Datum 12 februari 2009
Ons kenmerk 016-DIV/2009
Contactpersoon Dr.ir. P.Bode
Telefoon +31 (0)15 27 83530
Onderwerp Concept productiewijzen

Faculteit Technische Natuurwetenschappen
Reactor Instituut Delft
Mekelweg 15
2629 JB Delft
www.rid.tudelft.nl/

CONCEPT

Productiewijzen voor radionucliden voor medische toepassingen met een onderzoeks-kernreactor en alternatieve technologieën.

Versie 11 februari 2009

Auteurs: Peter Bode, Tim Delorme

Kenmerk: TUD-RID 2009-001 Goedgekeurd: Rik Linssen

Productiewijzen voor radionucliden voor medische toepassingen met een onderzoeks-kernreactor en alternatieve technologieën.

Peter Bode, Tim Delorme
Technische Universiteit Delft,
Faculteit Technische Natuurwetenschappen,
Reactor Instituut Delft

Datum: 11 februari 2009

Opdrachtgever: VROM, Directie Risicobeleid

Inhoudsopgave

Samenvatting

1. Inleiding
  1.1. Achtergrond
  1.2. Beschrijving onderzoek
    1.2.1. Vraagstelling
    1.2.2. Opdrachtgever
    1.2.3. Afbakening
    1.2.4. Onderzoeksvragen
  1.3. Aanpak onderzoek
  1.4. Opbouw rapport

2. Medische toepassingen en productie van radionucliden
2.1. Medische toepassing van radionucliden
  2.1.1. Radionucliden
  2.1.2. Diagnostiek
  2.1.3. Radiotherapie
  2.1.4. Aantallen toepassingen en hoeveelheden
  2.1.5. Eisen van de eindgebruikers
2.2. Productie
  2.2.1. Productiewijzen algemeen
  2.2.2. Kernreactoren
  2.2.3. Productieproces bij kernreactoren
    2.2.3.1 Splijting
    2.2.3.2 Activering
    2.2.3.3 De molybdeen-technetium generator
  2.2.4. Deeltjesversnellers
2.3. Toekomstverwachtingen
  2.3.1. Beschikbaarheid kernreactoren
  2.3.2.Veiligstelling productie
  2.3.3. Innovatie in ^{99}Mo door activering
  2.3.4 Deeltjesversnellers
    2.3.4.1 Geladen deeltjes activering
    2.3.4.2 Fotonen activering en -splijting
2.4. Conclusie: medische toepassingen en productie van radionucliden

3. Kernreactoren voor productie van radionucliden en hun kenmerken
  3.1. Historisch overzicht kernreactoren en productie radionucliden
    3.1.1. Licht water gemodereerde heterogene onderzoekskernreactoren
    3.1.2. Zwaar water gemodereerde heterogene onderzoekskernreactoren
    3.1.3. Grafiet gemodereerde onderzoekskernreactoren
    3.1.4. Homogene onderzoekskernreactoren

3.2. Huidige kernreactoren voor productie radionucliden
3.2.1. TRIGA
3.2.2. Multi-purpose onderzoekskernreactoren
3.2.3. Veiligheidskenmerken
3.2.3.1 Algemeen
3.2.3.2 Open Pool Australian Light-water reactor
3.2.3.3 Jules Horowitz Reactor
3.3. Ontwikkelingen
3.3.1. Homogene kernreactoren
3.3.2. Accelerator Driven Systems
3.4. Technische en veiligheidseisen kernreactoren en radionucliden productie
3.5. Conclusies: kernreactoren voor productie van radionucliden en hun kenmerken

Referenties

Bijlage 1 - Radionucliden voor medische toepassingen

Samenvatting

Radionucliden zijn essentieel voor de diagnostiek en therapie in de nucleaire geneeskunde. Radionucliden worden gevormd uit kernreacties van elementaire deeltjes met atoomkernen van stabiele nucliden. Onderzoekskernreactoren en deeltjesversnellers (zoals cyclotrons) worden beide hierbij gebruikt.

De radionucliden die worden geproduceerd met behulp van een kernreactor, en van belang zijn voor nucleaire geneeskunde, zijn voornamelijk ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{99m}Tc, ^{125}I, ^{131}I, ^{133}Xe, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{169}Er, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re en ^{192}Ir waarbij in ca 80 % van de radiodiagnostiek wordt gebruik gemaakt van ^{99m}Tc, dat gevormd wordt bij het verval van het radionuclide ^{99}Mo. Wereldwijd is er behoefte aan productie van ca. 12,000-18,000 Curie/week (6 dagen) ^{99}Mo. Een groot deel van deze radionucliden kan uitsluitend worden gemaakt met behulp van een kernreactor. Dit vindt plaats door neutronen-activering (bijvoorbeeld voor ^{177}Lu) en via splijting van ^{235}U bevattende targets (vooral voor ^{99}Mo). De behoefte aan radionucliden voor de nucleaire geneeskunde, vooral aan ^{99}Mo lijkt te groeien met ca. 8-12 % per jaar wereldwijd. Een zelfde situatie doet zich voor ten aanzien van de radionucliden ^{125}I, ^{131}I die worden gebruikt in de diagnostiek en therapie van schildklieraandoeningen. Daarnaast wordt een groeiende behoefte aan ^{177}Lu verwacht.

Een beperkt aantal radionucliden, waaronder ^{99}Mo en ^{99m}Tc kan in beginsel ook worden geproduceerd met een deeltjesversneller zoals een cyclotron, maar er is voldoende bewijs dat een dergelijke productie niet kan voldoen aan de behoefte (omvang) en specificaties gesteld door de nucleaire geneeskunde. Bovendien kunnen een groot aantal andere neutronen-rijke radionucliden (bijvoorbeeld ^{131}I, ^{153}Sm, ^{166}Ho en ^{177}Lu) niet met een cyclotron worden gemaakt. Daarom kan deze productie niet als volwaardig alternatief worden beschouwd voor de productie met behulp van een kernreactor.

De huidige vijf voornaamste radionucliden producerende kernreactoren (gezamenlijk goed voor 95% van de totale productie) zijn al 40-50 jaar in bedrijf. Rond 2015 zullen deze naar verwachting uit bedrijf genomen zijn, waardoor dus een gat ontstaat in de beschikbaarheid van radionucliden voor medische toepassingen. Internationaal wordt aangedrongen op maatregelen om in de vraag te kunnen blijven voorzien. Zowel de Verenigde Staten (voor nationaal gebruik) als de IAEA onderzoeken of kleine onderzoeksreactoren op termijn de productie voor een deel kunnen overnemen. Opgemerkt moet worden dat veel van deze kleine reactoren ook al een aantal decennia in gebruikt zijn. Nieuwe grote reactoren (CARR, Jules Horowitz) zullen in 2015 operationeel zijn. De verwachting is dat de productie van medische radionucliden in deze reactoren zal door interfererende belangen en prioriteitstelling (wetenschappelijk onderzoek vs. routinematige productie van radiofarmaca) niet de wereldvraag zal kunnen dekken.

Nieuwe reactoren voor de productie van radionucliden voor medische toepassingen zijn daarom rond 2015 nodig. Een kernreactor van ‘eenvoudig’ ontwerp op basis van bewezen techniek is nodig, specifiek gericht is op de productie van radionucliden voor medische toepassingen. Het beproefde zwembadtype lijkt daarmee het aangewezen ontwerp. De beschikbare neutronenflux moet tenminste in 10^{14}cm^{-2}s^{-1} zijn om een productie van (onder meer) ca. 6,000 Curie (6d) ^{99}Mo/week te realiseren. Daarnaast kan de productie van radionucliden voor medische toepassingen deels worden opgevangen indien bestaande en toekomstige nieuwe multi-purpose typen onderzoekskernreactoren onderling samenwerken als back-up faciliteiten.

Op langere termijn zou, specifiek voor de productie van ^{99}Mo, de homogene reactor een kandidaat met potentie kunnen zijn.

Met een Accelerator Driven System (ADS) zouden neutronen-fluxen bereikt kunnen worden die in de zelfde ordegrootte liggen als bij kernreactoren, maar een dergelijk ADS bestaat momenteel slechts nog als concept, en is in eerste instantie bestemd voor transmutatie van splijtingsproducten en voor wetenschappelijk onderzoek (multi-purpose faciliteit). Het Belgische MYRRHA ontwerp is geprojecteerd op realisatie rond 2016-2018, en verwacht kan worden dat er nog tijd overheen zal gaan voordat een zodanig voldoende betrouwbare bedrijf bereikt is dat een begin gemaakt kan worden met regelmatige productie op grote schaal van medische radionucliden. De beoogde veelzijdigheid van MYRRHA kan interfereren met gegarandeerde bedrijfstijd voor nuclide productie, en het is realistischer te verwachten dat een dergelijk systeem slechts als back-up faciliteit kan gaan dienen dan als standaard grote producent.

De fotonen-splijtingsreactie lijkt een alternatief te kunnen zijn voor alleen de productie van ^{99}Mo, maar ook een dergelijk instrument bestaat slechts nog als concept. Het kan nog zeker enkele jaren duren voordat er zekerheid is over de (economische) haalbaarheid van deze optie als onderzoeks-kernreactoren weg zouden vallen als producent voor ^{99}Mo. Bovendien is het ontwerp geheel gericht op productie van ^{99}Mo en biedt het geen alternatief voor alle andere radionucliden die via activering of splijting van uranium targets in een kernreactor kunnen worden geproduceerd.

De eindconclusie van deze evaluatie is dat, om aan de toenemende vraag naar radionucliden voor medische toepassingen te kunnen voldoen, nieuwe hoge flux onderzoekskernreactoren rond 2015 nodig zullen zijn met een specifiek op deze productie gerichte bedrijfsvoering.

1. Inleiding

1.1. Achtergrond

Radionucliden –ook vaak aangeduid als radioisotopen[1]- vormen het hart van de nucleaire geneeskunde. Radionucliden worden gevormd uit kernreacties van elementaire deeltjes en atoomkernen van stabiele nucliden. (Onderzoeks)kernreactoren en deeltjesversnellers (zoals cyclotrons) worden beide gebruikt voor kernreacties ten behoeve van radionucliden productie.

Nucleaire geneeskunde, waarin radionucliden worden gebruikt voor diagnostiek en/of therapie (cardiologie, oncologie, neurologie), vindt plaats in (geschat [1], [2]) meer dan 10000 ziekenhuizen wereldwijd. Daarin vinden jaarlijks meer dan 30 miljoen diagnostische en 2 miljoen therapeutisch behandelingen plaats. Het gebruik van radiofarmaca in de diagnostiek groeit met ca. 10 % per jaar [1].
Het meest gebruikte radionuclide is ^{99m}Tc dat in ca. 80 % van alle behandelingen in de nucleaire geneeskunde wordt gebruikt. Er zijn enigszins tegenstrijdige schattingen over het aantal behandelingen: de World Nuclear Association schat het wereldwijd op ca. 40,000 per dag [1], terwijl NRG gewag maakt van dagelijks 30,000 behandelingen in Europa met ^{99m}Tc [3].

Schattingen, gemaakt in 2007 naar aanleiding van de tijdelijke sluiting van de Canadese NRU reactor –en daaruit voortvloeiende stagnering van onder meer de ^{99m}Tc radionuclide productie vanuit ^{99}Mo- geven aan dat dit maandelijks gevolgen zou hebben voor de behandeling van ca. 200,000 Amerikaanse en 50,000-90,000 Canadese patiënten. In Nederland bedraagt het totaal aantal behandelingen per jaar ca. 400,000 (in 2006, [4]). De jaarlijkse toename (het aantal behandelingen is verdubbeld sinds 1992) is nu al aanmerkelijk groter dan de voorspelling van het RIVM in 2002 [5]. De toename wordt vooral toegeschreven aan de vergrijzing van de bevolking.

1.2. Beschrijving onderzoek

1.2.1. Vraagstelling

Door NRG is een project opgestart dat moet leiden tot de bouw van een nieuwe onderzoeks-kernreactor, PALLAS [6], voor productie van radionucliden en materiaalonderzoek.

Productie van radionucliden voor medische toepassingen is gedeeltelijk ook voor de samenleving als geheel van belang. Vandaar dat van de overheid verwacht wordt, dat zij dit publieke belang afweegt ten opzichte van de risico's van de productie van radionucliden met een kernreactor.

Hieruit volgt de doelstelling van het onderzoek: identificeren en beoordelen van alternatieven voor de productie van radionucliden rekening houdend met de medische toepassingen van radionucliden nu en in de toekomst.

1.2.2. Opdracht

Bij de mogelijke bouw van een nieuwe onderzoekskernreactor is VROM, Directie Risicobeleid de coördinator voor de verlening van de vergunning.

[1] Een radionuclide is een atoomkern die door een bepaalde verhouding tussen protonen en neutronen instabiel is. In de literatuur en het spraakgebruik worden de benamingen radionuclide en radioisotoop door elkaar gebruikt.

1.2.3. Afbakening
Het uitgevoerde onderzoek heeft zich toegespitst op productie en gebruik van radionucliden voor medische toepassingen. Deze afbakening is gemaakt vanwege het feit dat de medische sector de grootste afnemer van radionucliden is en wijzigingen in aanbod daar onmiddellijk van invloed zijn. Vanwege het feit dat de hoeveelheid producenten mondiaal gezien klein is en de markt als oligopolie kan worden gezien, moet de vraagstelling ook als zodanig worden beantwoord.

1.2.4. Onderzoeksvragen
Op basis van het voorgaande kan de volgende vraag worden gesteld:

Zal een onderzoeks-kernreactor in de toekomst noodzakelijk blijven voor de productie van radionucliden voor medische toepassingen?

Beantwoording van de volgende deelvragen geeft een antwoord op bovenstaande hoofdvraag:

a) Op welke manieren kunnen radionucliden worden gemaakt en waarvoor worden ze gebruikt in de geneeskunde?
b) Wat zijn de huidige productiemogelijkheden voor radionucliden?
c) Wat is de verwachting voor wat betreft de verschillende productie mogelijkheden in de toekomst?
d) Welke technische en veiligheidseisen moeten er gesteld worden aan een kernreactor voor productie van radionucliden.
e) Welke typen reactoren zijn op dit moment beschikbaar?
f) Wat zijn de technische en veiligheidskenmerken daarvan?
g) Wat zijn de ontwikkelingen op kernreactorgebied voor wat betreft productie van radionucliden?

1.3. Aanpak onderzoek

Het onderzoek is uitgevoerd via een literatuurstudie, vergaren van informatie via internet, rapporten en artikelen, bijwoning van gerichte internationale wetenschappelijke congressen en gesprekken met betrokkenen bij de productie en het gebruik van radionucliden voor medische toepassingen.

1.4. Opbouw rapport

De opbouw van het rapport komt grotendeels overeen met de volgorde van de onderzoeksvragen. In hoofdstuk 2 worden de onderzoeksvragen a) tot en met c) behandeld. In hoofdstuk 3 worden de onderzoeksvragen d) tot en met g) behandeld.

2. Medische toepassing en productie van radionucliden

2.1. Medische toepassingen van radionucliden.

2.1.1. Radionucliden.

Kernbouw
Atomen zijn opgebouwd uit elektronen en atoomkernen, ook wel *nucliden* geheten. Deze laatste bevatten twee soorten kerndeeltjes, positief geladen *protonen* en ongeladen *neutronen*. Het aantal protonen heet het atoomnummer en wordt aangegeven met de letter Z. De waarde van Z correspondeert met het aantal elektronen in de elektronenschillen van het neutrale atoom. De elektronenaantallen bepalen op hun beurt de chemische eigenschappen van het atoom, zodat de waarde van Z gerelateerd is aan de chemische eigenschappen van het atoom. De som van het aantal protonen en neutronen heet het *massagetal* A en geeft bij benadering de massa van de atoomkern in atomaire massa eenheden.

In totaal komen er in de natuur 270 verschillende stabiele combinaties voor van protonen en neutronen. Atoomkernen met het zelfde aantal protonen, maar een verschillend aantal neutronen, heten isotopen. Hoewel hun massagetallen verschillen, zijn ze chemisch identiek. In het Periodiek Systeem staan ze op dezelfde plaats; vandaar hun naam "isotoop", wat in het Grieks "dezelfde plaats" betekent. Sommige elementen bestaan uit slechts één enkel stabiel isotoop, bijvoorbeeld het element fluor met 9 protonen en 10 neutronen. De meeste elementen hebben echter twee of meer stabiele isotopen. Zo heeft chloor twee stabiele isotopen, elk met 17 protonen, waarbij het ene isotoop 18 en het andere isotoop 20 neutronen heeft.

Om isotopen van elkaar te onderscheiden worden ze aangeduid met hun massagetal. Dit wordt als superscript links boven het chemisch symbool geplaatst. Voor de elementen fluor en chloor zijn de aanduidingen voor de stabiele isotopen dus ^{19}F, respectievelijk ^{35}Cl en ^{37}Cl. De fractie waarin een bepaald isotoop in het natuurlijk isotopenmengsel van een element aanwezig is, noemt men het *isotopisch voorkomen* of de *abundantie*.

Radioactiviteit
Naast de stabiele atoomkernen zijn er ook radioactieve atoomkernen, ook wel *radionucliden* geheten. Deze hebben combinaties van aantallen protonen en neutronen die instabiel zijn, wat men kan zien als een teveel aan energie. Deze overmaat aan energie raken radionucliden kwijt door *radioactief verval* onder het uitzenden van *kernstraling*. Het radioactief verval wordt ook wel met *desintegratie* aangeduid. Kernstraling kan optreden in de vorm van diverse deeltjes, namelijk als een *α-deeltje* (een heliumkern met twee protonen en twee neutronen), als een *β^--deeltje* (een "gewoon" negatief elektron) of als een *β^+-deeltje* (een positief geladen elektron, ook wel *positron* genoemd). Een alternatief voor het uitzenden van een β^+-deeltje door de atoomkern is het invangen in de atoomkern van een elektron vanuit een elektronenbinnenschil. Dit verschijnsel heet *elektron-vangst* (Engels: *electron capture*). Na elektronenvangst is er in de bewuste schil een gat ontstaan, dat wordt opgevuld door een elektron uit een meer naar buiten gelegen schil, waarbij karakteristieke *röntgenstraling* kan worden uitgezonden. Bij α-verval daalt het massagetal met een waarde van vier, dat wil zeggen de nieuwe kern bevat twee protonen en twee neutronen minder. Het uitzenden van β^--straling of β^+-straling c.q. elektronenvangst komt er netto op neer dat in de atoomkern een neutron in een proton overgaat, respectievelijk het omgekeerde geschiedt. Het aantal kerndeeltjes blijft echter hetzelfde, en dus ook het massagetal. Indien de na het verval

ontstane combinatie van aantallen protonen en neutronen nog niet stabiel is, treedt opnieuw radioactief verval op.
Bij het β^+-verval wordt dus een positief geladen electron door de kern uitgezonden. Dit deeltje zal onder invloed van het electrisch veld van de atoomkern een reactie ondergaan met een negatief electron uit de omringende materie, waarbij het electronenpaar versmelt en wordt omgezet in twee kwanten electromagnetische straling van 511 keV. Dit proces wordt *annihilatie* genoemd. De twee kwanten, de *annihilatie straling* worden onder een hoek van 180^0 ten opzichte van elkaar geëmitteerd. Annihilatiestraling is de basis van de positronen emissie tomografie (PET) die bij medische diagnostiek wordt gebruikt.

Een andere vorm van kernstraling is *γ-straling* (een hoog-energetische vorm van elektromagnetische straling uit de atoomkern). Bij γ-straling gaat de kern van een instabiele aangeslagen toestand naar een lagere aangeslagen toestand of naar het grondniveau. Daarbij behoudt de atoomkern dezelfde samenstelling aan protonen en neutronen, en dus ook hetzelfde massagetal. Dit proces heet *isomere overgang*. Aangeslagen toestanden van de atoomkern komen vooral voor als laatste stap van het proces van radioactief verval, na het uitzenden van α-, β^-- of β^+-straling (c.q. elektronenvangst). Incidenteel worden bij activering aangeslagen toestanden ook direct gevormd. Bij overgang vanuit een aangeslagen toestand via een of meer aangeslagen tussentoestanden naar de grondtoestand kunnen twee of meer gamma's direct achter elkaar worden uitgezonden. De levensduur (verblijfsduur) op de tussentoestanden is dan zeer kort (microseconden of minder). Sommige aangeslagen toestanden hebben echter een aanmerkelijk langere levensduur. Ze worden dan beschouwd als een apart radionuclide en krijgen de superscript *m*, bij voorbeeld ^{99m}Tc, dat met een halveringstijd van 6 uur naar ^{99}Tc vervalt.
Radioactief verval is een stochastisch proces, waarbij van tevoren niet gezegd kan worden wanneer het verval van een enkele kern precies plaats vindt. Wel kan men aangegeven welke fractie van een oorspronkelijk aantal kernen van een radionuclide er nog over is na een bepaalde tijd. De *vervalsnelheid* is evenredig met het aantal instabiele kernen, waarbij de afname van het aantal instabiele kernen per tijdseenheid wordt aangeduid met de term *activiteit* of *vervalsnelheid* (in s^{-1}). Voor de vervalsnelheid heeft men tegenwoordig de van het Système International (S.I.) afgeleide eenheid *Becquerel*, afgekort Bq, equivalent met 1 desintegratie per seconde. Vroeger werd voor de activiteit een andere eenheid gebezigd, namelijk de Curie (afgekort Ci), corresponderende met $3{,}7 \times 10^{10}$ desintegraties s^{-1}. Meestal werkt men niet met de vervalconstante, maar met de grootheid *halveringstijd,* $t_{1/2}$, de tijd waarin een bepaalde activiteit en dus ook een hoeveelheid radioactieve kernen door verval tot de helft is afgenomen. De halveringstijd is karakteristiek voor het radionuclide en kan sterk uiteenlopen, namelijk van fracties van seconden tot miljoenen jaren.

Vorming van radionucliden
Radionucliden worden gevormd door kernreacties: een proces waarbij een stabiele atoomkern reageert met een elementair deeltje, zoals een neutron. Kernreacties met neutronen leiden tot reacties waarin vooral 'neutronen-rijke' radionucliden kunnen worden geproduceerd: de atoomkern vangt dan het neutron waarmee het beschoten is. Dit proces wordt ook wel neutronen-activering genoemd[2]. Neutronen-rijke radionucliden ontstaan ook na neutronenvangst door een

[2] Een kernreactie wordt schematisch voorgesteld met $^pA(x,y)^qB$, waarbij A en B het target nuclide en het geproduceerde (radio)nuclide zijn, *p* and *q* het aantal elementaire deeltjes in de atoomkernen van A en B, respectievelijk; x en y stellen respectievelijk het bombarderende elementair deeltje en het bij de kernreactie

^{235}U atoomkern en de daarop volgende kernsplijting. In het kader van dit onderzoek is deze productieroute vooral van belang voor het radionuclide ^{99}Mo.
Kernreactie met geladen deeltjes uit versnellers leiden vaak tot reacties waarin 'neutronen-arme' radionucliden ontstaan; de atoomkern die een neutron is kwijtgeraakt, is dan instabiel. Kenmerkend voor het verval van neutronen-arme kernen is dat dit vaak vergezeld gaat van annihilatiestraling, die van belang kan zijn voor toepassing van positron emissie tomografie.

