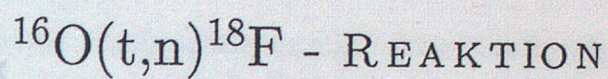


Produktion von

FLUOR-18

INHALTSVERZEICHNIS

über die



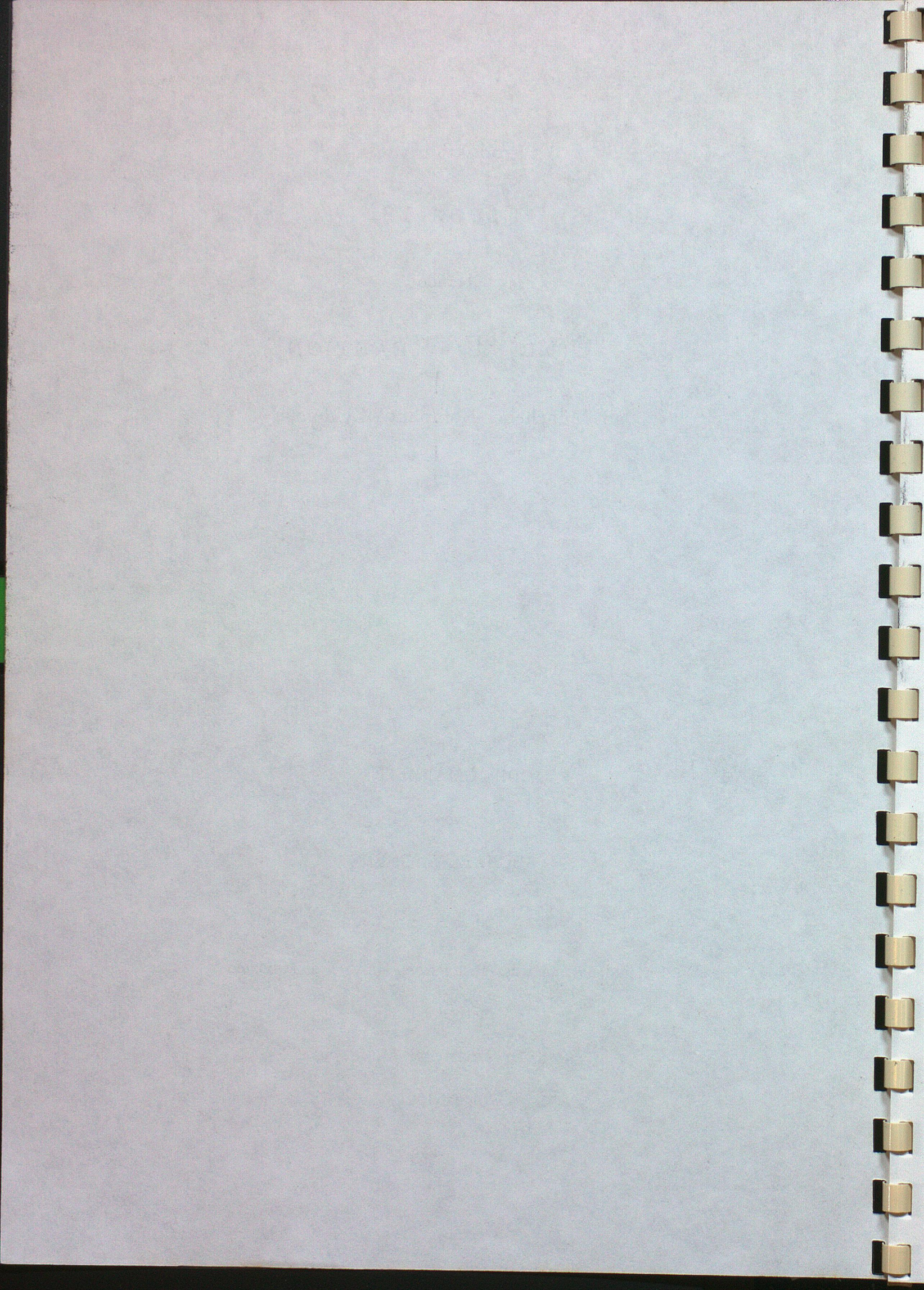
1 Zusammenfassung	1
2 Einleitung	2
3 Experimentelle Grundlagen	4
3.1 Reaktions- und Zerfallsdaten	4
3.2 Bestimmung des Wirkungsquerschnittes	6
3.3 Messung des Strahlstromes	9
3.4 ^{18}F -Aktivitätsmessung	14
3.5 Targettechnik	15
3.5.1 H_2O -Target	15
3.5.2 O_2 -Target	19
4 Ergebnisse der Experimente	23
4.1 Dicke-Target-Ausbeute der DIPLOMARBEIT in H_2O	23
4.2 Dicke-Target-Ausbeute in O_2 von	26
4.3 Wirkungsquerschnitt als Funktion der Energie	28
5 Herstellung von ^{18}F -markierten Radiopharmaka	30
5.1 Produktion von ^{18}F -FDG aus wässrigem $^{18}\text{F}^-$	30
5.2 Produktion von ^{18}F -DOPA aus wässrigem $^{18}\text{F}^-$	34

Physikdepartment der Technischen Universität München

Institut E17

Prof. Dr. Dr. h.c. H. Morinaga

August 1991



INHALTSVERZEICHNIS

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	2
3	Experimentelle Grundlagen	4
3.1	Reaktions- und Zerfallsdaten	4
3.2	Bestimmung des Wirkungsquerschnittes	7
3.3	Messung des Strahlstromes	9
3.4	^{18}F -Aktivitätsmessung	14
3.5	Targettechnik	15
3.5.1	H_2O -Target	15
3.5.2	O_2 -Target	19
4	Ergebnisse der Experimente	23
4.1	Dicke-Target-Ausbeute der $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ -Reaktion in H_2O	23
4.2	Dicke-Target-Ausbeute in O_2	26
4.3	Wirkungsquerschnitt als Funktion der Energie	28
5	Herstellung von ^{18}F -markierten Radiopharmaka	30
5.1	Produktion von ^{18}F FDG aus wässrigem $^{18}\text{F}^-$	30
5.2	Produktion von ^{18}F -DOPA aus gasförmigen $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$	34

6 Anhang	36
6.1 Positronen-Emissions-Tomographie	36
6.2 Nachweisgrenze für ^{16}O bei der Aktivierungsanalyse mit Tritonen	41
Verzeichnis der Abbildungen	44
Verzeichnis der Tabellen	46
Literaturverzeichnis	47

Da nur wenige Beschleuniger mit Tritonenstrahlen betrieben werden, existieren kaum experimentelle Daten für die $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ -Reaktion. Die bisher veröffentlichten Messungen des Wirkungsquerschnittes reichen nur bis zu einer Tritonenenergie von 2 MeV. Die einzige Veröffentlichung über Dicke-Target-Ausbeuten ist von Nozaki[1], der diese an Quarztarget gemessen und für Sauerstoff umgerechnet hat. In dieser Arbeit wurden die Ausbeuten in Wasser für den Energiebereich von 3.5 bis 7.0 MeV gemessen und daraus Wirkungsquerschnitte berechnet.

1. ZUSAMMENFASSUNG

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit dieser Reaktion ist die Bestimmung des Sauerstoffgehalts in Silizium. Untersuchungen dieser Art sind für die Halbleiterphysik von Bedeutung.

Fluor-18 ist das gebräuchlichste Radioisotop, das in der Nuklearmedizin bei der Positronen-Emissions-Tomographie verwendet wird. Es kann neben anderen Kernreaktionen über die $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ -Reaktion produziert werden. Mit dem 7.2 MeV Tritonenstrahl des Münchener Kompakt-Zyklotrons wurden an einem Wassertarget die Dicke-Target-Ausbeuten im Energiebereich von 3.5 bis 7.0 MeV gemessen und daraus Wirkungsquerschnitte berechnet. Mit diesem Target wurde Fluor-18 in ionischer Form als Fluorid produziert. Außerdem wurde ein $^{16}\text{O}_2$ -Gastarget konstruiert, mit dem unter Zugabe von 1% F_2 -Trägergas ^{18}F markiertes gasförmiges Fluor gewonnen wurde. Beide chemischen Formen des Fluors konnten zu Radiopharmaka weiterverarbeitet werden. Sowohl das hergestellte Zuckermolekül ^{18}F FDG als auch die Aminosäure ^{18}F -DOPA sind für die Positronen-Emissions-Tomographie wichtige Substanzen.

Chemisch gesehen ist Fluor-18 nicht so ohne weiteres für den radiofarmazeutischen Einsatz geeignet. Fluor kommt in natürlichen organischen Verbindungen kaum vor. Einfache Markieren von Verbindungen durch den Austausch von ^{19}F gegen ^{18}F ist also nicht möglich. Es lassen sich aber fluorartige naturähnliche Verbindungen synthetisieren, deren biologische Eigenschaften den natürlichen gleichen oder leicht modifiziert sind. Einige Verbindungen dieser Art sind bereits in der medizinischen Forschung im Einsatz.

Fluor-18 läßt sich über verschiedene Kernreaktionen produzieren. Die Reaktionen mit dem höchsten Produktionsraten sind:



In der medizinischen Radiochemie wird Fluor-18 in zwei chemischen Formen verarbeitet. In Wassertargets wird ^{18}F als Fluorid produziert. Es liegt damit als negatives Ion vor und kann für nucleophile chemische Reaktionen verwendet werden. Für elektrophile Synthesen benötigt man ^{18}F -markiertes F_2 , das nur aus Gastargets gewonnen werden kann.

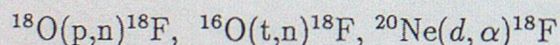
Neotargets eignen sich also nur für die Produktion von elektrophilen Fluor. Für die Reaktionen am Sauerstoff kommen sowohl Gastargets als auch Wassertargets in Frage. Am Münchener Kompakt-Zyklotron ist ein Tritonenstrahl verfügbar. Er lag deshalb nahe, die Tritonenreaktion am natürlichen Sauerstoff (^{16}O) durchzuführen und nicht die Protonenreaktion am ^{18}O . ^{16}O -Targete sind teuer und müssen daher rückgewonnen werden, was die schnelle chemische Synthese der Target erschwert.

2. EINLEITUNG

Fluor-18 ist aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) das geeignete Isotop. Die Halbwertszeit von 110 Minuten ist lang genug, um innerhalb dieser Zeit das Fluor durch eine radiochemische Synthese in eine chemische Form zu bringen, in der es in der Medizin als Tracer einsetzbar ist. Andererseits ist die Halbwertszeit kurz genug, um den Patienten nicht mit zu großen Strahlendosen zu belasten. Andere reine β^+ -Strahler, die für PET benutzt werden (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O), haben deutlich geringere Halbwertszeiten (2 bis 20 Minuten). Längere chemische Synthesen sind dort nur sehr bedingt möglich. Fluor-18 hat eine β^+ -Endpunktenergie von nur 600 keV und somit die niedrigste β -Energie der für PET verwendbaren leichten Positronenstrahler. Dies hat zwei Vorteile: Zum einen erhöht die damit verbundene kurze Reichweite der Positronen die räumliche Auflösung des Verfahrens (Anhang 6.1), zum anderen bedeutet eine niedrige β -Energie eine geringere Strahlenbelastung für den Patienten bei gleicher applizierter Aktivität.

Chemisch gesehen ist Fluor-18 nicht so ohne weiteres für den radiopharmazeutischen Einsatz geeignet. Fluor kommt in natürlichen organischen Verbindungen kaum vor. Einfaches Markieren von Verbindungen durch den Austausch von ^{19}F gegen ^{18}F ist also nicht möglich. Es lassen sich aber fluorierte naturähnliche Verbindungen synthetisieren, deren biologische Eigenschaften den natürlichen gleichen oder leicht modifiziert sind. Einige Verbindungen dieser Art sind bereits in der medizinischen Forschung im Einsatz.

Fluor-18 läßt sich über verschiedene Kernreaktionen produzieren. Die Reaktionen mit den höchsten Produktionsraten sind:



In der medizinischen Radiochemie wird Fluor-18 in zwei chemischen Formen verarbeitet. In Wassertargets wird ^{18}F als Fluorid produziert. Es liegt damit als negatives Ion vor und kann für nucleophile chemische Reaktionen verwendet werden. Für elektrophile Synthesen benötigt man ^{18}F markiertes F_2 , das nur aus Gastargets gewonnen werden kann.

Neontargets eignen sich also nur für die Produktion von elektrophilem Fluor. Für die Reaktionen am Sauerstoff kommen sowohl Gastargets, als auch Wassertargets in Frage. Am Münchener Kompakt-Zyklotron ist ein Tritonenstrahl verfügbar. Es lag deshalb nahe, die Tritonenreaktion am natürlichen Sauerstoff (99.8% ^{16}O) durchzuführen und nicht die Protonenreaktion am ^{18}O . ^{18}O -Targets sind teuer und müssen daher rückgewonnen werden, was die schnelle chemische Synthese der Tracer erschwert.

Da nur wenige Beschleuniger mit Tritonenstrahlen betrieben werden, existieren kaum experimentelle Daten für die $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ -Reaktion. Die bisher veröffentlichten Messungen des Wirkungsquerschnittes reichen nur bis zu einer Tritonenenergie von 3 MeV. Die einzige Veröffentlichung über Dicke-Target-Ausbeuten ist von Nozaki[1], der diese an Quarztargets gemessen und für Sauerstoff umgerechnet hat. In dieser Arbeit wurden die Ausbeuten in Wasser für den Energiebereich von 3.5 bis 7.0 MeV gemessen und daraus Wirkungsquerschnitte berechnet.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit dieser Reaktion ist die Bestimmung des Sauerstoffgehalts in Silizium. Untersuchungen dieser Art sind für die Halbleiterphysik von Bedeutung. Da der ^{18}O -Anteil im natürlichen Sauerstoff nur 0.2% beträgt, ist bei gleicher Größenordnung der (p,n) bzw. (t,n) Wirkungsquerschnitte die Nachweisempfindlichkeit bei einer Aktivierungsanalyse mit dem Tritonenstrahl etwa 500 mal höher als mit einem Protonenstrahl.

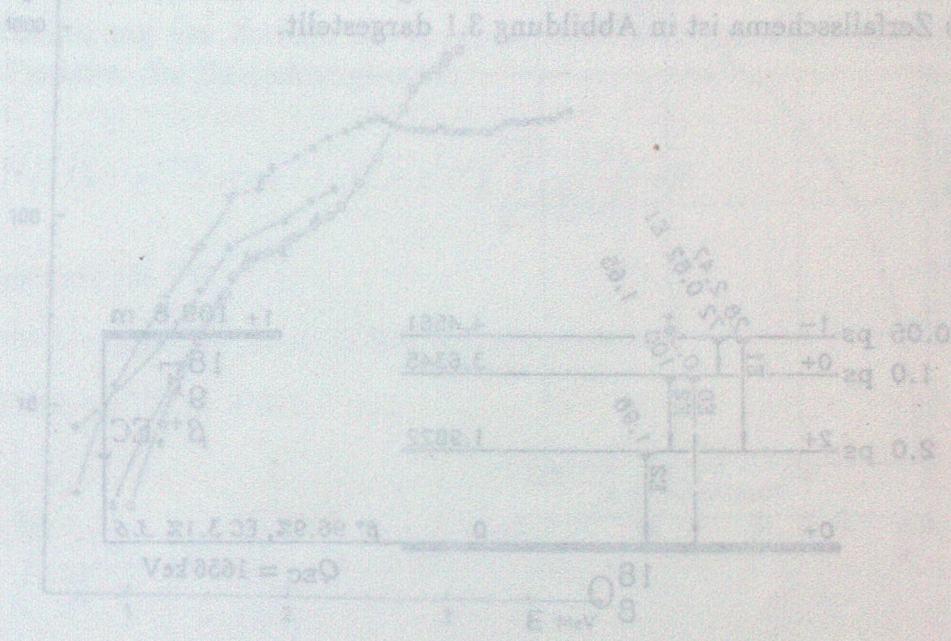


Abbildung 3.2: Wirkungsquerschnitt für $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ [5]
 Δ: Jarmie, ○: Lorenzen, □: Barrabon, ×: Jarmie

Die $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ -Reaktion ist eine exotherme Kernreaktion der Q-Wert beträgt 4.3 MeV. Die Coulombbarriere liegt im Laborsystem bei $E_{lab} = 1.9\text{ MeV}$. Bei einer maximalen Tritonenenergie von 7 MeV treten keine Konkurrenzreaktionen auf, die störende radioaktive Produkte erzeugen.

Folgende Reaktionen sind energetisch möglich, ergeben aber stabile Produkte:

- $^{16}\text{O}(p,n)^{16}\text{O}$ $Q = 3.7\text{ MeV}$
- $^{16}\text{O}(d,p)^{17}\text{O}$ $Q = -2.1\text{ MeV}$
- $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{O}$ $Q = 4.7\text{ MeV}$

3. EXPERIMENTELLE GRUNDLAGEN

3.1. Reaktions- und Zerfallsdaten

Fluor-18 ist ein β^+ -Strahler, der ohne Emission eines Gammaquants in den Grundzustand des Sauerstoff-18 zerfällt. Die Halbwertszeit beträgt 109.8 Minuten, die Endpunktennergie 640 keV. Das Zerfallsschema ist in Abbildung 3.1 dargestellt.

