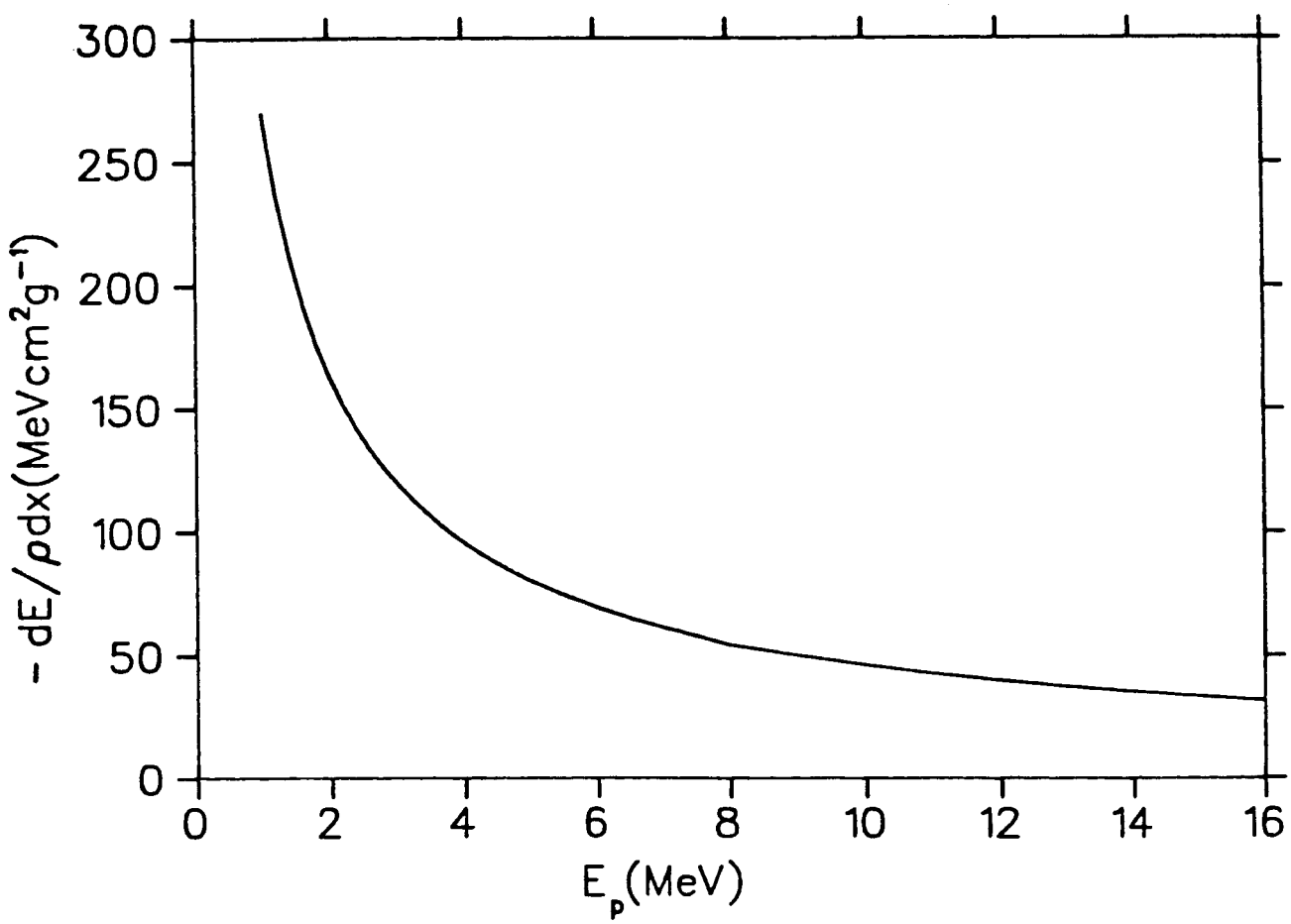
hierin is:

R : de dracht van protonen [m]

ρ : de dichtheid van het afremmingmateriaal [$kg.m^{-3}$]

Ep : de beginenergie van de protonen [MeV]

In het geval dat de protonen niet volledig afgeremd worden is het beter om te spreken van de weglengte. Deze is gedefinieerd als de dikte water die nodig is om de protonen af te remmen van een zekere beginenergie tot een zekere eindenergie. De weglengte die de protonen als functie van de energie afleggen in water is als functie van de beginenergie weergegeven in tabel A1.1.



Figuur A1.1 Het remmend vermogen als functie van de energie van water met de natuurlijke isotopische samenstelling.

energie (MeV)	weglengte ($.10^{-5}$ m) differentieel	integraal
4.0	2.137	2.14
4.2	2.219	4.36
4.6	2.300	6.66
4.8	2.380	9.04
5.0	2.460	11.5
5.5	6.487	18.0
6.0	6.975	25.0
6.5	7.457	32.4
7.0	7.931	40.3
7.5	8.400	48.7
8.0	8.864	57.6
8.5	9.322	66.9
9.0	9.776	76.7
9.5	10.23	86.9
10.0	10.67	97.6
11.0	22.64	120
12.0	24.38	145
13.0	26.09	198
14.0	27.78	228
15.0	29.45	259
16.0	31.10	292
17.0	32.73	326
18.0	34.33	362
19.0	35.93	400
20.0	37.51	

Tabel A1.1 de weglengte van protonen in water als functie van de energie.

A1.2 Berekening van de produktie van ^{18}F in water.

We beschouwen een laagje water met een dikte Δx. In dit laagje wordt per tijdseenheid een bepaalde hoeveelheid ^{18}F aangemaakt. Daarnaast treedt verlies aan activiteit op door fysisch verval. De toename van het aantal ^{18}F atomen per tijdseenheid wordt door de volgende differentiaalvergelijking weergegeven.

$$\frac{d(N_f)}{dt} = N_o.\sigma(E).N_p.\Delta x - \lambda.N_f \qquad (A1.3)$$

hierin is:

Δx : de dikte van het beschouwde laagje [m]

N_f : het aantal ^{18}F atomen op tijdstip t in het laagje Δx

N_o : het aantal ^{18}O atomen in het laagje Δx per volume-eenheid $[m^{-3}]$

N_p : het aantal invallende protonen per tijdseenheid $[s^{-1}]$

$\sigma(E)$: de werkzame doorsnede van de $^{18}O[p,n]^{18}F$ reactie bij een energie E $[m^2]$

E : de gemiddelde energie van de protonen bij passage door het laagje water [MeV]

λ : de vervalconstante van ^{18}F $[s^{-1}]$

In tabel A1.2 is de energieafhankelijke werkzame doorsnede van de $^{18}O[p,n]^{18}F$ kernreactie weergegeven. De waarden van de werkzame doorsnede zijn gemeten door Ruth en Wolf [RUT.79].