Verschillende overzichten zijn de laatste jaren gemaakt van de radionucliden die gebruikt worden in de nucleaire geneeskunde [7, 8, 9, 10] voor diagnostiek en (radio)therapie. Een uitvoerige lijst van radionucliden en hun medische toepassingen is gegeven in Bijlage 1 van dit document [11]. Een aantal voorbeelden hieruit van radionucliden die met kernreactor of deeltjesversneller gemaakt worden staan vermeld in Tabel 2.1 op de volgende pagina.

Tabel 2.1. Enkele radionucliden, geproduceerd met kernreactor en cyclotron ten behoeve van diagnostiek en therapie

	Diagnostiek		**Therapie**	
	Radionuclide	Halveringstijd	Radionuclide	Halveringstijd
Kernreactor	$^{99}Mo/^{99m}Tc^{*}$ ^{125}I ^{131}I ^{133}Xe	66 u / 6 u 60 d 8 d 5 d	$^{90}Sr/^{90}Y^{*}$ ^{103}Pd ^{131}I ^{153}Sm ^{166}Ho ^{177}Lu ^{186}Re $^{188}W/^{188}Re^{*}$ ^{192}Ir	28 j/2.7 d 17 d 8 d 2 d 27 u 6.7 d 4 d 69 d/17 u 74 d
Cyclotron	^{11}C ^{13}N ^{15}O ^{18}F ^{67}Ga $^{68}Ge/^{68}Ga^{*}$ $^{82}Sr/^{82}Rb^{*}$ ^{111}In ^{123}I ^{201}Tl ^{211}At	20 m 10 m 2 m 110 m 78 u 270 d/68 m 25 d /1.3 m 2.8 d 13 h 3 d 7.2 u	^{67}Cu ^{103}Pd	62 u 17 d

*: Radionucliden generatoren, zie paragraaf 2.2.4.

Kernreactoren en deeltjesversnellers zijn complementair (zie Tabel 2.1) in de productie van radionucliden voor medische toepassingen omdat verschillende radionucliden worden gemaakt voor specifieke doeleinden.

vrijkomend deeltje voor. Voorbeeld van de kernreactie bij de beschieting van een ^{98}Mo kern met neutronen: $^{98}Mo(n, \gamma)^{99}Mo$.

2.1.2. Diagnostiek.

In de diagnostiek is het vooral van belang dat inwendig aangebrachte (door injectie, inhalatie of orale toediening) radionucliden buiten het lichaam waargenomen kunnen worden. Gamma-straling is daar vanwege het hoog doordringend vermogen het meest geschikt voor. Daarom komen hiervoor radionucliden die uitsluitend door gamma-straling vervallen in aanmerking, maar ook β^-, β^+ vervallende radionucliden zijn bruikbaar omdat dit verval vaak gevolgd wordt door emissie van γ straling. Daarbij hebben de β^+ emitters het bijkomend voordeel dat de vaak ook ontstane annihilatiestraling zich leent voor positron emissie tomografie (PET).

Radiofarmaca met positronen emitterende radionucliden (zoals ^{11}C en ^{18}F) zijn door de relatieve korte halveringstijden van ^{11}C en ^{18}F, niet geschikt voor het volgen van processen gedurende langere tijd. Het meest gebruikte radionuclide in de diagnostiek is ^{99m}Tc dat bijna de ideale eigenschappen heeft: (i) een halveringstijd van ca. 6 uur dat lang genoeg is om metabole processen te volgen, en kort genoeg om de stralingsdosis van de patiënt minimaal te houden; (ii) een verval door een 'isomere' overgang zonder emissie van β straling; dit minimaliseert ook de inwendige stralingsdosis van de patiënt; (iii) een relatief lage energie van de geëmitteerde gamma-straling waardoor deze uitermate geschikt voor detectie door een gamma-camera en (iv) gunstige chemische eigenschappen van Technetium waardoor het kan worden ingebouwd in een grote verscheidenheid aan biologisch-actieve verbindingen.

2.1.3. Radiotherapie.

Bij de (interne) radiotherapie wordt een radioactief preparaat toegediend aan of tijdelijk geïmplanteerd in de patiënt. Het is van belang dat de door het radionuclide geëmitteerde straling zoveel mogelijk (uitsluitend) in het te behandelen weefsel wordt geabsorbeerd. Daarvoor zijn die radionucliden het meest geschikt die vervallen onder uitzending van α straling dan wel β^- straling (afwezigheid van annihilatie straling) en in minimale aanwezigheid van gamma-straling (met, als dit niet kan worden voorkomen, een voorkeur voor gamma-straling van zo laag mogelijke energie). De β^- uitzendende kernen worden gevonden onder voornamelijk de neutronen-rijke radionucliden. Voorbeelden zijn ^{131}I (voor schildklier), ^{153}Sm (voor pijn bestrijding bij botkanker) terwijl ^{125}I en ^{192}Ir vaak gebruikt wordt voor (tijdelijk) geïmplanteerde bronnen of brachytherapie. Nucliden zoals ^{166}Ho en ^{177}Lu (voor zowel diagnostiek als therapie) zijn sterk in opkomst voor therapeutische behandelingen in medische onderzoek centra. Een sterke groei wordt verwacht in de hoeveelheid ^{177}Lu die geproduceerd moet worden indien een product (bijvoorbeeld een octreotaat) met dit radionuclide geregistreerd wordt omdat ^{177}Lu (verval via laag energetische β en γ straling) zeer gunstige eigenschappen heeft voor diagnostiek en therapie van neuroendocriene tumoren.

2.1.4. Aantallen toepassingen en hoeveelheden

Nucleaire geneeskunde, waarin radionucliden worden gebruikt voor diagnostiek en/of therapie vindt plaats in (geschat [1], [2]) meer dan 10000 ziekenhuizen wereldwijd. Daarin vinden meer dan 30 miljoen diagnostische en 2 miljoen therapeutisch behandelingen plaats. Het gebruik van radiofarmaca in de diagnostiek groeit met ca. 10 % per jaar [1] onder meer omdat voortdurend nieuwe medische toepassingen worden ontdekt voor onderzoek aan anatomie, therapie interventie en voor fysiologische functies.

Het meest gebruikte radionuclide is ^{99m}Tc dat in ca. 80 % van alle behandelingen in de nucleaire geneeskunde wordt gebruikt. Dit radionuclide is het radioactieve verval product van ^{99}Mo dat in eerste instantie wordt gevormd via een kernreactie.

Ten aanzien van de omvang van het gebruik van specifieke radionucliden voor medische toepassingen zijn er nagenoeg uitsluitend gegevens te vinden over het ^{99}Mo/^{99m}Tc productie en gebruik. Er zijn enigszins tegenstrijdige schattingen over het aantal behandelingen waarin dit radionuclide wordt gebruikt: de World Nuclear Association schat het wereldwijd op ca. 40,000 per dag [1], terwijl NRG gewag maakt van dagelijks 30,000 behandelingen in Europa met ^{99m}Tc [4]. Schattingen, gemaakt in 2007 naar aanleiding van de tijdelijke sluiting van de Canadese NRU reactor –en daaruit voortvloeiende stagnering van onder meer de ^{99m}Tc radionuclide productie) geven aan dat dit iedere maand gevolgen zou hebben voor de behandeling van ca. 200,000 Amerikaanse en 50,000-90,000 Canadese patiënten, dus ca. 10,000 per dag. In Nederland bedraagt het totale aantal behandelingen per jaar op ca. 400,000 (in 2006, [5]), dus ca. 1,000 per dag. De jaarlijkse toename (het aantal behandelingen is verdubbeld sinds 1992) is nu al aanmerkelijk groter dan de voorspelling van het RIVM in 2002 [5]. De toename wordt vooral toegeschreven aan de vergrijzing van de bevolking.

Het aantal behandelingen wereldwijd heeft geleid tot een behoefte aan ^{99}Mo van ongeveer 12-18,000 Curie[3] per week, waarvoor momenteel de capaciteit van de huidige producenten in principe toereikend is. Het is gebruikelijk dat de producenten ^{99}Mo (halveringstijd van 66 uur) leveren met een activiteit specificatie bij aflevering, 6 dagen nadat het gevormd is in de kernreactor. Hoeveelheden ^{99}Mo radioactiviteit genoemd in dit rapport zijn gebaseerd op deze '6 dagen' radioactiviteit. Dat betekent overigens dat er feitelijk 4 maal meer radioactiviteit dan die 12-18,000 Curie geproduceerd ("uit de reactor") moet worden omdat door het verval van ^{99}Mo (halveringstijd 66 uur) iedere 24 uur de radioactiviteit met ca. 22 % afneemt tussen het moment van productie en het moment van levering na 6 dagen.

2.1.5. Eisen van de eindgebruikers

De voornaamste eisen [12] van afnemers van radionucliden voor medische toepassingen kunnen worden samengevat als:

[3] Alhoewel de Becquerel (Bq) de S.I. afgeleide eenheid van radioactiviteit is sinds 1974, wordt in de nucleaire geneeskunde, in de radionuclide productie wereldwijd en in de literatuur en rapporten nog steeds de oude eenheid Curie (Ci) gebruikt bij beschrijving van de hoeveelheid radioactiviteit. 1 Curie = $3.7.10^{10}$Bq.

1. Levering op afgesproken tijd. De afnemers (ziekenhuizen) stellen hoge eisen aan de betrouwbaarheid van de producent (reactor of versneller bedrijf) en aan de logistiek van de toeleverancier.
   Daarbij moet gedacht worden aan situaties waarbij de klant 3 dagen tot een week vooraf de wensen ten aanzien van levering bekend maakt aan de producent, of waarbij de producent gevraagd wordt regelmatig (bijvoorbeeld wekelijks) op dezelfde dag en het zelfde tijdstip te leveren.
   Het is gebleken dat een reactor/versneller, waarvan het bedrijf specifiek op radionuclide productie is gericht, de hoogste zekerheid voor levering biedt aan de eindgebruikers. Veel faciliteiten (zoals multi-purpose onderzoeks reactoren en versnellers) worden echter voornamelijk voor wetenschappelijk onderzoek gebruikt. De bedrijfsvoering wordt daarbij primair afgestemd op de wensen van de onderzoekers en niet op die van de radiofarmaca producenten.
2. Levering van afgesproken kwaliteit (bronsterkte, zuiverheid): Gebruikers stellen zeer hoge eisen aan de radiochemische en chemische zuiverheid van de radionucliden. De radiochemische zuiverheid wordt bepaald door de mate van aanwezigheid van andere, ongewenste radionucliden die het gevolg kunnen zijn van een chemisch onzuiver product dat bijvoorbeeld aan neutronenbestraling is blootgesteld, dan wel het gevolg is van ongewenste andere kernreacties. Dat laatste is sterk afhankelijk van het ontwerp van de bestralingsfaciliteit en het ontwerp van bijvoorbeeld de kernreactor zelf, en de energieverdeling van de gebruikte neutronen.
   De chemische zuiverheid wordt bepaald door de wijze waarop de producent het radionuclide na productie chemisch heeft verwerkt. Radiochemische en chemische zuiverheid, constant en in overeenstemming met de kwaliteitseisen is van het allergrootste belang voor de nucleaire geneeskunde, en is evenals de kwaliteit van logistiek de basis van vertrouwen tussen producent en afnemer.

2.2. Productie

2.2.1 Productiewijzen algemeen

Radionucliden voor medische toepassingen worden geproduceerd zowel in onderzoeks-kernreactoren als in deeltjesversnellers. Onderscheid kan gemaakt worden tussen:

- Splijting van uranium in speciale targets met neutronen in een kernreactor of met fotonen in een deeltjes versneller dat resulteert in radioactieve splijtingsproducten die chemisch worden afgescheiden van het uranium
- Activering: bestraling met neutronen (kernreactor), protonen of fotonen (versneller) resulteert in radioactieve kernen van hetzelfde element dat bestraald is (meestal bij reactoren) dan wel een ander element (meestal bij versnellers). In het laatste geval kunnen de radioactieve kernen chemisch worden afgescheiden van de kernen van het target materiaal.
- Radionucliden generatoren: Uit een radioactieve kern van een element ontstaat soms bij verval een nieuwe radioactieve kern van een chemisch ander element. Dit vervalproduct kan chemisch worden afgescheiden ten behoeve van het gebruik.

De kernreacties die nodig zijn voor de productie van de radionucliden worden gekarakteriseerd door de volgende eigenschappen:

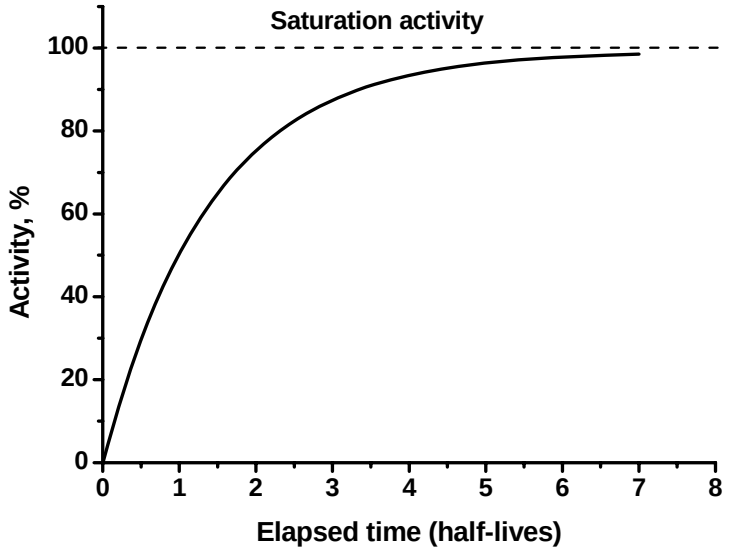
- Het type deeltje (bijvoorbeeld een of neutron, proton) waarmee de stabiele atoomkern wordt beschoten.
- De energie (snelheid) van dit deeltje.
- Het aantal beschikbare deeltjes (neutronen-flux, uitgedrukt in $cm^{-2}s^{-1}$ respectievelijk protonen stroomdichtheid, uitgedrukt in mA).
- De kans dat de kern een reactie ondergaat (werkzame doorsnede, uitgedrukt in cm^{-2} of in barn; 1 barn = 10^{-24} cm^{-2}).

De hoeveelheid geproduceerde radioactiviteit R (in Becquerel, 1 Bq ≈ 3.10^{-11} Curie) van het radionuclide B, gevormd na de kernreactie A(x,y)B via bestraling met neutronen in een reactor of deeltjes in een versneller wordt gegeven door de volgende vergelijking:

$$R = N_A \theta_{A'} \sigma_{A'} \phi_X \left[1 - e^{(-\lambda_B t_b)}\right] e^{(-\lambda_B t_w)}$$

waarin N_A het aantal atomen van element A, $\theta_{A'}$ het voorkomen (abundantie) van isotoop A' in het natuurlijke isotopenmengsel van element A, $\sigma_{A'}$ de werkzame doorsnede (in cm^{-2}) voor reactie met kern A' leidend tot de radionuclide B, ϕ_x de deeltjesflux (in $cm^{-2}s^{-1}$), λ_B de vervalconstante van atoomkernen B (in s^{-1}), t_b de bestralingstijd (in s), en t_w de wachttijd na bestraling (in s). De numerieke waarde van N_A wordt gegeven door: $N_A = G_A N_{Av}/M_A$, waarin G_A de massa is van element A, N_{Av} is het getal van Avogadro (6.023 x 10^{23} mol^{-1}) en M_A de atomaire massa (g mol^{-1}).

De term [1 – exp($-\lambda_B t_b$)] heet de verzadigingsterm. De term heeft de waarde van 0,5 bij een bestralingsduur gelijk aan één halveringstijd; en benadert daarna de waarde 1 bij langere bestralingstijden; nog langer bestralen om meer radioactiviteit te produceren heeft dus geen zin (zie Figuur 2.1).
Uit de vergelijking volgt direct dat de hoeveelheid gevormde radioactiviteit lineair toeneemt met de deeltjes flux, de massa en het isotopisch voorkomen van het bestraalde nuclide, maar –door de verzadigingsterm- geleidelijk naar een maximale waarde loopt bij toenemende bestralingstijd.



Figuur 2.1 Verband tussen gevormde activiteit, halveringstijd en bestralingstijd

2.2.2. Kernreactoren

Onderzoekskernreactoren zijn, evenals neutronengeneratoren en isotopische neutronenbronnen een bron van neutronen ten behoeve van kernreacties. De neutronen-fluxen die met onderzoekskernreactoren kunnen worden bereikt zijn vele ordes van grootte hoger dan van de ander neutronenbronnen (zie Tabel 2.2). Zoals in de vorige paragraaf is uiteengezet, is de hoeveelheid gevormde radioactiviteit van radionucliden recht evenredig met de neutronen-flux, wat het belang verklaart van onderzoekskernreactoren met hoog vermogen voor de productie van radionucliden.

Tabel 2.2 Indicatie van neutronen-fluxen in verschillende neutronenbronnen.

Neutronen bron		Typische neutronen-flux ($cm^{-2}s^{-1}$)
Isotopische neutronenbron	1 g Radium gemengd met Beryllium	10^5
	^{252}Cf, 1 mg	10^8
Neutronen generator	deuteronen op een met deuterium of tritium gevulde trefplaat	$10^8 – 10^9$
Onderzoeks kernreactor	Low flux	$< 10^{12}$
	Medium flux	$> 10^{12}$ - $< 10^{14}$
	High flux	$\geq 10^{14}$

2.2.3. Productieproces bij reactoren

2.2.3.1 Splijting

Het isotoop ^{235}U heeft de eigenschap dat, na vangst van een neutron door de atoomkern, de nieuw ontstane kern zo instabiel wordt dat hij in twee ongeveer gelijke –en vaak radioactieve- atomen uiteenvalt. Dit wordt kernsplijting genoemd. De splijtingsproducten kunnen van belang zijn voor gebruik als medische radionucliden, bijvoorbeeld ^{99}Mo.

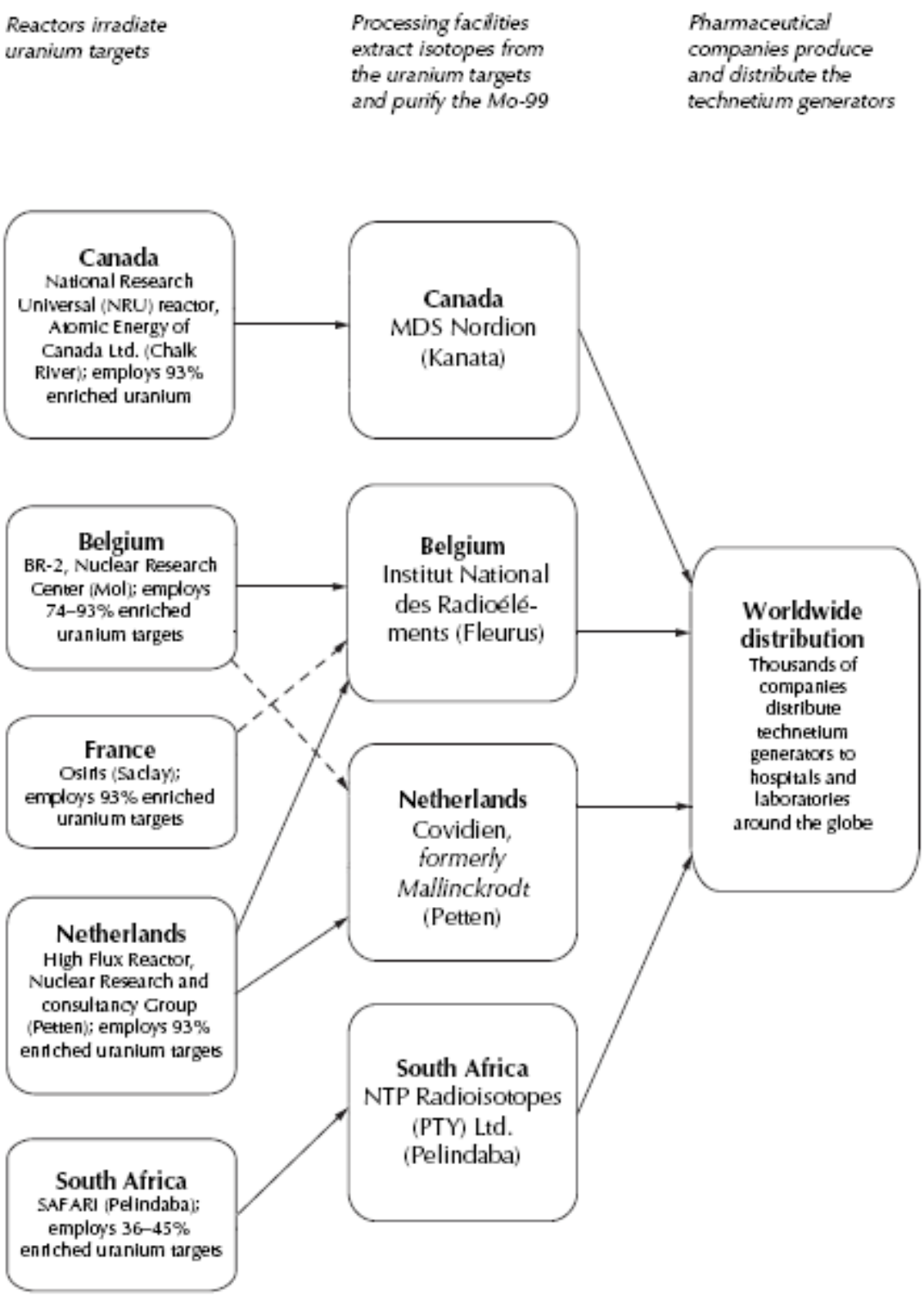
Het natuurlijk voorkomen (isotopische abundantie) van ^{235}U is ca. 0.7 %. Natuurlijk uranium bevat verder hoofdzakelijk het isotoop ^{238}U dat niet splijt bij bestraling met neutronen en waaruit dus ook niet, bijvoorbeeld, ^{99}Mo verkregen kan worden. Door isotopische verrijking –via, bij voorbeeld, ultracentrifuge- kan de isotopisch abundantie van het nuclide ^{235}U in uranium worden verhoogd, wat een vrijwel evenredige verhoging geeft van de hoeveelheid radionuclide die via splijting wordt verkregen. Als uranium ca. 93 % ^{235}U bevat, wordt gesproken van 'hoog verrijkt

uranium' (highly enriched uranium, HEU); bij een verrijkingsgraad van maximaal ca. 20 % ^{235}U spreekt men van 'laag verrijkt uranium' (low enriched uranium, LEU).