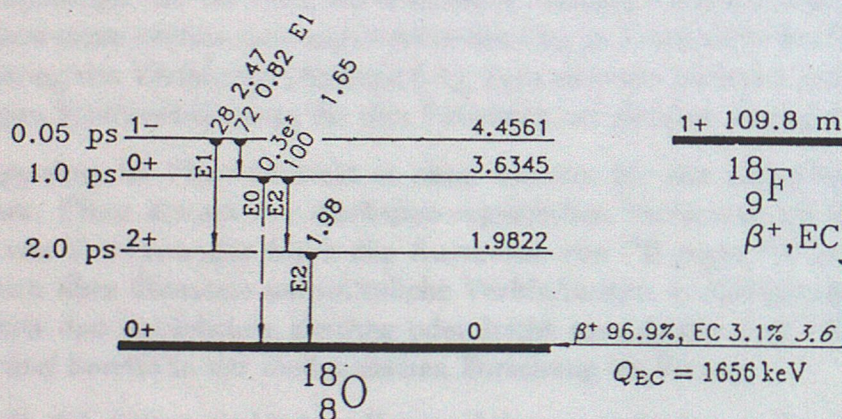


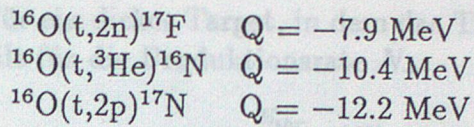
Abbildung 3.1: Zerfallsschema von ^{18}F

Die $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ -Reaktion ist eine exotherme Kernreaktion, der Q-Wert beträgt 1.3 MeV. Die Coulombschwelle liegt im Laborsystem bei $E_{thr} = 1.9 \text{ MeV}$. Bei einer maximalen Tritonenenergie von 7 MeV treten keine Konkurrenzreaktionen auf, die störende radioaktive Produkte erzeugen.

Folgende Reaktionen sind energetisch möglich, ergeben aber stabile Produkte:

- $^{16}\text{O}(t,p)^{18}\text{O}$ $Q = 3.7 \text{ MeV}$
- $^{16}\text{O}(t,d)^{17}\text{O}$ $Q = -2.1 \text{ MeV}$
- $^{16}\text{O}(t,\alpha)^{15}\text{N}$ $Q = 7.7 \text{ MeV}$

Die weiteren Reaktionen hätten zwar radioaktive Produkte, sind aber energetisch nicht möglich:



Wirkungsquerschnitte der ${}^{16}\text{O}(t,n){}^{18}\text{F}$ -Reaktion wurden bisher von Jarmie (Los Alamos[2]), Lorenzen[3], Barrandon[4] und Revel[5] (Strasbourg) jeweils an einfachen Van-De-Graff Beschleunigern gemessen. Diese Messungen sind zusammenfassend bei Revel[5] diskutiert. Aus dieser Veröffentlichung stammt Abbildung 3.2.

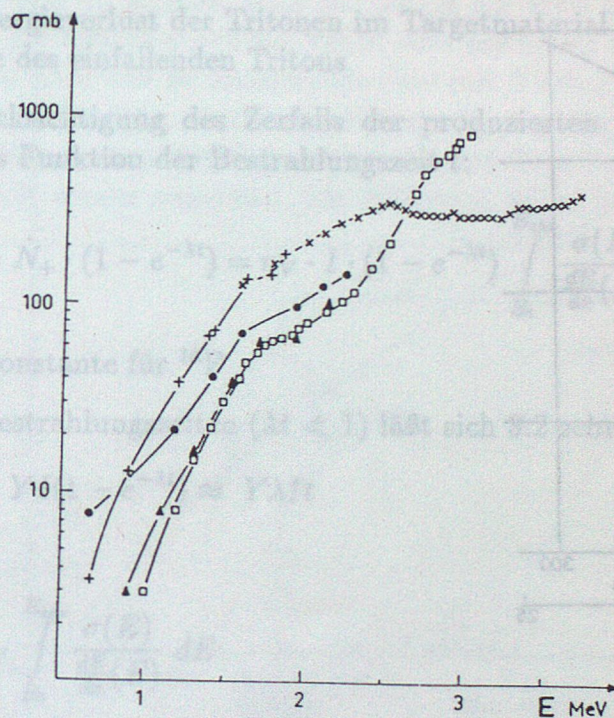
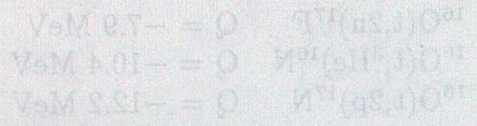


Abbildung 3.2: Wirkungsquerschnitt für ${}^{16}\text{O}(t,n){}^{18}\text{F}$ [5]
 Δ :Jarmie , \circ :Lorenzen , \square :Barrandon , \times +:Revel

Dicke-Target-Ausbeuten dieser (t,n)-Reaktion wurden bisher nur von Nozaki[1] veröffentlicht. Die Ausbeuten wurden am Variable-Energy-Cyclotron, Tokio an Quarztargets gemessen und in Ausbeuten in Sauerstoff umgerechnet. Dieser Veröffentlichung ist Abbildung 3.3 entnommen.

Die weiteren Reaktionen hätten zwar radioaktive Produkte, sind aber energetisch nicht möglich:



Wirkungsschnitte der $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ -Reaktion wurden bisher von Jarnie (Los Alamos [2]), Lorenzen [3], Barandou [4] und Revel [5] (Strasbourg) jeweils an einfachen Van-De-Graaf-Beschleunigern gemessen. Diese Messungen sind zusammenfassend bei Revel [5] diskutiert. Aus dieser Veröffentlichung stammt Abbildung 3.3.

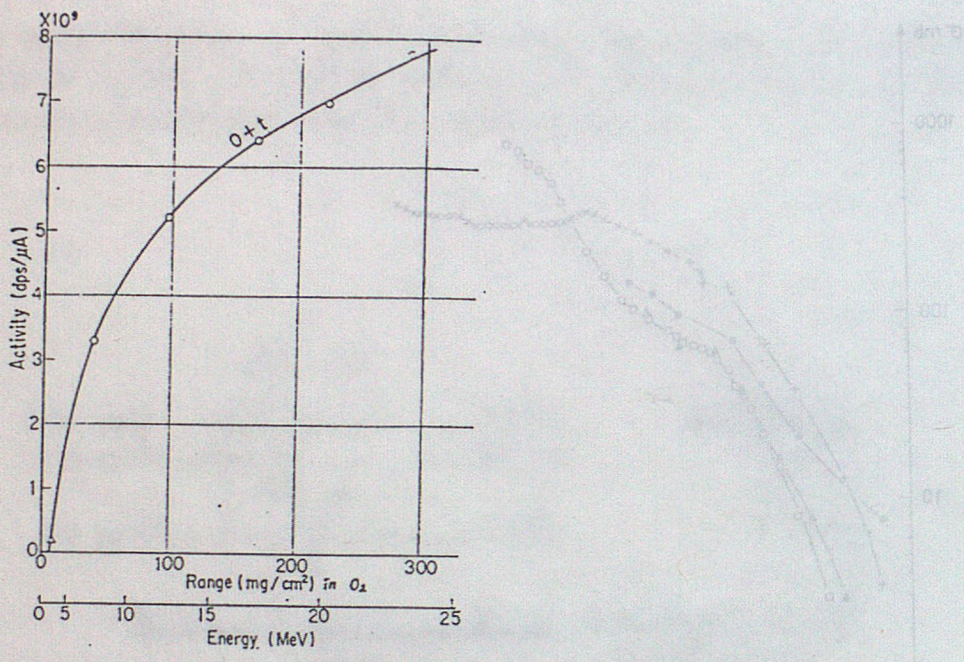


Abbildung 3.3: Dicke-Target-Ausbeute $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ in O_2 (Nozaki[1])

3.2. Bestimmung des Wirkungsquerschnittes

Für ein dickes Target, in dem das Triton seine Energie bis zur Schwellenenergie E_{thr} verliert, gilt für die Produktionsrate \dot{N}_+ :

$$\dot{N}_+ = n_V \cdot I \cdot \int_{E_t}^{E_{thr}} \frac{\sigma(E)}{\frac{dE}{dx}(E)} dE \quad (3.1)$$

n_V : Anzahl der ^{16}O -Kerne pro Volumen

$\sigma(E)$: $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ -Wirkungsquerschnitt bei der Tritonenenergie E

I : Tritonenstrom

dE/dx : Energieverlust der Tritonen im Targetmaterial

E_t : Energie des einfallenden Tritons

Unter Berücksichtigung des Zerfalls der produzierten ^{18}F -Kerne ergibt sich für die ^{18}F -Aktivität als Funktion der Bestrahlungszeit t :

$$A(t) = \dot{N}_+ \cdot (1 - e^{-\lambda t}) = n_V \cdot I \cdot (1 - e^{-\lambda t}) \int_{E_t}^{E_{thr}} \frac{\sigma(E)}{\frac{dE}{dx}(E)} dE \quad (3.2)$$

λ : Zerfallskonstante für ^{18}F

Für kurze Bestrahlungszeiten ($\lambda t \ll 1$) läßt sich 3.2 schreiben:

$$A(t) = YI(1 - e^{-\lambda t}) \approx Y\lambda It \quad (3.3)$$

mit

$$Y = n_V \int_{E_t}^{E_{thr}} \frac{\sigma(E)}{\frac{dE}{dx}(E)} dE \quad (3.4)$$

Y : 'Dicke-Target-Ausbeute' = Sättigungsaktivität [$\text{mCi}/\mu\text{A}$]

Wenn der Strom über die Bestrahlungszeit nicht konstant ist, ersetzt man das Produkt It durch das Stromintegral. Nach der Ausbeute Y aufgelöst lautet 3.3:

$$Y = \frac{A_{EOB}}{\lambda \int I dt} \quad (3.5)$$

A_{EOB} : ^{18}F -Aktivität am Bestrahlungsende (End Of Bombardment)

$\int I dt$: Über die Bestrahlungsdauer integrierter Tritonenstrom

Für den Wirkungsquerschnitt folgt aus Gleichung 3.4:

$$\sigma(E) = \frac{dY}{dE}(E) \cdot \frac{dE}{dx}(E) \cdot \frac{1}{n_V} \quad (3.6)$$

Für die Berechnung des Wirkungsquerschnittes ist also die Kenntnis der Energieabhängigkeit der Ausbeute nötig.

Das Zyklotron ist eine Festenergiemaschine, d.h. der extrahierte Tritonenstrahl hat eine konstante Energie von 7.2 MeV. Die Energie im Target läßt sich jedoch leicht durch Verwendung von verschieden dicken Vakuumfenstern variieren.

Aus den Reichweiten von Tritonen in Titan und Tantal[6] wurden diejenigen Energien berechnet, die ein 7.2 MeV Triton nach der Durchdringung einer Folie mit definierter Dicke hat. In Abbildung 3.4 sind diese Werte für Titan und Tantal dargestellt und die Werte der verwendeten Foliendicken markiert.

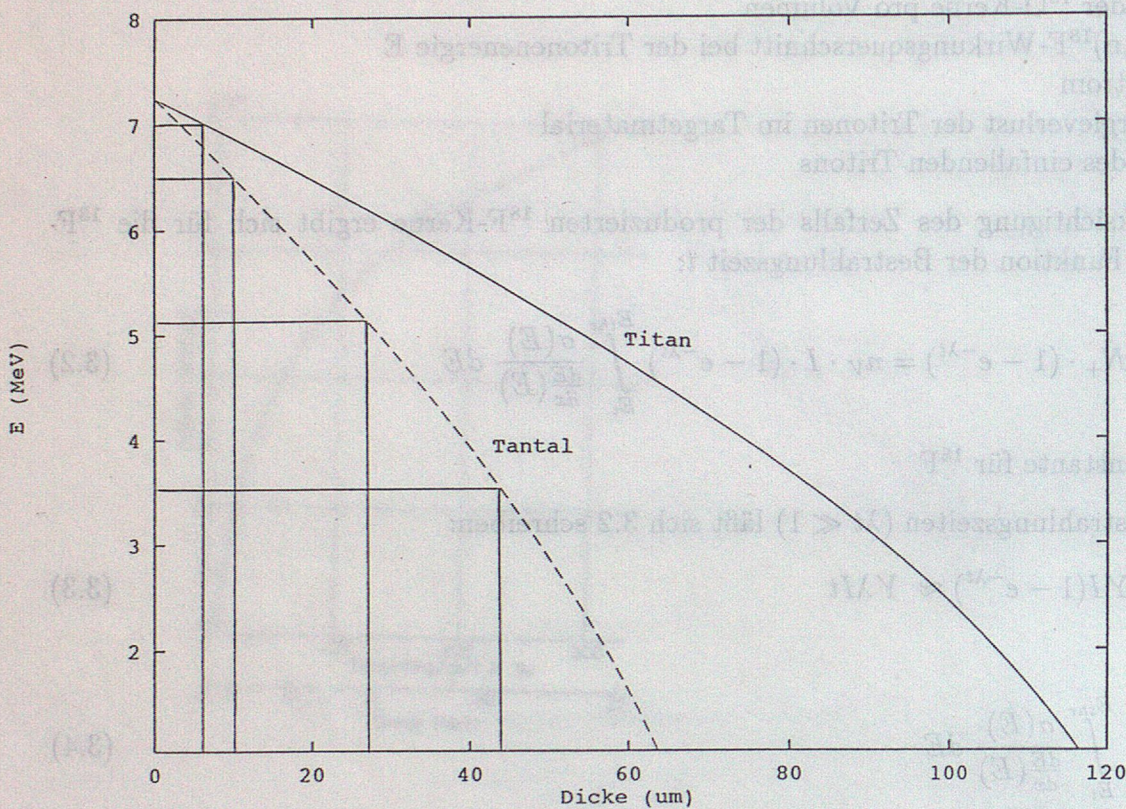


Abbildung 3.4: Energie von 7.2 MeV Tritonen für verschiedene Folien

Der Fehler in der Angabe der Energie setzt sich aus der Unbestimmtheit der Energie des extrahierten Strahls ($\Delta E \approx 0.2 \text{ MeV}$) und dem Energiestraggling[7] zusammen. Die einzelnen Werte sind in Tabelle 3.1 zusammengefaßt.

Material	Dicke	Energieverlust	Energiestraggling	Energie mit Fehler
Ti	6 μm	0.2 MeV	15 keV	(7.0 \pm 0.2) MeV
Ta	10 μm	0.7 MeV	44 keV	(6.5 \pm 0.3) MeV
Ta	27 μm	2.1 MeV	120 keV	(5.1 \pm 0.3) MeV
Ta	44 μm	3.7 MeV	190 keV	(3.5 \pm 0.4) MeV

Tabelle 3.1: Energieverlust der Tritonen in verschieden dicken Vakuumfenstern

3.3. Messung des Strahlstromes

Normalerweise wird das zur Bestimmung von Wirkungsquerschnitten und Dicke-Target-Ausbeuten benötigte Stromintegral (Gl. 3.5) mit einem konventionellen Stromintegrator an dem als Faraday-Cup ausgebildetem Target bestimmt. Im Folgenden wird gezeigt, daß diese Methode in unserem Falle wegen der physikalischen Eigenschaften des Tritiums grundsätzlich Probleme bereitet.

Das Vakuumsystem des Zyklotrons ist speziell für den Betrieb mit Tritium ausgelegt[8] (Abbildung 3.5). Das Tritium wird in einem ZrAl-Getter gespeichert. Bei Zimmertemperatur hat das Tritium in diesem Gettermaterial einen Partialdruck von 10^{-9} mbar. Um Tritium in das System einlassen zu können, muß der Getter auf etwa 800°C geheizt werden. Während des Betriebs ist der Getter durch ein Ventil vom restlichen System abgetrennt. Der Ionenquelle im Zyklotron wird das zu ionisierende Gas mit 2 mbar zugeführt. Das Quellengas besteht aus dem Trägergas ^4He , dem einige Prozent T_2 zugefügt sind. Teilchen aus der Quelle, die nicht im Zyklotron beschleunigt werden, werden über Pumpen und eine Kühlfalle abgesaugt und der Quelle wieder zugeführt. Im Zyklotron selbst herrscht ein Druck von 10^{-5} mbar.