E_p (MeV)	σ (mb)	E_p (MeV)	σ (mb)
2.30	47	6.45	356
3.20	24	6.85	245
3.35	89	7.00	162
4.31	298	7.52	224
4.59	208	8.04	174
4.86	171	9.08	114
5.13	697	10.11	147
5.25	571	10.63	133
5.31	617	11.14	116
5.67	410	11.65	134
5.72	188	12.16	103
6.20	381	13.18	89
6.36	199	13.69	43
6.43	367	14.71	41

Tabel A1.2 De werkzame doorsnede als functie van de energie van de $^{18}O[p,n]^{18}F$ reactie, gemeten door Ruth en Wolf.

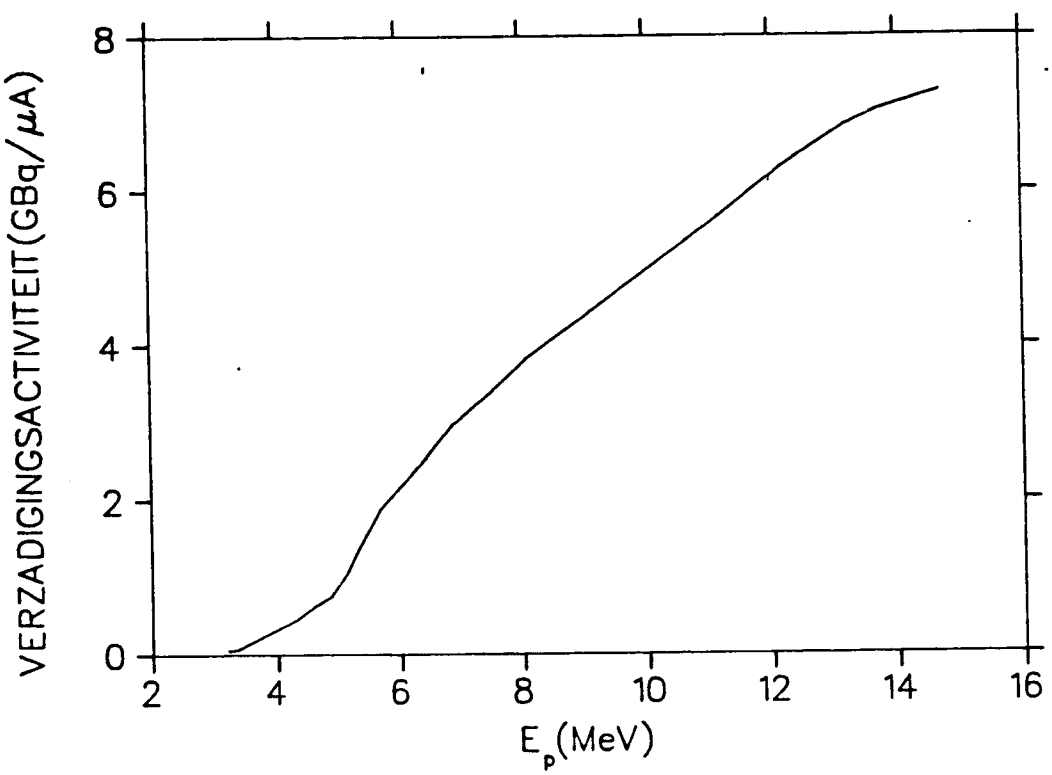
Onder aanname van een constante protonenstroom gedurende de bestralingstijd t_b is door oplossen van de differentiaalvergelijking het aantal ^{18}F atomen in het laagje Δx berekend. Dit geldt op het tijdstip van het einde van de bestraling (E.O.B.).

$$N_f(E.O.B.) = N_o.\sigma(E).N_p.\Delta x.(1-e^{-\lambda t_b})/\lambda \qquad (A1.4)$$

De activiteit op E.O.B. in het laagje Δx wordt gegeven door:

$$A(\Delta x) = \lambda.N_f(\Delta x) \qquad (A1.5)$$

Voor de oplossing van A1.4 en A1.5 wordt de limiet voor $\Delta x \rightarrow 0$ beschouwd. Met $dx = dE/(dE/dx)$ wordt de variabele omgezet naar integratie over de energie. dE/dx is het in figuur A1.1 weergegeven remmend vermogen van water voor protonen. De activiteit wordt berekend voor volledige afremming in het water. Daarbij worden N_o en N_p onafhanke-lijk van de plaats verondersteld. Voor N_o wordt het aantal zuurstof atomen per kubieke meter bij kamertemperatuur genomen, $N_o = 3.32.10^{28}$.



Figuur A1.2 Verzadigingsactiviteit als functie van de energie van de protonen bij de produktie van ^{18}F via de [p,n] reactie op ^{18}O.

APPENDIX 2 DE ENERGIE VAN FOTONEN BIJ DE INVANGST VAN NEUTRONEN IN BETON.

Bij de invangst van neutronen in beton ontstaan fotonen. De energie van de fotonen wordt in eerste orde benadering gelijk gesteld aan de energie waarmee het massadeficiënt overeen komt.

De belangrijkste elementen voor de vorming van fotonen door invangst in beton zijn Ca, Si. Fe en K.

Calcium bestaat voor 98 % uit ^{40}Ca. Bij invangst van een neutron wordt dit ^{41}Ca. Het massadeficiënt van de invangst bedraagt:

(39.963 + 1.009) - 40.962 = 0.010 u ; k.o.m. 9.3 MeV

Silicium bestaat voor 92 % uit ^{28}Si. Bij invangst van een neutron wordt dit ^{29}Si. Het massadeficiënt van de invangst bedraagt:

(27.977 + 1.009) - 28.977 = 0.009 u ; k.o.m. 8.0 MeV

IJzer bestaat voor 92 % uit ^{56}Fe. Bij invangst van een neutron wordt dit ^{57}Fe. Het massadeficiënt van de invangst bedraagt:

(55.935 + 1.009) - 56.935 = 0.008 u ; k.o.m. 7.6 MeV

Kalium bestaat voor 39 % uit ^{39}K. Bij invangst van een neutron wordt dit ^{40}K. Het massadeficiënt van de invangst bedraagt:

(38.964 + 1.009) - 39.964 = 0.009 u ; k.o.m. 8.1 MeV

conclusie:

Uit deze beschouwing blijkt dat de energie van de fotonen die vrijkomen bij de invangst van neutronen in beton in eerste orde benadering 8 MeV bedraagt.

Technische Universiteit Eindhoven

Faculteit der Technische Natuurkunde

Vakgroep Deeltjesfysica
Onderwerpgroep Cyclotrontoepassingen

De synthese van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethaansulfonyl-β-D-mannopyranose voor labeling tot ^{18}F-FDG

Addendum 2 bij: Produktie van ^{18}F en bereiding van ^{18}F-FDG

J.F.C.M. van den Broek

De synthese is tot stand gekomen bij de faculteit der Chemische Technologie met medewerking van Ir.A.G.M.Janssen, onder begeleiding van Dr.S.Vekemans.

Addendum bij afstudeerverslag *VDF/NK* 89-03 april 1989
Afstudeerbegeleider Ir. W. van Genderen
Afstudeerhoogleraar Prof.Dr.Ir. J.J.M. de Goeij

INHOUDSOPGAVE ADDENDUM 2.