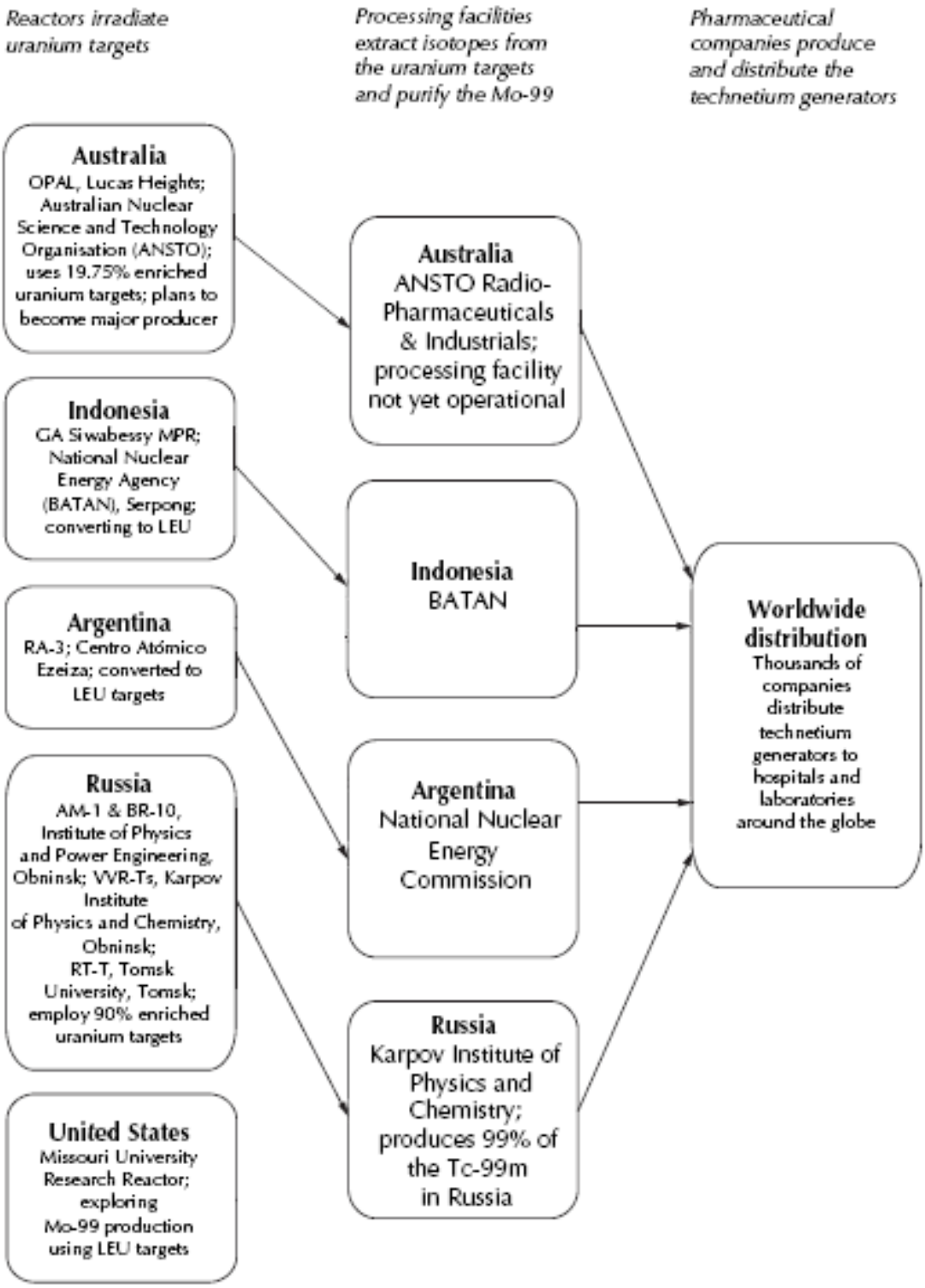
Op dit moment vindt productie van ^{99}Mo voornamelijk plaats door het bestralen van HEU targets. Het gebruik van HEU brengt in het kader van de non-proliferatie overeenkomst beperkingen met zich mee, en is daarom alleen toegestaan aan landen die zich confirmeren aan de regelgeving van het Internationaal Atoomagentschap (International Atomic Energy Agency, IAEA).

Nadrukkelijk wordt er hier op gewezen dat de radionuclideproductie niet plaatsvindt met de directe reactor brandstof –hoewel die ook op basis van HEU of LEU is[4]- maar door bestraling van een HEU of LEU bevattend target. Er wordt gebruik gemaakt van speciale bestralingsfaciliteiten die mogelijk maken om de targets te laden en te verwijderen zonder dat het bedrijf van de reactor moet worden onderbroken.
Deze productiemethode is de gebruikelijke weg voor radionucliden zoals ^{99}Mo en ^{131}I. Een overzicht van ^{99}Mo producenten gebruik makend van HEU en LEU targets wordt gegeven in Figuur 2.2 en 2.3, respectievelijk op de volgende pagina. De producenten in Fig. 2.2 zijn goed voor ca. 95% van de wereldproductie. Die in Fig. 2.3 voor ca. 5%.
Recent (2009) is er een rapport verschenen [15] van een studie in de Verenigde Staten naar de haalbaarheid van het elimineren van HEU als kernreactor brandstof, in bestralingstargets en in productiefaciliteiten voor medische radionucliden. Daarbij wordt geconcludeerd dat voldoende is aangetoond dat LEU targets kunnen worden gebruikt voor productie van ^{99}Mo in hoeveelheden van meer dan 1000 (6 dagen) Ci per week. In beginsel kan overal LEU worden gebruikt, maar er is aarzeling bij de grote producenten (genoemd in Figuur 2.2) om over te gaan naar het gebruik van LEU targets. Er is een ander radiochemisch proces nodig om het ^{99}Mo af te scheiden en te zuiveren, waardoor opnieuw goedkeuring moet worden verkregen van het daarmee geproduceerde radiofarmacon. Het conversieproces van HEU naar LEU targets vereist significante investeringen (tientallen miljoenen dollars) en tijd (naar schatting variërend van enkele maanden tot ongeveer 13 jaar), afhankelijk of er sprake is van bestaande faciliteiten of dat er nieuwe nodig zijn [15].

[4] Ten gevolge van de door veel landen aanvaarde en onderschreven aanbevelingen van de International Fuel Cycle Evaluation (INFCE) conferenties [13,14] is men voor wat betreft de kernbrandstof van onderzoeksreactoren veelal overgaan op het gebruik van LEU.

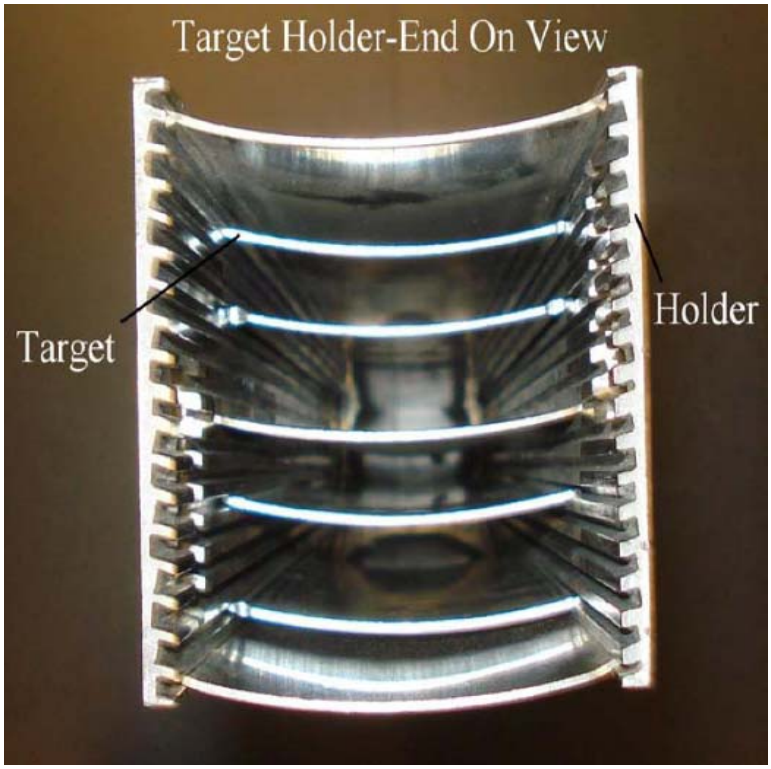


Figuur 2.2 Voornaamste producenten van ^{99}Mo uit HEU splijtstof [16]



Figuur 2.3 Overige producenten van ^{99}Mo die bovendien voornamelijk LEU splijtstof gebruiken. De OPAL reactor in Australië wordt waarschijnlijk in 2009 operationeel.[16]

Bestralingstargets
Een uranium splijtingstarget bestaat uit doorgaans een of meerder dunne splijtstofplaatjes in rechte of cilindrische vorm en bevat een zogenaamde laag 'meat' (de hoeveelheid uranium houdende chemische verbinding) met aan beide zijden cladding [17,18]. De opbouw is grotendeels gelijk aan de splijtstofplaten die worden gebruikt voor brandstofelementen voor onderzoekskernreactoren. In Figuur 2.4 is een voorbeeld te zien van een dergelijk bestralingselement of 'irradiation rig'. Bij de kernsplijtingsreactie in de uranium targets komt warmte vrij, zodat er voor adequate koeling tijdens de bestraling gezorgd moet worden.



Figuur 2.4 Bestralingselement waarin de splijtstof plaatsjes zichtbaar zijn [19]

In de HFR in Petten worden ook kleine cylinders van 22/19.5 mm diameter en 160 mm lengte gebruikt [20].
Uit splijtingstargets wordt, bij bestraling in een neutronenflux van $10^{14}cm^{-2}s^{-1}$ maximaal ca. 6,000 Ci/g ^{99}Mo geproduceerd [21] na ca. 150 uur bestralen.

Radiochemische zuivering
Na voldoende bestraling (voor ^{99}Mo typisch 5-6 dagen) wordt het target bij de reactorkern verwijderd en wordt via een radiochemisch proces het gewenste radionuclide, bijvoorbeeld ^{99}Mo, afgescheiden van het target materiaal, radiochemisch verder gezuiverd en daarna verwerkt op basis van de specificaties van de afnemer, bijvoorbeeld als radionuclide-generator.

Om de ingekapselde monsters verder te verwerken tot bruikbare radionucliden zijn speciaal daarvoor ingerichte chemische laboratoria met een speciaal regime vanwege het werken met radioactieve materialen (Radionucliden laboratoria). Zogenoemde 'Hot Cells' zijn nodig indien er met hoog radioactieve materialen moet worden gewerkt, zoals splijtingstargets. Dit zijn gesloten zwaar afgeschermde ruimtes waarin op afstand gewerkt kan worden met hoog radioactieve materialen (Figuur 2.5).

Figuur 2.5 'Hot Cells' met manipulatoren in Petten

2.2.3.2 Activering

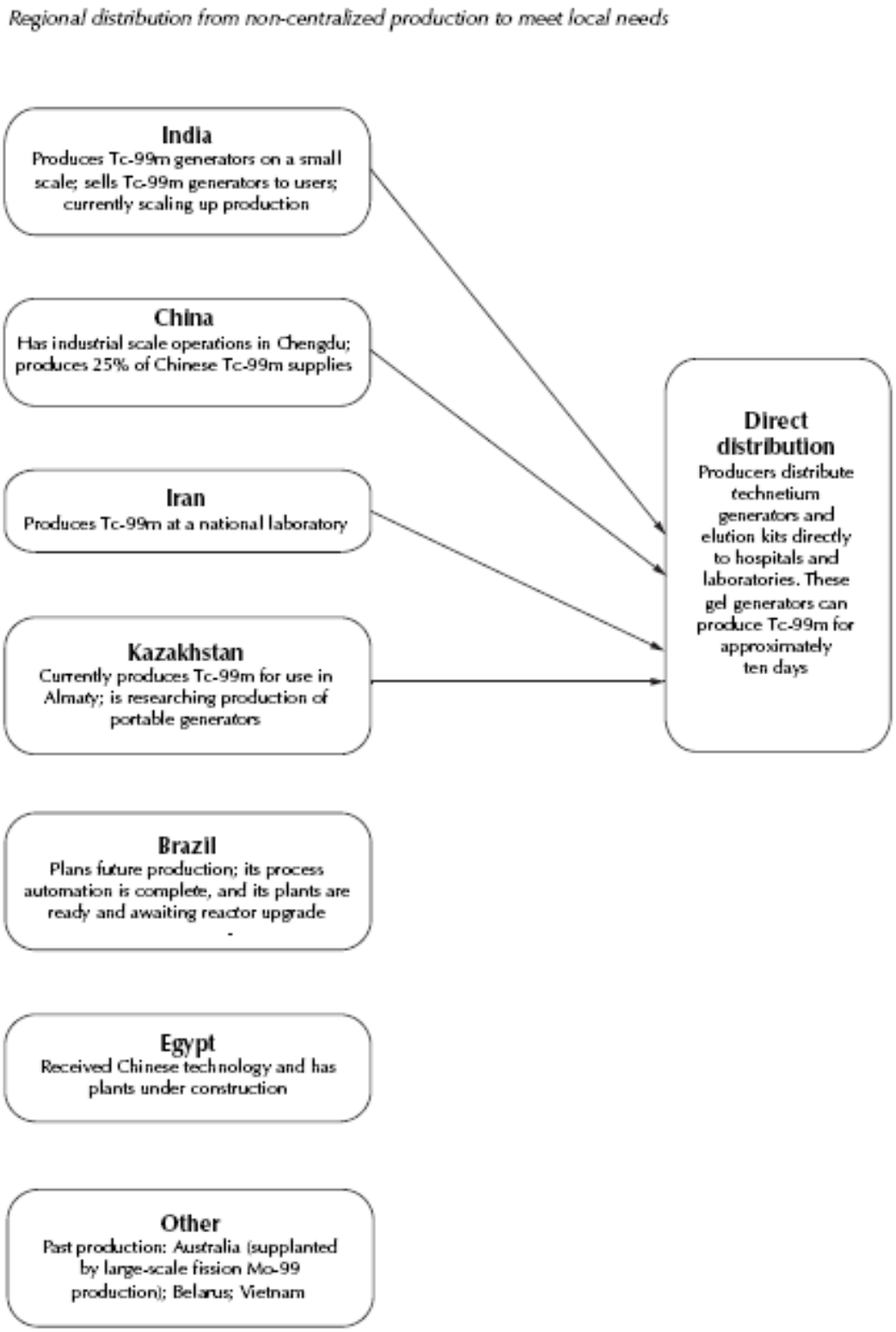
Neutronen-rijke radionucliden kunnen worden geproduceerd door bestraling van stabiele atoomkernen met neutronen. Een deel van deze kernen vangt een neutron en wordt daarbij omgezet in een radioactieve kern van hetzelfde element. Neutronen-activering is bij reactoren de gevolgde weg voor productie van radionucliden zoals ^{177}Lu, ^{192}Ir, en soms ook ^{99}Mo.

In veel gevallen wordt het uitgangsmateriaal isotopisch verrijkt om daarmee de opbrengst van het gevormde radionuclide te verhogen. Dit kan worden toegelicht voor de productie van het radionuclide ^{99}Mo uit het stabiele isotoop ^{98}Mo. Natuurlijk Molybdeen bevat ca. 24 % van het stabiele nuclide ^{98}Mo. Bestraling van Molybdeen, isotopische verrijkt tot meer dan 90 % in ^{98}Mo, resulteert daarom in een bijna vier maal hogere opbrengst aan ^{99}Mo dan niet isotopisch verrijkt ^{98}Mo.

Neutronen-activering is dus ook een mogelijkheid om ^{99}Mo te maken maar de specifieke radioactiviteit (radioactiviteit per massa-eenheid) is veel lager dan bij de productie via splijting door de aanwezigheid van de niet geactiveerde ^{98}Mo kernen in het ^{99}Mo bevattende eindproduct. In een neutronenflux van 10^{14} $cm^{-2}s^{-1}$ wordt ca. 1.8 Ci ^{99}Mo/g Mo gevormd bij activering van Mo in natuurlijke isotopisch voorkomen[5] tegen ca. 6,000 Ci ^{99}Mo/g Mo bij vorming uit een splijtingstarget. Immers, bij de vorming van ^{99}Mo uit splijting van ^{235}U is er geen stabiel Mo aanwezig en wordt er gesproken van 'dragervrij' (no-carrier added) ^{99}Mo.

In Figuur 2.6 worden een aantal van de voornaamste producenten van ^{99}Mo door activering vermeld.

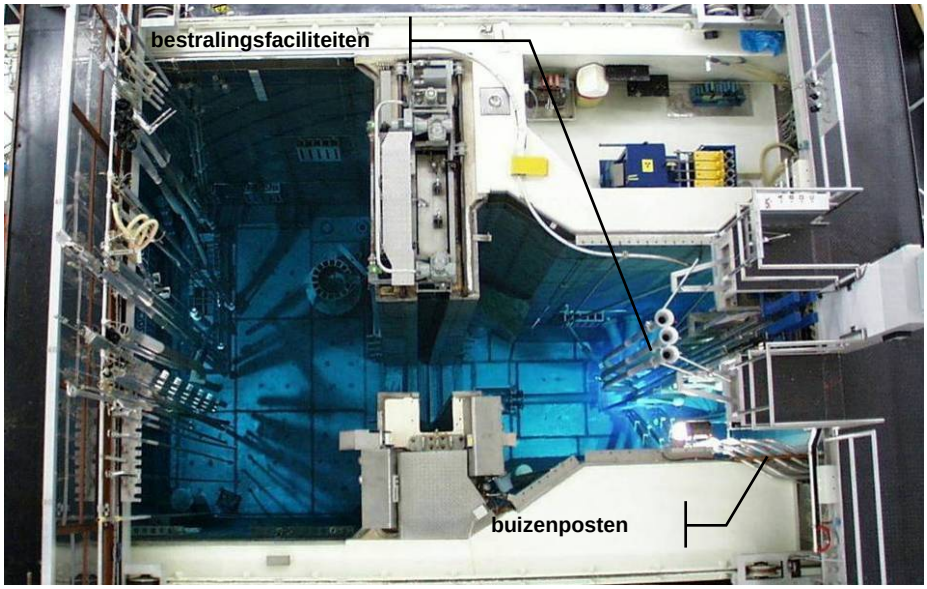
[5] Uit 100 % isotopische verrijkt ^{98}Mo kan dus ca. 7.2 Ci ^{99}Mo/g worden verkregen.



Figuur 2.6 Producenten van ^{99}Mo via neutronen-activering [16]

Bestralingsfaciliteit
Bestralingsfaciliteiten voor activering zijn doorgaans verticale of horizontale buizen die zijn aangebracht door de biologische afscherming van de reactor en waarvan het 'bestralings' uiteinde zich in de kern of in de nabijheid van de kern bevinden. Experimenten kunnen aan de buitenzijde van deze buizen worden aangebracht of materialen kunnen in de buizen geplaatst worden.
Verder treft men veel buizenpostsystemen aan waarbij hydraulisch of pneumatisch, ingekapselde monsters door smalle buizen binnen enkele seconden naar de kern worden 'geschoten'. In Figuur 2.7 is een bestralingscontainer afgebeeld die op het punt staat door een buizenpost naar de kern te worden 'geschoten'. De container bestaat uit twee delen die aan elkaar worden verbonden door een schroefverbinding, en waarin het te activeren materiaal is aangebracht. Er zijn vele vormen van activeringstargets, variërend van kleine hoeveelheden materiaal in kwarts of aluminium ampullen tot meer gecompliceerde monsterhouders voor continue productie.

Laden van bestralingscontainer in buizenpost



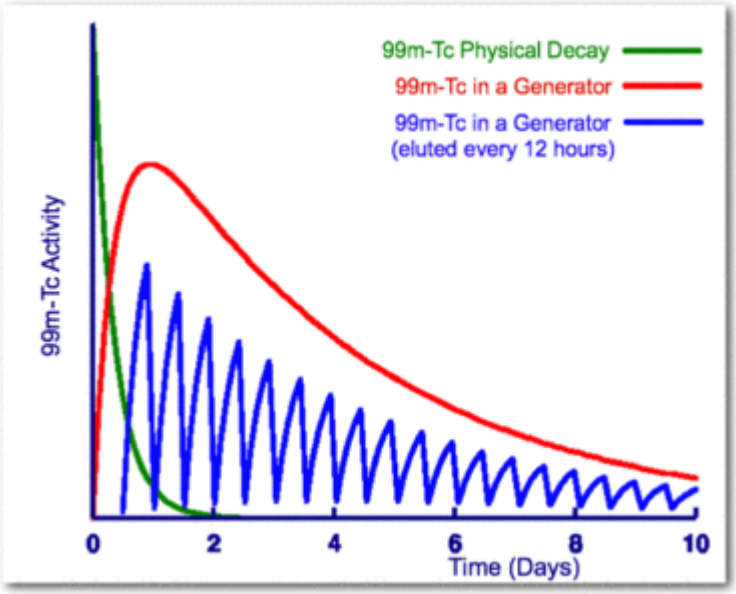
Figuur 2.7 Bestralingscontainer en bestralingsfaciliteiten Hoger Onderwijs Reactor (TU Delft)

Radiochemische bewerking
Het geactiveerde targetmateriaal wordt na bestraling soms radiochemisch bewerkt –ook vaak in een 'Hot Cell'- of in een radionucliden laboratorium (zie ook paragraaf 2.2.3.1).

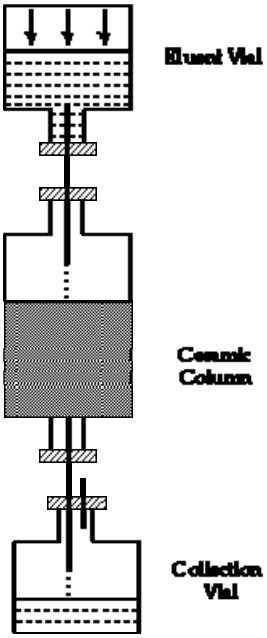
2.2.3.3 De Molybdeen-Technetium radionuclide generator
In de jaren 50 is het principe van de radionuclide generator bedacht door Tucker en Richards: Indien de halveringstijd van een moedernuclide langer is dan die van de dochter (zoals bij ^{99}Mo en ^{99m}Tc, respectievelijk) zal de activiteit van het dochternuclide sneller toenemen dan de afname van de activiteit van de moeder. Als het dochternuclide chemisch wordt afgescheiden, zal in de

generator het verval van het resterend moedernuclide opnieuw voor een nieuwe hoeveelheid dochternuclide zorgen. Dit wordt schematisch weergegeven in Figuur 2.8.

Uit een met de reactor (door splijting of activering) gevormde batch ^{99}Mo kunnen dus meerder batches ^{99m}Tc worden 'afgetapt'. Men spreekt van een radionuclide of radioisotoop generator, of soms van een radionuclide-koe. De chemische scheiding wordt bereikt door middel van kolom chromatografie, waarbij het ^{99}Mo als molybdaat (MoO_4^{2-}) aan het kolom materiaal gebonden, en het ^{99m}Tc als pertechnetaat kan worden (TcO_4^-) 'afgespoeld' (Figuur 2.9). Ook zijn er 'gel' generators waarbij na de bestraling een zirconium molybdaat gel wordt gemaakt waaruit het pertechnetaat met een waterige oplossing kan worden afgescheiden.



Figuur 2.8 Radioactiviteitsverloop in een ^{99}Mo-^{99m}Tc radionuclide generator met indicatie van de regelmatige (bijvoorbeeld zoals in de Figuur aangegeven: twee maal per dag) afname van de gevormde ^{99m}Tc activiteit



Figuur 2.9 Voorbeeld van een Mo-Tc generator

De Mo-Tc generator was de eerste radionuclide generator die ontwikkeld is. Momenteel worden op soortgelijke wijze voor medische toepassingen bijvoorbeeld ook de generatoren ^{90}Sr/^{90}Y, ^{188}W/^{188}Re, ^{68}Ge/^{68}Ga en ^{82}Sr/^{82}Rb gebruikt.