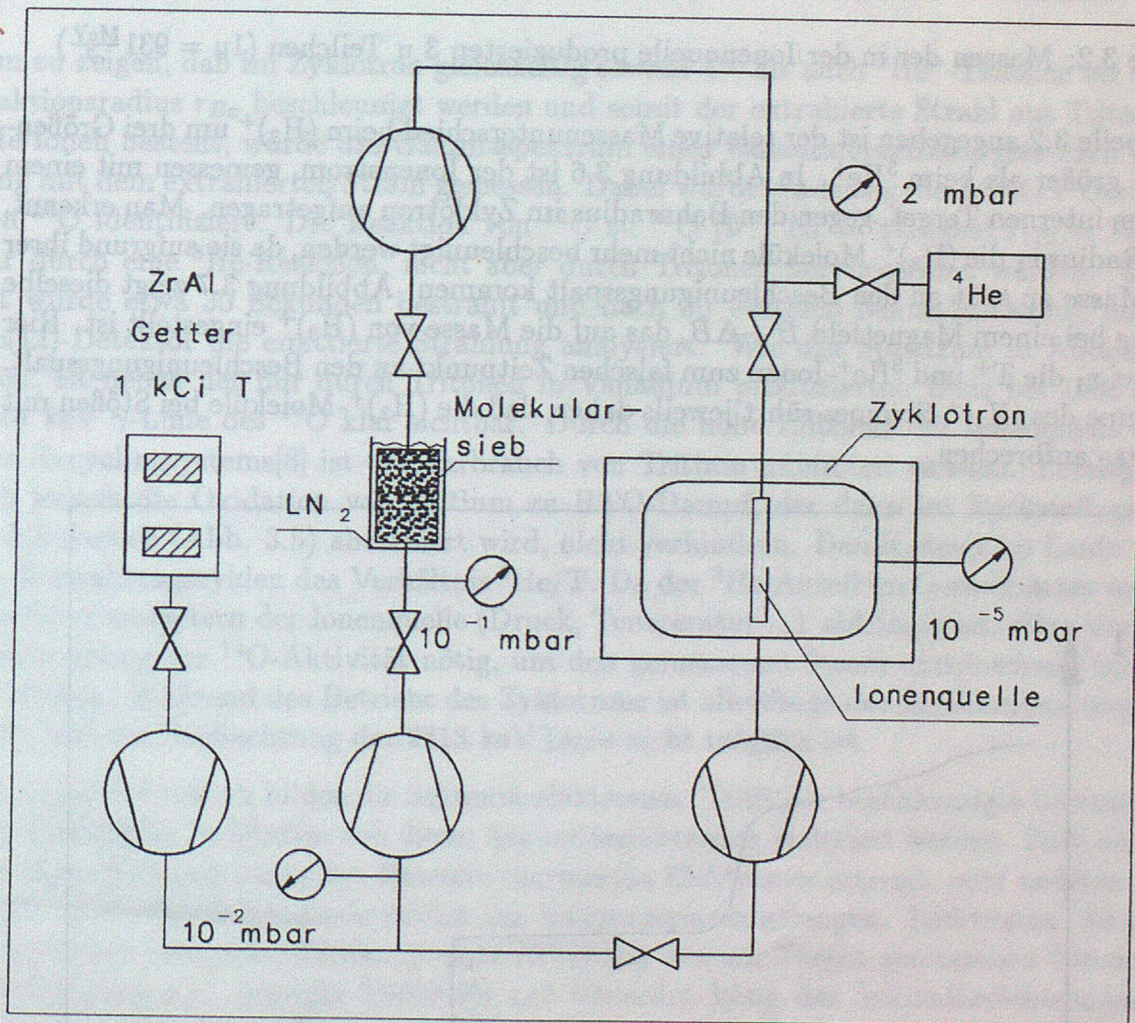


Abbildung 3.5: Vakuumsystem für Tritiumbetrieb

Im Zyklotron werden wegen der Isochroniebedingung $\omega = B \frac{q}{m}$ bei entsprechender Frequenz und zugehörigem Magnetfeld nur geladene Teilchen der Masse 3 u beschleunigt. Durch Laufzeitunterschiede zwischen der Extraktionselektrode der Ionenquelle und dem ersten Beschleunigungsspalt werden zusätzlich Teilchen gleicher Masse, aber unterschiedlicher Ladung unterdrückt. Somit können nur Tritonen und ${}^3\text{He}^+$ -Ionen, sowie einfach positiv geladene H_3 -Moleküle beschleunigt werden. Das Helium-3 stammt aus dem radioaktiven Zerfall des Tritiums (β^- , $T_{1/2} = 12a$), Wasserstoff baut sich in dem geschlossenen Kreislauf durch Dissoziation von Wasserdampf im Restgas des Vakuumsystems auf. Im Plasma der Ionenquelle wird neben H^+ auch $(\text{H}_3)^+$ gebildet[9]. Das Verhältnis, in dem die Ionen aus der Quelle extrahiert werden, hängt neben den jeweiligen Konzentrationen in dem der Quelle zugeführten Gasgemisch auch von Quellenparametern wie Druck, Temperatur, Strom und Spannung der Gasentladung ab.

Ion	Masse m_x (u)	$\frac{m_x - m_T}{m_T}$
T^+	3.015501	0
${}^3\text{He}^+$	3.015481	$-6.6 \cdot 10^{-6}$
$(\text{H}_3)^+$	3.022926	$2.5 \cdot 10^{-3}$

Tabelle 3.2: Massen der in der Ionenquelle produzierten 3 u Teilchen ($1u = 931 \frac{\text{MeV}}{c^2}$)

Wie in Tabelle 3.2 angegeben ist der relative Massenunterschied beim $(\text{H}_3)^+$ um drei Größenordnungen größer als beim ${}^3\text{He}^+$. In Abbildung 3.6 ist der Ionenstrom, gemessen mit einem beweglichen internen Target, gegen den Bahnradius im Zyklotron aufgetragen. Man erkennt, daß beim Radius r_1 die $(\text{H}_3)^+$ -Moleküle nicht mehr beschleunigt werden, da sie aufgrund ihrer größeren Masse zu spät an den Beschleunigungsspalt kommen. Abbildung 3.7 zeigt dieselbe Darstellung bei einem Magnetfeld $B + \Delta B$, das auf die Masse von $(\text{H}_3)^+$ eingestellt ist. Hier kommen bei r_1 die T^+ und ${}^3\text{He}^+$ -Ionen zum falschen Zeitpunkt an den Beschleunigungsspalt. Die Abnahme des $(\text{H}_3)^+$ -Stromes rührt jeweils daher, daß die $(\text{H}_3)^+$ -Moleküle bei Stößen mit dem Restgas aufbrechen.

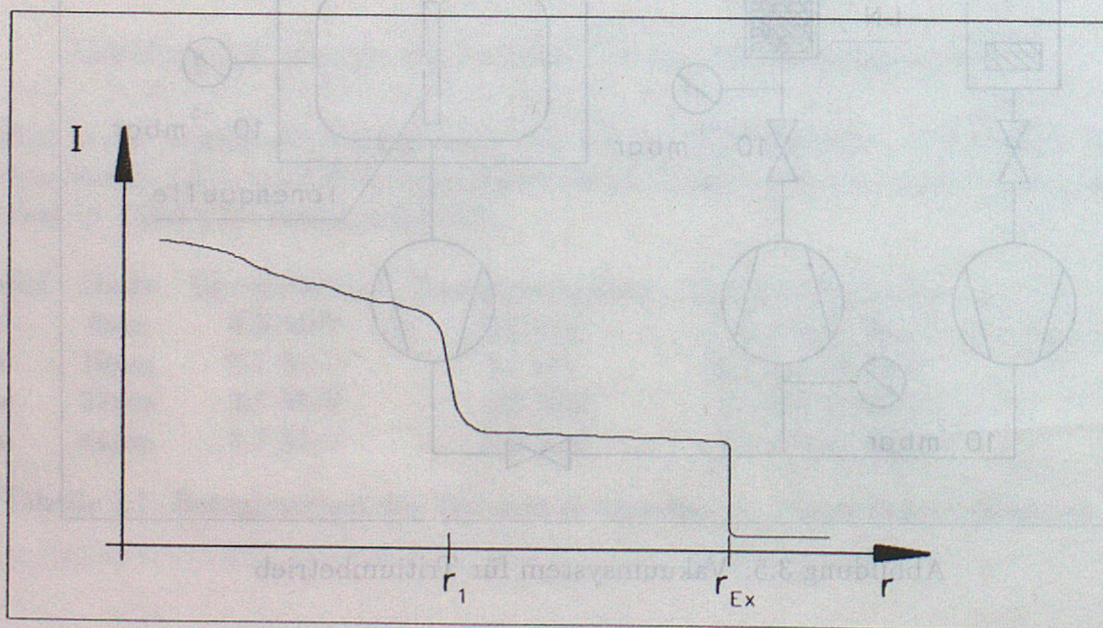


Abbildung 3.6: Interner Zyklotronstrom für das Magnetfeld B

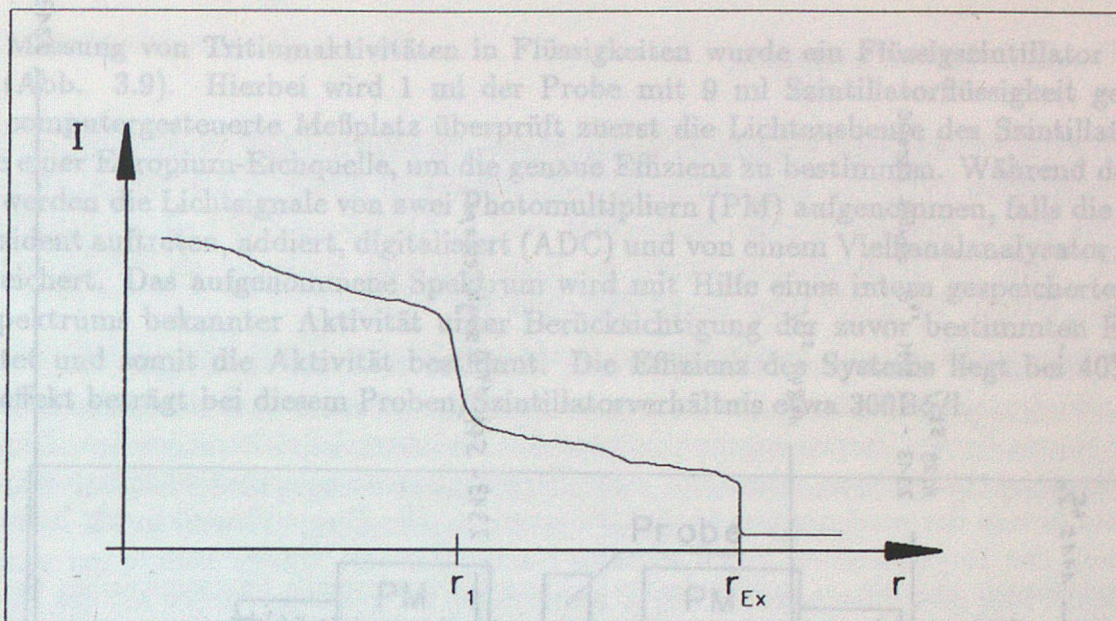


Abbildung 3.7: Interner Zyklotronstrom für das Magnetfeld $B + \Delta B$

Um zu zeigen, daß im Zyklotron gleichzeitig sowohl T^+ als auch ${}^3\text{He}^+$ -Teilchen bis zum Extraktionsradius r_{Ex} beschleunigt werden und somit der extrahierte Strahl aus Tritonen und ${}^3\text{He}$ -Ionen besteht, wurde das Gammaskpektrum eines Vanadiumcarbidtargets nach Bestrahlung mit dem extrahierten Strahl gemessen. Dabei wurde eindeutig die 2.3 MeV Gammalinie von ${}^{14}\text{O}$ identifiziert. Die Reaktion von ${}^{12}\text{C}$ zu ${}^{14}\text{O}$ (β^+ , $E_\gamma = 2313\text{keV}$, $T_{1/2} = 71\text{s}$) kann nur durch eine ${}^3\text{He}$ -Reaktion, nicht aber durch Tritonen hervorgerufen werden. Das Target wurde etwa 30 Sekunden bestrahlt und nach 30 weiteren Sekunden wurde mit einem Ge(Li)-Detektor die emittierte Strahlung analysiert. Wie das Spektrum in Abbildung 3.8 zeigt, ist neben der nur durch Tritonen in Vanadium produzierten Linie bei 1006 keV die 2313 keV γ -Linie des ${}^{14}\text{O}$ klar sichtbar. Durch die hohe Effizienz der Ionenquelle und des Gas-Recyclingsystems[8] ist der Verbrauch von Tritium minimiert worden. Prinzipiell läßt sich jedoch die Oxidation von Tritium zu HTO-Dampf, der dann im Stickstoff gekühlten Molekularsieb (Abb. 3.5) absorbiert wird, nicht verhindern. Damit steigt im Laufe von vielen Bestrahlungszyklen das Verhältnis ${}^3\text{He}/\text{T}$. Da der ${}^3\text{He}$ -Anteil im Gesamtstrom außerdem von den Parametern der Ionenquelle (Druck, Temperatur ...) abhängig ist, wäre eine on-line Überwachung der ${}^{14}\text{O}$ -Aktivität nötig, um den gemessenen Strom entsprechend korrigieren zu können. Während des Betriebs des Zyklotrons ist allerdings der Strahlungsuntergrund so hoch, daß die Beobachtung der 2313 keV Linie nicht möglich ist.

Ein weiteres Problem bilden die Sekundärelektronen. Trifft der beschleunigte Ionenstrahl auf eine Metallfolie, so können von dieser Sekundärelektronen emittiert werden. Zum einen werden über die Erwärmung des Fensters thermische Elektronen erzeugt, zum anderen können gestreute Rückstoßelektronen zurück ins Vakuumsystem gelangen. Elektronen, die das isolierte Target verlassen, führen zu einer Erhöhung des am Target gemessenen Stromes. Die in Abbildung 3.11 gezeigte Elektrode zur Unterdrückung des Sekundärelektronenstromes senkte den gemessenen Strom um 40% .

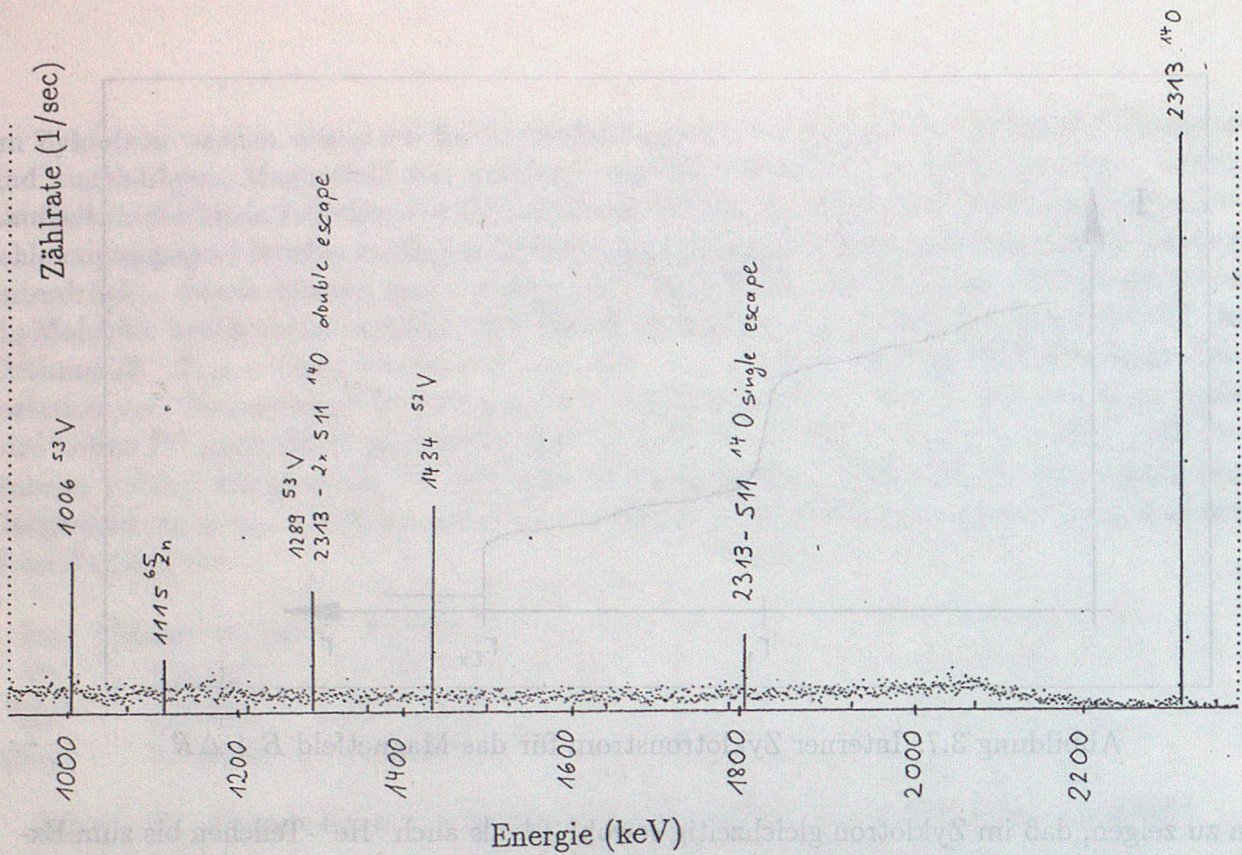


Abbildung 3.8: Gammasktrum eines Vanadiumcarbidgebisses

Somit bleibt folgende Unsicherheit bei der Messung des Tritonenstromes:

- Größe des $^3\text{He}^+$ -Stromes
- Strom von Sekundärelektronen mit einer Energie $E > 100\text{eV}$

Der am Target gemessene Strom ist also nur eine obere Grenze für den tatsächlichen Tritonenstrom.