1. Het reactieschema vanaf D-mannose tot ^{18}F-FDG 1

2. De synthese van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-M-mannopyranose uit D-mannose 3

3. De synthese van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethaansulfonyl-β-D-mannopyranose uit 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranose 8

4. Resultaten en discussie 11

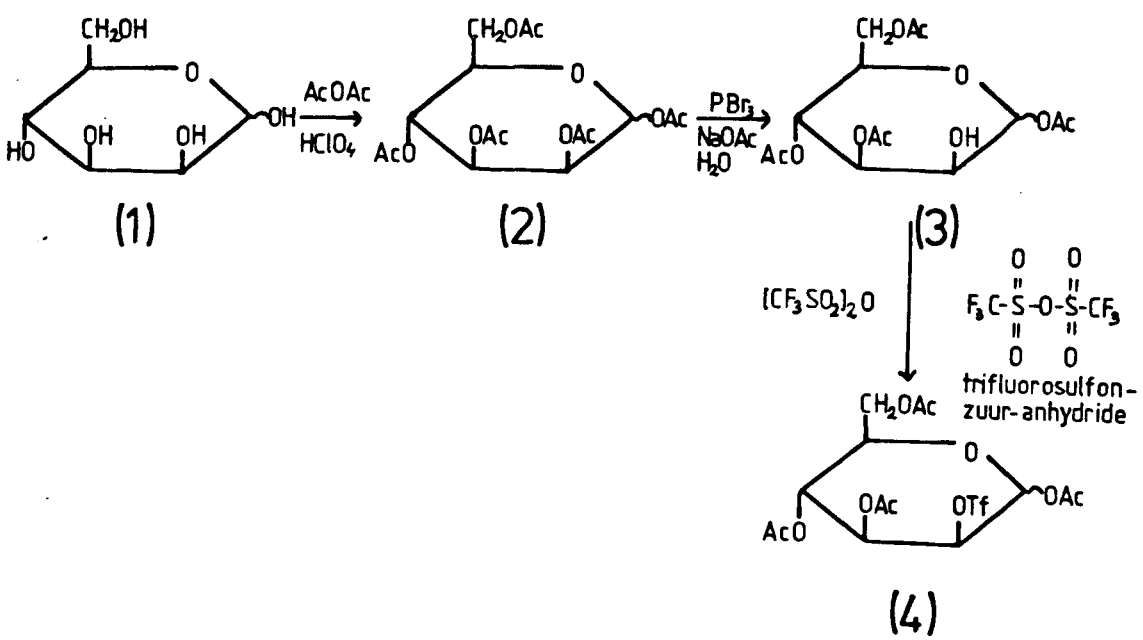
LITERATUUR

DE SYNTHESE VAN 1,3,4,6-TETRA-O-ACETYL-2-O-TRIFLUOROMETHAAN-SULFONYL-B-D-MANNOPYRANOSE.

In dit rapport wordt de synthese besproken van de grondstof voor de bereiding van ^{18}F-FDG. In paragraaf 1 is het totale reactieschema gegeven vanaf de uitgangsstof D-mannose. De grondstof voor de labeling van ^{18}F-FDG is 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethylsulfonyl-β-D-mannopyranose. Deze stof is verkregen uit D-mannose via een tweedelige synthese. De uitvoering van het eerste deel van deze synthese is in paragraaf 2 besproken, de uitvoering van het tweede deel in paragraaf 3. In paragraaf 4 is het resultaat van de synthese besproken, alsmede de zuiverheid van de verkregen produkten.

1. Het reactieschema vanaf D-mannose tot ^{18}F-FDG.

In figuur 1 zijn de reacties weergegeven van de route die gevolgd is om vanuit D-mannose ^{18}F-FDG te maken. In de figuur is aangegeven welke delen in aparte syntheses ondergebracht zijn. Deze zijn hierna besproken.



Figuur 1. De vorming van ^{18}F-FDG uit D-mannose.

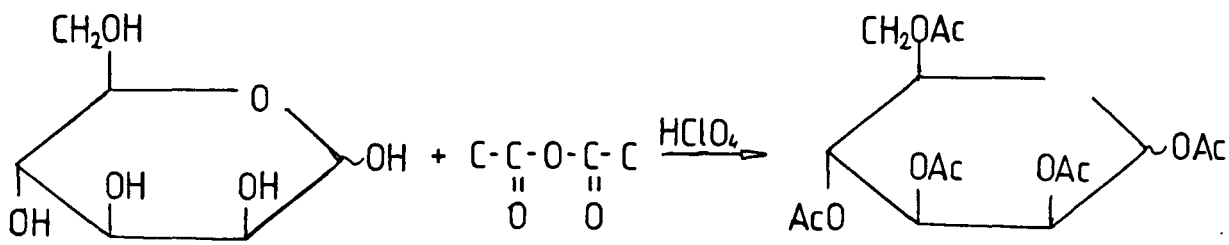
De uitwisseling van het fluoride met de triflaatgroep aan TATM is een reactie van het SN_2 type (pseudo SN_1 aangezien er een enorme ondermaat F^- is). Door het nucleofiele karakter van de reactie, is deze stereospecifiek, hetgeen indiceert dat de theoretische opbrengst 100 % is. Indien de reactie electrofiel was, zou er geen sprake van stereospecificiteit zijn en zou evenveel FDG(glucose) als FDM(mannose) gevormd worden. De theoretisch haalbare opbrengst zou dan 50 % zijn.

2. De synthese van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranose uit D-mannose.

De procedure gevolgd voor de synthese van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranose is beschreven door Deferrari et.al. [DEF.67]. Hierop zijn kleine aanpassingen aangebracht, welke gebaseerd zijn op Helferich et.al. [HEL.62]. De synthese bestaat uit vier stappen. Deze zijn in de volgende subparagrafen behandeld.

2.1 De acetylering van D-mannose.

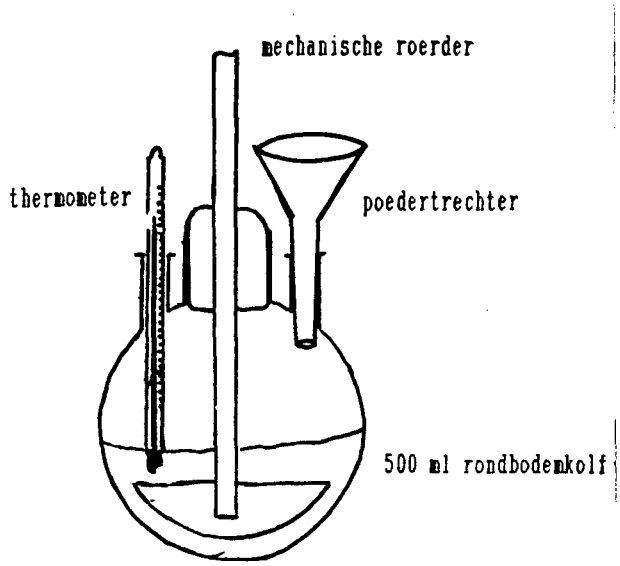
-reactievergelijking:



-opstelling (figuur 2)

-uitvoering

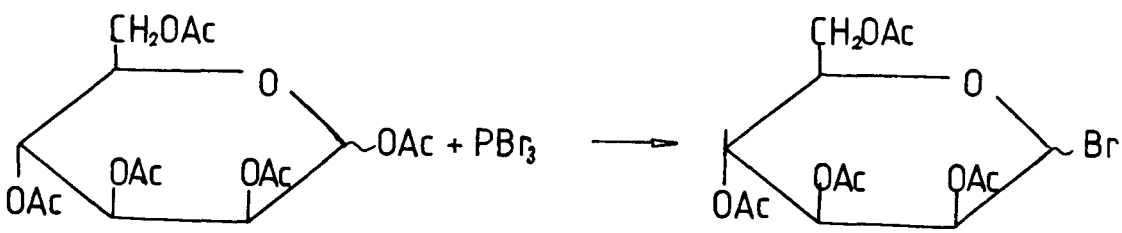
In een 500 ml drie-hals rondbodemkolf, voorzien van mechanische roerder en thermometer, wordt 170 ml azijnzuur-anhydride (AcOAc) gebracht. Aan dit kleurloze solvent wordt een mespunt D-mannose toegevoegd. Hierbij ontstaat een troebeling doordat het D-mannose niet oplost. Aan het mengsel worden 15 druppels 70% perchloorzuur toegevoegd. Het D-mannose lost op waardoor de oplossing geel kleurt. In een tijdsduur van 20 minuten wordt vervolgens portie-gewijs 45 gram (250 mmol) D-mannose toegevoegd. Vanwege de warmteontwikkeling, als gevolg van de toevoeging wordt er gekoeld door middel van een waterbad met een temperatuur van circa 35 °C. De inwendige temperatuur van het mengsel wordt tussen 40 °C en 45 °C gehouden. Na toevoeging is de kleur nog steeds geel. Het mengsel wordt nu 1 uur op kamertemperatuur gehouden.



Figuur 2. De reactie-opstelling voor de synthese van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranose.

2.2 De bromering op plaats 1 van het mannose-penta-acetaat.

-reactievergelijking (vermoedelijk, zie paragraaf 4)



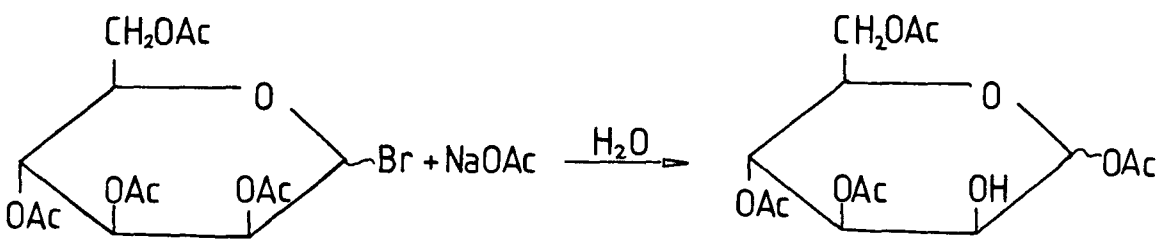
-uitvoering

Voor de opstelling wordt verwezen naar figuur 2. De kleur van het mengsel is, na 1 uur op kamertemperatuur te hebben gestaan, diepgeel tot bruin geworden. De rondbodemkolf met het mengsel wordt in een koud waterbad geplaatst. De temperatuur van het water is 15 °C. Nu wordt druppelgewijs 30 ml phosphortribromide toegevoegd, zodanig dat de inwendige temperatuur tussen 20 °C en 25 °C gehouden wordt. De oplossing kleurt lichtgeel. Het waterbad wordt weggenomen als de inwendige temperatuur van het mengsel lager dan 17 °C wordt. Vervolgens wordt 16 ml water toegevoegd. Dit gaat gepaard met een grote warmteontwikkeling door de aanwezigheid van een overmaat azijnzuur-anhydride in het meng-

sel. Om de temperatuur van het mengsel tussen 20 °C en 25 °C te houden wordt de kolf in een ijsbad geplaatst. De toevoeging van water gebeurt terwijl het mengsel geroerd wordt.
De verkregen oplossing wordt 1.5 uur op kamertemperatuur gehouden.

2.3 De acetyl verplaatsing van plaats 2 naar plaats 1

-reactievergelijking (vermoedelijk, zie paragraaf 4)

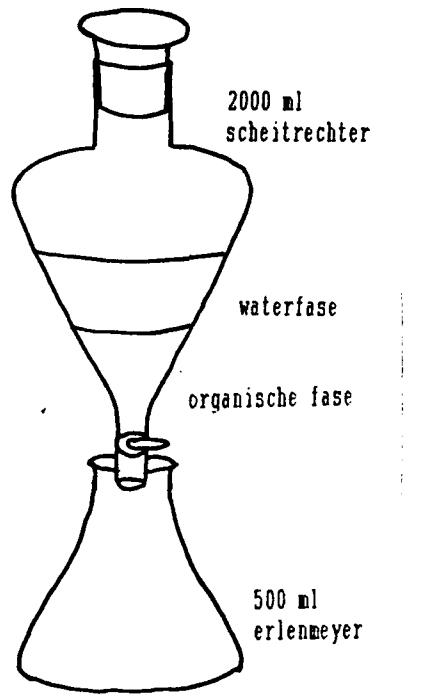


-uitvoering

Voor de opstelling wordt verwezen naar figuur 2. Na 1.5 uur op kamertemperatuur is de kleur van het mengsel diepgeel. Portiegewijs wordt een oplossing van 137 gram NaOAc-$3H_2O$ in 170 ml water met een temperatuur van circa 5 °C toegevoegd. De interne temperatuur van het mengsel wordt hierbij rond 30 °C gehouden, en mag niet boven 35 °C uitkomen. Tijdens toevoegen ontstaat een troebeling die weer verdwijnt als met toevoegen gestopt wordt. De kleur van het mengsel veranderd naar helder geel. Vanwege de grote warmteontwikkeling, vooral in het begin van het toevoegen, wordt het mengsel gekoeld door de kolf in een ijsbad te plaatsen. Als door toevoegen van NaOAc-$3H_2O$ de inwendige temperatuur niet meer veranderd wordt het ijsbad weggehaald. Met een licht verwarmd waterbad wordt de inwendige temperatuur van het mengsel verder op 30 °C gehouden. Nadat alle NaOAc-$3H_2O$ toegevoegd is, na circa 15 minuten, wordt het mengsel gedurende 25 minuten op een inwendige temperatuur van 30 °C tot 35 °C gehouden. Hierbij mag de temperatuur weer niet hoger dan 35 °C worden. Na 25 minuten wordt het mengsel, welke een helder gele kleur heeft, uitgegoten op ongeveer 500 gram ijs.