2.2.4. Deeltjesversnellers

Niet in alle landen is een nationale kernreactor aanwezig als producent van medische radionucliden. Men is dus aangewezen op leverantie uit het buitenland, met als bijkomend nadeel tijdrovende toevoerroutes. Het grootste deel van de neutronen-rijke radionucliden kan niet direct worden geproduceerd met een deeltjesversneller omdat het neutron een ongeladen deeltje is en dus niet versneld kan worden om tot een neutronen'bundel' te komen. Een beperkt aantal neutronen-rijke radionucliden kan geproduceerd worden via vangst van geladen deeltjes in atoomkernen van andere elementen. Onderzoek is verricht [22, 23, 24, 25, 26, 27, 28] naar de mogelijkheid om versnellers zoals cyclotrons –die immers veel meer verspreid zijn dan kernreactoren- te gebruiken voor de productie van ^{99}Mo en/of ^{99m}Tc. De reacties ^{100}Mo(p,pn) ^{99}Mo, ^{98}Mo(d,p)^{99}Mo, ^{98}Mo(d,n)^{99m}Tc, ^{98}Mo(p,γ)^{99m}Tc en ^{100}Mo(p,2n)^{99m}Tc zijn daarbij bestudeerd. De belangrijkste conclusies uit die onderzoeken zijn:

Productie van ^{99}Mo

- Productie van ^{99}Mo met een reactor bij een neutronenflux van ca. 10^{14}cm^{-2}s^{-1} resulteert in ca. 100 Ci ^{99}Mo/uur ('uit de reactor'). De meest optimistische schattingen wijzen erop dat met een hoog vermogen cyclotron en bij gebruik van 100 % isotopisch verrijkt ^{100}Mo (natuurlijk voorkomen ca. 10 %) ca. 0.64 Ci ^{99}Mo/uur kan worden verkregen (de reactie ^{100}Mo(p,pn)^{99}Mo) [28]. Dat betekent dus dat er ca. 160 cyclotrons nodig zouden zijn om een equivalent te vormen van de productie bij bijvoorbeeld de HFR in Petten. Daarbij moet nog

wel rekening gehouden worden met te verwachten verliezen bij de afscheiding van ^{99m}Tc van het ^{100}Mo target en de daarop volgende radiochemische zuivering.

- Verder is er sprake van een slechtere radiochemische zuiverheid van met versneller geproduceerd ^{99}Mo door vorming van een aantal andere radioactieve Mo isotopen, als door het ^{100}Mo zelf. Onzuiverheden in het Mo aanleiding kunnen geven tot competerende reacties, waaronder de productie van ^{96}Tc; 0.1 % ^{96}Tc kan al leiden tot een verdubbeling van de patiëntdosis, maar leidt ook tot verslechtering van het beeld van de gamma-camera.

Productie van ^{99m}Tc

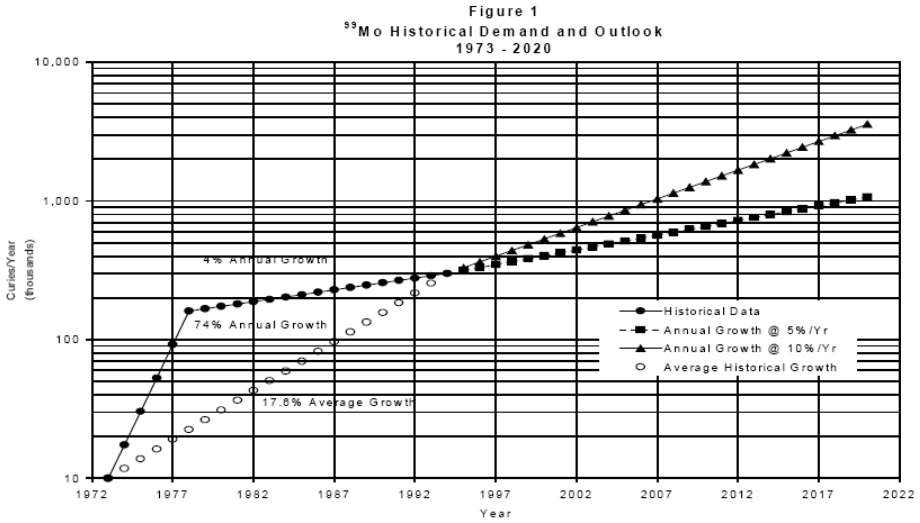
- Directe productie van ^{99m}Tc is ook mogelijk met versnellers. De reactie ^{100}Mo(p,2n)^{99m}Tc is daarbij het meest gunstig, en de geschatte opbrengst is in de orde van 6 Ci ^{99m}Tc/uur wat vergeleken moet worden met de ca. 14 Ci ^{99m}Tc/uur opbrengst (equivalent van de 100 Ci ^{99}Mo /uur) vanuit splijtingstargets. Dit zou kunnen worden geïnterpreteerd dat slechts 2 cyclotrons al voldoende radioactief ^{99m}Tc zouden kunnen leveren, maar vanwege de korte halveringstijd van ^{99m}Tc (6 uur) ontstaan er problemen als het product over grote afstand vervoerd moet worden naar de eindgebruiker. Dit houdt in dat slechts productie voor lokaal gebruik is mogelijk die bovendien continue moet zijn. Immers, indien ^{99m}Tc wordt verkregen uit de ^{99}Mo generator (halveringstijd 66 uur) is distributie naar meerdere ziekenhuizen veel eenvoudiger, waarbij die dan regelmatig gedurende een aantal dagen ^{99m}Tc kan worden 'getapt' uit slechts één levering van een ^{99}Mo generator. Dit alternatief zou dus kunnen betekenen dat nagenoeg ieder ziekenhuis over een eigen cyclotron zou moeten beschikken waar dus ook nog de scheiding van ^{99m}Tc van het ^{100}Mo target en radiochemische zuivering moet plaatsvinden.
- Bovendien is de kwaliteit van het met versnellers geproduceerde ^{99m}Tc slechter. Het uit splijting van uranium in een reactor gevormde ^{99}Mo vervalt voor 78 % naar (het gewenste radioactieve) ^{99m}Tc en voor 22 % naar het stabiele ^{99}Tc. Bij productie met versnellers biedt de reactie ^{100}Mo(p,2n)^{99m}Tc weliswaar het beste perspectief voor een substantiële productie, maar heeft als nadeel dat tegelijkertijd ook de reactie ^{100}Mo(p,2n)^{99}Tc verloopt met een grotere werkzame doorsnede. Daardoor wordt een eindproduct verkregen dat voor ca. 25 % uit ^{99m}Tc en ca. 75 % uit ^{99}Tc bestaat. Om dezelfde diagnostische kwaliteit te bereiken moet er dus driemaal zoveel Tc moeten worden toegediend, wat om medische redenen niet efficiënt en omgewenst is.

Tenslotte is voor beide productiemethoden kostbaar isotopisch verrijkt ^{100}Mo nodig waarvan maar een klein deel wordt omgezet in ^{99}Mo atoomkernen, terwijl het ^{100}Mo wel volledig wordt verbruikt in het aan de patiënt toe te dienen radiofarmacon omdat de nucliden niet chemisch gescheiden kunnen worden. Terugwinning en zuivering van de niet omgezette ^{100}Mo atoomkernen na behandeling van de patiënt is om praktische redenen vrijwel niet mogelijk.

De meeste voor PET interessante radionucliden (zoals ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F) worden wel gemaakt door beschieting van atoomkernen met protonen in een cyclotron. Deze radionucliden kunnen niet met een kernreactor worden geproduceerd.

2.3 Toekomstverwachtingen

De behoefte aan radionucliden voor de nucleaire geneeskunde, vooral aan ^{99}Mo lijkt te groeien met ca. 8-12 % wereldwijd [2, 10]; zie ook Figuur 2.10.



Figuur 2.10 Verwachte groei in behoefte aan ^{98}Mo [29]

2.3.1. Beschikbaarheid kernreactoren.

Een overzicht van kernreactoren die in beginsel geschikt zijn voor de productie van radionucliden voor medische toepassingen wordt gegeven in Tabel 2.3 [30]. De kenmerken van de vijf belangrijkste producenten van ^{99}Mo (zie ook Fig. 2.2) zijn samengevat in Tabel 2.4. Daarnaast is er een aantal reactoren waar productie plaats vindt voor de lokale medische instellingen.

Table 1: Research reactors producing radioisotopes

Country	Reactor name	Location	Type	Power (kW)
Argentina	RA-3	Buenos Aires	Pool	5000
Australia	OPAL	Lucas Heights	Pool	20,000
Bangladesh	TRIGA Bangladesh	Dhaka	TRIGA Mk II	3000
Belgium	BR-2	Mol	Tank	100,000
Brazil	IEA-R1	Sao Paulo	Pool	5000
Bulgaria	IRT Sofia	Sofia	Pool	2000
Canada	NRU	Chalk River	Heavy water	135,000
	Slowpoke	Edmonton	Slowpoke-II	20
Chile	RECH-1	Santiago	Pool	5000
China	HFETR	Chengdu	Tank	125,000
	MJTR	Chengdu	Pool	5000
Czech Republic	LWR-15	Rez	Tank	10,000
Egypt	ETRR-1	Inshas	Tank	2000
Finland	FIR-1	Otaniemi	TRIGA II	250
France	Orphee	Saclay	Pool	14,000
	Osiris	Saclay	Pool	70,000
Germany	FRMZ	Mainz	TRIGA II	100
	TRIGA Heidelberg II	Heidelberg	TRIGA	250
	FRM-II	Garching	Pool	20,000
Ghana	Gharr-1	Legon	MNSR	30
Greece	GRR1	Athens	Pool	5000
Hungary	Budapest RR	Budapest	Tank	10,000
India	Cirus	Trombay	Heavy water	40,000
	Dhruva	Trombay	Heavy water	100,000
	Apsara	Trombay	Pool	1000
Indonesia	RSG-GAS	Jakarta	Pool	30,000
	TRIGA II, Bandung	Bandung	TRIGA II	2000
Italy	TRIGA RC-1	Rome	TRIGA II	1000
	Lena TRIGA II	Pavia	TRIGA II	250
Japan	JRR-4	Tokai-mura	Pool	3500
	TRIGA II Rikkyo	Rikkyo	TRIGA II	100
	JMTR	Oarai	Tank	50,000
	JRR 3M	Tokai	Pool	20,000
Korea	HANARO	Taejon	Pool	30,000
Libya	IRT-1	Tripoli	Pool	10,000
Malaysia	MINT TRIGA	Bangi	TRIGA II	1000
Netherlands	HFR	Petten	Tank in pool	45,000
Nigeria	NIRR-1	Zaria	MNSR	30
Norway	Jeep II	Kjeller	Tank	2000
Pakistan	Parr-1	Islamabad	Pool	10,000
Peru	RP-10	Huarangal	Pool	10,000
Poland	Maria	Swierk	Pool	30,000
Portugal	RPI	Lisbon	Pool	1000
Romania	TRIGA ACPR	Pitesti	TRIGA II	14,000
Russia	BOR-60	Dimitrovgrad	Fast breeder	60,000
	VVR-Ts	Obninsk	Tank	10,000
	MIR-M1	Dimitrovgrad	Pool	100,000
	SM	Dimitrovgrad	Tank	100,000
	IR-8	Moscow	Pool	8000
	WWR-M	Gatchina	Tank	18,000
South Africa	Safari-1	Pelindaba	Tank in pool	20,000
Switzerland	AGN 211P	Basel	Homogenous	2
Taiwan	Thor	Tsing Hua	TRIGA	2000
Thailand	TRR-1/M1	Ongkharak	TRIGA III	2000
Turkey	TR-2	Cekmerce	TRIGA II	5000
UK	Imperial College	Ascot	Pool	100
USA	ATR	Idaho	ATR-LWR	250,000
	HFIR	Oak Ridge	Tank	85,000
	MITR-II	Massachusetts	Tank	5000
	MNRC	Sacramento	TRIGA II	2000
	MURR	Missouri	Tank in pool	10,000
	NSCR	Texas	TRIGA	1000
	OSTR	Oregon	TRIGA II	1100
	Reed College	Portland	TRIGA	250
	Uni. Arizona TRIGA	Tucson	TRIGA	100
	WSUR	Washington	TRIGA	1000
Uzbekistan	WWR-CM	Tashkent	Tank	10,000
Vietnam	Dalat VNR-01	Dalat	Pool	500

Tabel 2.3 Overzicht van onderzoekskernreactoren waar medische radionucliden (kunnen) worden geproduceerd [30]

Tabel 2.4 Voornaamste producenten van wereldwijde levering van radionucliden voor nucleaire geneeskunde [2, 13, 31]

	In bedrijf genomen	**Neutronen-flux ($cm^{-2}s^{-1}$)**	**Bedrijfstijd in dagen/jaar**	**Geschatte gemiddelde productie (in % van de wereldbehoefte aan ^{99}Mo)**
Canada, NRU, Chalk River	1957	3.10^{14}	Ca. 315	40 %
Nederland, HFR, Petten	1961	1.10^{14}	Ca. 290	30 %
Zuid Afrika, SAFARI, Pelindaba	1965	4.10^{14}	Ca. 315	10 %
België, BR2, Mol	1961	1.10^{15}	Ca. 105	9 %
Frankrijk, OSIRIS, Saclay	1964	$2.7.10^{14}$	Ca. 190	3 %
Andere				8 %

De BR2 heeft 5 cycli per jaar met een lengte van 21 dagen. De flux van de BR2 is hoger dan die van de HFR in Petten bij maximaal vermogen, echter niet constant gedurende de cyclustijd. Het huidige wetenschappelijke onderzoek programma bij de BR2 concurreert met de routine-productie van de radionucliden. Vanwege het kleine aantal cycli per jaar wordt de reactor voornamelijk gebruikt om continuering van productie van medische radionucliden zo goed mogelijk te garanderen tijdens (geplande) shut-down periodes van andere reactoren.
De OSIRIS heeft 8 cycli van 24 dagen per jaar. De productie van radionucliden heeft niet de hoogste prioriteit. Uitbreiding van de capaciteit van OSIRIS ten behoeve van de productie van medische radionucliden is niet voorzien.
Uit dit overzicht blijkt dat Europa in ongeveer de helft van de wereldbehoefte aan ^{99}Mo voorziet. In grote industriële naties zoals USA en Japan zijn geen producenten van ^{99}Mo maar behoren wel tot de voornaamste afnemers. Bij de vijf voornaamste producenten is enige overcapaciteit aanwezig om onverwachte haperingen in de productie onderling te kunnen opvangen.

Deze vijf voornaamste reactoren voor productie van radionucliden (Tabel 2.4) zijn al 40-50 jaar in bedrijf. De NRU reactor in Chalk River heeft een licentie tot 2011 [32], die wellicht nog verlengd kan worden tot 2015. Het is onzeker of de reactor daarmee nog in bedrijf zal zijn. De HFR en de BR2 zullen beide rond 2015 een omvangrijke veiligheidsevaluatie moeten uitvoeren. Ook voor deze reactoren is het op dit moment niet duidelijk of bedrijfsvoering daarna gecontinueerd wordt. De HFR in Petten zal waarschijnlijk ook in 2015 gestopt worden, en de BR2 reactor in Mol zal (naar alle waarschijnlijkheid) in 2016 volgen. De vergunning van de OSIRIS eindigt in 2015. Bedrijfsvoering na 2015 is niet voorzien.

Het is de vraag in hoeverre andere reactoren in staat zijn en bereid zijn om het (eventueel) wegvallen in 2011 van de productie door de NRU reactor in Chalk River te compenseren. Andere reactoren (zie Tabel 2.3) kunnen hun capaciteit wellicht verhogen, maar een zeer strakke bedrijfsvoering voor ^{99}Mo leverantie zoals bij de NRU, HFR en SAFARI vrijwel zonder onderbrekingen, kan voor veel van deze andere reactoren moeilijk worden gerealiseerd omdat zij vaak een meer veelzijdige missie en conflicterende belangen hebben. Wel kunnen die andere reactoren (zoals nu al bij de BR2 het geval is) als back-up producent dienen.
In ieder geval moet er rekening gehouden met een scenario dat de reactoren, genoemd in Tabel 2.4, alle na 2015 uit bedrijf zullen zijn.

Het is al in 2002 (tijdelijke stillegging HFR), [33], in 2007 (tijdelijke stillegging NRU) en 2008/2009 (tijdelijke stillegging HFR) duidelijk geworden dat de onverwachte onderbrekingen van het bedrijfsprogramma van een van de vijf grootste producenten, nauwelijks kunnen worden opgevangen door de andere reactoren in de wereld. Deze situatie lijkt verder te zijn verslechterd door het besluit (19 mei 2008) van AECL, Canada om, vanwege aanhoudende technische veiligheidsproblemen [32], de ontwikkeling en bouw van de twee MAPLE reactoren in Chalk River te beëindigen. Deze twee speciaal voor radionuclide productie ontworpen reactoren werden geacht te kunnen voldoen aan de volledige wereldbehoefte aan ^{99}Mo, ^{125}I, ^{131}I en ^{133}Xe. Voorlopig wordt de productie door de NRU reactor in Chalk River gecontinueerd.

2.3.2. Veiligstelling productie

Europa
In Europa vindt de voornaamste productie van voornamelijk ^{99}Mo en ^{131}I momenteel dus plaats bij de HFR in Petten en de BR2 in Mol. Vervanging van de HFR wordt overwogen en moet leiden tot de realisatie van de PALLAS reactor in 2016. De BR2 zal niet door een reactor worden vervangen maar plannen bestaan voor een Accelerator Driven System, MYRRHA (zie paragraaf 2.3.4).

Op zijn vroegst in 2014 zal de nieuwe hoge flux reactor “Jules Horowitz” in Cadarache, Frankrijk gereed zijn voor bedrijf, met een vermogen van 100 MW en een neutronen-flux in de orde van 5.10^{14} $cm^{-2}s^{-1}$ [34] Deze reactor is in eerste instantie ontworpen voor wetenschappelijk onderzoek, en productie van radionucliden voor nucleaire geneeskunde wordt alleen voorzien als ‘back-up’ voor andere reactoren. Productie van radionucliden vereist een reactor bedrijfsschema dat conflicterend kan zijn voor het onderzoeksprogramma. Een vergelijkbare situatie doet zich voor bij de hoge flux reactor FRM-II in Garching, Duitsland.
Van veel kanten wordt er daarom voorgesteld om tijdig (2010-2020) een nieuwe reactor (bijvoorbeeld PALLAS) te realiseren in Europa. Een dergelijke nieuwe reactor zou speciaal gericht moeten zijn op de productie van ^{99}Mo [2, 31] met een capaciteit van tenminste 6,000 Ci (6 dagen) ^{99}Mo/week teneinde een significante bijdrage te kunnen leveren aan de wereldbehoefte van ca. 12,000-18,000 Curie/week. Daarbij wordt gedacht aan een reactor waarin een neutronen-flux van tenminste $10^{14}cm^{-2}s^{-1}$ beschikbaar is. Opgemerkt moet worden dat het om technische redenen niet goed mogelijk is om reactoren te maken waarin neutronen-fluxen beschikbaar zijn die nog één of meerdere ordes van grootte ($>10^{15}cm^{-2}s^{-1}$) groter zijn.

Verenigde Staten
Vooral in de Verenigde Staten is er grote zorg over de zekerheid van levering van radionucliden in de toekomst, mede omdat er in dit land onvoldoende productiecapaciteit is om aan de eigen behoefte te voldoen. Per week is behoefte aan ca. 5000-7000 Curie ^{99}Mo/^{99m}Tc [33, 2006 cijfers]. Initiatieven zijn genomen om, gebruik makend van een aantal kleinere onderzoeksreactoren, een nationaal leveringsprogramma op te zetten [10, 35]. De onderzoeksreactor van de Universiteit van Missouri in Columbia (MURR) heeft de technische capaciteit om ^{99}Mo te leveren, geproduceerd uit LEU maar heeft nog (december 2008) geen vergunning van de National Regulatory Committee (NRC) voor de demonstratie van de bestraling en verwerking van de LEU targets [36]. De doelstelling van MURR is om tot constructie van de bestralingsfaciliteit te komen in 2009/2010, en tot commerciële productie in 2012/2013, waarbij 30-50 % van de behoefte in de Verenigde Staten gedekt zou kunnen worden. Hieruit kan worden afgeleid dat het geheel nieuw opzetten van een ^{99}Mo productieproces met splijtingstargets vele jaren in beslag neemt voordat daadwerkelijk aan de markt geleverd kan worden.
De BR2 reactor heeft inmiddels een samenwerkingsovereenkomst met de HFIR-reactor van Oak Ridge National Laboratory (USA), en met Brookhaven National Laboratory om als back-up te dienen voor levering van ^{99}Mo aan de Amerikaanse markt [37], maar deze hulp valt weg als op termijn de BR2 gestopt zal worden.

De huidige zorgelijke situatie in de VS was daarom onder meer aanleiding tot de volgende aanbeveling in het NAS rapport [10]:

> 'RECOMMENDATION 1: Improve domestic medical radionuclide production. To alleviate the shortage of accelerator- and nuclear reactor-produced medical radionuclides needed for research, a dedicated accelerator and an upgrade to a nuclear reactor should be considered.
> This recommendation is consistent with other studies that have reviewed medical isotope supply in the United States and have come to the same conclusions'

Het ligt daarom in de lijn der verwachtingen dat de Verenigde Staten haar reactoren zal gebruiken om in eerste instantie in haar eigen behoefte te voorzien, en dat distributie op de wereldmarkt een lagere prioriteit zal hebben.

Rest van de Wereld
De onderzoekreactoren in Zuid Korea (HANARO), Indonesië (BATAN) en Australië (ANSTO-OPAL) zijn in eerste instantie bestemd voor wetenschappelijk onderzoek, maar hebben vanwege hun relatief hoge neutronen-flux ook mogelijkheden voor commerciële radionuclide productie. Zo verwacht ANSTO dat het een 8-9 % marktaandeel in de levering van radionucliden zal kunnen bereiken, deels voor nationaal gebruik. In Australië wordt rekening gehouden met een geleidelijke toename in het aantal leveringen voor nucleaire geneeskunde van 0,5 miljoen tot 2 miljoen per jaar. Daarvan zal ca. 80 % betrekking hebben op ^{99}Mo/^{99m}Tc, terwijl de rest van de radio-isotopen in cyclotrons zal worden geproduceerd [38].