Da Tritium radioaktiv ist und die Anzahl der Tritonen, die mit Sauerstoffkernen reagieren vernachlässigbar klein ist, läßt sich die Zahl der auf das Target gefallenen Tritonen auch aus der Tritiumaktivität des Targetwassers bestimmen. Dies ist möglich, da die Tritonen im Targetwasser bereits nach wenigen Zehntel Millimeter gestoppt werden. Um gewährleisten zu können, daß die gesamte Menge Tritium gemessen wird, wurde die Targetkammer nach Entfernung des Targetwassers mehrfach mit Wasser nachgespült. Zusätzlich wurden durch Radiolyse entweichende HT-Gase mit einem T-Gasmonitor überprüft. Bei typischen Bestrahlungen entweichen 5% - 6% der im Targetwasser gefundenen T-Aktivität gasförmig.

Zur Messung von Tritiumaktivitäten in Flüssigkeiten wurde ein Flüssigszintillator verwendet (Abb. 3.9). Hierbei wird 1 ml der Probe mit 9 ml Szintillatorflüssigkeit gemischt. Der computergesteuerte Meßplatz überprüft zuerst die Lichtausbeute des Szintillators mit Hilfe einer Europium-Eichquelle, um die genaue Effizienz zu bestimmen. Während der Meßzeit werden die Lichtsignale von zwei Photomultipliern (PM) aufgenommen, falls die Signale coincident auftreten, addiert, digitalisiert (ADC) und von einem Vielkanalanalysator (MCA) gespeichert. Das aufgenommene Spektrum wird mit Hilfe eines intern gespeicherten Tritiumspektrums bekannter Aktivität unter Berücksichtigung der zuvor bestimmten Effizienz gefittet und somit die Aktivität bestimmt. Die Effizienz des Systems liegt bei 40% , der Nulleffekt beträgt bei diesem Proben/Szintillatorverhältnis etwa 300Bq/l.

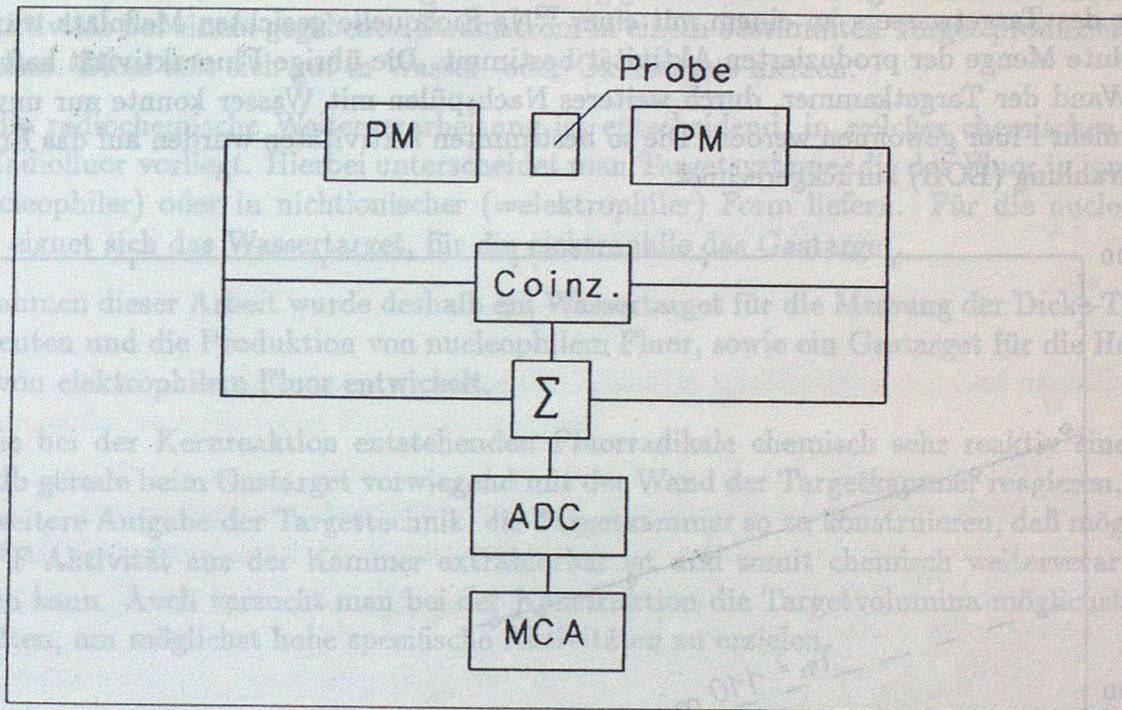


Abbildung 3.9: Schema des Flüssigszintillatormeißplatzes

Das in Gleichung 3.5 auftretende Stromintegral läßt sich folgendermaßen durch die gemessene Tritiumaktivität ausdrücken:

$$\int I dt = e \cdot N_t = e \cdot \frac{A_T}{\lambda_T} \quad (3.7)$$

e : Elementarladung

N_t : Anzahl der gestoppten Tritonen

A_T : gemessene Tritiumaktivität

λ_T : Zerfallskonstante von Tritium

3.4. ^{18}F -Aktivitätsmessung

Die Messung der ^{18}F -Aktivität erfolgte durch die Auswertung der 511 keV Vernichtungsstrahlung mit einem zum Zyklotron abgeschirmten Ge(Li)-Detektor direkt an der Targetkammer. Die Zählrate wurde mehrere Stunden beobachtet, und in Abbildung 3.10 halblogarithmisch dargestellt. Über die Halbwertszeit wurde die Radioaktivität eindeutig als ^{18}F -Aktivität identifiziert. Weitere β^+ -Aktivitäten liegen also nicht vor.

Zur Bestimmung der absoluten Aktivität wurde nach 160 Minuten das Targetwasser entfernt und die Restaktivität der Targetkammer weiter aufgenommen. Aus der Differenz der Zählraten konnte der im Targetwasser enthaltene Aktivitätsanteil bestimmt werden. Durch Messung des Targetwassers an einem mit einer ^{22}Na -Eichquelle geeichten Meßplatz wurde die absolute Menge der produzierten Aktivität bestimmt. Die übrige Fluoraktivität haftete an der Wand der Targetkammer, durch weiteres Nachspülen mit Wasser konnte nur unwesentlich mehr Fluor gewonnen werden. Die so bestimmten Aktivitäten wurden auf das Ende der Bestrahlung (EOB) zurückgerechnet.

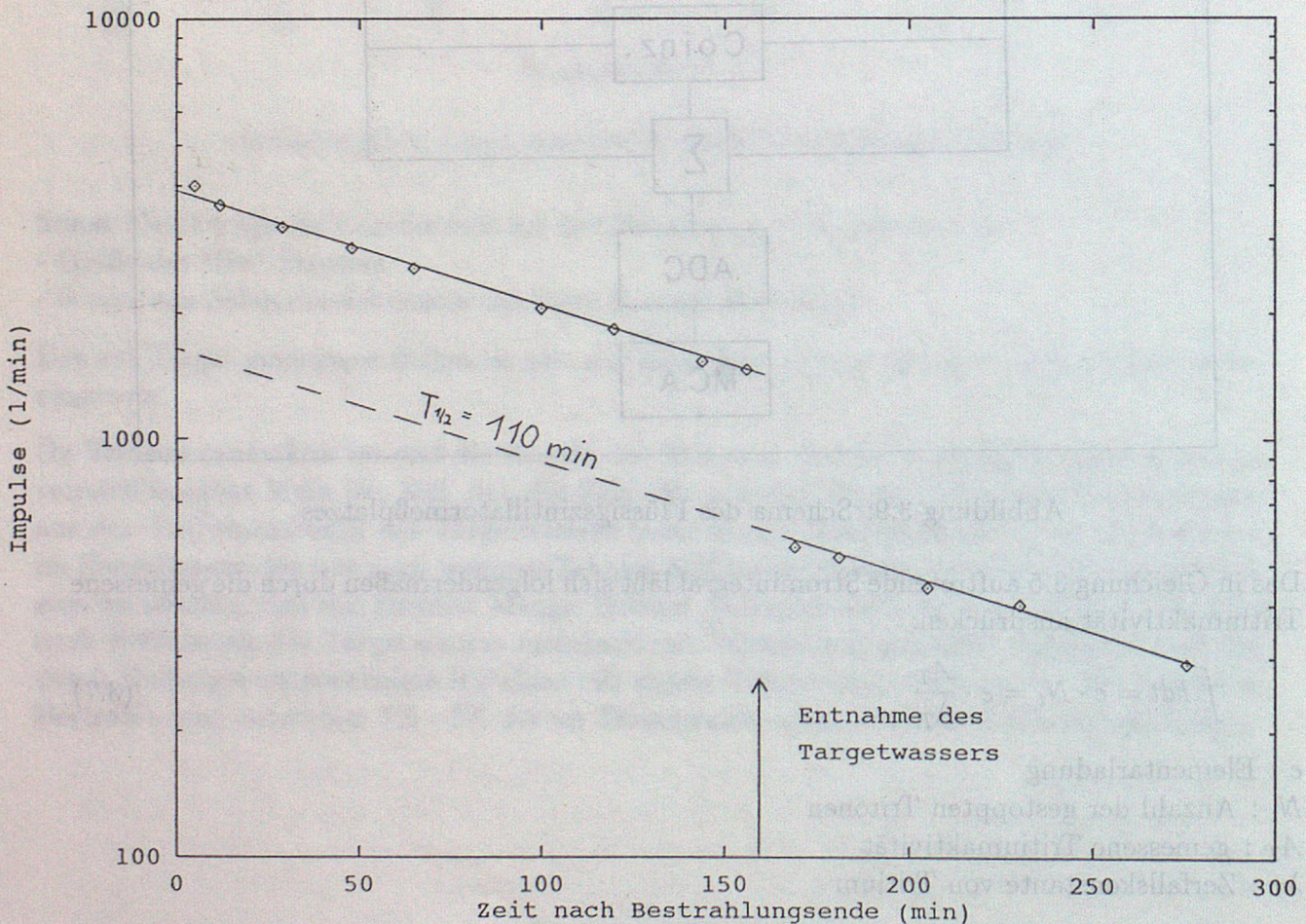


Abbildung 3.10: Messung der Zählrate in der 511 keV-Linie an der Targetkammer, Entnahme des Targetwassers nach 160 min

3.5. Targettechnik

Fluor-18 kann unter Verwendung der $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ -Reaktion entweder in Sauerstoff (Gastarget) oder in sauerstoffhaltigen Verbindungen wie

- Wasser
- festen Oxiden

und vielen anderen Verbindungen hergestellt werden.

Die Entscheidung für ein Targetmaterial hängt vom jeweiligen Ziel des Experiments ab.

Für die Produktion von Fluor-18 verwendet man dicke Targets, um die gesamte Tritonenenergie auszunützen. Bei dieser Aufgabenstellung gibt die Dicke-Target-Ausbeute an, wieviel ^{18}F -Aktivität bei einem gegebenen Strahlstrom in einem bestimmten Target produziert werden kann. Diese läßt sich gut in Wasser- oder Oxidtargets messen.

Für die radiochemische Weiterverarbeitung ist entscheidend, in welcher chemischen Form das Radiofluor vorliegt. Hierbei unterscheidet man Targetsysteme, die das Fluor in ionischer (=nucleophiler) oder in nichtionischer (=elektrophiler) Form liefern. Für die nucleophile Form eignet sich das Wassertarget, für die elektrophile das Gastarget.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde deshalb ein Wassertarget für die Messung der Dicke-Target-Ausbeuten und die Produktion von nucleophilem Fluor, sowie ein Gastarget für die Herstellung von elektrophilem Fluor entwickelt.

Da die bei der Kernreaktion entstehenden Fluorradikale chemisch sehr reaktiv sind und deshalb gerade beim Gastarget vorwiegend mit der Wand der Targetkammer reagieren, ist es eine weitere Aufgabe der Targettechnik, die Targetkammer so zu konstruieren, daß möglichst viel ^{18}F -Aktivität aus der Kammer extrahierbar ist und somit chemisch weiterverarbeitet werden kann. Auch versucht man bei der Konstruktion die Targetvolumina möglichst klein zu halten, um möglichst hohe spezifische Aktivitäten zu erzielen.

3.5.1. H_2O -Target

Die für die Messung der Dicke-Target-Ausbeuten und zur Produktion von Fluor-18 in ionischer Form konstruierte Targetkammer ist in Abbildung 3.11 dargestellt. Um chemische Reaktionen des gebildeten Fluors, das bei seiner Entstehung als Fluorradikal auftritt, mit der Wand der Targetkammer zu reduzieren, besteht diese aus vergoldetem Kupfer. Sie wird mit 7.5 ml Wasser gefüllt. Am unteren Auslaß ist ein teflonbeschichtetes Magnetventil angebracht. Die bei der Bestrahlung durch Radiolyse entstehenden Gase werden am oberen Ende der Kammer in einem Schlauch gefaßt. Zum Strahlrohr trennt eine indiumgedichtete dünne Metallfolie das Wasser vom Vakuum. Zur Strahlstrommessung ist die Targetkammer durch einen Isolierflansch aus Teflon elektrisch vom Strahlrohr getrennt. Vor dem Vakuumfenster unterdrückt eine auf -100 V liegende Elektrode den Sekundärelektronenstrom vom Target ins Vakuumsystem. Der Blendenflansch begrenzt den Durchmesser des Ionenstrahls auf zehn Millimeter.

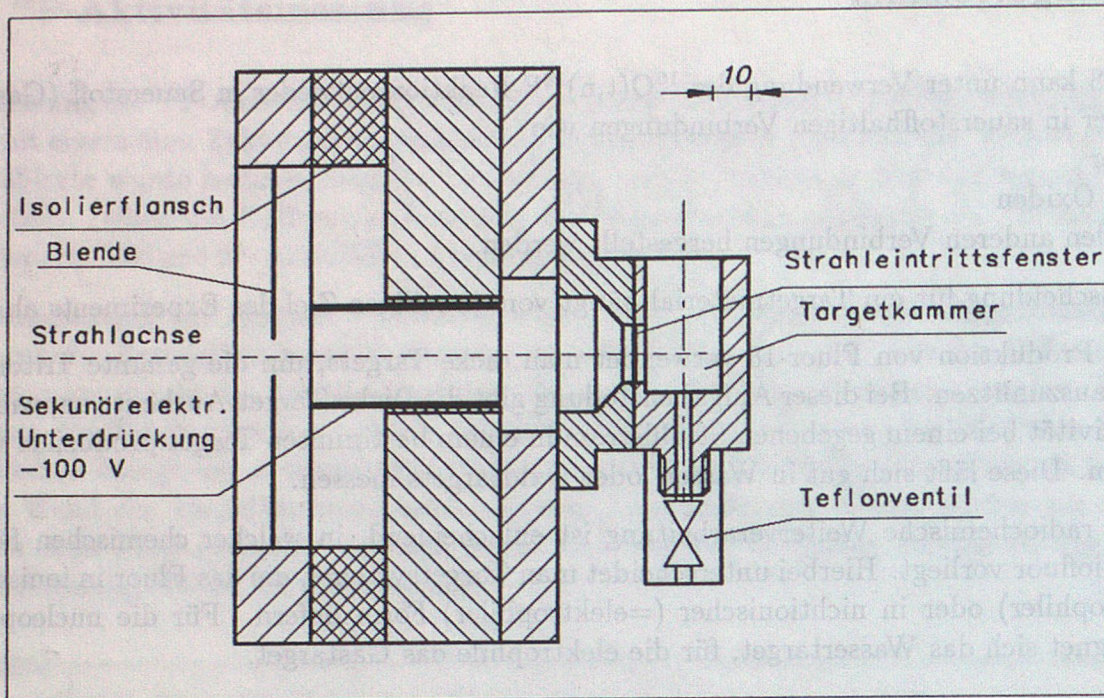


Abbildung 3.11: H₂O-Targetkammer

Nach der Bestrahlung wurde das Wasser über das Magnetventil und einen Polyethylenschlauch unter leichtem Gasdruck zum ersten Reaktionsgefäß (z.B. Ionenaustauschersäule) geführt. Bei typischen Produktionsläufen konnten sofort nach Bestrahlungsende (EOB) 80%, zehn Minuten nach EOB noch etwa 70%, nach Stunden nur mehr die Hälfte der ¹⁸F-Aktivität aus der Targetkammer entfernt werden. Wie Abbildung 3.12 zeigt, verringerte sich der im Targetwasser gelöste Anteil der Aktivität, je länger mit dem Leeren der Kammer gewartet wurde. Der Rest der Aktivität haftete an der Wand der Kammer.