2.4 Het uit de oplossing kristalliseren van het gevormde 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranose.

-opstelling (figuur 3)



Figuur 3. De schei-opstelling voor de zuivering van het gevormde 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranose.

-uitvoering

Het mengsel dat ontstaan is door uitgieten van de helder gele oplossing op ijs wordt in een 1000 ml scheitrechter gebracht. Vervolgens wordt het mengsel drie maal met telkens 200 ml chloroform geextraheerd. De chloroform-extracties worden verzameld. Ze vormen steeds de onderste laag van de twee-fasen oplossing in de scheitrechter. De kleur van deze organische fasen is geelachtig. De verzamelde fase wordt gewassen mat achtereenvolgens 400 ml ijswater, 400 ml van een bij 10 °C verzadigde $NaHCO_3$ oplossing, en weer met 400 ml ijswater. Bij het wassen met $NaHCO_3$ moet stevig geroerd worden. Hierbij wordt een gasontwikkeling waargenomen die toegeschreven wordt aan de reactie van HCO_3^- met H_3O^+ waarbij CO_2 ontstaat. Het wassen heeft tot doel sporen azijnzuur uit de organische fase te verwijderen. De afwezigheid van azijnzuur wordt geïndiceerd door het basisch zijn van het water waarmee de laatste maal gewassen is. Dit wordt door een meting van de pH nagegaan.

Om sporen water uit de gewassen chloroform-fase te verwijderen wordt $MgSO_4$ toegevoegd waarbij troebeling optreedt. Na roeren van dit troebel mengsel wordt $MgSO_4$ met een glasfilter afgefilterd. De gezuiverde chloroform-fase wordt overgebracht in een 1000 ml rondbodemkolf. De chloroform wordt verwijderd door afdampen met een filmverdamper (rotavapor). Het residu vormt een visceuse groenkleurige substantie. Deze wordt in 100 ml ether opgelost. Hierbij moet licht verwarmd worden. De oplossing wordt met de filmverdamper drooggedampt om sporen chloroform te verwijderen. Bij afdampen wordt kristallisatie uit de groene stroop waargenomen.

De groene substantie wordt opgelost in 250 ml ether. De kristallisatie kan worden geent met een kristal uit een eerdere synthese. De ether oplossing wordt in een koelkast geplaatst om het kristallisatieproces te bevorderen

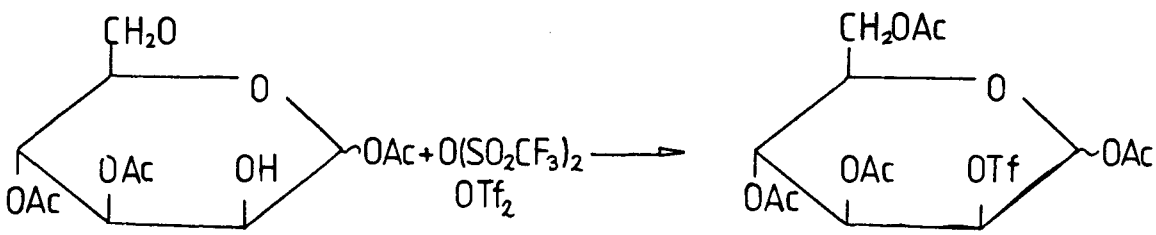
Nadat de kristallisatie ruim 12 uur voortgeduurd heeft wordt de ether verwijderd door filtratie met een Büchner filter. De kristallen worden 1 maal gewassen met de moederloog (dat is de doorgelopen ether bij filtratie) en 1 maal met circa 30 ml verse ether. De kristallen worden tenslotte aan de lucht gedroogd.

3. De synthese van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethaan-sulfonyl-β-D-mannopyranose uit 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranose.

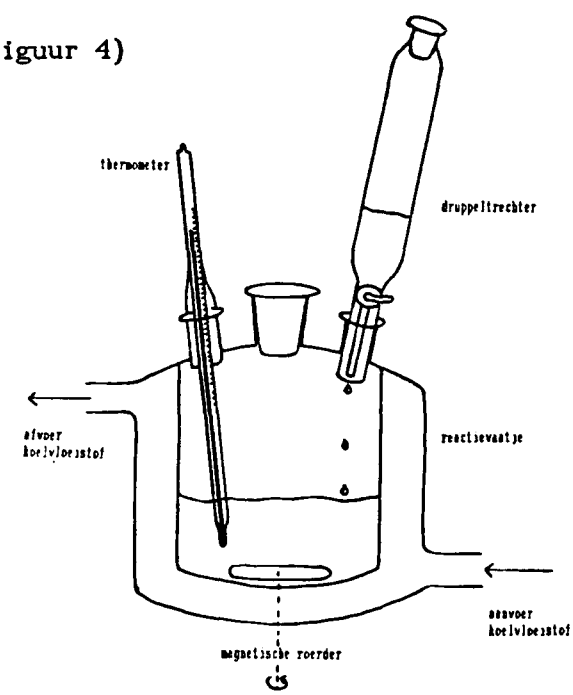
De gevolgde procedure is beschreven door Hamacher et.al. [HAM.84]

3.1 De synthese.

-reactievergelijking



-opstelling (figuur 4)



Figuur 4. Opstelling bij de syntese van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethaansulfonyl-β-D-mannopyranose.

-uitvoering

Het dubbelwandig reactievaatje, waar koelvloeistof door gepompt wordt is voorzien van een thermometer, een mechanische roerder en een druppeltrechter. In het vaatje wordt een oplossing van 3.49 gram (10 mmol) 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranose in 80 ml droge dichloormethaan (CCl_2H_2) en 1.9 ml pyridine gebracht. De kleurloze oplossing wordt door middel van koeling met methanol (Ultra Kryomat K50DL) op -20 °C gebracht. In de druppeltrechter wordt 3.77 ml (=6.33 gram =22.4 mmol) trifluoromethaansulfonzuur-anhydride (TFSMA) gemengd met 8.10 ml (=10.75 gram =127 mmol) dichloormethaan. Vervolgens wordt met een snelheid van circa 2 druppels per seconde het mengsel van TFSMA en Cl_2CH_2 toegevoegd. De oplossing in het vaatje wordt hierbij goed geroerd. De interne temperatuur wordt op -20 °C gehouden (temperatuur koelmachine -33 °C). Na ongeveer een half uur is het hele mengsel toegevoegd. De oplossing in het vaatje is nu troebel, de kleur van de suspensie is wit/geel. Onmiddelijk na het toevoegen wordt de koeling uitgezet. Het mengsel blijft gedurende twee uur staan om op te warmen tot kamertemperatuur.

3.2 Het uit de oplossing kristalliseren van het gevormde 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethaansulfonyl-β-D-mannopyranose

-opstelling

De opstelling die gebruikt wordt is vrijwel identiek aan de opstelling weergegeven door figuur 3.