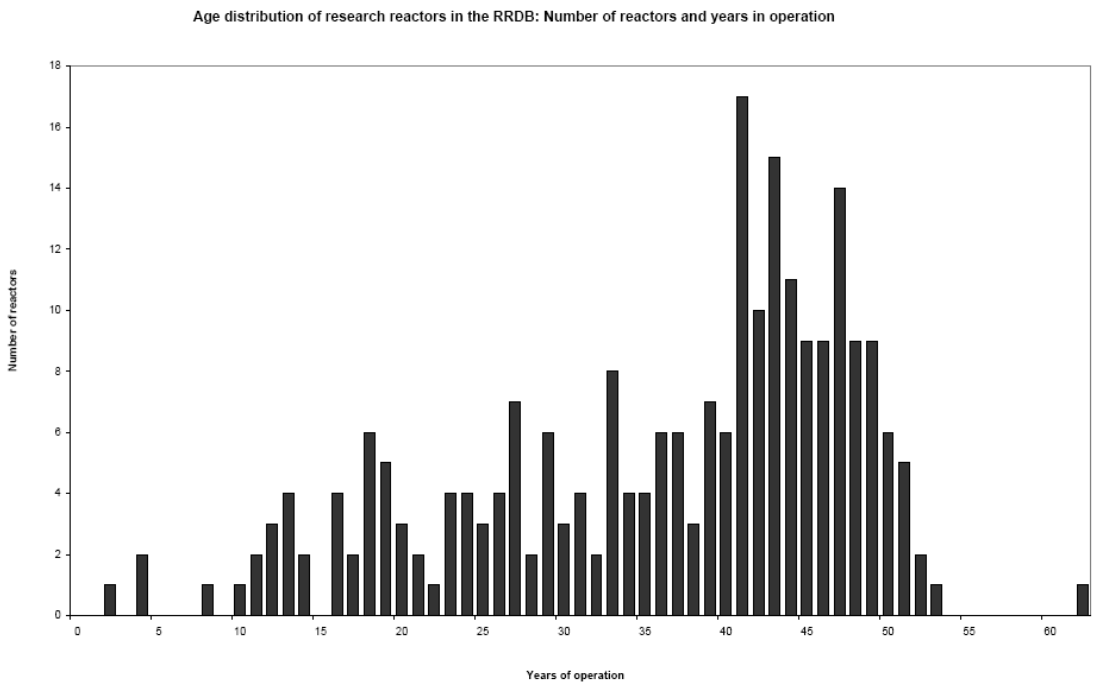
In 2009/2010 zal de nieuwe 60 MW Chinese Advanced Research Reactor, CARR, in China, operationeel worden. Er zijn geen gegevens bekend over mogelijke ^{99}Mo productie maar in

beginsel zal deze reactor een voldoende hoge (~ 8.10^{-14} $cm^{-2}s^{-1}$) neutronen-flux hebben om tot een substantiële bijdrage in de wereldproductie te komen. Maar gezien het ontwerp ligt het ook hier in de lijn der verwachting dat de prioriteit in het reactorbedrijf eerder op wetenschappelijk onderzoek dan op routinematige radionuclide productie gericht zal zijn.

De IAEA heeft vastgesteld dat er in haar lidstaten nog veel niet optimaal gebruikte lage en medium flux (i.e. –neutronen fluxen van 10^{12} – 10^{13} $cm^{-2}s^{-1}$) onderzoeksreactoren zijn. Een aantal daarvan zoekt naar mogelijkheden voor commerciële uitbating, bijvoorbeeld door productie van medische radionucliden. In beginsel zouden deze reactoren, mits onder goed management en werkend volgens een strak bedrijfsschema, een 'stand-by/back-up' bijdrage kunnen leveren aan de behoefte aan ^{99}Mo en andere radionucliden. Dit vereist weliswaar grote investeringen om bestaande en nieuwe faciliteiten te verbeteren en te bouwen, en de benodigde infrastructuur te realiseren (zie Tabel 2.5). De IAEA heeft zich inmiddels bereid getoond om netwerken te smeden en onderzoek naar productie van ^{99}Mo en andere radionucliden via neutronenactivering te steunen. Een IAEA project loopt al in de lidstaten Chili, Egypte, Kazakstan, Libië, Pakistan en Roemenië. Indien dergelijke productiewijzen effectief kunnen plaatsvinden, kan dit voor een deel van de IAEA lidstaten mogelijkheden openen tot een effectiever gebruik van die reactoren en 'eigen' toegankelijkheid tot radionucliden voor nucleaire geneeskunde [39, 40, 41]. Wel moet worden opgemerkt dat ook veel van deze kleinere onderzoeksreactoren al enige decennia in bedrijf zijn [13, 42, vergelijk ook Figuur 2.11] evenals de vijf eerder genoemde 'grote' reactoren waarvan verwacht dat sluitingen zullen gaan plaatsvinden vanaf 2015.

Tabel 2.5 Overzicht van benodigde infrastructuur voor onderzoek en ontwikkeling van radiofarmaca, productie en distributie, en afval verwerking [19, 43].

- Faciliteiten voor verwerking van laag radioactieve radionucliden gebruik makend van eenvoudige procedures zoals verdunning
- Faciliteiten voor verwerking van middel radioactieve radionucliden met complexe procedures zoals zuivering
- Faciliteiten voor verwerking van hoog radioactieve radionucliden, zoals ^{60}Co, splijtingsproducten, ^{99}Mo; zoals zwaar afgeschermde hot cells en aanverwante faciliteiten nodig zijn
- Kwaliteitscontrole laboratoria
- Stralingsveiligheid bewaking en monitoring
- Analytische laboratoria
- Onderzoek en ontwikkeling laboratoria
- Stralingsmeet instrumenten voor beta en gamma straling
- Dierenonderkomen, indien het programma ook betrekking heeft op het testen van radiofarmaca
- Decontaminatieruimte voor personeel en instrumenten
- Opslagruimte voor vast radioactief afval, met loodafscherming
- Ruimte voor verpakking van radioactief afval
- Magazijnen
- Werkplaatsen
- Kantoorruimten



Figuur 2.11 Leeftijd van onderzoeksreactoren in de wereld (per 2008) [44]]

2.3.3 Innovatie in ^{99}Mo door activering.

In paragraaf 2.2.3.2 is uiteengezet dat neutronen-activering van ^{98}Mo resulteert in een ^{99}Mo product met een veel lagere specifieke radioactiviteit dan via splijting wordt verkregen (respectievelijk maximaal ca. 1.8 Ci/g en 6000 Ci/g), waardoor het voor veel medische toepassingen ongeschikt is. Dit komt doordat het eindproduct niet alleen radioactieve ^{99}Mo kernen bevat maar vooral een veel groter aantal stabiele en chemisch identieke ^{98}Mo kernen van het activeringstarget.

Recent (medio 2008, [45]) hebben onderzoekers van de Technische Universiteit Delft een octrooiaanvraag ingediend voor een uitvinding van het scheiden van radioactief ^{99}Mo van het chemisch identieke, maar stabiele ^{98}Mo, waardoor de specifieke radioactiviteit tot een niveau gebracht kan worden dat de waarde van de ^{99}Mo specifieke radioactiviteit vanuit splijtingstargets benaderd. De scheiding is gebaseerd op het verschijnsel dat tijdens de bestraling de chemische binding van gevormde ^{99}Mo kernen enigszins veranderd en daardoor 'los' kunnen komen van hun omgeving. De uitvinding is gedaan gebruik makend van de faciliteiten van het Reactor Instituut Delft en de Hoger Onderwijs Reactor. Momenteel bestaat nog slechts het 'proof of principle' en wordt verder onderzoek gedaan of de methode ook het gewenste resultaat biedt bij bestraling onder andere reactor condities, en naar de mogelijkheid van schaalvergroting.

De eerste 2-3 jaar zal het nog niet zeker zijn of deze methode van ^{99}Mo productie op grote schaal kan worden toegepast. Indien succesvol is er een vooruitzicht dat er geen HEU of LEU bevattende targets nodig zijn, en ^{99}Mo van gewenste specifieke activiteit ook in relatief kleinere reactoren geproduceerd zou kunnen worden.

2.3.4. Deeltjesversnellers

2.3.4.1 Geladen deeltjes activering

Al in Paragraaf 2.2.4 is uiteengezet dat een deeltjesversneller zoals een cyclotron niet als alternatief beschouwd kan worden voor een kernreactor voor de productie van ^{99}Mo en/of ^{99m}Tc op de schaal die vanuit de ziekenhuizen gewenst is. Voor de andere neutronen-rijke radionucliden die ten behoeve van de nucleaire geneeskunde met een kernreactor worden geproduceerd, bieden deeltjesversnellers evenmin of zelfs geheel geen alternatief.

Een ’accelerator driven subcritical reactor (ADS of ADSR)’ is een mogelijk alternatief voor de kernreactor als sterke neutronenbron. Een ADS is een combinatie van een deeltjesversneller en een sub-kritische kernreactor. Met een protonenversneller worden protonen op een specifieke doelplaat (wolfraam, lood, bismut of een combinatie hiervan) geschoten, waarbij spallatie[6] kan plaatsvinden. Hierbij ontstaan hoog energetische neutronen. Deze ‘neutronenbron’ wordt gebruikt om een zichzelf onderhoudende kettingreactie te realiseren in een sub-kritische[7] reactor kern. Op deze wijze zouden thermische neutronen-fluxen kunnen ontstaan, vergelijkbaar met die van een hoge flux (10^{14} -10^{15} $cm^{-2}s^{-1}$) onderzoekskernreactor. In paragraaf 3.3.2 wordt dieper ingegaan op het principe van een dergelijke reactor. De neutronen kunnen worden gebruikt voor, bijvoorbeeld, productie van ^{99}Mo door splijting van uranium targets, of door activering. Het voordeel van een ADS boven een kernreactor is de veiligheid: als de versneller wordt uitgeschakeld, stopt ook de reactor.

Een dergelijke ADS bestaat momenteel als MYRRHA concept bij het Studie Centrum voor Kernenergie (SCK) in België [46, 47], en is onder meer bedacht voor de transmutatie, door bestraling, van langlevende splijtingsproducten en actiniden naar radionucliden met een veel kortere halveringstijd); de doelstelling is om het project gerealiseerd te krijgen rond 2016-2018.

Ondanks de potentie om ook te dienen als neutronenbron voor productie van medische radionucliden, is er op dit moment onvoldoende grond om te kunnen vertrouwen op een dergelijke beschikbaarheid rond 2018, nog afgezien van het moment van werkelijke routinematige productie van ^{99}Mo en andere neutronen-rijke radionucliden, en de capaciteit daarin. Weliswaar zijn er schattingen [27] maar deze zijn slechts gebaseerd op oudere modellen van het ADS concept, en niet voor de daadwerkelijk bij MYYRHA te realiseren faciliteiten voor productie van medische radionucliden. Bovendien zijn er nu al aanwijzingen dat het bedrijf van de ADS een lagere beschikbaarheid zal vertonen (3 maanden bedrijf, 1 maand preventief onderhoud) dan bij kernreactoren gebruikelijk is [47]. De MYRRHA in beginsel een multi-purpose faciliteit waarbij, net als bij de Jules Horowitz reactor, bedacht moet worden dat de planning voor wetenschappelijke experimenten en die voor de productie van radionucliden voor farmaca met elkaar interfereren.

[6] Spallatie is ook een kernreactie, maar nu worden er protonen tegen een materiaal geschoten waarvan de atomen zware kernen hebben. Bij elke botsing worden er een aantal neutronen en andere deeltjes van de kern ‘af gesplinterd’. De overige vrijgekomen deeltjes botsen met andere kernen en creeëren daarmee nog meer losse neutronen.

[7] Sub-kritisch: zonder de neutronen uit de spallatiebron kan in de kern geen zichzelf onderhoudende kettingreactie bestaan.

Toch zou, bij succesvolle realisatie van het concept en beproefd bedrijf, een ADS systeem na ca. 2030 een alternatief kunnen vormen voor een kernreactor. Wel moet de kanttekening worden geplaatst dat radionuclide productie in een ADS zoals MYRRHA , op dezelfde wijze als bij een kernreactor, ^{235}U targets (waarschijnlijk LEU) vereist en dat het productieproces van de medische radionucliden dus verder vrijwel identiek is.

Voor de aanmaak van andere neutronen-rijke radionucliden voor de nucleaire geneeskunde (bijvoorbeeld $^{89,90}Sr$, ^{131}I, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{177}Lu, ^{192}Ir) zijn, behalve via het MYRRHA concept, geen alternatieve productieroutes voorhanden naast de reactor (zie bijvoorbeeld Tabel 2.6) voor de gewenste hoeveelheden en radiochemische zuiverheid.

Tabel 2.6 Overzicht van producten die momenteel in de HFR gemaakt worden, en alternatieve productieroutes (op basis van [8]].

Radionuclide	**Aantal patiënten**	**Wereldmarkt HFR**	**Theoretische mogelijkheden voor productie met ADS**	**Bestaande productie mogelijkheden met versneller**
^{99}Mo	++	30 %	+	-
^{131}I	++	20 %	+	-
^{192}Ir	+	70 %	+	-
^{125}I	+	nb*	+	-
^{153}Sm	-	nb	+	+
^{133}Xe	-	nb	+	-
^{186}Re	+/-	nb	+	+
^{89}Sr	+/-	nb	+	-
^{90}Y	-	nb	+	-
^{169}Er	--	nb	+	-
^{177}Lu	--	nb	+	-
^{166}Ho	--	nb	+	-

* nb: niet bekend

2.3.4.2 Fotonen activering en -splijting

Kernreacties kunnen ook worden opgewekt door bestraling met fotonen van zeer hoge energie. Fotonen worden geproduceerd met een hoog energetische elektronen versneller. De elektronen worden geschoten op een target van vloeibaar kwik of gekoeld wolfraam, waarbij door de elektronen door afremming in het elektrisch veld van de atoomkernen van het target een deel van hun energie omzetten in fotonen straling (remstraling, internationaal aangeduid als Bremsstrahlung). Deze hoogenergetische fotonen kunnen in beginsel een kernreactie veroorzaken.

Het is daarom in beginsel mogelijk om met hoog energetische fotonen bijvoorbeeld ^{99}Mo te produceren via de ^{100}Mo(γ,n)^{99}Mo activerings reactie en via de ^{238}U(γ,f)^{99}Mo splijtings reactie. Voor de activeringsreactie zijn fotonen nodig van ca. 50 MeV; voor de splijtingsreactie is een fotonenenergie van 15 MeV optimaal.

Recent is een rapport van een haalbaarheidsonderzoek gepubliceerd [48] dat in eerste instantie gericht is op het gebruik van fotonen productie ten behoeve van veiligstelling van de behoefte aan ^{99}Mo in Canada en eventueel de Noord-Amerikaanse markt. In dat rapport wordt de verwachting geuit dat fotonen-splijting van ^{238}U een aantrekkelijk alternatief zou kunnen zijn voor het produceren van (uitsluitend) ^{99}Mo, met daaraan gekoppeld het voordeel van ontbreken van proliferatie risico's (er is geen splijtings ^{235}U in de vorm of HEU of LEU nodig). Eén versneller (15 MeV elektronenbundel, 2-3 MW bundelstroom) zou voldoende zijn om 5-7 % van de Noord Amerikaanse markt te kunnen voldoen.

Evenals bij MYRRHA moet de kanttekening worden geplaatst dat het conceptuele ontwerp van een dergelijke faciliteit nog niet is vastgesteld. In het genoemde rapport wordt geadviseerd om een onderzoek en ontwikkelingsprogramma te starten met als doel om een dergelijk conceptueel ontwerp te realiseren, kapitaal en bedrijfskosten in kaart te brengen, de ^{99}Mo opbrengst op laboratorium schaal te demonstreren en de faciliteiten te ontwerpen waarmee de hoge bundelstroom kan worden gehanteerd. Verwacht wordt dat voor dit onderzoek en ontwikkelingsprogramma nog 3-4 jaar nodig is om een conclusie te kunnen trekken ten aanzien van de realisatie van een fotonensplijting versneller voor ^{99}Mo productie. De constructietijd wordt geschat op een additionele ca. 3-4 jaar.
Een eerste schatting van de kosten van één faciliteit (5-7 % capaciteit Noord-Amerikaanse markt) wijzen erop dat vele honderden miljoenen dollars nodig zullen zijn. Omdat het ^{99}Mo wordt geproduceerd langs een geheel nieuwe route, zal opnieuw toestemming moeten worden verkregen van de autoriteiten (zoals de US-FDA) om het ^{99}Mo te gebruiken in klinisch onderzoek.

Met nadruk wordt er in dit rapport op gewezen dat een dergelijke faciliteit geheel en uitsluitend gericht (door optimalisatie) zou zijn op productie van ^{99}Mo en dat er geen andere medische radionucliden geproduceerd worden die nu via splijting of activering worden verkregen met een onderzoeks-kernreactor.

2.4. Conclusie: productie van radionucliden voor medische toepassingen

Aan de vraag naar radionucliden voor diagnostiek en therapie in de geneeskunde zoals ^{99}Mo, ^{131}I, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{177}Lu kan uitsluitend worden voldaan door productie met een (onderzoeks)kernreactor.

Een cyclotron, hoewel in beginsel geschikt voor vorming van zowel ^{99}Mo en ^{99m}Tc, kan niet als adequate vervanger worden beschouwd voor een kernreactor omdat:
(i) de opbrengst aan ^{99}Mo aanmerkelijk minder is,
(ii) het gebruik van een cyclotron voor ^{99m}Tc productie niet resulteert in een Mo-Tc isotoopgenerator waaruit regelmatig ^{99m}Tc kan worden afgenomen, maar tot de directe productie van ^{99m}Tc waardoor vrijwel ieder ziekenhuis een cyclotron nodig heeft voor eigen productie;
(iii) het gevormde ^{99m}Tc een significante lagere specifiek activiteit heeft dan het ^{99m}Tc dat met de reactor wordt geproduceerd waardoor er een veel hogere dosis aan de patiënt wordt toegediend; en,
(iv) onzuiverheden in het Mo aanleiding geven tot andere reacties, waaronder de productie van ^{96}Tc; 0.1 % ^{96}Tc kan al leiden tot een verdubbeling van de patiëntdosis, maar leidt ook tot verslechtering van het beeld van de gamma-camera. Bovendien kunnen een groot aantal andere neutronen-rijke radionucliden (zoals genoemd ^{131}I, ^{153}Sm, ^{166}Ho en ^{177}Lu) niet met een cyclotron worden gemaakt.

Om bovenstaande redenen kan een cyclotron niet als volwaardig alternatief worden beschouwd voor de kernreactor.

De huidige vijf voornaamste radionucliden producerende kernreactoren zijn al 40-50 jaar in bedrijf, en zullen naar verwachting rond 2015 uit bedrijf zijn genomen. Internationaal wordt aangedrongen op maatregelen om in de vraag te kunnen blijven voorzien. Zowel de Verenigde Staten (voor nationaal gebruik) als de IAEA onderzoeken of kleine onderzoeksreactoren op termijn de productie voor een deel kunnen overnemen. Opgemerkt moet worden dat veel van deze kleine reactoren ook al een aantal decennia in gebruikt zijn. Twee nieuwe grote reactoren (CARR, Jules Horowitz) zullen in 2015 operationeel zijn. Door concurrerende belangen en prioriteitstelling (wetenschappelijk onderzoek vs. routinematige productie) is het de vraag of productie van medische radionucliden in deze reactoren van significante omvang kan zijn.

Er zal dus, indien de meeste grote hoge fluxreactoren rond het jaar 2015 zullen stoppen, een gat ontstaan in de beschikbaarheid van radionucliden voor medische toepassingen. Het is onduidelijk of rond die tijd andere hoge flux reactoren de toenemende vraag naar medische radionucliden kunnen opvangen. Een aantal van de overige kleinere reactoren bereiken rond 2015 ook het einde van hun levensduur.

Nieuwe reactoren, met een bedrijf specifiek gericht op het produceren van radionucliden voor medische toepassingen zijn daarom rond 2015 nodig. Dit moeten reactoren zijn van het 'hoge flux' type zijn waarin neutronenfluxen van tenminste 10^{14} $cm^{-2}s^{-1}$ beschikbaar zijn om de benodigde productie van de radionucliden te bereiken.

Met Accelerator Driven Systems (ADS) zouden neutronen-fluxen bereikt kunnen worden die in de zelfde ordegrootte liggen als bij hoge flux kernreactoren, maar dergelijke ADS bestaan momenteel slechts nog als concept, en is in eerste instantie bestemd voor transmutatie van splijtingsproducten en voor wetenschappelijk onderzoek (multi-purpose faciliteit). Het Belgische MYRRHA ontwerp is geprojecteerd op realisatie rond 2016-2018, en verwacht kan worden dat er nog tijd overheen zal gaan voordat een zodanig voldoende betrouwbare bedrijf bereikt is dat een begin gemaakt kan worden met regelmatige productie op grote schaal van medische radionucliden. De beoogde veelzijdigheid van MYRRHA kan interfereren met gegarandeerde bedrijfstijd voor nuclide productie, en het is realistischer te verwachten dat een dergelijk systeem slechts als back-up faciliteit kan gaan dienen dan als standaard grote producent.

De fotonen-splijtingsreactie lijkt een alternatief te kunnen zijn voor de productie van uitsluitend ^{99}Mo, maar ook een dergelijk instrument bestaat slechts nog als concept. Het kan nog zeker 4 jaar duren voordat er zekerheid is over de (economische) haalbaarheid van deze optie als onderzoeks-kernreactoren weg zouden vallen als producent voor ^{99}Mo. Bovendien is het ontwerp gericht op productie van ^{99}Mo en biedt het geen alternatief voor alle andere radionucliden die via activering of splijting van uranium targets in een kernreactor worden geproduceerd.

De eindconclusie van deze evaluatie is dat, om aan de toenemende vraag naar radionucliden voor medische toepassingen te kunnen voldoen, nieuwe hoge flux onderzoekskernreactoren rond 2015 nodig zullen zijn met een specifiek op deze productie gerichte bedrijfsvoering.

3. Kernreactoren voor productie van radionucliden en hun kenmerken

3.1. Historisch overzicht kernreactoren voor productie radionucliden[8]

De 'Atoms for Peace' toespraak heeft niet alleen geleid tot de oprichting van het Internationaal Atoom Energie Agentschap (IAEA), maar ook in de Verenigde Staten geleid tot het 'Atoms for Peace' programma om het gedachtegoed ook fysiek te verspreiden[9]. Een en ander heeft geleid tot de bouw van vele onderzoeksreactoren niet alleen in de VS zelf, maar mede met steun van de VS in de gehele wereld.

De eerste onderzoekskernreactoren (1944) die gebruik maakten van verrijkt uranium waren de zogenaamde 'water boilers'. In dit type reactoren werd een waterige uraanzout oplossing als brandstof gebruikt. Hun naam danken zij aan het feit dat het gas dat bij dissociatie van water ontstaat bubbels veroorzaakt. In paragraaf 3.3 komt de 'water boiler' voor wat betreft toekomstige ontwikkelingen weer aan de orde.

De overgrote meerderheid van reactoren die in de jaren 50 van de vorige eeuw zijn gebouwd, zijn zogenaamd onderzoekskernreactoren van het zwembadtype. Hierbij kan de eigenlijke reactorkern zichtbaar zijn of bij hoge thermische vermogens van de reactorkern ingesloten in een tank om een betere warmteafvoer en eventueel afscherming mogelijk te maken. Door de veelal open opstelling van de reactorkern in het zwembad is dit type reactor uitermate flexibel voor wat betreft de verscheidenheid aan experimententeer opstellingen die in de nabijheid van de kern kunnen worden geplaatst. Dit is een belangrijke reden voor het feit dat productie van radionucliden veelal plaatsvindt bij kernreactoren die gebouwd zijn voor onderzoek met behulp van de deeltjes die bij de kernreactie vrijkomen. Bonet et al [2] geeft aan dat uit oogpunt van effectiviteit en efficiency voor de productie voor radionucliden voor medische toepassingen in het algemeen en ^{99}Mo in het bijzonder, de mix met onderzoek niet wenselijk is. In paragraaf 3.4 wordt dit verder besproken.