Die chemische Form des Fluors wurde mit folgenden Methoden untersucht:

- Überprüfung auf Indiumkationen mittels Ionenemissionsspektroskopie
- Überprüfung der ¹⁸F⁻-Identität mittels Papierchromatographie
- Überprüfung der ¹⁸F⁻-Identität mittels Ionenaustauscher

Da die Dichtung des Vakuumfensters aus Indium besteht und mit dem Targetwasser in Kontakt kommt, mußte überprüft werden, ob Indium in Lösung geht. Indium ist ein unedles Metall, das wie Aluminium Fluorkomplexe bildet. Komplexegebundenes Fluor reagiert meist nicht mehr in der gewünschten Weise. Bei der Ionenemissionsspektroskopie wird die wässrige Probe induktiv erhitzt. Die Atome der Probe werden dabei angeregt. Das bei anschließenden optischen Übergängen ausgesandte Licht wird detektiert. Über die Intensität der für ein Element typischen Linien wird auf seine Konzentration rückgeschlossen. Auf diese Weise (das Verfahren wurde am Institut für Radiochemie der TUM durchgeführt) konnte kein Indium nachgewiesen werden. Die Nachweisgrenze lag bei 0.1 ppm.

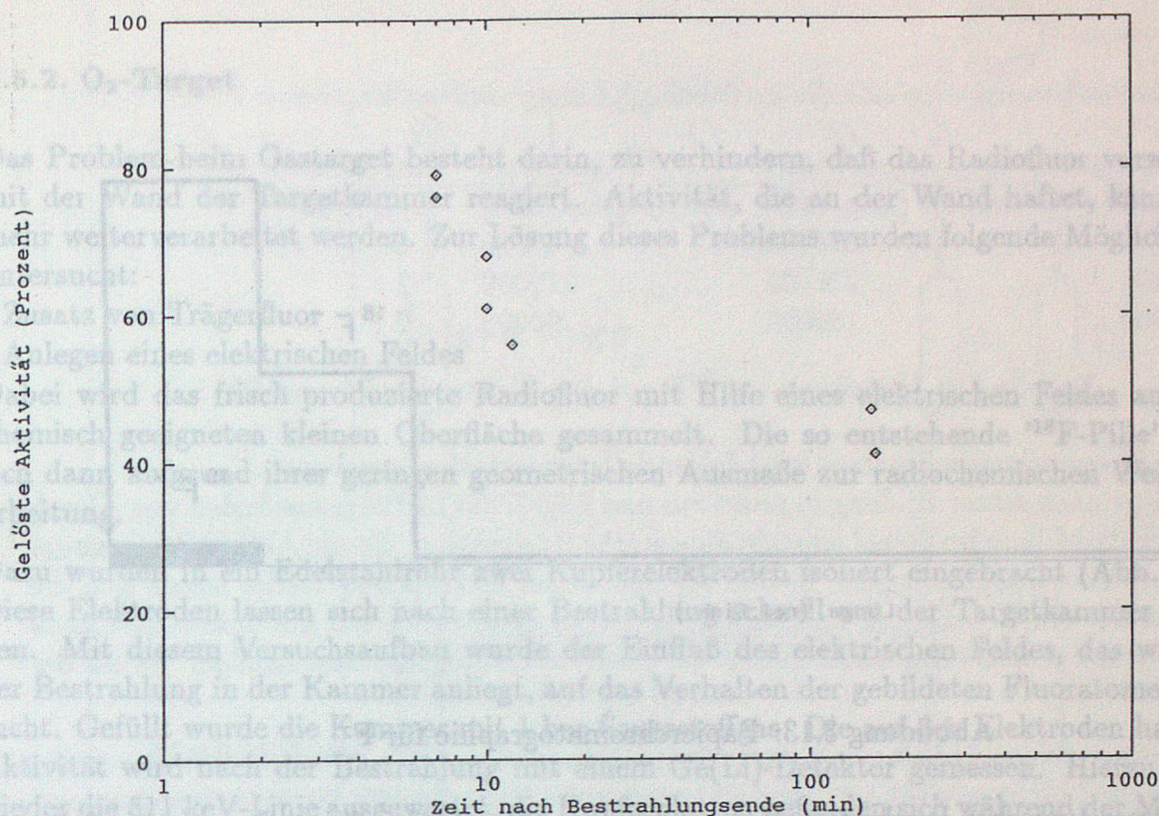


Abbildung 3.12: Im Targetwasser gelöste ^{18}F -Aktivität als Funktion der Zeit nach Bestrahlungsende bei verschiedenen Produktionsläufen

Mit Hilfe der Papierchromatographie und dem Ionenaustauscher wurde überprüft, ob sich das Radiofluor wie inaktives wässriges F^- verhält.

Nach Kilbourn[10] verwendet man zur chromatographischen Überprüfung der F^- -Identität ein Gemisch aus Aceton und 0.2 molarer KNO_3 -Lösung (1:1) als Laufmittel (mobile Phase) und einen Chromatographiepapierstreifen als stationäre Phase. Das Laufmittel steigt über Kapillarkräfte im Papierstreifen nach oben. Im Laufmittel gelöste Substanzen haben aufgrund intermolekularer Wechselwirkungen mit der Oberfläche der stationären Phase unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeiten. Auf diese Weise lassen sich die Substanzen unterscheiden. Das inaktive Fluor wurde mit 0.5% Dichlorfluorescein in Ethanol sichtbar gemacht. Zur Detektion des Radiofluors wurde der Papierstreifen zerschnitten und mit einem Geiger-Müller Zählrohr die Radioaktivität der einzelnen Stücke gemessen. Dabei verhielt sich das Radiofluor wie das inaktive (siehe Abb. 3.13).

Mit einem Ionenaustauscher lassen sich ebenfalls die Eigenschaften des Radiofluors überprüfen. Hierzu wurde, wie von Hamacher[11] beschrieben, das Targetwasser auf einen Ionenaustauscher (AG1-X8, Carbonatform) gegeben. Der Ionenaustauscher enthält kationische funktionelle Gruppen, die an eine organische Trägersubstanz gebunden sind. Als zugehörige Anionen sind Carbonationen in der Säule gebunden. Das im Targetwasser befindliche Fluorid verdrängt das Carbonat. Die Aktivität wird somit auf die Säule gegeben. Anschließend wird mit einem Überschuss an Carbonationen (Kaliumcarbonatlösung 66 mmol/l) das Fluorid wieder von der Säule genommen (eluiert). Nicht als F^- vorliegende Aktivität oder Fluoridkomplexe würden sich bei diesem Verfahren in anderer Weise verhalten. In Tabelle 3.3 sind

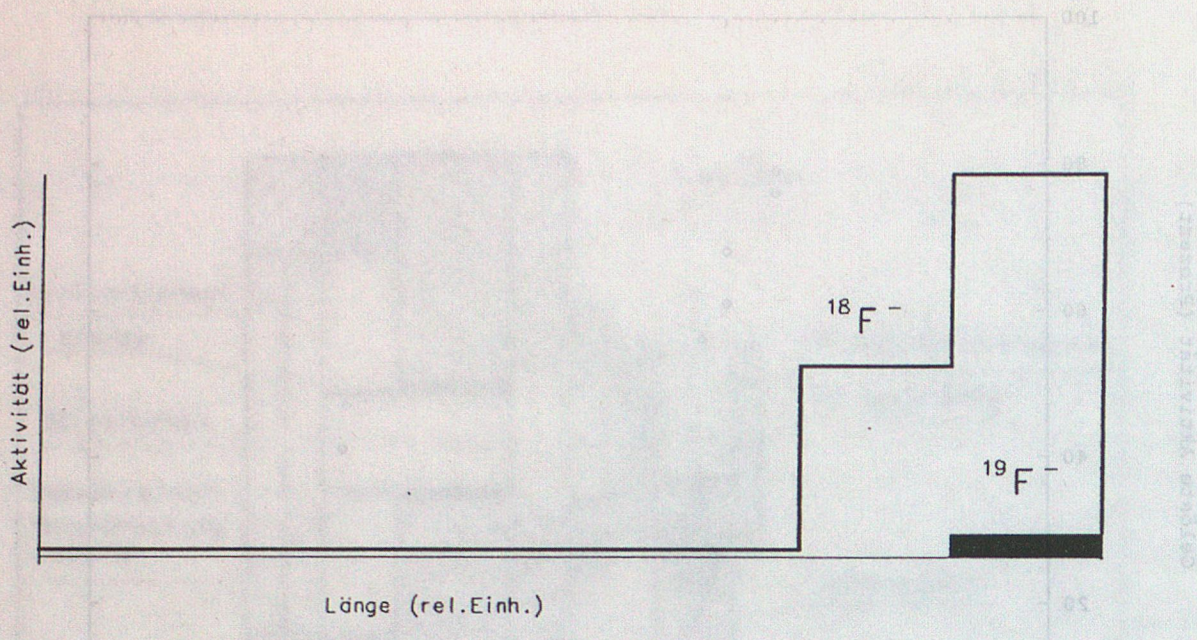


Abbildung 3.13: Papierchromatographie für F⁻

die Ergebnisse typischer Produktionsläufe angegeben. Die Aktivitätsangaben sind auf das Bestrahlungsende (EOB) zurückgerechnet.

Experiment	Aktivität im Targetwasser (μCi EOB)	Aktivität im Eluat (μCi EOB)	Anteil (%)
1	3000	3000	100
2	340	340	100
3	330	315	95
4	590	520	90

Tabelle 3.3: Ionenaustauscher für F⁻

Sämtliche durchgeführten Untersuchungen deuten auf eine gute Qualität des Fluorids dieses Targetsystems bezüglich der Weiterverarbeitung in nucleophilen Reaktionen. Als weiterer Test kann die erfolgreiche Synthese von ¹⁸FDG (Kap. 5.1) gewertet werden.

3.5.2. O₂-Target

Das Problem beim Gastarget besteht darin, zu verhindern, daß das Radiofluor vorwiegend mit der Wand der Targetkammer reagiert. Aktivität, die an der Wand haftet, kann nicht mehr weiterverarbeitet werden. Zur Lösung dieses Problems wurden folgende Möglichkeiten untersucht:

- Zusatz von Trägerfluor
- Anlegen eines elektrischen Feldes

Dabei wird das frisch produzierte Radiofluor mit Hilfe eines elektrischen Feldes auf einer chemisch geeigneten kleinen Oberfläche gesammelt. Die so entstehende ¹⁸F-Pille eignet sich dann aufgrund ihrer geringen geometrischen Ausmaße zur radiochemischen Weiterverarbeitung.

Dazu wurden in ein Edelstahlrohr zwei Kupferelektroden isoliert eingebracht (Abb. 3.14). Diese Elektroden lassen sich nach einer Bestrahlung schnell aus der Targetkammer entfernen. Mit diesem Versuchsaufbau wurde der Einfluß des elektrischen Feldes, das während der Bestrahlung in der Kammer anliegt, auf das Verhalten der gebildeten Fluoratome untersucht. Gefüllt wurde die Kammer mit 1 bar Sauerstoffgas. Die auf den Elektroden haftende Aktivität wird nach der Bestrahlung mit einem Ge(Li)-Detektor gemessen. Hierzu wurde wieder die 511 keV-Linie ausgewertet, die Kupferplatten befanden sich während der Messung in einem Plexiglastopf, der als β⁺-Stopper diente.

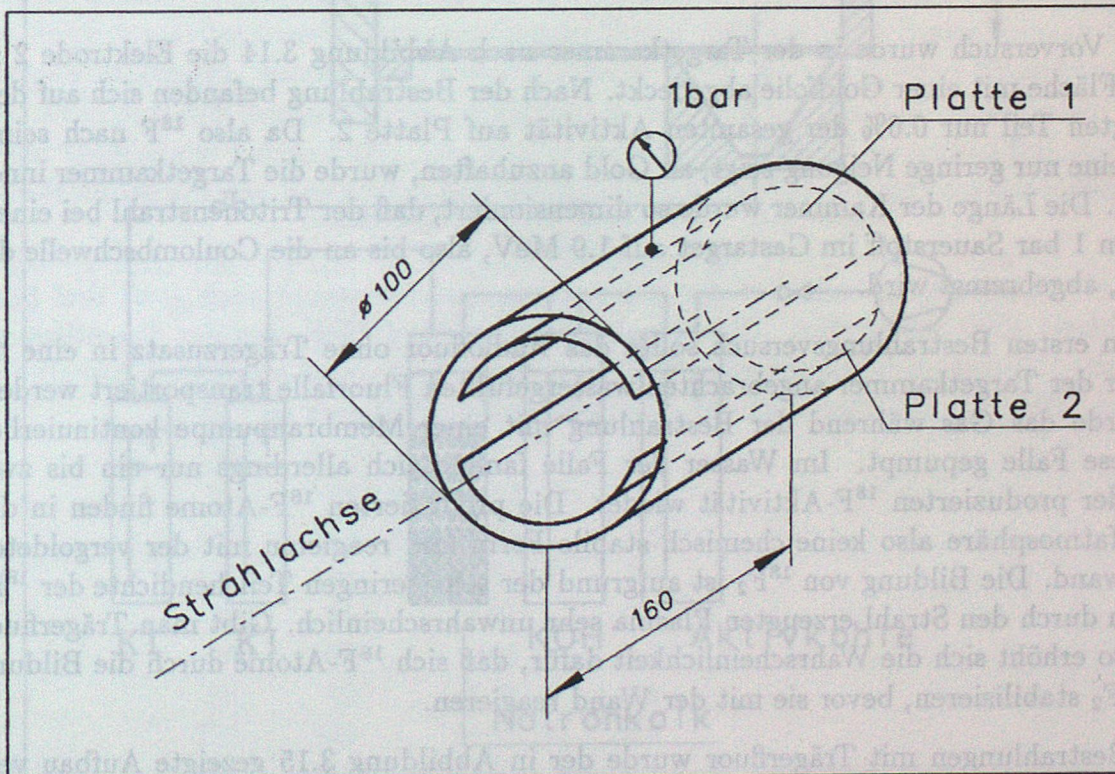


Abbildung 3.14: Gastarget mit Elektroden

Mit diesem Aufbau ergaben sich die in Tabelle 3.4 dargestellten Ergebnisse:

Spannung P1 gegen P2 (V)	^{18}F -Aktivität auf P1 (Imp/min)	^{18}F -Aktivität auf P2 (Imp/min)	Verhältnis A_{P1}/A_{P2}
0	300000	60000	5 : 1
+1000	230000	210000	1 : 1
-1000	180000	90000	2 : 1

Tabelle 3.4: Verteilung von ^{18}F auf den Elektroden P1 und P2

Für dieses überraschende Ergebnis wird folgende Interpretation gegeben: Fluor-18 liegt nach seiner Bildung in positiven und negativen Ladungszuständen vor. Durch die Wärmeentwicklung im Strahl entsteht eine starke Konvektion, die die Aktivität bevorzugt an die obere Elektrode befördert. Durch Anlegen eines elektrischen Feldes lassen sich die Fluoratome des entsprechenden Ladungszustandes vermehrt auch auf die untere Elektrode befördern. Nach diesen Resultaten kommt der positive Ladungszustand häufiger vor als der negative.

Die Ergebnisse zeigen jedoch, daß eine effiziente Sammlung der ^{18}F -Aktivität durch ein elektrisches Feld nicht möglich ist. Deshalb wurden die Experimente hierzu aufgegeben und eine Targetkammer entwickelt, von der das Radiofluor im Gasstrom zu einem Reaktionsgefäß transportiert wird.

In einem Vorversuch wurde in der Targetkammer nach Abbildung 3.14 die Elektrode 2 zu 25% der Fläche mit einer Goldfolie abgedeckt. Nach der Bestrahlung befanden sich auf dem goldbelegten Teil nur 0.6% der gesamten Aktivität auf Platte 2. Da also ^{18}F nach seiner Bildung eine nur geringe Neigung zeigt, an Gold anzuhaften, wurde die Targetkammer innen vergoldet. Die Länge der Kammer wurde so dimensioniert, daß der Tritonenstrahl bei einem Druck von 1 bar Sauerstoff im Gastarget auf 1.9 MeV, also bis an die Coulombschwelle der Reaktion, abgebremst wird.

Bei einem ersten Bestrahlungsversuch sollte das Radiofluor ohne Trägerzusatz in eine direkt unter der Targetkammer angebrachten wassergefüllten Fluorfalle transportiert werden. Dazu wurde das Gas während der Bestrahlung mit einer Membranpumpe kontinuierlich durch diese Falle gepumpt. Im Wasser der Falle fanden sich allerdings nur ein bis zwei Prozent der produzierten ^{18}F -Aktivität wieder. Die produzierten ^{18}F -Atome finden in der Sauerstoffatmosphäre also keine chemisch stabile Form und reagieren mit der vergoldeten Kammerwand. Die Bildung von $^{18}\text{F}_2$ ist aufgrund der sehr geringen Teilchendichte der ^{18}F -Atome im durch den Strahl erzeugten Plasma sehr unwahrscheinlich. Gibt man Trägerfluor (F_2) zu, so erhöht sich die Wahrscheinlichkeit dafür, daß sich ^{18}F -Atome durch die Bildung von $^{18}\text{F}\text{F}_2$ stabilisieren, bevor sie mit der Wand reagieren.