-uitvoering

Nadat de wit/gele suspensie twee uur op kamertemperatuur heeft gestaan wordt deze drie maal met 50 ml ijswater gewassen, De suspensie komt hierbij in oplossing. Dit bevestigt de gedachte dat de suspensie een in het organische mengsel omoplosbare pyridine-sulfaat verbinding is. Deze is wel in water oplosbaar en wordt bij wassen van de organische fase afgescheiden. De kleur van de afgescheiden organische fase is paarsachtig. Na het wassen met water volgt twee maal wassen met 50 ml van een verzadigde $NaHCO_3$ oplossing om zuurresten uit de organische

fase te verwijderen. Hierbij treedt een lichte gasontwikkeling op. De kleur van de organische fase wordt hierbij goudachtig. Tenslotte wordt nog een maal met 50 ml ijswater gewassen. De kleur van de organische fase verandert hierbij niet.

Sporen water worden verwijderd met Na_2SO_4. Nadat dit met een glasfilter uit de organische fase verwijderd is, wordt het filtraat in een 200 ml rondbodemkolf gebracht. Het dichloormethaan wordt met een filmverdamper afgedampt. Dit resulteert in een overblijvende rode substantie. Deze wordt opgelost in warme ethanol waarna een volgende afdampstap met de filmverdamper volgt.

Het residu wordt opgelost in 15 ml hete ethanol. Het wordt via een glazen trechter met een vouwfilter overgebracht in een erlenmeyer waarin een minimale hoeveelheid kokende ethanol (circa 1 ml) van te voren het vouwfilter vochtig maakte. De erlenmeyer wordt in een koelkast geplaatst. Gedurende 14 uur blijft het uitkristalliseren voortduren.

De gevormde kristallen worden na 14 uur afgefilterd met een Büchner filter. De kristallen worden nagespoeld met 4 ml koude ethanol.

4. Resultaten en discussie.

4.1 De synthese van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranose

-de synthesereacties

In de beschreven procedure van Deferrari et.al. wordt bij de tweede stap gesproken van een bromering op plaats 1 van het penta-acetaatmannose. Bij stap drie wordt het broom weer verwijderd waarbij gelijktijdig de acataat groep op plaats 2 naar plaats 1 verplaatst. Deze omzetting zou via een acetobroom-complex plaatsvinden. Deze omzetting is zeer kritiek. Door Helferich et.al. wordt dezelfde stap voor D-galactose besproken waarbij een hogere temperatuur (40 °C - 45 °C) en een langere reactietijd (45 minuten) wordt voorgeschreven. Onder deze omstandigheden treedt de acetyl verplaatsing van plaats 2 naar plaats 1 niet op, ofwel treedt een terugverplaatsing van plaats 1 naar plaats 2 op. Deze terugverplaatsing schijnt in een basisch milieu op te treden. In de literatuur wordt geen duidelijke verklaring gegeven voor de vorming van uitsluitend het 1-acetyl produkt onder mildere reactieomstandigheden (30 °C - 35 °C, 25 minuten).

-opbrengst van de synthese

Er is uitgegaan van 45 gram (250 mmol) D-mannose. Geïsoleerd is 11.1 gram (32 mmol) 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranose. Het synthese rendement op molbasis bedraagt dus 12.8 %. Dit is ruim twee maal lager dan de opbrengst die door Deferrari et.al. is gerapporteerd (29 %). In beide gevallen worden echter veel bijprodukten gevormd. Hierbij wordt vooral gedacht aan de vorming van 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranose, aangezien er geen duidelijke reden is voor de unieke vorming van het 1-acetyl produkt. Het 2,3,4,6-tetra-acetyl produkt zal waarschijnlijk in de moederloog achterblijven.

-zuiverheid en identiteit.

De kwaliteit van het synthese-produkt wordt nagegaan door middel van een smeltpuntsbepaling en een NMR analyse.

1. smelpunt:

De synthese is drie maal uitgevoerd, tweemaal met een kleine hoeveelheid D-mannose (4.5 gram) en een maal met 45 gram D-mannose. Van deze batches is het smeltpunt bepaald met een Fisher Johns smeltpuntsapparaat (stand 40). De resultaten zijn in tabel 1 gegeven.

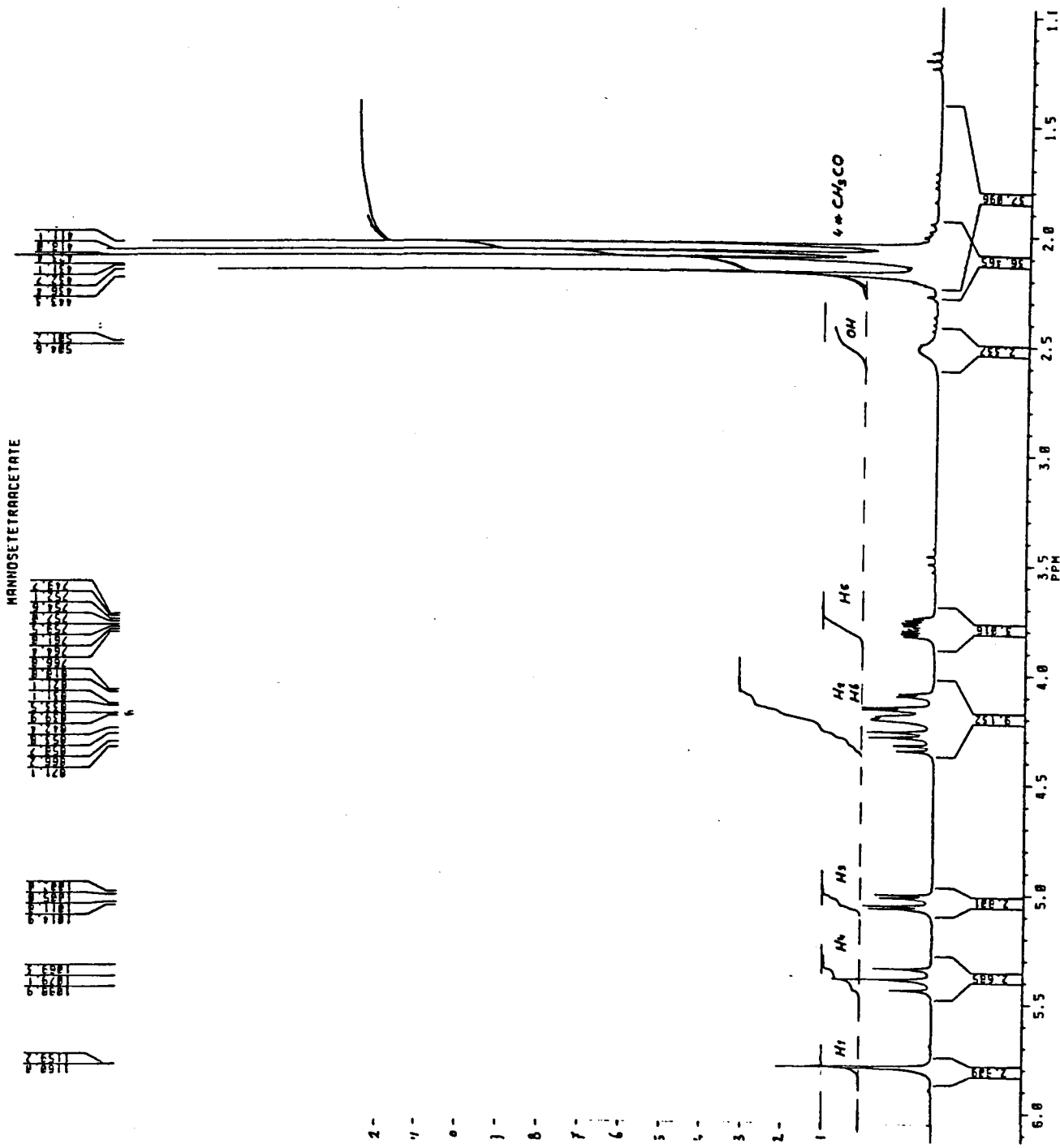
batch	smelttraject
I	165 - 166 °C
II	163 - 164 °C
III	166 - 167 °C