De onderzoekskernreactoren kunnen worden onderverdeeld in: licht water gemodereerde heterogene onderzoekskernreactoren; zwaar water gemodereerde heterogene onderzoekskernreactoren; grafiet gemodereerde onderzoekskernreactoren; homogene onderzoekskernreactoren. Hieronder wordt per type kort aangegeven wat de kenmerken zijn.

3.1.1. Licht water gemodereerde heterogene onderzoekskernreactoren

In dit type reactor is de brandstof in de vorm van platen in een zwembad of tank geplaatst, waarin zich gewoon water bevindt. Vanwege het feit dat moderator en brandstof gescheiden zijn, wordt dit type reactor heterogeen genoemd. Het water zorgt behalve voor koeling ook voor moderatie en is de moderator. Een moderator is een stof die snelle neutronen die bij de kernsplijtingreactie vrijkomen, afremmen en daarmee de kans op een nieuwe kernsplijting

[8] Voor de onderbouwing van dit hoofdstuk is gebruik gemaakt van [49].

[9] Het IAEA is in 1957 opgericht als autonome organisatie onder de vlag van de Verenigde Naties (VN). De aanleiding voor de oprichting is de 'Atoms for Peace' toespraak die de toenmalige president van de Verenigde Staten, Eisenhower, in 1953 voor de algemene vergadering van de VN heeft gehouden. In die toespraak schetste hij een international orgaan dat het vreedzaam gebruik van kernenergie stimuleert en controleert [50].

vergroot. De overgrote meerderheid van de in 2002 getelde 283 operationele [13, 51] onderzoekskernreactoren wereldwijd zijn van dit type. Vaak worden deze reactoren aangeduid als MTR reactoren. De eigenlijke Material Testing Reactor bij het Oak Ridge National Laboratory in de Verenigde Staten was een tank type reactor, waarvan het ontwerp in 1945 is gestart. De brandstof voor deze reactoren is in alle gevallen verrijkt uranium.

3.1.2. Zwaar water gemodereerde heterogene onderzoekskernreactoren

Zwaar water is water waarin de kernen van de waterstof een neutron bevatten. Door de eigenschappen van zwaar water is het mogelijk natuurlijk uraan te gebruiken als brandstof. De opbouw van de kernreactor en bedrijfsvoering verschilt weinig van de licht water heterogene variant. Vanwege het feit dat zwaar water kostbaar is en er in grotere hoeveelheden het radioactieve tritium ^{3}H wordt geproduceerd, komen deze reactoren alleen voor als tank type. In de eerste ontwerpen van dit type kernreactor werd het zware water gebruikt als moderator, reflector en als koelmiddel. Van dit type onderzoekskernreactoren is er nog maar een enkele in gebruik. In de huidige moderne hoge flux multi-purpose reactoren wordt zwaar water veelal alleen gebruikt als reflector.

3.1.3. Grafiet gemodereerde onderzoekskernreactoren

Grafiet gemodereerde kernreactoren zijn geschikt voor natuurlijk uraan als brandstof. Op dit moment is in Europa nog één grafiet gemodereerde onderzoekskernreactor met natuurlijk uraan als brandstof in bedrijf. Dit is de BR1 in het Studie Centrum voor Kernenergie in Mol, België [52]. Vanwege de combinatie natuurlijk uraan en grafiet zijn deze kernreactoren groot in volume en massa natuurlijk uraan. Dit in combinatie met het feit dat de typen zoals de BR1 luchtgekoeld waren, maakt een en ander kostbaar. Dit type onderzoekskernreactor is in de loop van de jaren grotendeels verdwenen.

3.1.4. Homogene onderzoekskernreactoren

De eerste onderzoekskernreactoren waren van het homogene type. De eerste zijn in 1944 in bedrijf gekomen. De homogene kernreactoren kenmerken zich door het gebruik van een waterige oplossing van een verrijkte uraannitraat of sulfaat verbinding. De benodigde kritische massa is kleiner dan 1 kg, waarmee met een thermisch vermogen van 30 kW een neutronenflux van 10^{12} $cm^{-2}s^{-1}$ kan worden bereikt. De kern van deze reactoren wordt gevormd door een roest vast stalen bol met een diameter van ongeveer 35 cm, waarin zich het uraanzout bevindt. Een en ander wordt gekoeld door koelspiralen waardoor koelwater loopt. Een belangrijk aspect is dat deze kernreactor een zeer grote negatieve temperatuur- en vermogenscoëfficiënt heeft, waardoor deze onderzoekskernreactor als zeer veilig wordt aangeduid. In juni 2007 heeft de IAEA een bijeenkomst gewijd aan dit type kernreactoren voor de productie van radionucliden [53, 54].

3.2. Huidige kernreactoren voor productie radionucliden

In het vorige hoofdstuk zijn al een aantal kernreactoren genoemd die op dit moment gebruikt worden voor de productie van radionucliden: HFR (Nederland), BR2 (België), OSIRIS (Frankrijk), NRU (Canada) en SAFARI (Zuid Afrika). Dit zijn allemaal kernreactoren met een ontwerp die uit de jaren 50 en 60 van de vorige eeuw. Op dit moment worden er wereldwijd grosso modo maar drie soorten onderzoekskernreactoren gebouwd te weten de miniatuur

reactoren (Miniature Neutron Source Reactor, MNSR) –deze lage flux reactoren zijn vrijwel niet van belang voor radionuclide productie voor medische toepassingen-; de TRIGA en de hoge flux multi-purpose kernreactoren. AECL in Canada heeft geprobeerd een hoge flux kernreactor, MAPLE genaamd, te ontwikkelen speciaal voor de productie van radioisotopen en in het bijzonder ^{99}Mo. Zoals in het vorige hoofdstuk is aangegeven is deze ontwikkeling door aanhoudende technische veiligheidsproblemen door AECL stopgezet [32].

3.2.1 TRIGA

TRIGA staat voor Training, Research, Isotope Production,General Atomic. De TRIGA kernreactor is een onderzoekskernreactor van het zwembad type waarvan er vele over de hele wereld in gebruik zijn. In totaal zijn er 66 van deze reactoren door General Atomics, de fabrikant van dit type onderzoeksreactor verkocht [55]. Door de uranium hydride verbinding in de splijtstof heeft dit kernreactorontwerp een prompt negatief reactiviteitseffect. Het reactorontwerp kenmerkt zich daardoor door hoge veiligheid. In principe is deze kernreactor geschikt voor grootschalige productie van radionucliden zoals duidelijk blijkt uit de bouw van een 10 MW TRIGA in Thailand met als eerste prioriteit de productie van radionucliden [56].

3.2.2. Hoge Flux multi-purpose onderzoekskernreactoren

Voor alle hoge flux multi-purpose onderzoekskernreactoren geldt dat elk ontwerp op zich staat. In het algemeen kan wel worden gesteld, dat ontwerpen die gericht zijn op het doen van wetenschappelijk onderzoek met behulp van neutronenbundel experimenten voorzien zijn van zwaar water tank. Het zware water heeft de functie van reflector, waardoor de kern klein kan worden gehouden. Een kleine kern is gunstig voor het weglekken van neutronen naar buiten. In verband met de gunstige fysische eigenschappen van zwaar water is deze tank relatief groot, zodat er plaats is voor veel verschillende bestralingsfaciliteiten zoals duidelijk te zien is in Figuur 3.1. Een kanttekening is echter op zijn plaats. Bij vangst van een neutron in het zware water wordt tritium (^{3}H) geproduceerd dat een halveringstijd heeft van 12,3 jaar.

Sinds het begin van deze eeuw zijn twee nieuwe hoge flux multi-purpose kernreactoren in bedrijf genomen, de ForschungsReactor Munich II (FRM II) in Garching bij München, Duitsland en Open Pool Australian Light-water (OPAL) reactor in Lucas Heights bij Sydney, Australië. Er zijn er ook twee in aanbouw, de Jules Horowitz Reactor (JHR) in Cadarache, Frankrijk en de China Advanced Research Reactor (CARR) bij Beijing, China. In Tabel 3.1 zijn de specifieke kenmerken en toepassingen van deze onderzoekskernreactoren aangegeven. Verder zijn in dezelfde Tabel ter vergelijking de in het vorige hoofdstuk aangegeven oudere onderzoekskernreactoren voor medische radionuclide productie BR2, HFR, OSIRIS en SAFARI opgenomen.

Tabel 3.1 Overzicht hoge flux multi-purpose onderzoekskernreactoren [34, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63]

Reactor	Technische kenmerken	In bedrijf sinds	Toepassing
BR2	• 100 MW • licht water gekoeld • licht water / beryllium reflector	• 1961	• met eerste prioriteit uitvoeren materiaaltesten • radionucliden productie en silicium doping
HFR	• 45 MW • licht water gekoeld • licht water / beryllium reflector	• 1961	• met eerste prioriteit radionucliden productie • uitvoeren materiaaltesten
OSIRIS	• 70 MW • licht water gekoeld • licht water / beryllium reflector	• 1964	• met eerste prioriteit uitvoeren materiaaltesten • radionucliden productie en silicium doping
SAFARI	• 20 MW • licht water gekoeld • licht water / beryllium reflector	• 1965	• radionucliden productie • neutronenbundel experimenten en silicium doping
FRM II	• 20 MW • licht water gekoeld • zwaar water reflector	• 2004	• met eerste prioriteit neutronenbundel experimenten • bestralingsexperimenten en radionucliden productie
OPAL	• 20 MW • licht water gekoeld • zwaar water reflector	• 2009	• neutronenbundel experimenten • radionucliden productie, bestralingsexperimenten en silicium doping
CARR	• 60 MW • licht water gekoeld • zwaar water reflector	• 2009 ?	• met eerste prioriteit neutronenbundel experimenten • bestralingsexperimenten en radionucliden productie
JHR	• 100 MW • licht water gekoeld • licht water / beryllium reflector	• 2016 ?	• met eerste prioriteit uitvoeren materiaaltesten • radionucliden productie

In hoofdstuk 2 is aangegeven dat een neutronenflux van ongeveer 10^{14} $cm^{-2}s^{-1}$ nodig is om lang levende radionucliden efficiënt te kunnen produceren. In de praktijk betekent dit dat een reactor met een thermisch vermogen tussen de 10 en 20 MW voldoende is. Onderzoekskernreactoren met grotere vermogens zoals de JHR richten zich ook op het uitvoeren van materiaaltesten voor

nieuwe generatie kernreactoren voor vermogensproductie en reactoren voor kernfusie zoals ITER die in aanbouw is in Cadarache, Frankrijk [64].

Uit het feit dat momenteel bijna uitsluitend hoge flux multi-purpose onderzoekskernreactoren worden gerealiseerd (naast een aantal MNSRs) mag niet geconcludeerd worden dat dit type reactor dan ook uit technisch oogpunt het meest efficiënte is voor de productie van radionucliden. De hoge flux reactoren zijn vooral bedoeld als sterke neutronenbronnen voor wetenschappelijk (fundamenteel en toegepast, bijvoorbeeld materiaal) onderzoek. Om onderzoekskernreactoren kostentechnisch gezien efficiënt te bedrijven moeten deze inzetbaar zijn op meerdere fronten.

In paragraaf 3.4 wordt specifiek ingegaan op de technische eisen voor kernreactoren die alleen gericht zijn op de productie van radionucliden. Om verschillen te kunnen aangeven is het wel van belang enig inzicht te hebben in de opbouw van multi-purpose onderzoekskernreactoren. Hieronder worden de belangrijkste technische en veiligheidskenmerken van onderzoekskernreactoren besproken, en een aantal kenmerkende toegelicht van de meest recent ontwikkelde en ontworpen reactoren (OPAL en JHR , respectievelijk).

3.2.3 Veiligheidskenmerken.

De volgende veiligheidskenmerken kunnen worden onderscheiden:

1. ‘Defence in depth’. Hiermee wordt bedoeld dat de activiteiten die een rol vervullen met betrekking tot de veiligheid van de installatie zijn onderverdeeld in meerdere van elkaar te onderscheiden niveaus. Eventueel wegvallen van maatregelen of voorzieningen wordt gecompenseerd of gecorrigeerd door maatregelen of voorzieningen op een ander niveau. In het algemeen onderscheid men 5 verschillende niveaus.

   a) Het hoogste niveau van verdediging, niveau 1, is erop gericht om afwijkingen te voorkomen door toepassen van een degelijk en conservatief ontwerp, kwaliteitsborging en bevorderen en handhaven van een veiligheidscultuur.

   b) Niveau 2 is gericht op de detectie van afwijkingen en bedrijfsstoringen en adequate correctie hiervan om te verhinderen dat deze zich in ongunstige zin ontwikkelen tot ongevalsituaties.

   c) Niveau 3 is gericht op het ingrijpen van beveiligingssystemen om het optreden van ontwerpbasis ongevallen te verhinderen en om beschadiging van splijtstof te voorkomen.

   d) Niveau 4 is erop gericht om de consequenties van buiten ontwerpbasis ongevallen te adresseren. Het belangrijkste doel op dit niveau is het in stand houden van de veiligheidsfunctie van het reactorgebouw.

   e) Het vijfde en tevens laatste niveau is gericht op mitigatie van de gevolgen van ongevallen voor de omgeving door het nemen van maatregelen die het vrijkomen van radioactieve stoffen beperken of verhinderen.

2. ‘Conservatief ontwerp’. De technologie die gebruikt wordt is zoveel als mogelijk gebaseerd op technologie die zich in de praktijk bewezen heeft. Daar waar men wel nieuwe technologie of een geheel nieuw ontwerp heeft toegepast, heeft men een en ander zeer uitgebreid getest. Voor geheel nieuwe ontwerpen heeft men op ware schaal prototypes gebouwd.

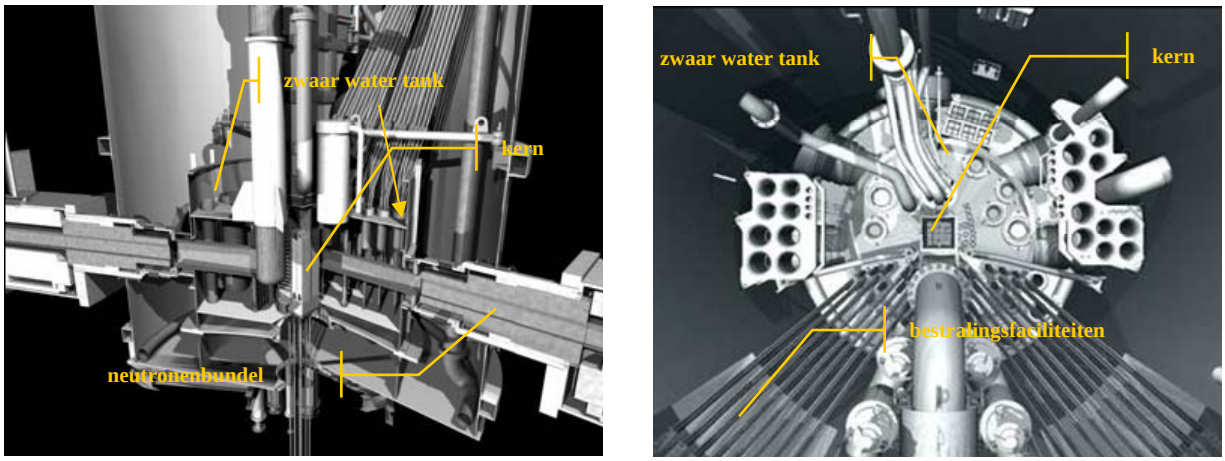
3. ‘Ingebouwde veiligheidskarakteristieken’. Hiermee wordt bedoeld dat op basis van fysische beginselen het ontwerp dusdanig is dat grote ongelukken, waarbij de splijtstof beschadigd raakt of zelfs smelt, zijn uitgesloten. Het voorbeeld dat men geeft is dat alle reactiviteitscoëfficiënten van het kernontwerp negatief zijn. In het algemeen kan gesteld worden dat dit heden ten dage een normale vereiste is.

4. ‘Passieve en eenvoudige veiligheidssystemen’. Men heeft de systemen die van belang zijn voor de veiligheid als bijvoorbeeld de snelafschakeling, passief uitgevoerd.

5. ‘ALARA principe’. Dit is een algemeen en bekend principe dat staat voor ‘As Low As Reasonably Achievable’. Dit beginsel is afkomstig uit de stralingshygiëne en daarin is vastgelegd dat eventuele stralingsbelasting van personen, dieren en planten zo laag moet zijn als redelijkerwijs mogelijk [65].

3.2.3.1. Open Pool Australian Light-water (OPAL) reactor

De OPAL is een multi-purpose onderzoekskernreactor die nadrukkelijk gericht is op het doen van wetenschappelijk onderzoek met behulp van neutronenbundel experimenten. In Figuur 3.1 is een overzicht van de opbouw van OPAL en kern te zien.



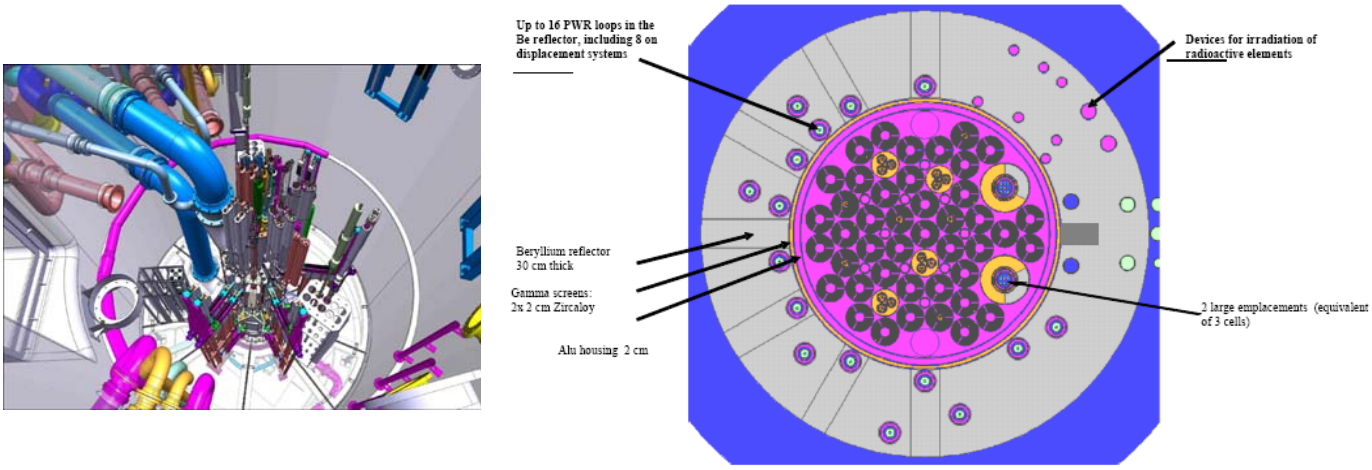
Figuur 3.1 Overzicht opbouw OPAL en kern [66]

Specifieke maatregelen bij de OPAL betreffen, naast bovengenoemde “Defence in Depth”:

- Een tweede snelafschakeling systeem (Secondary Shutdown System). Dit systeem is gebaseerd op het leeglopen van de zwaar water tank. Dit heeft tot gevolg dat er teveel neutronen weglekken, waardoor de kernreactor vanzelf stopt.
- Het ontwerp van de OPAL is zodanig, dat er na afschakeling van de reactor geen actieve nakoeling nodig is met behulp van pompen, maar dat er wordt gebruik maakt van natuurlijke circulatiekoeling. Bij natuurlijke circulatiekoeling is de drijvende kracht het dichtheidsverschil tussen het koelwater in de reactorkern, dat door opname van warmte een lagere dichtheid verkrijgt en het relatief koude bassinwater. Het bassinwater fungeert daarbij als warmtebuffer. Deze conditie kan zonder interventie van een operator gedurende 10 dagen blijven bestaan. Voor een onderzoeksreactor met een thermisch vermogen van 20 MW is het op deze wijze gebruik maken van natuurlijke circulatiekoeling niet veel voorkomend.

3.2.3.2 Jules Horowitz Reactor

De JHR is een hoge flux multi-purpose onderzoekskernreactor die nadrukkelijk gericht is op het doen van materiaalonderzoek met behulp van technische bestralingen [67, 68, 69]. Dit komt onder meer tot uitdrukking in het hogere thermische vermogen van 100 MW en de opbouw van de kern. In Figuur 3.2 is een overzicht van reactor- en kernstructuur te zien.



Figuur 3.2 Overzicht opbouw en kern JHR [67].

Wat opvalt in vergelijking met het OPAL ontwerp is de grotere kern en de afwezigheid van zwaar water als reflector. Bij dit ontwerp bestaat de reflector uit beryllium. Dit hangt samen met de gewenste neutronenflux en de grootte van de kern. De kern biedt plaats aan zeer veel interne faciliteiten voor het bestralen van materialen onder condities die heersen in bijvoorbeeld een drukwaterreactor als de kerncentrale in het Nederlandse Borssele. De faciliteiten zijn veelal complex van opbouw.

‘Defence in Depth’ is het belangrijkste uitgangspunt voor de veiligheid van de JHR [67, 69]. Men benadrukt dat er voor de JHR als nieuwe hoog vermogen Materials Testing Reactor geen specifieke veiligheidsreferentie standaarden in Frankrijk beschikbaar zijn. Men heeft daarom gebruik gemaakt van veiligheidsreferentie standaarden van drukwaterreactoren en dan in het bijzonder die voor de European Pressurized water Reactor (EPR) [70]. Verder wordt aangegeven dat men gebruik maakt van de ervaring opgedaan aan een nieuwe test kernreactor in aanbouw voor nucleaire voorstuwing voor onderzeeërs.

Een en ander resulteert, naast “Defence in Depth” in toepassing van analyse methode voor interne en externe gebeurtenissen afgeleid van methoden zoals op dit moment toegepast bij huidige drukwaterreactoren. Verder worden er nieuwe ontwerp en constructie referentiestandaarden geschreven en een nieuwe referentie ontwikkeld voor bestralingsfaciliteiten voor het uitvoeren van materiaaltesten.

Opgemerkt moet worden dat de vergunningverlener in Frankrijk eist dat een speciaal ongeval moet worden beschouwd in het kernreactorontwerpen. Dit is het zogenaamde BORAX reactiviteit ongeval[10]. Dit is een ongevalsituatie, waarbij de kern zwaar wordt beschadigd en gedeeltelijk smelt. Het doel van het beschouwen van dit ongeval is het ontwerp van het reactorgebouw, ook wel reactor containment genoemd, dusdanig aan te passen dat deze in staat is om vrijkomende radioactiviteit dusdanig in te sluiten, dat de potentiële consequenties voor de bevolking geminimaliseerd wordt.

3.3 Ontwikkelingen

Zoals hierboven is aangegeven zijn de nieuwbouw projecten gericht op hoge flux multi-purpose kernreactoren met relatief hoge vermogens en daardoor neutronenflux. Op basis van het uitgevoerde onderzoek komen de volgende systemen naar voren waarvan de verwachting is dat ze een rol zouden kunnen spelen in de toekomst voor de radionuclide productie: homogene reactoren en Accelerator Driven Systems. Deze systemen en hun toekomstverwachtingen worden hieronder nader toegelicht.