Für die Bestrahlungen mit Trägerfluor wurde der in Abbildung 3.15 gezeigte Aufbau verwendet. Die Kammer wird über die Füllrichtung mit der entsprechenden Gasmischung gefüllt. Alle Bauteile, die mit Fluor in Berührung kommen, bestehen aus den Materialien vergoldetes Messing, Edelstahl oder Teflon. Bei den Bestrahlungen betrug der Druck im Target jeweils ein Bar.

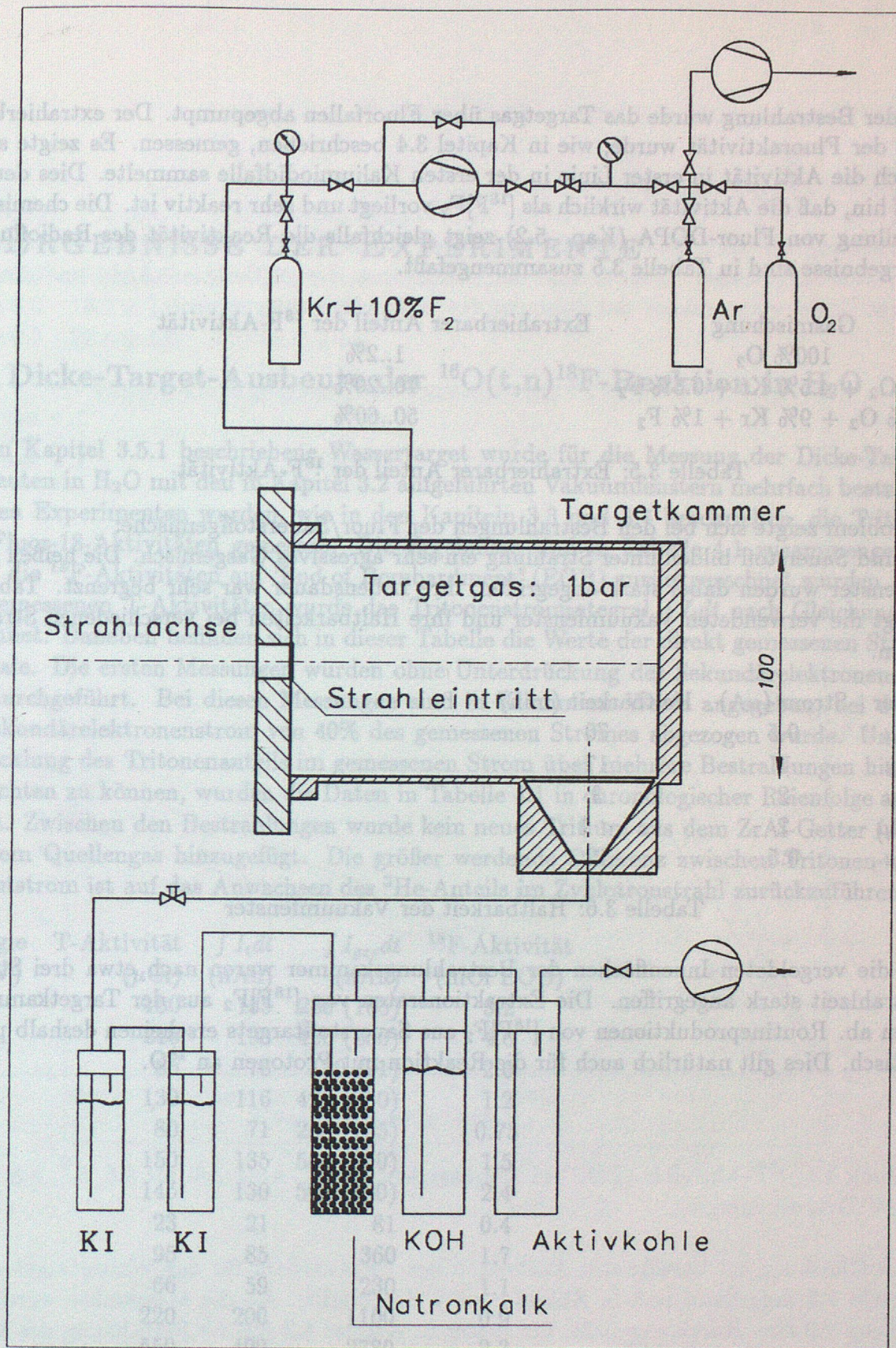


Abbildung 3.15: O₂-Gastarget

Nach der Bestrahlung wurde das Targetgas über Fluorfallen abgepumpt. Der extrahierbare Anteil der Fluoraktivität wurde, wie in Kapitel 3.4 beschrieben, gemessen. Es zeigte sich, daß sich die Aktivität in erster Linie in der ersten Kaliumiodidfalle sammelte. Dies deutet darauf hin, daß die Aktivität wirklich als $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ vorliegt und sehr reaktiv ist. Die chemische Darstellung von Fluor-DOPA (Kap. 5.2) zeigt gleichfalls die Reaktivität des Radiofluors. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.5 zusammengefaßt.

Gasmischung	Extrahierbarer Anteil der ^{18}F -Aktivität
100% O_2	1..2%
95% O_2 + 4.5% Kr + 0.5% F_2	10..20%
90% O_2 + 9% Kr + 1% F_2	50..60%

Tabelle 3.5: Extrahierbarer Anteil der ^{18}F -Aktivität

Ein Problem zeigte sich bei den Bestrahlungen der Fluor/Sauerstoffgemische: Fluor und Sauerstoff bilden unter Strahlung ein sehr aggressives Gasgemisch. Die heißen Vakuumfenster wurden dabei stark angegriffen, ihre Lebensdauer war sehr begrenzt. Tabelle 3.6 zeigt die verwendeten Vakuumfenster und ihre Haltbarkeiten bei verschiedenen Strahlströmen.

Fenster	Strom (μA)	Haltbarkeit (min)
Ti 6μ	0.5	70
Ti 6μ	1	17
Ti 6μ	2	3
Ta 10μ	2	< 1
Ni 8μ	0.5	12

Tabelle 3.6: Haltbarkeit der Vakuumfenster

Selbst die vergoldeten Innenflächen der Bestrahlungskammer waren nach etwa drei Stunden Strahlzeit stark angegriffen. Die Extraktionsraten von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ aus der Targetkammer nahmen ab. Routineproduktionen von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ aus Sauerstofftargets erscheinen deshalb problematisch. Dies gilt natürlich auch für die Reaktion mit Protonen an ^{18}O .

4. ERGEBNISSE DER EXPERIMENTE

4.1. Dicke-Target-Ausbeute der $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ -Reaktion in H_2O

Das in Kapitel 3.5.1 beschriebene Wassertarget wurde für die Messung der Dicke-Target-Ausbeuten in H_2O mit den in Kapitel 3.2 aufgeführten Vakuumfenstern mehrfach bestrahlt. Bei den Experimenten wurden, wie in den Kapiteln 3.3 und 3.4 beschrieben, die Tritium- und Fluor-18-Aktivitäten gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.1 zusammengefaßt, wobei die ^{18}F -Aktivitäten auf 'End of Bombardment' (EOB) zurückgerechnet wurden. Aus den gemessenen T-Aktivitäten wurde das Tritonenstromintegral $\int I_t dt$ nach Gleichung 3.7 berechnet. Daneben befinden sich in dieser Tabelle die Werte der direkt gemessenen Stromintegrale. Die ersten Messungen wurden ohne Unterdrückung des Sekundärelektronenstromes durchgeführt. Bei diesen Messungen sind in Klammern Werte angegeben, bei denen ein Sekundärelektronenstrom von 40% des gemessenen Stromes abgezogen wurde. Um die Entwicklung des Tritonenanteils im gemessenen Strom über mehrere Bestrahlungen hinweg beobachten zu können, wurden die Daten in Tabelle 4.1 in chronologischer Reihenfolge angeordnet. Zwischen den Bestrahlungen wurde kein neues Tritium aus dem ZrAl-Getter (Abb. 3.5) dem Quellengas hinzugefügt. Die größer werdende Differenz zwischen Tritonen- und Gesamtstrom ist auf das Anwachsen des ^3He -Anteils im Zyklotronstrahl zurückzuführen.

Energie (MeV)	T-Aktivität (μCi)	$\int I_t dt$ (nAh)	$\int I_{ges} dt$ (nAh)	^{18}F -Aktivität (mCi EOB)
7.0	150	135	280 (165)	3.2
	210	190	420 (250)	4.6
	85	76	120 (71)	2.0
5.1	130	116	420 (250)	1.2
	80	71	280 (165)	0.75
6.5	150	135	560 (330)	1.5
	145	130	560 (330)	2.4
	23	21	81	0.4
	95	85	360	1.7
3.5	66	59	230	1.1
	220	200	1100	0.9
	550	490	2780	2.3
	255	230	1380	0.9

Tabelle 4.1: Ergebnisse der Bestrahlungen

Aus den Gleichungen 3.5 und 3.7 folgt für die Dicke-Target-Ausbeute:

$$Y = \frac{A}{\lambda \cdot \int I dt} = \frac{A}{A_T} \cdot \frac{\lambda_T}{\lambda \cdot e} \quad (4.1)$$

In Abbildung 4.1 sind die ^{18}F -Aktivitäten aus Tabelle 4.1 in Abhängigkeit von den T-Aktivitäten aufgetragen. Daraus sind die Verhältnisse der Aktivitäten A/A_T und der zugehörige Fehler entsprechend der Streuung der Meßpunkte entnommen.

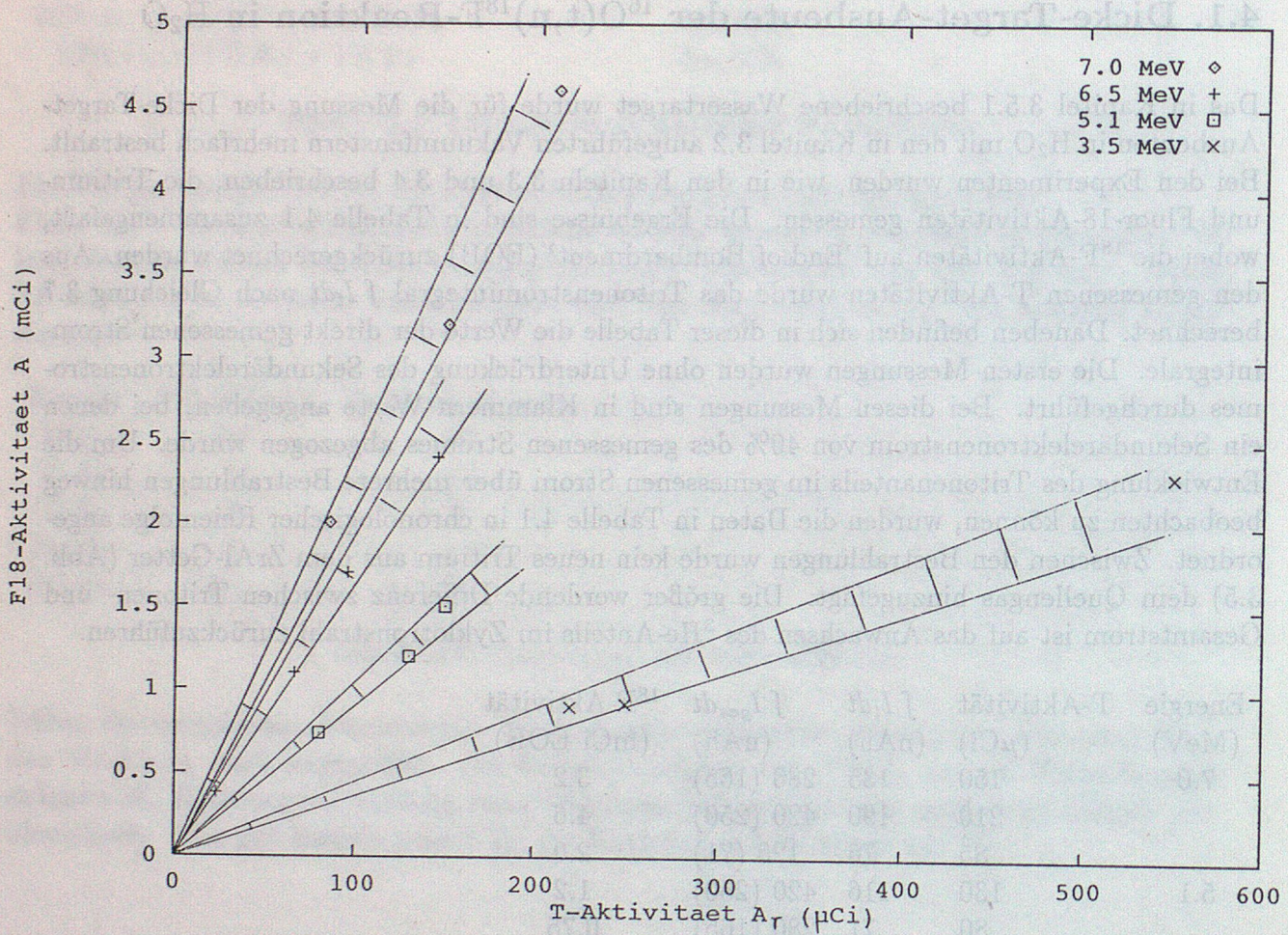


Abbildung 4.1: ^{18}F -Aktivität (EOB) in Abhängigkeit der T -Aktivität für 3.5, 5.1, 6.5 und 7.0 MeV Tritonenenergie

Die mit Gleichung 4.1 berechneten Ausbeuten der ^{18}F -Aktivität für das Wassertarget sind in Tabelle 4.2 aufgelistet und in Abbildung 4.2 dargestellt. An die Meßpunkte wurde in Abbildung 4.2 eine Kurve angepaßt, die später in Kapitel 4.3 für die Berechnung des Wirkungsquerschnittes als Funktion der Energie verwendet wird.

E (MeV)	A/A _T	Y in H ₂ O (mCi/μA)
3.5 ± 0.4	4.1 ± 0.4	11.8 ± 1.2
5.1 ± 0.3	9.8 ± 0.5	28.2 ± 1.4
6.5 ± 0.3	16.7 ± 1.0	48.0 ± 2.9
7.0 ± 0.2	22.4 ± 1.6	64.4 ± 4.6

Tabelle 4.2: Experimentelle Ausbeuten für $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ in H₂O

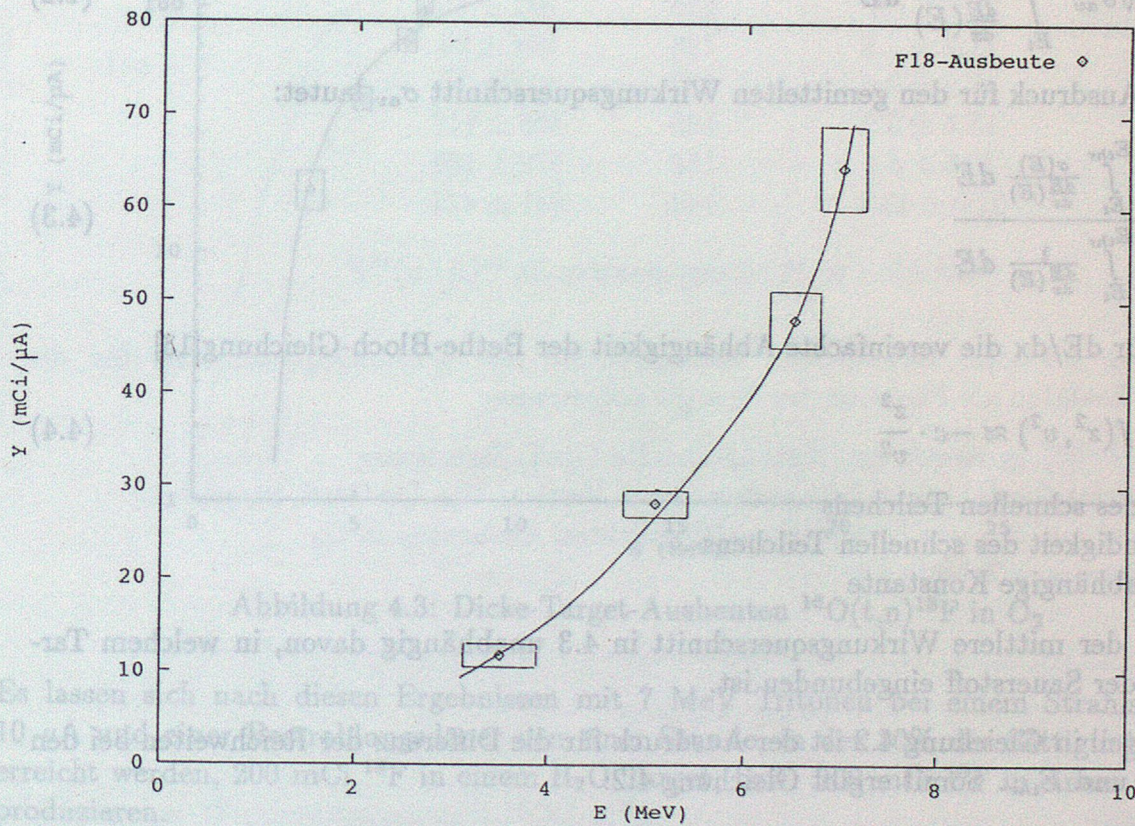


Abbildung 4.2: Dicke-Target-Ausbeuten $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ in H₂O

4.2. Dicke-Target-Ausbeute in O₂

Die Normierung des Stromintegrals mit Hilfe der Bestimmung der Tritiumaktivität (Kap. 3.3) läßt sich für ein Gastarget nicht durchführen, da die Tritonen mit einer Restenergie von fast 2 MeV in das Backing der Targetkammer geschossen werden. Wegen der geringen β -Energie des Tritiums können sie dort nicht mehr gemessen werden. Da der ³He⁺-Anteil im Strahlstrom zwar nachgewiesen, aber nicht quantitativ angegeben werden kann, wird die Dicke-Target-Ausbeute für das reine Sauerstofftarget aus den Daten, die mit dem Wassertarget gemessen wurden, berechnet. Dazu wird die sogenannte 'Average Cross Section' - Methode[12] verwendet. Bei dieser Methode wird statt des energieabhängigen Wirkungsquerschnittes in Gleichung 3.4 ein mittlerer Wirkungsquerschnitt, der dann als unabhängig vom Targetmaterial angenommen wird, vor das Integral gezogen:

$$Y = n_V \sigma_{av} \int_{E_t}^{E_{thr}} \frac{1}{\frac{dE}{dx}(E)} dE \quad (4.2)$$

Der exakte Ausdruck für den gemittelten Wirkungsquerschnitt σ_{av} lautet:

$$\sigma_{av} = \frac{\int_{E_t}^{E_{thr}} \frac{\sigma(E)}{\frac{dE}{dx}(E)} dE}{\int_{E_t}^{E_{thr}} \frac{1}{\frac{dE}{dx}(E)} dE} \quad (4.3)$$

Setzt man für dE/dx die vereinfachte Abhängigkeit der Bethe-Bloch-Gleichung[13]

$$\frac{dE}{dx} = f(z^2, v^2) \approx -c \cdot \frac{z^2}{v^2} \quad (4.4)$$

z : Ladung des schnellen Teilchens
 v : Geschwindigkeit des schnellen Teilchens
 c : Materialabhängige Konstante

ein, so wird der mittlere Wirkungsquerschnitt in 4.3 unabhängig davon, in welchem Targetmaterial der Sauerstoff eingebunden ist.