Tabel 1. Smeltraject van de eindprodukten van de synthese van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranose, bepaald met een Fisher Johns smeltpuntsapparaat (stand 40).

Uit tabel 1 blijkt een scherp smelttraject voor de syntheseprodukten. Deze trajecten komen onderling overeen. Gemiddeld geldt voor de drie batches een smelttraject van 165 - 166 °C. Door Deferrari et. al. is 164 - 165 °C gerapporteerd. Dit duidt er op dat geen beduidende hoeveelheden verontreinigingen aanwezig zijn. N.B.:het smelttraject is een maat voor de zuiverheid aangezien een 100% zuiver produkt een smeltpunt heeft, ofwel een zeer scherp smelttraject. Onzuiverheden zullen vrijwel altijd een afwijkend smeltpunt hebben. De mate van aanwezigheid van onzuiverheden uit zich dan in de breedte van het smelttraject.

2. NMR spectrum

In figuur 5 is het proton-NMR spectrum van de gesynthetiseerde stof gegeven. In tabel 2 is de analyze van het spectrum gegeven.



Figuur 5. Het proton NMR van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-b-D-mannopyranose.

plaats H-atoom	aantal (#)	configuratie	$J_{i,j}$ (Hz)	i	j	δ-waarde	δ-waarde [DEF.67]
H-1(*)	1	doublet	0.8	1	2	5.80	5.85
H-4	1	triplet	9.8	1	2	5.40	5.44
H-3	1	quartet	3.0	2	3	5.04	5.08
			9.8	2	4		
H-2	1	samengesteld multiplet				4.20	4.27
H-6	2						
H-5	1	octet	2.4	4	5	3.79	3.90
			4.9	4	6		
			7.3	4	7		
			9.7	4	8		
H van OH op 2	1	doublet	3.4	1	2	2.52	-
H van acetyl groepen	3*4	samengesteld multiplet				2.1	-

Tabel 2. Overzicht van de gegevens van het proton-NMR spectrum van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranose. Het spectrum is in figuur 7 weergegeven.

(#) het aantal H-atomen volgt uit de grootte van het geintegreerd signaal. Dit is in figuur 7 weergegeven.

(*) dit is de axiale H van de β-D vorm.

Uit tabel 2 blijkt dat de gesynthetiseerde stof niet verschilt van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-β-D-mannopyranose.

4.2 De synthese van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethaan-sulfonyl-β-D-mannopyranose.

-trifluoromethaansulfonzuur-anhydride

Bij de synthese wordt gewerkt met het uiterst reactieve trifluoromethaansulfonzuur-anhydride. Deze stof kan niet bewaard worden in een flesje met een metalen dop. Getracht is een uiterst ongevoelige rubberen dop te gebruiken. Dit wordt echter binnen zeer korte tijd (10 minuten) behoorlijk aangetast (lost op in de damp in het flesje). Een kurken dop blijkt nog het beste te voldoen. Na de synthese wordt het overblijfsel van het triflaat-anhydride geneutraliseerd door het portiegewijs uit te gieten op een zeer grote overmaat ijswater.

-opbrengst van de synthese

De synthese is tweemaal uitgevoerd met telkens 3.5 gram (10 mmol) tetra-acetaat-mannose. Het totaal van de geisoleerde produkten is 6.14 gram (12.3 mmol). Het molaire rendement bedraagt dus 61.4 %. Dit is vrijwel dezelfde opbrengst als beschreven door Hamacher et.al. (60 %) [HAM.84].

-zuiverheid en identiteit

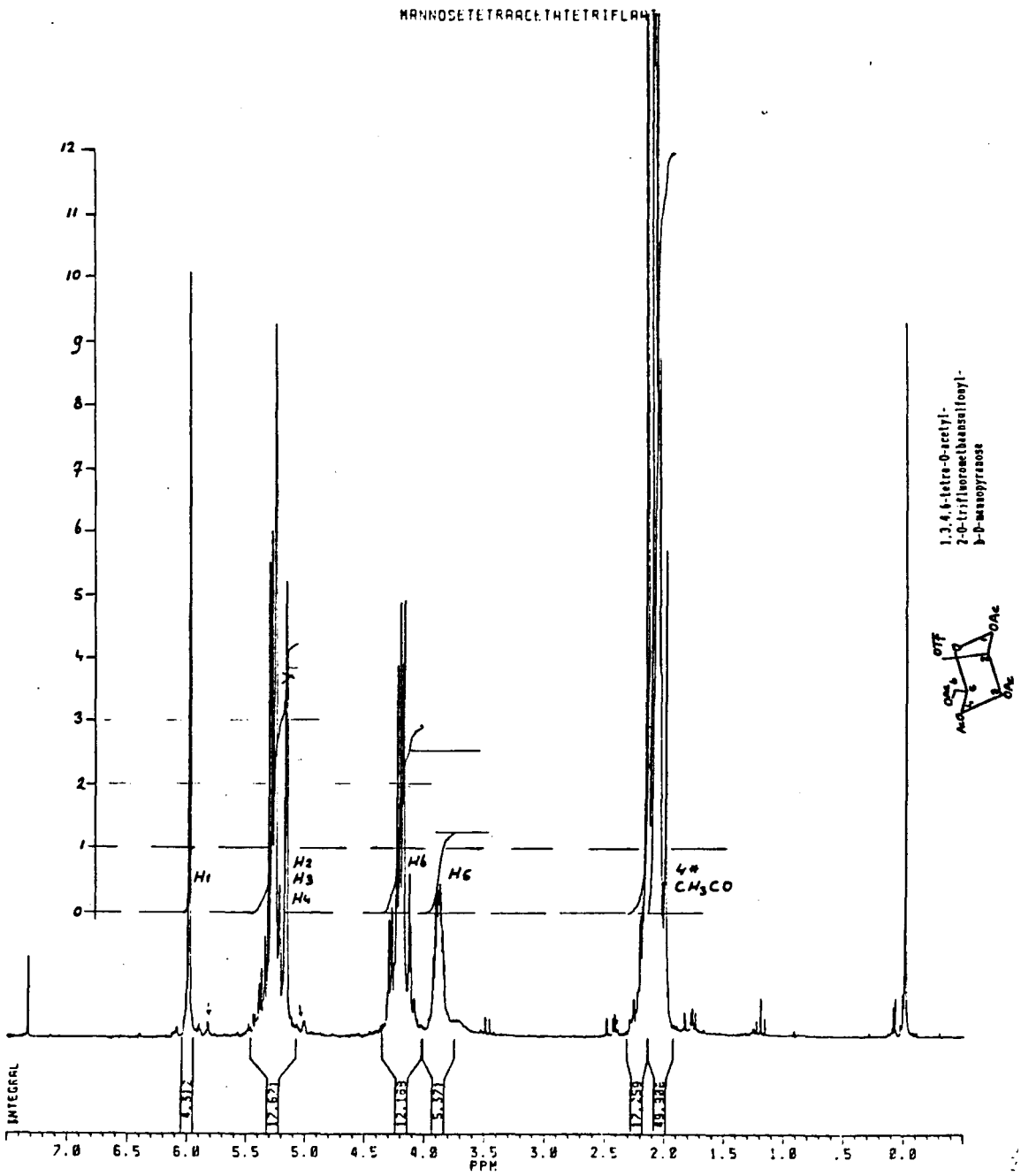
De kwaliteit van het synthese-produkt is nagegaan door middel van een smeltpuntsbepaling en een NMR analyze.