3.3.1. Homogene kernreactoren [27, 49, 53, 54]

In paragraaf 3.1.4 zijn de belangrijkste kenmerken van dit type kernreactoren aangegeven. In een IAEA rapport van 1999 werd al onderkend dat dit type reactor in principe uitermate geschikt is om radionucliden, met ^{99}Mo als belangrijkste, te produceren, waarvoor op dit moment uraan targets voor worden gebruikt [27].

[10] De naam BORAX refereert aan een aantal in de VS gebouwde speciale Borax (boiling reactor experiments) onderzoekskernreactoren in de jaren 50 van de vorige eeuw, waarmee transiënt (plotselinge vermogenstoename) experimenten mee werden uitgevoerd. De Borax reactoren waren opgebouwd met brandstofelementen zoals toegepast bij onderzoekskernreactoren. De experimentele procedures bestonden uit het kritisch maken van de kernreactor bij laag vermogen en aangepaste water temperatuur en het daarna uit de kern schieten van een centraal in de kern aangebrachte speciale regelstaaf. Men liet bij de experimenten het vermogen stijgen totdat stoomvorming optrad hierna werd de kernreactor gestopt [48].

In de nieuwste rapporten van de IAEA [53, 54] worden de voordelen van de homogene reactor als volgt samengevat:

- Flexibiliteit met betrekking tot de keuze in reactor parameters, keuze van brandstof en geometrie;
- Het thermische vermogen is beperkt tot enkele honderden kW, zodat geforceerde koeling niet noodzakelijk is;
- De homogene kernreactor kan bedreven worden met laag verrijkt uraan (LEU) en er zijn geen hoogverrijkte targets noodzakelijk;
- Inherente nucleaire veiligheid;
- Efficiënt gebruik van neutronen voor radionuclide productie;
- Mogelijkheid om ook andere radionucliden te produceren zoals 133Xe, 89Sr, 90Y en 131I;
- Is helemaal gericht op de productie van kort levende radionucliden en kan deze op aanvraag produceren;
- Er zijn geen speciale targets nodig voor 99Mo productie zodat de productie kosten lager zijn en automatisch transport van onbestraalde en bestraalde targets geëlimineerd is;
- Er is alleen nieuw 235U nodig voor materiaal waarmee daadwerkelijk bruikbaar 99Mo is geproduceerd;
- Dagelijkse extractie van 99Mo is mogelijk, waardoor er geen verlies is van activiteit door verval in de kernreactor zoals bij targets wel het geval is;
- De hoeveelheid afval in de vorm van splijtingsproducten kan gereduceerd worden tot een factor 100 en lang levende producten blijven in de oplossing.

In hetzelfde IAEA rapport wordt de opzet van een homogene reactor speciaal voor de productie van ^{99}Mo en andere radionucliden die als splijtingsproduct beschikbaar zijn, de Medical Isotope Production Reactor (MIPR), aangegeven. Om een indruk te krijgen van de grote van de kern van een homogene reactor en hoe de kern gevoed wordt, zijn in Figuur 3.3 een tweetal figuren weergegeven uit [49].

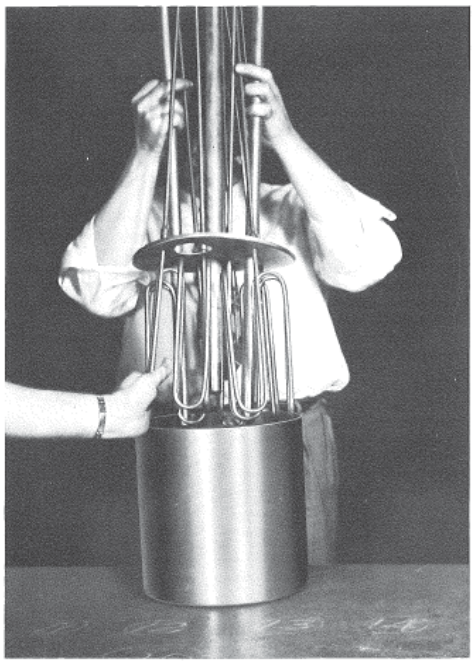


FIG. 5-2. The core of Raleigh Research Reactor I. The core is a right-circular cylinder of type-347 stainless steel, 10¾ in. OD and 10⅝ in. high. Cooling for 10-kw operation is provided by four coils, each ½ in. OD by 7 ft long. (Courtesy of North Carolina State College.)

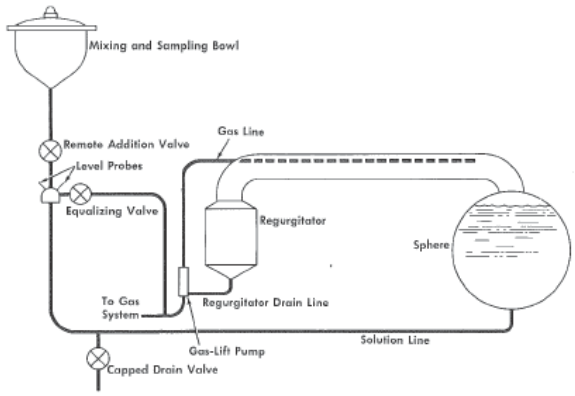


FIG. 5-3. Schematic diagram of the fuel-handling system of the Livermore Research Reactor.

Figuur 3.3 Kern en processchema van een homogene reactor

In het geval van het gebruik van de homogene kernreactor voor het gebruik van de productie van ^{99}Mo, dient het 'fuel-handling' systeem uitgebreid te worden met een systeem voor het extraheren van ^{99}Mo en andere bruikbare splijtingsproducten. Het extraheren van ^{99}Mo en andere bruikbare splijtingsproducten vindt plaats bij uitgeschakelde reactor [27].

In 2007 is onder auspiciën van de IAEA een internationale groep van experts op het gebied van homogene kernreactoren bijeen geweest. In [53] wordt verslag gedaan van de bevindingen van de internationale experts en uitgevoerde experimenten bij bestaande homogene kernreactoren met het extraheren van ^{99}Mo. De voordelen zoals eerder aangegeven, worden door de experts bevestigd. De conclusie is dat verder onderzoek en uitwisseling van kennis onder auspiciën van de IAEA noodzakelijk is, maar dat de homogene kernreactor grote potentie heeft voor de toekomst.

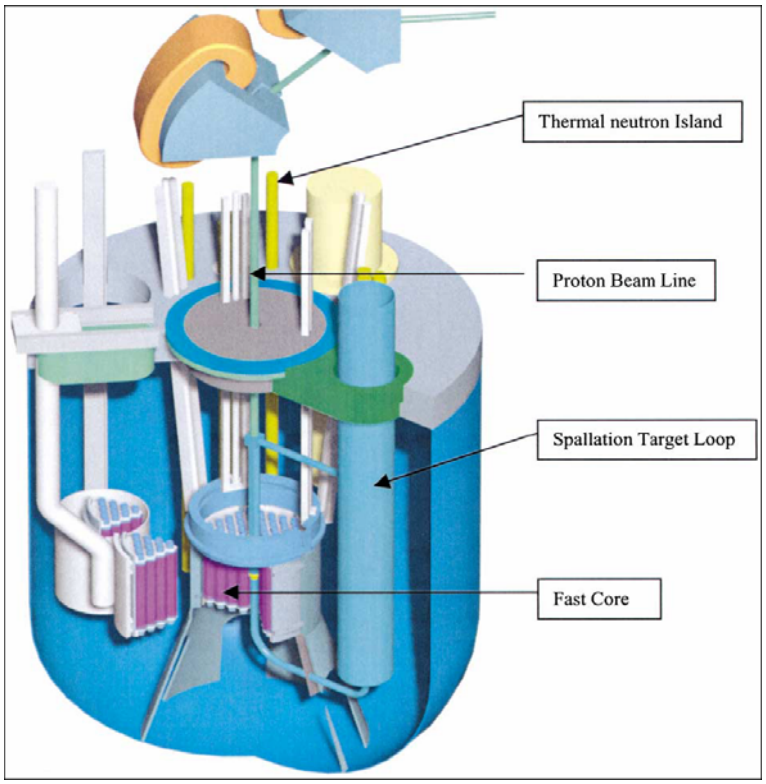
3.3.2. Accelerator Driven Systems [46, 47, 71, 72]

De eerste ideeën voor een versneller gedreven reactor systeem zijn 50 jaar geleden gepubliceerd, zodat het zeker niet beschouwd moet worden als een nieuw concept. Aan het begin van het huidige millennium is de belangstelling voor de Accelerator Driven Systems (ADS) ook wel Accelerator Driven Subcritical System (ADSR) genoemd, herleeft [71]. De reden van de hernieuwde belangstelling is de mogelijkheid om energie op te wekken en zogenaamde actiniden te transmuteren naar andere chemische elementen. Tot de actiniden horen onder andere actinium, thorium, uranium en plutonium. De meeste actiniden hebben een lange halveringstijd en door het

uitzenden van alfastraling verantwoordelijk voor een groot deel van de totale activiteit van kernafval [73].

Een ADS is in principe als volgt opgebouwd: een protonenversneller, een protonenbundel lijn voor het transport van neutronen, een spallatiebron en tenslotte een subkritische kernreactor.

Spallatie is geen exotherm proces als kernsplijting, maar heeft energetisch geladen deeltjes nodig. Dit betekend dat spallatie kan plaatsvinden in iedere kern. De neutronen die door de kern worden uitgezonden fungeren als externe neutronenbron voor een subkritieke kernreactor. Een subkritische kernreactor is zoals de naam eigenlijk al aangeeft niet in staat om zelfstandig het kernsplijtingsproces op gang te houden. Alle ADS ontwerpen zijn vooralsnog tekentafel ontwerpen. MYRRHA is een ontwerp voor een ADS ontwerp van het Belgische nucleaire research centrum SCK·CEN in samenwerking met het Belgische bedrijf Ion Beam Applications. In Figuur 3.4 is een overzicht te zien van MYRRHA.



Figuur 3.4 Overzicht MYRRHA [47]

In het MYRRHA ontwerp is rekening gehouden met de productie van radionucliden. Hiervoor zijn zogenaamde ‘thermal islands’ aangebracht. Langzame of thermische neutronen zijn veelal noodzakelijk om radionucliden te produceren. De eigenlijke subkritieke kernreactor is afhankelijk van zogenaamde snelle neutronen, dat zijn neutronen met hoge energieën die over het algemeen niet geschikt zijn voor de productie van radionucliden. Het mag duidelijk zijn dat,

hoewel subkritiek, in de kern gewoon kernsplijtingsproducten aanwezig zullen zijn. Er zijn in de literatuur geen aanwijzingen gevonden dat zaken als een reactorgebouw of containment niet noodzakelijk zouden zijn. In het geval van het MYRRHA ontwerp is verder sprake van een vloeibare mix van lood-bismut (Pb-Bi) als koelmedium.

Aan het gebruik van een vloeibare mix van Pb-Bi als koelmedium zijn een tweetal nadelen verbonden:

- Door vangst van neutronen in het koelmedium ontstaat ^{210}Po wat bij verdamping tot veiligheidsproblemen zou kunnen leiden in verband met de grote radiotoxiciteit van ^{210}Po [69, 70].
- Het medium is niet transparant zodat inspectie met een camera van de inwendige delen niet mogelijk is. Dit is alleen mogelijk door toepassing van speciale ultrasone apparatuur [74].

Er is nergens ter wereld een ADS gebouwd. Verder is uit het uitgevoerde onderzoek niet naar voren gekomen dat op korte termijn ergens ter wereld een demonstratie project zal worden uitgevoerd. Het mag duidelijk zijn dat een ADS technologisch ingewikkelder is dan een ‘normale’ kernreactor en of een ADS geschikt is voor grootschalige productie van radionucliden voor medische toepassing moet zich nog geheel bewijzen.

3.4. Technische en veiligheidseisen kernreactoren en radionucliden productie

Voor wat betreft de te stellen technische en veiligheidseisen aan kernreactoren in samenhang met radionuclidenproductie is het belangrijk in ogenschouw te nemen dat onderzoeksreactoren in het algemeen op maat gemaakt worden. Dit bemoeilijkt het opstellen van algemeen geldende criteria, normen, etc.. Zoals aangegeven in paragraaf 3.2.3 wordt er bijvoorbeeld voor de JHR daar waar mogelijk is gebruik gemaakt van standaarden van de EPR en worden nieuwe referentiestandaarden ontwikkeld. De eisen die in verschillende landen worden gesteld kunnen ook verschillen. Bij de beschrijving van de JHR in paragraaf 3.2.3 is bijvoorbeeld aangegeven dat de Franse overheid het BORAX type ongeval (ontworpen voor vermogenskernreactoren ten behoeve van de productie van elektriciteit) uitgewerkt wil zien.

De internationaal geaccepteerde regelgeving van de IAEA waarin veiligheidseisen zijn opgenomen, kan daarom als leidend beschouwd worden. Door de voor de productie van radionucliden noodzakelijke waarde van de neutronenflux en daarmee de waarde van het thermische vermogen vallen de kernreactoren die in het algemeen gebruikt worden voor de productie van radionucliden onder de categorie onderzoekskernreactoren.

Vanwege de geringere gevaarzetting door de veel kleinere inhoud van de reactorkern ten opzichte van vermogenskernreactoren heeft de IAEA aparte regelgeving ontwikkeld voor onderzoekskernreactoren. Het basisdocument voor de vereisten die door de IAEA worden gesteld aan bestaande en nieuwe onderzoekskernreactoren zijn aangegeven in het document ‘Safety of Research Reactors Safety Requirements’ [75]. Een overzicht van alle ‘IAEA Safety Standards’ voor onderzoekskernreactoren is te vinden op de website van de IAEA [76].

Zoals in paragraaf 3.2 duidelijk is geworden zijn de huidige kernreactoren waarmee radionucliden voor medische toepassing worden geproduceerd veelal multi-purpose onderzoekskernreactoren met specifieke technische eigenschappen en toepassingen. Door Bonet et al. wordt in [2] een aantal eisen aangegeven waaraan een kernreactor moet voldoen om de noodzakelijke toekomstige productie van radionucliden voor medische toepassingen veilig te stellen:

- Hoge beschikbaarheid van de kernreactor: lange cycluslengte met een gering aantal dagen tussen de cycli voor onderhoud en inbrengen nieuwe brandstof (3-4 dagen);
- Hoge betrouwbaarheid: het veiligheidsniveau dient hoog te zijn in samenhang met een geringe kans op snelafschakelingen of andere verstoringen van het normale bedrijf.;
- Het basisontwerp voor de kernreactor dient gebaseerd te zijn op toepassing van meer diversiteit dan redundantie;
- De bestralingscapaciteit dient groot genoeg te zijn om aan 50 % van de vraag in de wereld te kunnen voldoen in 2015;
- Een hoge (1-1.5 10^{14} $cm^{-2}s^{-1}$) stabiele en voorspelbare neutronenflux in de bestralingsfaciliteiten;
- Lage investeringskosten en lage operationele kosten met inbegrip van de aanschaf en afvoer van brandstof;
- Het verwijderen van targets tijdens normaal bedrijf moet mogelijk en eenvoudig zijn en hetzelfde geldt voor het transport van de kernreactor naar de verwerkingsfaciliteit.

Op basis van bovenstaande eisen worden door Bonet een aantal ontwerpparameters aangegeven van een kernreactor voor de productie radionucliden voor medische toepassing. Gegeven de stijging van de huidige en toekomstige vraag naar radionucliden voor medische toepassingen en in het bijzonder ^{99}Mo, zoals ook in hoofdstuk 2 is geconcludeerd, geeft men aan dat er op korte termijn behoefte is aan een ‘eenvoudige’ kernreactor gericht op de productie van radionucliden en op basis van bewezen techniek. Bonet et al concluderen dat een ‘ouderwets’ zwembadtype onderzoeksreactor vrij van zaken als neutronenbundels het beste bij al hun criteria aansluit.

Door de eisen en ontwerpparameters van Bonet te combineren met wat dat in paragraaf 3.2 is aangegeven bij het OPAL en JHR ontwerp kan toegevoegd worden, dat het uit veiligheidsoogpunt aantrekkelijk is het thermische vermogen van een toekomstige kernreactor voor de productie van radionucliden te koppelen aan het niet afhankelijk zijn van actieve nakoeling van de reactorkern na afschakeling van de kernreactor. De hoogte van thermische vermogen is ook gekoppeld met de radioactieve inventaris van de kern en de gevaarzetting ten gevolge van interne en externe gebeurtenissen.

Het mag duidelijk zijn dat een hoge flux multi-purpose onderzoekskernreactor voor de productie van radionucliden voor medische toepassing uit technisch en veiligheidsoogpunt niet de meest efficiënte en effectiefste hoeft te zijn. Hiermee is echter niet gezegd dat deze onderzoekskernreactoren niet nuttig zijn. Deel uitmakend van een netwerk kunnen zij altijd dienen als back-up. Dit laatste wordt ook door Bonet et al. aangegeven.

De hierboven geschetste aanpak om de productie van kernreactor gebonden radionucliden voor medische toepassing zeker te stellen voor de toekomst schept ook de ruimte voor het ontwikkelen van de nieuwe kernreactorontwerpen als aangegeven in de vorige paragraaf.

Een nog niet behandeld technisch aspect is het gebruik van HEU en LEU in een kernreactor voor productie van radionucliden voor medische toepassing. In paragraaf 2.2.3 is het verschil tussen HEU en LEU aangegeven. Het gebruik van LEU als brandstof in onderzoekskernreactoren is gemeengoed geworden, geïnitieerd door het besef van de risico's van proliferatie.
Dit ligt anders voor toepassing van LEU als target voor de productie van ^{99}Mo. Zoals in paragraaf 2.2.3 is aangegeven, vindt op dit moment productie van ^{99}Mo voornamelijk plaats door het bestralen van HEU targets [13]. Op dit moment wordt 95 % van al het ^{99}Mo verkregen uit bestraalde HEU targets die verwerkt worden door: MDS Nordion (Canada), Covidien (Nederland), IRE (België), NTP -Radioisotopes (Pty) Ltd (Zuid-Afrika). De overige 5% van het ^{99}Mo is afkomstig uit het bestraalde LEU targets [77].
Het mogelijk gebruik van LEU targets heeft lange tijd een lagere prioriteit gehad in vergelijk met de noodzaak tot conversie van de reactor brandstof. Uit de proceedings van het Amerikaanse Reduced Enrichment for Research and Test Reactors (RERTR) programma kan afgeleid worden dat alle technieken voor productie van ^{99}Mo met LEU targets beschikbaar zijn, maar in sommige gevallen zich nog in de test fase bevinden. Ook de IAEA heeft hiervoor een Coordinated Research Program gestart [78]. Een bijkomend aspect is het verschil in hoeveelheden radioactief afval die beide targets met zich meebrengen. Gezien de informatie op dit moment beschikbaar lijkt toepassing van LEU als target voor de productie van ^{99}Mo op termijn haalbaar [15].

Behalve eisen aan de kernreactor zullen ook technische- en veiligheidseisen gesteld moeten worden aan de noodzakelijke bestralingsfaciliteiten voor de productie van radionucliden. In het IAEA rapport 'Utilization related design features of research reactors : a compendium' worden hiervoor een aantal algemene eisen aangegeven [17]. De eisen zijn zo algemeen dat deze hier niet apart aangegeven worden.

3.5. Conclusies: kenmerken van kernreactoren voor productie van radionucliden

Uit de voorgaande paragrafen van dit hoofdstuk kan het volgende geconcludeerd worden:

- Historisch gezien worden onderzoekskernreactoren geassocieerd met de productie van radionucliden voor onder andere medische toepassingen. Zeker onderzoeksreactoren van het type zwembad vanwege de toegankelijkheid van de kern en daarmee het gemak waarmee bestralingsfaciliteiten in en om de reactorkern gepositioneerd kunnen worden.

- Om productie van kernreactorgebonden radionucliden voor medische toepassingen zeker te stellen voor de huidige en toekomstige vraag is een kernreactor van 'eenvoudig' ontwerp op basis van bewezen techniek noodzakelijk die specifiek gericht is op de productie van radionucliden voor medische toepassingen. Het beproefde zwembadtype lijkt daarmee het aangewezen ontwerp.

- Bestaande en toekomstige nieuwe hoge flux multi-purpose typen onderzoekskernreactoren kunnen indien zij onderling samenwerken als back-up faciliteit dienen voor de productie van radionucliden voor medische toepassingen.

- Specifiek voor de productie van ^{99}Mo is de homogene reactor in de toekomst een kandidaat met potentie.

- Voor wat betreft de te stellen technische en veiligheidseisen aan kernreactoren in samenhang met radionuclidenproductie is het belangrijk in ogenschouw te nemen dat onderzoeksreactoren in het algemeen op maat gemaakt worden. Dit bemoeilijkt het opstellen van algemeen geldende criteria en eisen.

- Accelerator Driven Subcritical Reactors als MYRRHA zijn alleen als concept beschikbaar, zodat er geen zicht is of deze daadwerkelijk geschikt zullen zijn voor de toekomstige grootschalige productie van radionucliden voor medische toepassing.

Referenties

[1] http://world-nuclear.org/info/inf55.html

[2] H. Bonet, B. David, B. Ponsard, Production of Mo99 in Europe: Status and perspectives, 9th International Topical Meeting on Research Reactor Fuel Management, Budapest, Hungary, April 10–13, 2005, available at http://www.euronuclear.org/pdf/RRFM2005-Session1.pdf

[3] http://www.nrg.eu/public/medical/valley/node6.html

[4] E.J.Meeuwsen, RIVM rapport 610069010/2005 Informatiesysteem Medische Stralingstoepassingen, http://www.rivm.nl/ims/root/o2.html

[5] E.J.Meeuwsen en M.J.P.Brugmans, RIVM Rapport 610069009/2002 Gegevens over medische stralingstoepassingen: van ziekenhuisenquetes tot zorgverzekeraars, http://www.rivm.nl/ims/object_binary/o111_610059009.pdf

[6] Nuclear Research & consultancy Group (NRG), *PALLAS Home Page*. 9 november 2005. 18 september 2008. http://www.nrg-nl.com/newreactor/index.nl.html

[7] The continuing important role of high flux research reactors for production of therapeutic radioisotopes, (F.F.Knapp et.al., TECDOC, International Symposium on Trends in Radiopharmaceuticals, IAEA, Vienna, Austria, in press, pp. 301-318).

[8] Medische isotopen en de Hoge Flux Reactor in Petten (Den Haag, februari 2003).

[9] Trends in Radiopharmaceuticals (ISTR-2005), Proceedings of an International Symposium held in Vienna, 14–18 November 2005 (2 volumes)m STI/PUB/1294, ISBN 92-0-101707-3, Vienna, Austria, 2008

[10] Advancing Nuclear Medicine Through Innovation (National Academy of Sciences report 2007), The National Academy press, Washington, DC, USA, 2007.

[11] http://www.radiochemistry.org/nuclearmedicine/frames/medical_radioisotopes/index.html

[12] Introduction to medical and industrial isotopes (H.J.Roegler in : Utilization Related Design Features of Research Reactors: A Compendium, IAEA Technical Report Series no. 455, IAEA, Vienna, 2007, p.79.