Der Integralteil in Gleichung 4.2 ist der Ausdruck für die Differenz der Reichweiten bei den Energien E_t und E_{thr} . Somit ergibt Gleichung 4.2:

$$Y = n_V \cdot \sigma_{av} \cdot (R(E_t) - R(E_{thr})) = n_V \cdot \sigma_{av} \cdot \Delta R \quad (4.5)$$

Für die Targetmaterialien H₂O und O₂ gilt somit:

$$\frac{Y_{H_2O}}{Y_{O_2}} = \frac{n_{VH_2O}}{n_{VO_2}} \cdot \frac{\Delta R_{H_2O}}{\Delta R_{O_2}} \quad (4.6)$$

Für dieses Verfahren ist von Ishii[12] ein maximaler Fehler von 5% angegeben.

Über Gleichung 4.6 wurden die Ausbeuten in Tabelle 4.3 für Sauerstoff berechnet. Diese Daten sind in Abbildung 4.3 mit den Angaben von Nozaki[1] verglichen.

E (MeV)	Y in H ₂ O(mCi/μA)	Y in O ₂ (mCi/μA)
3.5 ± 0.4	11.8 ± 1.2	17.7 ± 2.8
5.1 ± 0.3	28.2 ± 1.4	42.0 ± 4.2
6.5 ± 0.3	48.0 ± 2.9	70.8 ± 7.7
7.0 ± 0.2	64.4 ± 4.6	94.5 ± 11.4

Tabelle 4.3: Dicke-Target-Ausbeuten $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ in H₂O und O₂

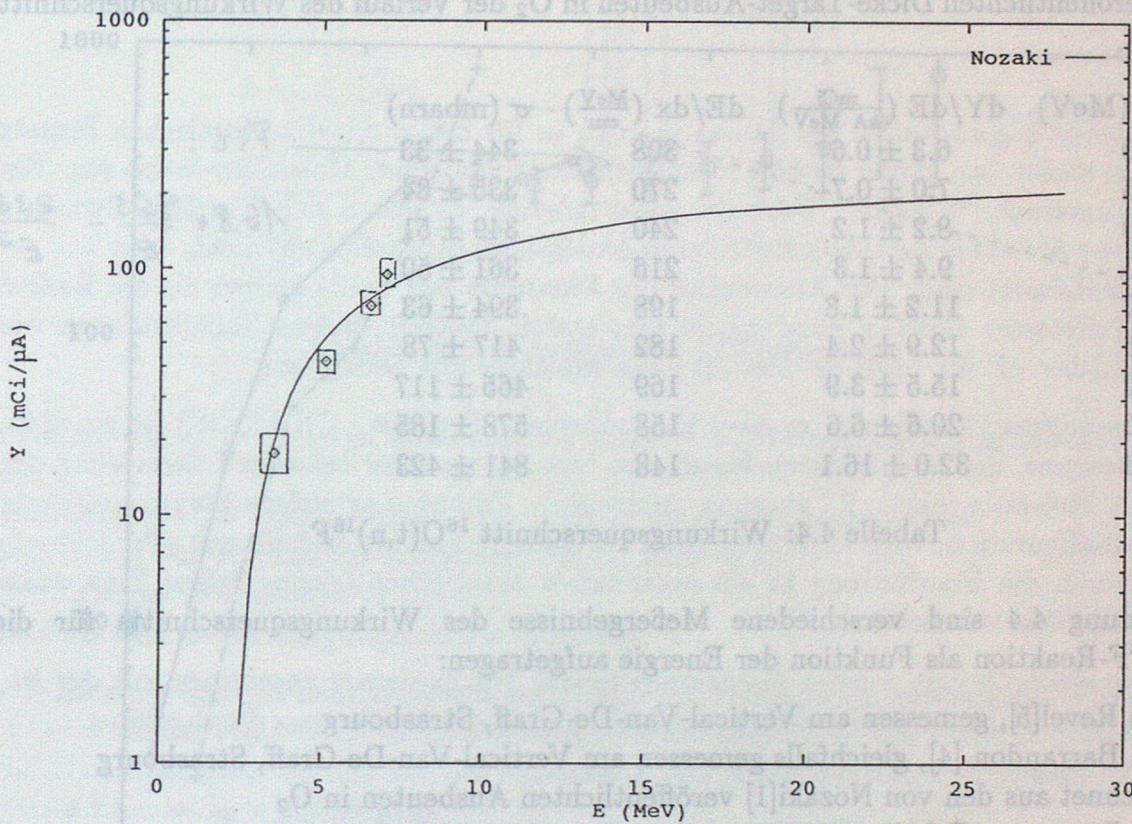


Abbildung 4.3: Dicke-Target-Ausbeuten $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ in O₂

Es lassen sich nach diesen Ergebnissen mit 7 MeV Tritonen bei einem Strahlstrom von 10 μA und einer Bestrahlungsdauer von einer Stunde, in der 30% der Sättigungsaktivität erreicht werden, 200 mCi ¹⁸F in einem H₂O-Target, bzw. 300 mCi ¹⁸F in einem O₂-Target produzieren.

4.3. Wirkungsquerschnitt als Funktion der Energie

Bei bekannter Abhängigkeit der Dicke-Target-Ausbeute von der Energie lassen sich über Gleichung 3.6 Wirkungsquerschnitte der $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ -Reaktion berechnen. Für die in Tabelle 4.4 angegebenen Energien wurden Werte von dY/dE und der zugehörige Fehler der Kurve in Abbildung 4.2 entnommen. Für den Energieverlust dE/dx in H_2O wurden die Werte von Northcliffe-Schilling[6] verwendet. Ebenfalls über Gleichung 3.6 wurden aus den von Nozaki veröffentlichten Dicke-Target-Ausbeuten in O_2 der Verlauf des Wirkungsquerschnitts berechnet.

Energie (MeV)	dY/dE ($\frac{\text{mCi}}{\mu\text{A MeV}}$)	dE/dx ($\frac{\text{MeV}}{\text{cm}}$)	σ (mbarn)
3.0	6.3 ± 0.6	308	344 ± 33
3.5	7.0 ± 0.7	270	335 ± 34
4.0	8.2 ± 1.2	240	349 ± 51
4.5	9.4 ± 1.3	216	361 ± 50
5.0	11.2 ± 1.8	198	394 ± 63
5.5	12.9 ± 2.4	182	417 ± 78
6.0	15.5 ± 3.9	169	465 ± 117
6.5	20.6 ± 6.6	158	578 ± 185
7.0	32.0 ± 16.1	148	841 ± 423

Fit:
 $16.8 + \frac{953}{E} - \frac{238}{E^2}$

Tabelle 4.4: Wirkungsquerschnitt $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$

In Abbildung 4.4 sind verschiedene Meßergebnisse des Wirkungsquerschnitts für die $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ -Reaktion als Funktion der Energie aufgetragen:

- A: σ nach Revel[5], gemessen am Vertical-Van-De-Graff, Strasbourg
- B: σ nach Barrandon [4], gleichfalls gemessen am Vertical-Van-De-Graff, Strasbourg
- C: σ berechnet aus den von Nozaki[1] veröffentlichten Ausbeuten in O_2
- D: Eigene Daten aus Tabelle 4.4

5. HERSTELLUNG VON ^{18}F -MARKIERTEN
RADIOPHARMAKA

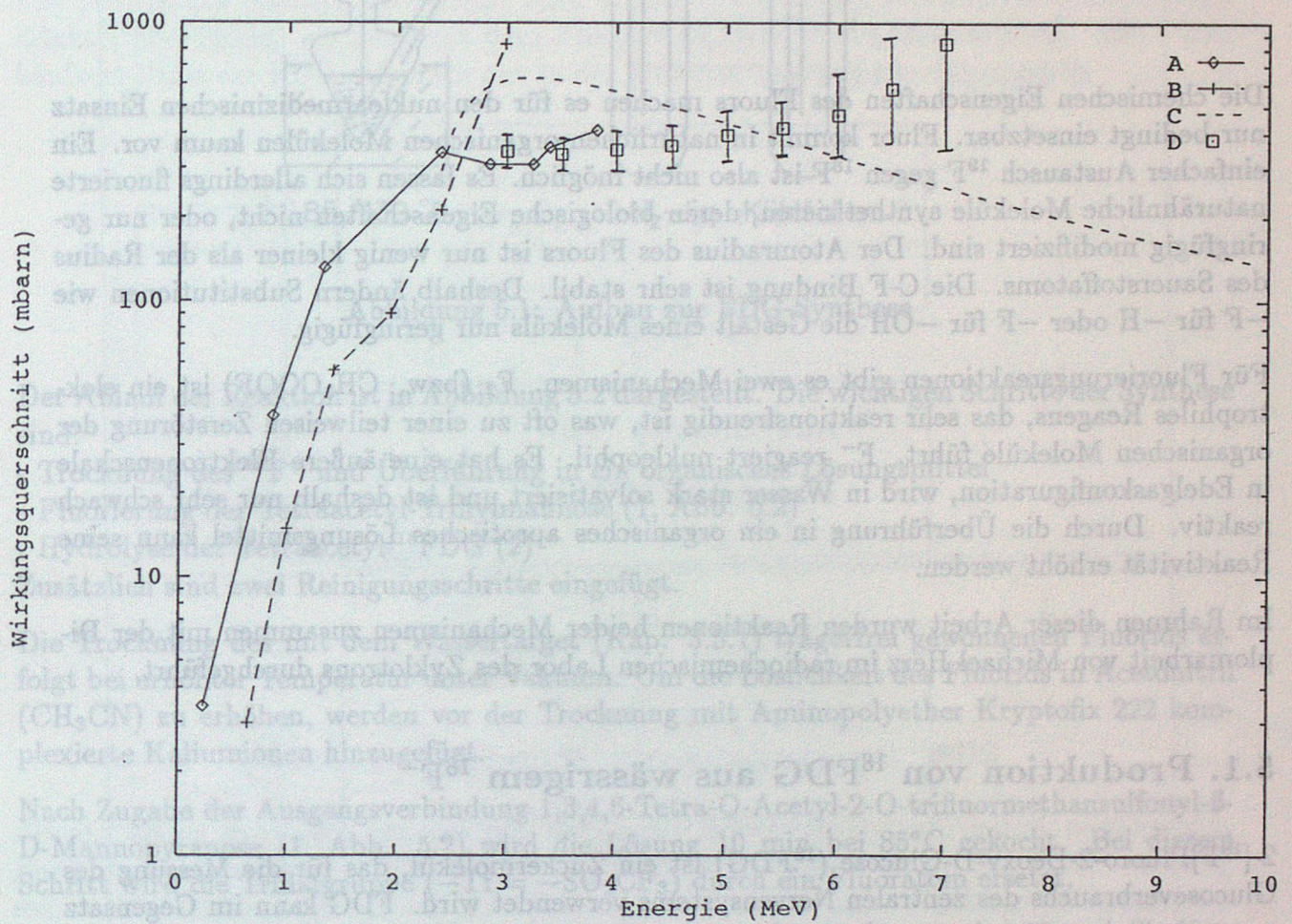


Abbildung 4.4: Wirkungsquerschnitt $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$
 A : Revel, B : Barrandon, C : Nozaki, D : Eigene Daten

5. HERSTELLUNG VON ^{18}F -MARKIERTEN RADIOPHARMAKA

Die chemischen Eigenschaften des Fluors machen es für den nuklearmedizinischen Einsatz nur bedingt einsetzbar. Fluor kommt in natürlichen organischen Molekülen kaum vor. Ein einfacher Austausch ^{19}F gegen ^{18}F ist also nicht möglich. Es lassen sich allerdings fluoridierte naturähnliche Moleküle synthetisieren, deren biologische Eigenschaften nicht, oder nur geringfügig modifiziert sind. Der Atomradius des Fluors ist nur wenig kleiner als der Radius des Sauerstoffatoms. Die C-F Bindung ist sehr stabil. Deshalb ändern Substitutionen wie $-\text{F}$ für $-\text{H}$ oder $-\text{F}$ für $-\text{OH}$ die Gestalt eines Moleküls nur geringfügig.

Für Fluorierungsreaktionen gibt es zwei Mechanismen. F_2 (bzw. CH_3COOF) ist ein elektrophiles Reagens, das sehr reaktionsfreudig ist, was oft zu einer teilweisen Zerstörung der organischen Moleküle führt. F^- reagiert nukleophil. Es hat eine äußere Elektronenschale in Edelgaskonfiguration, wird in Wasser stark solvatisiert und ist deshalb nur sehr schwach reaktiv. Durch die Überführung in ein organisches aprotisches Lösungsmittel kann seine Reaktivität erhöht werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Reaktionen beider Mechanismen zusammen mit der Diplomarbeit von Michael Herz im radiochemischen Labor des Zyklotrons durchgeführt.

5.1. Produktion von ^{18}F FDG aus wässrigem $^{18}\text{F}^-$

2- ^{18}F Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose (^{18}F FDG) ist ein Zuckermolekül, das für die Messung des Glucoseverbrauchs des zentralen Nervensystems verwendet wird. FDG kann im Gegensatz zu unmarkierter Glucose den Stoffwechselfvorgang nicht abschließen. Die ^{18}F -Aktivität akkumuliert sich deshalb an Orten mit großem Glucoseumsatz. Dies erst macht die Untersuchung möglich, da Glucose selbst sehr schnell abgebaut wird und den Ort der Reaktion verläßt[14].

Das heute allgemein verwendete Verfahren zur Synthese von 2- ^{18}F Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose wurde von Hamacher[15][11] entwickelt. Die Vorteile dieses Verfahrens sind neben hohen radiochemischen Ausbeuten bei trägerfreier Herstellung die Isomerenreinheit und die Möglichkeit einer automatisierten Herstellung.

Bei der Durchführung der Reaktion diente als Reaktionsgefäß ein Glaskolben mit Rückflußkühler. Darin kondensieren die Lösungsmittel, die bei Reaktionsschritten unter erhöhter Temperatur verdampfen. Das Gefäß konnte durch ein Ölbad erwärmt und über Kühlfallen zur Zurückhaltung von kontaminierten Dämpfen evakuiert werden (Abb. 5.1).