1. smeltpunt

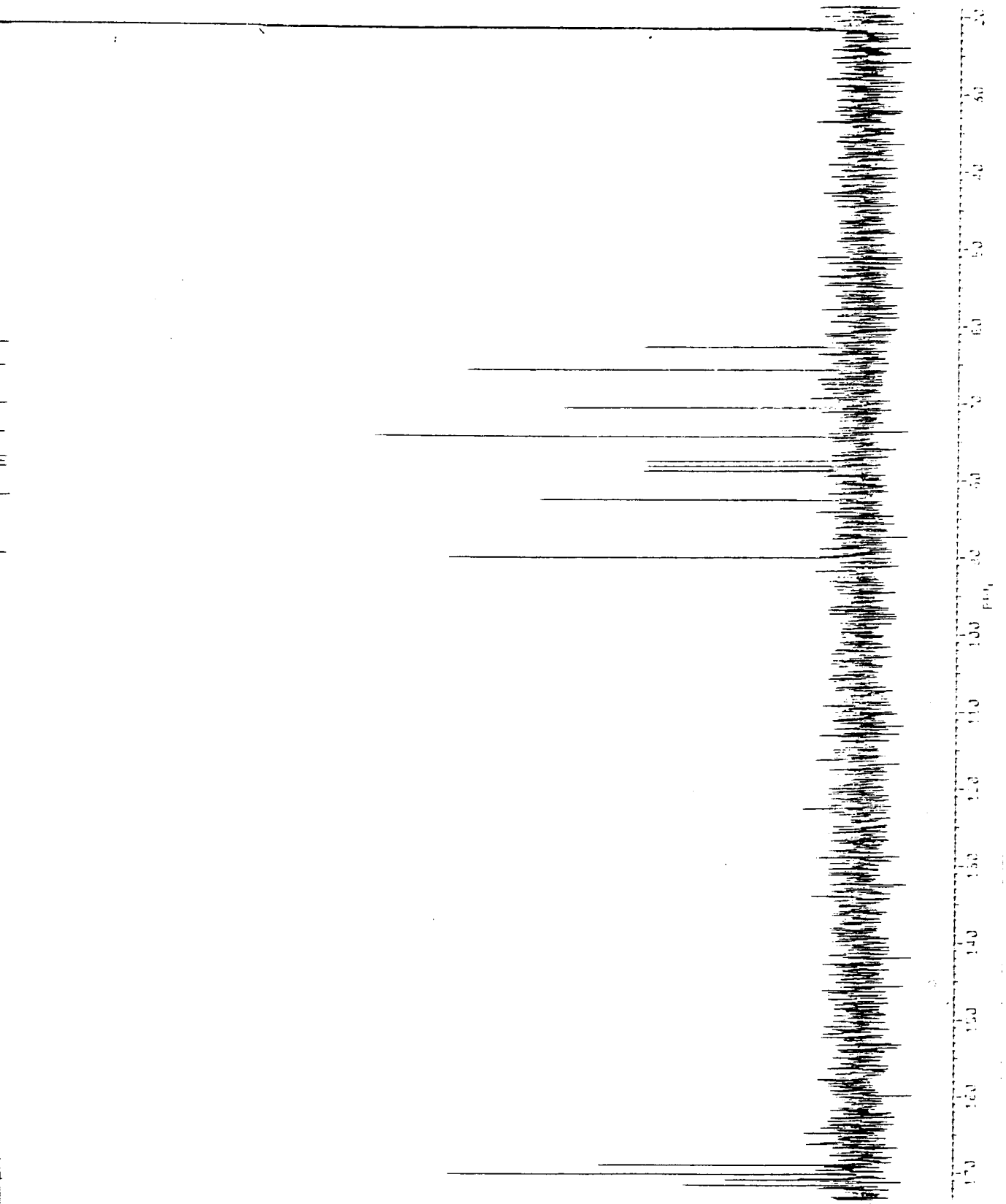
Van de gesynthetiseerde batches is het smeltpunt bepaald met een Fisher Johns smeltpunts-apparaat (stand 40). Het smelttraject bedraagt 118 ^{o}C - 119 ^{o}C. In de Aldrich catalogus (waar sinds 1989 het TATM verkrijgbaar is) wordt een waarde van 120 ^{o}C vermeld. De door ons gevonden waarde komt hiemee overeen.

2. NMR-spectrum

Het proton-NMR spectrum van het synthese produkt is weergegeven in figuur 6. Het koolstof-NMR spectrum is weergegeven in figuur 7.



Figuur 8 Het proton-NMR van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-trifluoro-methaansulfonyl-β-D-mannopyranose.



Figuur 9. Het koolstof-NMR spectrum van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethaansulfonyl-β-D-mannopyranose.

Conclusie:

Uit het smelttraject en de proton- en koolstof-NMR spectra volgt dat de gesynthetiseerde stof niet verschilt van 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-triflouoromethaansulfonyl-β-D-mannopyranose.

Literatuuropgave

[DEF.67] : Deferrari J.O., Carbohydrate Research 4, (1967) 432

[HAM.84] : Hamacher K., Carbohydrate Research 128, (1984) 291

[HAM.86] : Hamacher K., Coenen H.H., and Stocklin G., J.Nucl.Med. 27 (1986) 235

[HEL.62] : Helferich B., und Zirner J. Ber. 95 (1962) 2604

[JAN.88] : Janssen A.G.M., private communications

[VEK.88] : Vekemans J., private communications