[13] http://www.rertr.anl.gov/

[14] INFCE Summary Volume, International Fuel Cycle Evaluation, INFCE /PC/2/9, 1980.

[15] Medical Isotope Production Without Highly Enriched Uranium,
report by Committee of medical isotope production without highly enriched uranium, Nuclear and Radiation Studies Board, National research Council of the National Academies, The National Academies press, Washington, DC, 2009
http:///www.nap.edu/openbook.php?record_id=12569&page=1

[16] Cristina Hansell, Nuclear medicine's Double Hazard, Imperiled Treatment and the risk of terrorism, Nonproliferation Review, Vol. 15, No. 2, July 2008.

[17] International Atomic Energy Agency, Utilization Related Design Features of Research Reactors: A Compendium, Technical Report Series No. 455. Vienna: IAEA, 2007.

[18] J.P. Dupuy et al., Jules Horowitz reactor General layout, main design resulting from safety options, technical performances and operating constraints, Proceedings IGORR-10 Joint meeting, Gaithersburg, USA, 12-16 September 2005.

[19] Tom Roth, World View of Radioisotope Production, 05 August 2008,
http://www.sc.doe.gov/np/program/docs/Workshop%20Presentations/Tom_Ruth.pdf.pdf

[20] Radioisotope production at the high flux reactor at Petten, (D Bergmans in: Utilization Related Design Features of Research Reactors: A Compendium, IAEA Technical Report Series no. 455, IAEA, Vienna, 2007, p.87.

[21] International Atomic Energy Agency, Manual for reactor produced isotope*s*, TECDOC series No. 1340. Vienna: IAEA, 2003.

[22] A.J.Koning, M.C.Duijvestein, S.M.Qaim, Rapport NRG to be published

[23] J.E.Beaver, H.B.Hupf, production of 99mTc from a medical cyclotron: a feasibility study, J.Nucl.Med., 12 (1971) 739-741.

[24] M.C.Lagunas-Solar, P.M.Kiefer, O.F.Carvacho, C.A.Lagunas, Ya Po Cha, Cyclotron production of NCA 99mTc and 99Mo. An alternative non-reactor supplu source of instant 99mTc and 99Mo(99mTc) generators, App.Radiat.Isop. 42 (1991) 643-657.

[25] Comparison of reactor and cyclotron production of medically important radioisotopes, with special reference to 99Mo/99mTc, 64,67Cu and 103Pd, (S.M. Qaim in Utilization Related Design Features of Research Reactors: A Compendium, IAEA Technical Report Series no. 455, IAEA, Vienna, 2007, p.135.

[26] M.B.Challan, M.N.H.Comsan, M.A.Abou-Zeid, Thin target yields and EMPIRE-II predictions on the accelerator production of Technetium 99m, J.Nucl.Radiat.Phys. 2 (2007) 1-12.

[27] IAEA TECDOC 1065 Production Technologies for Molybdenum-99 and Technetium-99m, IAEA Vienna, 1999

[28] B.Scholten, R.M.Lambrecht, M.Cogneau, H.Vera-Ruiz, S.M.Qaim, Excitation functions for the cyclotron production of ^{99m}Tc and ^{99}Mo, Appl.Radiat.Isotop. 51 (1999) 69-80

[29] Expert Panel Rapport Forecast Future Demand for medical isotopes, DOE (USA) March 1999.

[30] Lawrence Kidd, Curies for patients, Nucl.Eng. Int. July 2008, 26-32

[31] Frank N. von Hippel, Laura H.Kahn, Feasibility of eliminating the use of highly enriched uranium in the production of medical radioisotopes, Scinece and Global Security 14 (2006) 151-162 http://www.princeton.edu/~globsec/publications/pdf/14_2-3_%20FvH_LK_Radio.pdf

[32] http://www.world-nuclear-news.org/NN-AECL_halts_development_of_MAPLE_project-1905082.html

[33] Rapportage over de gevolgen van de (langere) sluiting van de hoge flux reactor in Petten voor de voorziening van radio-isotopen voor medische toepassingen. (E.Krenning, 2004).

[34] http://www-cadarache.cea.fr/rjh/index.html

[35] R.W. Atcher, A perspective on National Needs for Nuclear Medicine, Embedded Topical meeting on Isotopes for Medicine and Industry. ANS Summer Meeting, Anaheim, CA. USA, June 2008, Transact. Am.Nucl.Soc. 98 (2008) 932.

[36] Ralph A.Butler, Production of Fission Produced Molybdenum-99 a the University of Missouri Research Reactor Center, Embedded Topical meeting on Isotopes for Medicine and Industry. ANS Summer Meeting, Anaheim, CA. USA, June 2008, Transact. Am.Nucl.Soc. 98 (2008) 808

[37] B.Ponsard et.al., Production of Sn-117m in the BR2 and HFIR High Flux Reactors, Embedded Topical meeting on Isotopes for Medicine and Industry. ANS Summer Meeting, Anaheim, CA. USA, June 2008, Transact. Am.Nucl.Soc. 98 (2008) 903.

[38] http://www.aph.gov.au/senate/committee/lucasheights_ctte/report/c04.pdf

[39] http://www.thebulletin.org/web-edition/columnists/laura-h-kahn/the-potential-dangers-medical-isotope-production

[40] U. Salikhbaev at.al, Assuring Reliable Supply of Isotopes through Research Reactor Coalition, Embedded Topical meeting on Isotopes for Medicine and Industry. ANS Summer Meeting, Anaheim, CA. USA, June 2008, Transact. Am.Nucl.Soc. 98 (2008) 911.

[41] IAEA CRP T12018 Developing Techniques for Small Scale Indigenous Molybdenum-99 production using Low Enriched Uranium (LEU) Fission or neutron Activation, 2005-2009

[42] http://www.iaea.org/NewsCenter/News/2008/ageresreactors2008.pdf

[43] IAEA TECDOC 1430 Radioisotope handling facilities and automation of radioisotope production, IAEA, Vienna, Austria, 2004

[44] http://www.iaea.org/NewsCenter/News/2008/ageresreactors2008.pdf

[45] Delfts patent op aanmaak radio-isotopen in: Delta 26 jaargang 40 (2008), Weekblad van de Technische Universiteit Delft

[46] http://www.sckcen.be/myrrha/

[47] H.A. Abderrahim, MYRRHA: A multipurpose accelerator driven system for research & development, Nuclear Instruments & Methods in Physics Research A 463 (2001) 487-494.

[48] http://admin.triumf.ca/facility/5yp/comm/Report-vPREPUB.pdf

[49] J.W. Chastain, U.S. research reactor operation and use, Addison-Wesley publishing company, 1958.

[50] International Atomic Energy Agency (IAEA), *About IAEA: About the IAEA*. 18 september 2008. http://www.iaea.org/About/index.html

[51] B. Dodd et al, Perspectives on research reactor utilization, Physica B 311 (2002) 50–55.

[52] http://www.sckcen.be/nl/Ons-Onderzoek/Research-facilities/BR1-Belgian-Reactor-1

[53] E. Bradley et al. Aqueous homogeneous solution nuclear reactors for the production of 99Mo and other short-lived radioisotopes, Proceedings RRFM 2008.

[54] IAEA TECDOC 1601, Homogeneous Aqueous Solution Nuclear Reactors for the Production of Mo-99 and other Short Lived Radioistotopes, IAEA, Vienna, 2008

[55] http://triga.ga.com/

[56] J. Ravzi et al., The new 10 MW(T) multipurpose TRIGA reactor in Thailand, Proceedings Research Reactor Utilization Safety and Management, Lisbon, Portugal, 6-10 September 1999, IAEA.

[57] http://www.frm2.tum.de/en/technik/building/index.htmlt

[58] http://www.ansto.gov.au/discovering_ansto/anstos_research_reactor.html

[59] C. Gou, Present status of neutron scattering and CARR neutron scattering project in CIAE, Physica B 311 (2002) 40-43.

[60] http://www.nrg-nl.com/product/irradiat_nl/hfr/index.html

[61] http://www.sckcen.be/en/Our-Research/Research-facilities/BR2-Belgian-Reactor-2

[62] http://den-dans.extra.cea.fr/en/Phocea/Vie_des_labos/Ast/ast_theme.php?id_ast=64

[63] C. Piani, SAFARI-1: Adjusting priorities during the LEU conversion program, Proceedings IGORR-11, Lyon, France, maart 2007.

[64] http://www.iter.org/

[65] M. Summerfield et al., Safety features of the replacement research reactor, Proceedings Research Reactor Utilization, Safety, Decommissioning, Fuel and Waste Management, Santiago, Chile, 10-14 November 2003, IAEA.

[66] R. Thiering, Installation and Testing of the OPAL (RRR) Cold Neutron Source, Proceedings IGORR-10 Joint meeting, Gaithersburg, USA, 12-16 September 2005.

[67] J.P. Dupuy et al., Jules Horowitz reactor General layout, main design resulting from safety options, technical performances and operating constraints, Proceedings IGORR-10 Joint meeting, Gaithersburg, USA, 12-16 September 2005.

[68] D. Iracane et al., Irradiation of fuels and materials in the Jules Horowitz Reactor: the 6th European union JHR co-ordination action (JHR-CA), Proceedings 9th International Topical Meeting on Research Reactor Fuel Management, Budapest, Hungary, April 10–13, 2005.

[69] D. Rive et al., Assesment of the safety options for the Jules Horowitz Reactor (RJH), Proceedings Research Reactor Utilization, Safety, Decommissioning, Fuel and Waste Management, Santiago, Chile, 10-14 November 2003, IAEA.

[70] http://www.areva-np.com/scripts/info/publigen/content/templates/show.asp?P=189&L=US

[71] H. Nifenecker et al., Basics of accelerator driven subcritical reactors, Nucl. Instr. And Meth. A 463 (2001) 428-467.

[72] G.S. Bauer, Physics and technology of spallation neutron sources, Nucl. Instr. And Meth. A 463 (2001) 505-543.

[73] A.J. van Loon, Kernenergie van A tot Z, N.V. Gemeenschappelijke Kernenergiecentrale Nederland, 1994.

[74] H.A. Abderrahim, MYRRHA, A Pb-Bi experimental ADS: specific approach to radiation protection aspects, Radiation Protection Dosimetry 116 (2005) 433-441.

[75] International Atomic Energy Agency, Safety of Research Reactors Safety Requirements, Safety Standards Series No. NS-R-4. Vienna: IAEA, 2005

[76] http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/ResultsPageSSS.asp

[77] G.F. Vandergrift, Overview of 2007 ANL Progress for Conversion of HEU-Based Mo-99 production as part of the U.S. Global Threat Reduction Conversion Program , Proceedings RERTR Meeting 2007 Prague, Czech Republic, RERT. http://www.rertr.anl.gov/RERTR29/Abstracts/S6-2_Vandegrift.html

[78] IAEA Coordinated Research Program T12018 2005-2009, Developing Techniques for Small Scale Indigenous Molybdenum 99 Production Using Low Enriched Uranium (LEU) Fission or Neutron Activation

Bijlage 1 Radionucliden voor medische toepassingen [11]

ISOTOPE	HALF-LIFE	APPLICATIONS
Ac-225	10.0d	Monoclonal antibody attachment used for cancer treatment (RIT), also parent of Bi-213.
Ac-227	21.8y	Parent of Ra-223 (Monoclonal antibody attachment used for cancer treatment (RIT).
Am-241	432y	Osteoporosis detection, heart imaging.
As-72	26.0h	Planar imaging, SPECT or PET.
As-74	17.8d	Positron-emitting isotope with biomedical applications.
At-211	7.21h	Monoclonal antibody attachment (alpha emitter) used for cancer treatment (RIT), used with F-18 for in vivo studies.
Au-198	2.69d	Cancer treatment using mini-gun (B), treating ovarian, prostate, and brain cancer.
B-11	Stable	Melanoma and brain tumor treatment.
Be-7	53.2d	Used in berylliosis studies.
Bi-212	1.10h	Monoclonal antibody attachment (alpha emitter) used for cancer treatment (RIT), cellular dosimetry studies.
Bi-213	45.6m	Monoclonal antibody attachment (alpha emitter) used for cancer treatment (RIT).
Br-75	98m	Planar imaging, SPECT or PET (C).
Br-77	57h	Label radiosentizers for Te quantization of hypoxia in tumors, and monoclonal antibody labeling.
C-11	20.3m	Radiotracer in PET scans to study normal/abnormal brain functions.
C-14	5730y	Radiolabeling for detection of tumors (breast, et al.).
Ca-48	Stable	

Cd-109	462d	Cancer detection (C), pediatric imaging (C).
Ce-139	138d	Calibrates high-purity germanium gamma detectors <medical application?>.
Ce-141	32.5d	Gastrointestinal tract diagnosis, measuring regional myocardial blood flow.
Cf-252	2.64y	Cervical, melanoma, brain cancer treatment.
Co-55	17.5h	Planar imaging, SPECT or PET (B). Used in PET imaging of damaged brain tissue after stroke.
Co-57	272d	Gamma camera calibration, should be given high priority, radiotracer in research and a source for X-ray fluorescence spectroscopy.
Co-60	5.27y	Teletherapy (destroy cancer cells), disinfect surgical equipment and medicines, external radiation cancer therapy (E).
Cr-51	27.7d	Medical, cell labeling and dosimetry.
Cs-130	29.2m	Myocardial localizing agent.
Cs-131	9.69d	Intracavity implants for radiotherapy.
Cs-137	30.2y	Blood irradiators, PET imaging, tumor treatment.
Cu-61	3.35h	Planar imaging, SPECT or PET (B).
Cu-62	4.7m	Positron emitting radionuclide (B), cerebral and myocardial blood flow used As-a tracer in conjunction with Cu 64 (B).
Cu-64	12.7h	PET scanning (C), planar imaging (C), SPECT imaging (C) dosimetry studies (C), cerebral and myocardial blood flow (C), used with Cu-62 (C), treating of colorectal cancer.
Cu-67	61.9h	Cancer treatment/diagnostics, monoclonal antibodies, radioimmunotherapy, planar imaging, SPECT or PET.
Dy-165	2.33h	Radiation synovectomy, rheumatoid arthritis treatment.
Eu-152	13.4y	Medical.
Eu-155	4.73y	Osteoporosis detection.
F-18	110m	Radiotracer for brain studies (C), PET imaging (C).

Fe-55	2.73y	Heat source <medical application?>.
Fe-59	44.5d	Medical.
Ga-64	2.63m	Treatment of pulmonary diseases ending in fibrosis of lungs.
Ga-67	78.3h	Imaging of abdominal infections (C), detect Hodgkins/non-Hodgkins lymphoma (C), used with In-111 for soft tissue infections and osteomyelitis detection (C), evaluate sarcoidiodis and other granulomaous diseases, particularly in lungs and mediastiusim (C).
Ga-68	68.1m	Study thrombosis and atherosclerosis, PET imaging, detection of pancreatic cancer, attenuation correction.
Gd-153	242d	Dual photon source, osteoporosis detection, SPECT imaging.
Ge-68	71d	PET imaging.
H-3	12.3y	Labeling, PET imaging.
I-122	3.6m	Brain blood flow studies.
I-123	13.1h	Brain, thyroid, kidney, and myocardial imaging (C), cerebral blood flow (ideal for imaging) (C), neurological disease (Alzheimer's) (C).
I-124	4.17d	Radiotracer used to create images of human thyroid, PET imaging.
I-125	59.9d	Osteoporosis detection, diagnostic imaging, tracer for drugs, monoclonal antibodies, brain cancer treatment (I-131 replacement), SPECT imaging, radiolabeling, tumor imaging, mapping of receptors in the brain (A), interstitial radiation therapy (brachytherapy) for treatment of prostate cancer (E).
I-131	8.04d	Lymphoid tissue tumor/hyperthyroidism treatment (C), antibody labeling (C), brain biochemistry in mental illness (C), kidney agent (C), thyroid problems (C), alternative to Tl-201 for radioimmunotherapy (C), imaging, cellular dosimetry, scintigraphy, treatment of graves disease, treatment of goiters, SPECT imaging, treatment of prostate cancer, treatment of hepatocellular carcinoma, treatment of melanoma (A), locate osteomyelitis infections (A), radiolabeling (A), localize tumors for removal (A), treatment of spinal tumor (A), locate metastatic lesions (A), treAt-neuroblastoma (A), internal (systemic) radiation therapy (E), treatment of carcinoma of the thyroid (E).
I-132	2.28h	Mapping precise area of brain tumor before operating.
In-111	2.81d	Detection of heart transplant rejection (C), imaging of abdominal infections (C), antibody labeling (C) cellular immunology (C), used with Ga-67 for soft tissue

		infection detection and ostemyelitis detection (C), concentrates in liver, kidneys (C), high specific activity (C), white blood cell imaging, cellular dosimetry, myocardial scans, treatment of leukemia, imaging tumors.
In-115m	4.49h	Label blood elements for evaluating inflammatory bowel disease.
Ir-191m	6s	Cardiovascular angiography.
Ir-192	73.8d	Implants or "seeds" for treatment of cancers of the prostate, brain, breast, gynecological cancers.
Kr-81m	13.3s	Lung imaging.
Lu-177	6.68d	Heart disease treatment (restenosis therapy), cancer therapy.
Mn-51	46.2m	Myocardial localizing agent.
Mn-52	5.59d	PET scanning.
Mo-99	65.9h	Parent for Tc-99m generator used for brain, liver, lungs, heart imaging.
N-13	9.97m	PET imaging, myocardial perfusion.
Nb-95	35d	Study effects of radioactivity on pregnant women and fetus, myocardial tracer, PET imaging.
O-15	122s	Water used for tomographic measuring of cerebral blood flow (C), PET imaging (C), SPECT imaging.
Os-191	15.4d	Parent for Ir-191m generator used for cardiovascular angiography.
Os-194	6.00y	Monoclonal antibody attachment used for cancer treatment (RIT).
P-32	14.3d	Polycythaemia Rubra Vera (blood cell disease) and leukemia treatment, bone disease diagnosis/treatment, SPECT imaging of tumors (A), pancreatic cancer treatment (A), radiolabeling (A).
P-33	25d	Labeling.
Pb-203	2.16d	Planar imaging, SPECT or PET (used with Bi-212) (B), monoclonal antibody immunotherapy (B), cellular dosimetry.
Pb-212	10.6h	Radioactive label for therapy using antibodies, cellular dosimetry.

Pd-103	17d	Prostate cancer treatment.
Pd-109	13.4h	Potential radiotherapeutic agent.
Pu-238	2.3y	Pacemaker (no Pu-236 contaminants).
Ra-223	11.4d	Monoclonal antibody attachment (alpha emitter) used for cancer treatment (RIT).
Ra-226	1.60e3y	Target isotope to make Ac-227, Th-228, Th-229 (Parents of alpha emitters used for RIT).
Rb-82	1.27m	Myocardial imaging agent, early detection of coronary artery disease, PET imaging, blood flow tracers.
Re-186	3.9d	Cancer treatment/diagnostics, monoclonal antibodies, bone cancer pain relief, treatment of rheumatoid arthritis, treatment of prostate cancer, treating bone pain.
Re-188	17h	Monoclonal antibodies, cancer treatment.
Rh-105	35.4h	Potential therapeutic applications: target neoplastic cells (e.g., small cell lung cancer) (A), labeling of molecules and monoclonal antibodies (A).
Ru-97	2.89d	Monoclonal antibodies label (C), planar imaging (C), SPECT or PET techniques (C), gamma-camera imaging.
Ru-103	39d	Myocardial blood flow, radiolabeling mircospheres, PET imaging.
S-35	87.2d	Nucleic acid labeling, P-32 replacement, cellular dosimetry.
Sc-46	84d	Regional blood flow studies, PET imaging.
Sc-47	3.34d	Cancer treatment/diagnostics (F), monoclonal antibodies (F), radioimmunotherapy (F).
Se-72	8.4d	Brain imaging, generator system with As-72, monoclonal antibody immunotherapy.
Se-75	120d	Radiotracer used in brain studies, scintigraphy scanning.
Si-28	Stable	Radiation therapy of cancer.
Sm-145	340d	Brain cancer treatment using I-127 (D).

Sm-153	2.00d	Cancer treatment/diagnostics (C), monoclonal antibodies (C), bone cancer pain relief (C), higher uptake in diseased bone than Re-186 (C), treatment of leukemia.
Sn-117m	13.6d	Bone cancer pain relief.
Sr-85	65.0d	Detection of focal bone lesions, brain scans.
Sr-89	50d	Bone cancer pain palliation (improves the quality of life), cellular dosimetry, treatment of prostate cancer, treatment of multiple myeloma, osteoblastic therapy, potential agent for treatment of bone metastases from prostate and breast cancer (E).
Sr-90	29.1y	Generator system with Y-90 (B), monoclonal antibody immunotherapy (B).
Ta-178	9.3m	Radionuclide injected into patients to allow viewing of heart and blood vessels.
Ta-179	1.8y	X-ray fluorescence source and in thickness gauging (might be a good substitute for Am-241).
Ta-182	115d	Bladder cancer treatment, internal implants.
Tb-149	4.13h	Monoclonal antibody attachment used for cancer treatment (RIT).
Tc-96	4.3d	Animal studies with Tc-99m.
Tc-99m	6.01h	Brain, heart, liver (gastoenterology), lungs, bones, thyroid, and kidney imaging (C), regional cerebral blood flow (C), equine nuclear imaging (C), antibodies (C), red blood cells (C), replacement for Tl-201 (C).
Th-228	720d	Cancer treatment, monoclonal antibodies, parent of Bi-212.
Th-229	7300y	Grandparent for alpha emitter (Bi-213) used for cancer treatment (RIT), parent of Ac-225.
Tl-201	73.1h	Clinical cardiology (C), heart imaging (C), less desirable nuclear characteristics than Tc-99m for planar and SPECT imaging (C), myocardial perfusion, cellular dosimetry.
Tm-170	129d	Portable blood irradiations for leukemia, lymphoma treatment, power source.
Tm-171	1.9y	Medical.
W-188	69.4d	Cancer treatment, monoclonal antibodies, parent for Re-188 generator.

Xe-127	36.4d	Neuroimaging for brain disorders, research for variety of neuropsychiatric disorders, especially schizophrenia and dementia, higher resolution SPECT studies with lower patient dose, lung imaging (some experts believe it is superior to Xe-133 in inhalation lung studies).
Xe-133	5.25d	Lung imaging (C), regional cerebral blood flow (C), liver imaging (gas inhalation) (C), SPECT imaging of brain, lung scanning, lesion detection.
Y-88	107d	Substituted for Y-90 in development of cancer tumor therapy.
Y-90	64h	Internal radiation therapy of liver cancer (C), monoclonal antibodies (C), Hodgkins disease, and hepatoma (C), cellular dosimetry, treating rheumatoid arthritis, treating breast cancer, treatment of gastrointestinal adenocarcinomas (A).
Y-91	58.5d	Cancer treatment (RIT), cellular dosimetry.
Yb-169	32d	Gastrointestinal tract diagnosis.
Zn-62	9.22h	Parent of Cu-62, a positron-emitter, used for the study of cerebral and myocardial blood flow.
Zn-65	244d	Medical.
Zr-95	64.0d	Medical.