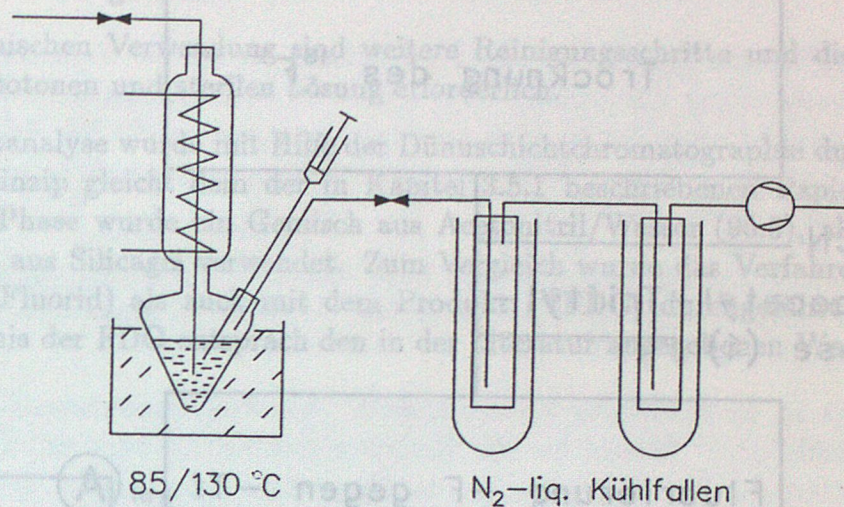


Abbildung 5.1: Aufbau zur FDG-Synthese

Der Ablauf der Reaktion ist in Abbildung 5.2 dargestellt. Die wichtigen Schritte der Synthese sind:

- Trocknung des $^{18}\text{F}^-$ und Überführung in ein organisches Lösungsmittel
- Fluorierung der Tetraacetyl-Triflylmannose (1, Abb. 5.2)
- Hydrolyse der Tetraacetyl- ^{18}F FDG (2)

Zusätzlich sind zwei Reinigungsschritte eingefügt.

Die Trocknung des mit dem Wassertarget (Kap. 3.5.1) trägerfrei gewonnenen Fluorids erfolgt bei erhöhter Temperatur unter Vakuum. Um die Löslichkeit des Fluorids in Acetonitril (CH_3CN) zu erhöhen, werden vor der Trocknung mit Aminopolyether Kryptofix 222 komplexierte Kaliumionen hinzugefügt.

Nach Zugabe der Ausgangsverbindung 1,3,4,6-Tetra-O-Acetyl-2-O-trifluormethansulfonyl- β -D-Mannopyranose (1, Abb. 5.2) wird die Lösung 10 min bei 85°C gekocht. Bei diesem Schritt wird die Triflatgruppe ($-\text{Tf} = -\text{SO}_2\text{CF}_3$) durch ein Fluoratom ersetzt.

Bei den Reinigungsschritten wird eine Kartusche verwendet, in der unpolare organische Ketten an eine Trägersubstanz gebunden sind. Drückt man eine Mischung aus polaren und unpolaren Molekülen in polarem Lösungsmittel durch die Kartusche, so verbleiben die unpolaren Moleküle in der Kartusche. Durch geeignete weitere Lösungsmittel können sie anschließend wieder aus der Kartusche herausgelöst werden. Im ersten Reinigungsschritt werden auf diese Weise die Ionen $[\text{K}/222]^+$ (komplexiertes Kalium) und $^{18}\text{F}^-$ von der unpolaren Tetraacetyl- ^{18}F FDG abgetrennt.

Nach Zugabe von Salzsäure erfolgt die Hydrolyse bei 130°C . Bei diesem 15 min dauernden Schritt werden die Acetylgruppen durch Hydroxylgruppen ($-\text{OCOCH}_3$ gegen $-\text{OH}$) ersetzt.

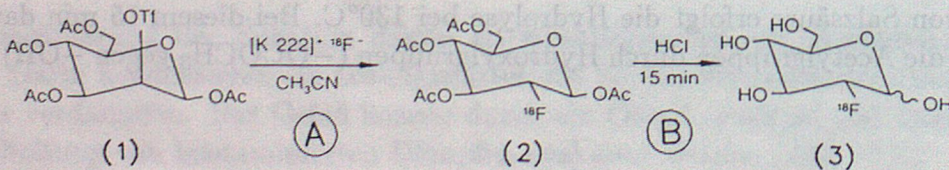
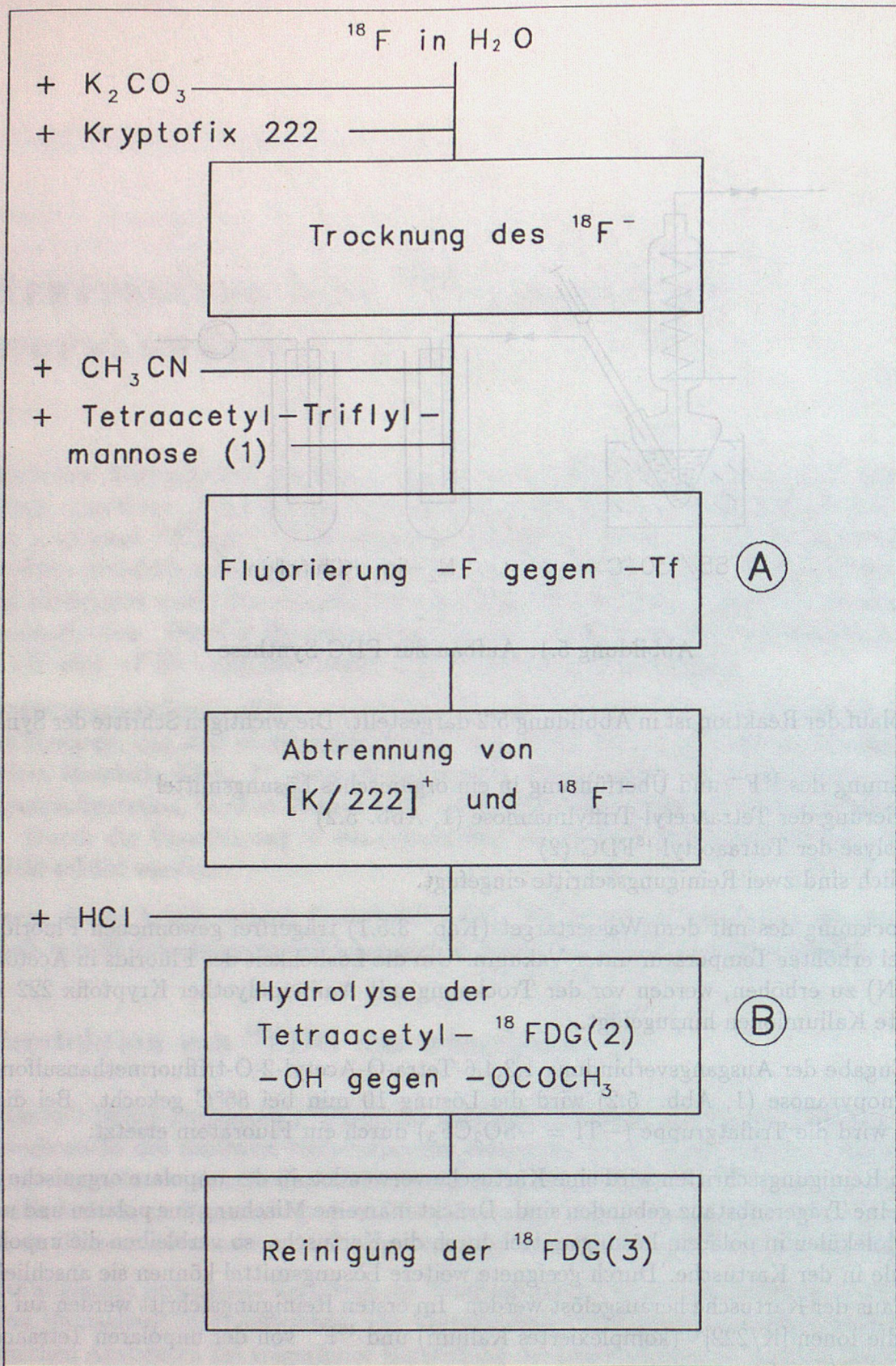


Abbildung 5.2: Schema der FDG-Synthese

Beim zweiten Reinigungsschritt wird die polare ^{18}F FDG von unpolarer nicht hydrolyzierter Tetraacetyl- ^{18}F FDG getrennt.

Zur medizinischen Verwendung sind weitere Reinigungsschritte und die Einstellung einer neutralen, isotonen und sterilen Lösung erforderlich.

Die Produktanalyse wurde mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie durchgeführt[15]. Ihr Funktionsprinzip gleicht dem der in Kapitel 3.5.1 beschriebenen Papierchromatographie. Als mobile Phase wurde ein Gemisch aus Acetonitril/Wasser (95:5), als stationäre Phase eine Schicht aus Silicagel verwendet. Zum Vergleich wurde das Verfahren sowohl mit dem Edukt (^{18}F -Fluorid) als auch mit dem Produkt (^{18}F FDG) durchgeführt (Abb. 5.3). Das Laufverhältnis der FDG entsprach den in der Literatur angegebenen Werten[15].

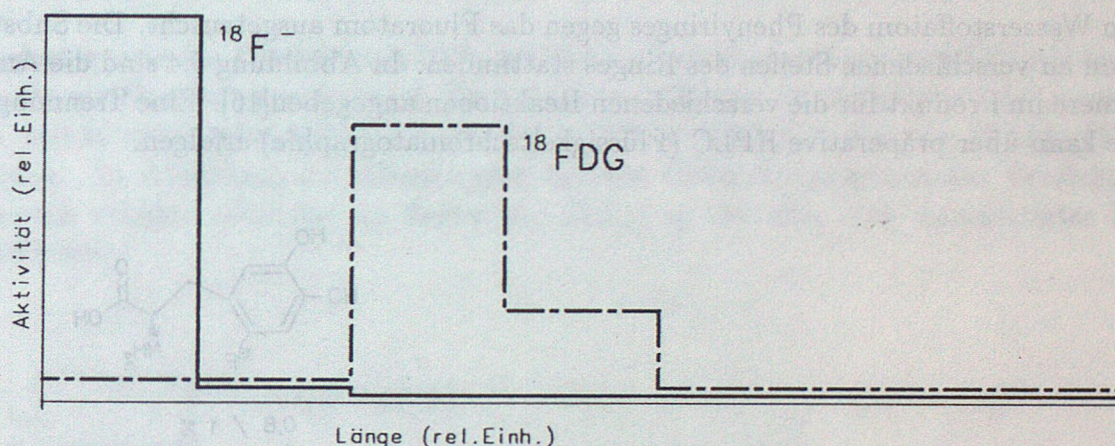


Abbildung 5.3: Dünnschichtchromatographie mit ^{18}F FDG

Bei den ersten Synthesen konnten mit Reagenzien der Reinheit 'pro Analysis' zerfallskorrigierte Ausbeuten ($\frac{\text{Aktivität im Produkt}}{\text{Aktivität zu Beginn der Synthese}}$) von 10% erzielt werden. Unter Verwendung reinerer Substanzen und bei der Durchführung der Reaktion unter N_2 -Atmosphäre konnten die Ausbeuten bis 35% verbessert werden.

5.2. Produktion von ^{18}F -DOPA aus gasförmigen $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$

3,4-Dihydroxy-L-phenylalanin (DOPA) ist eine Aminosäure, die bei der Reizübertragung in Synapsen eine Schlüsselstellung einnimmt. DOPA wird dort zu Dopamin umgewandelt und kann dann an geeignete Rezeptoren gebunden werden. Neuroleptika, die bei Erkrankungen wie Parkinsonsche Krankheit, Chorea Huntington und Schizophrenie auftreten, stören die Bindung an die Rezeptoren[14].

Fluoriertes 3,4-Dihydroxy-L-phenylalanin wurde über die direkte Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ bzw. $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ hergestellt. Dazu wurde die erste Fluorfaller (Kaliumiodid, Abb. 3.15) durch das Reaktionsgefäß ersetzt (Abb. 5.5).

Das Reaktionsschema ist in Abbildung 5.4 dargestellt. Als Ausgangssubstanz wurde ungeschütztes DOPA verwendet. Sowohl bei der Reaktion mit F_2 , als auch mit CH_3COOF , wird ein Wasserstoffatom des Phenylringes gegen das Fluoratom ausgetauscht. Die Substitution kann an verschiedenen Stellen des Ringes stattfinden. In Abbildung 5.4 sind die Anteile der Isomere im Produkt für die verschiedenen Reaktionen angegeben[16]. Eine Trennung der Isomere kann über präparative HPLC (Flüssigkeitschromatographie) erfolgen.

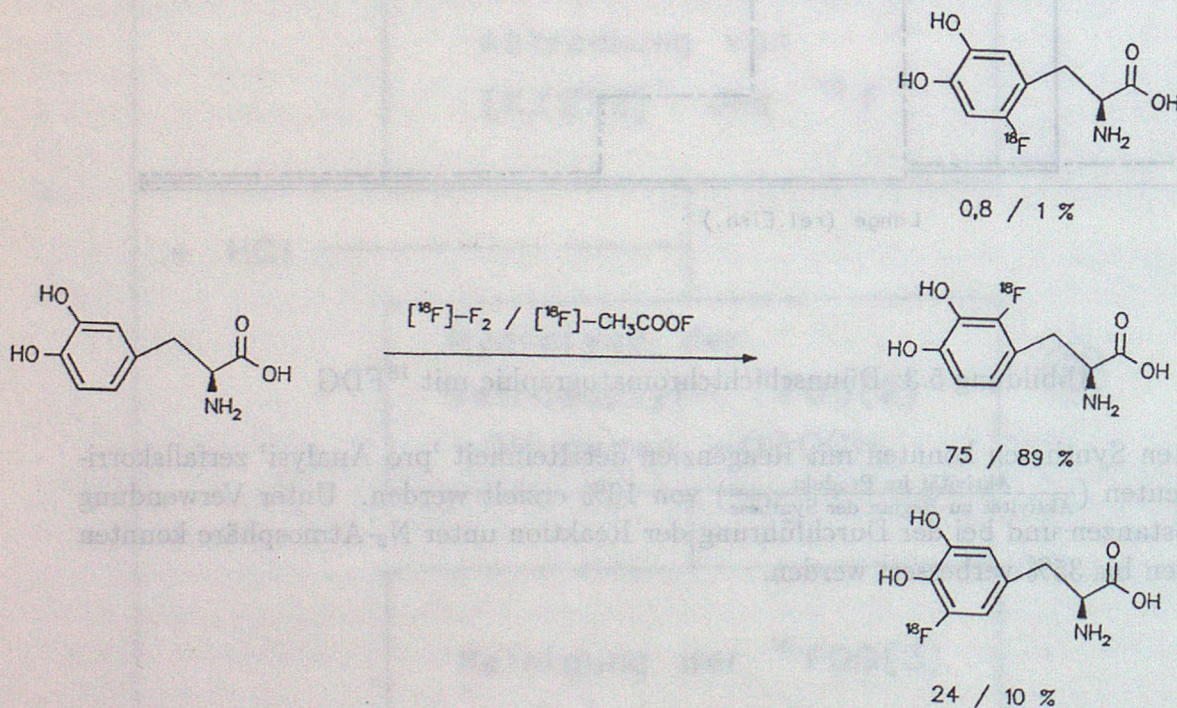


Abbildung 5.4: Synthese der ^{18}F -DOPA

Die Reaktion findet in einem Glaskolben statt, der in einem Eisbad gekühlt wird. Die Ausgangssubstanz (DOPA) ist darin in Trifluoressigsäure (CF_3COOH) gelöst. Zur Reaktion mit Acetylhypofluorit (CH_3COOF) wird vor das Reaktionsgefäß eine mit einem Gemisch aus Kaliumacetat und Essigsäure ($\text{CH}_3\text{COOK}(\text{CH}_3\text{COOH})_{1,5}$) beladene Säule gebracht.

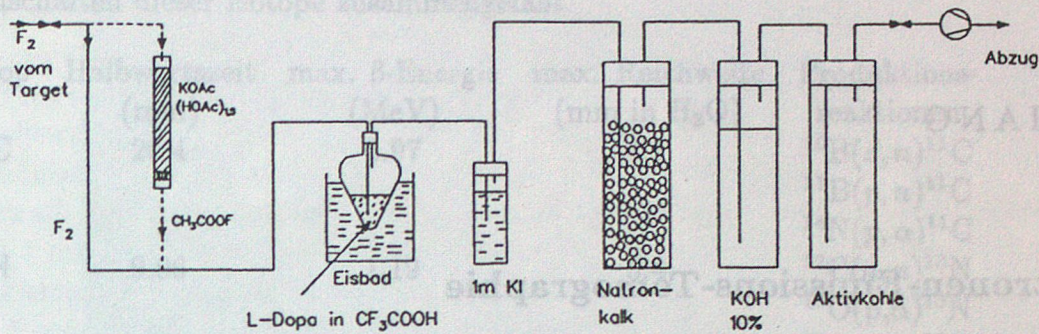


Abbildung 5.5: Aufbau der ^{18}F -DOPA-Synthese

Analysiert wurde das Produkt mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie[17]. Als Laufmittel wurde ein Gemisch aus Butanol, Essigsäure und Wasser im Verhältnis 3:1:1 verwendet. Dabei wurde das Laufverhalten des Produkts (^{18}F -DOPA) mit dem des Edukts (DOPA) verglichen. In Abbildung 5.6 erkennt man bei den Chromatogrammen der Produktlösungen jeweils erhöhte Aktivität an derjenigen Stelle, an der sich auch unmarkiertes DOPA wiederfindet.

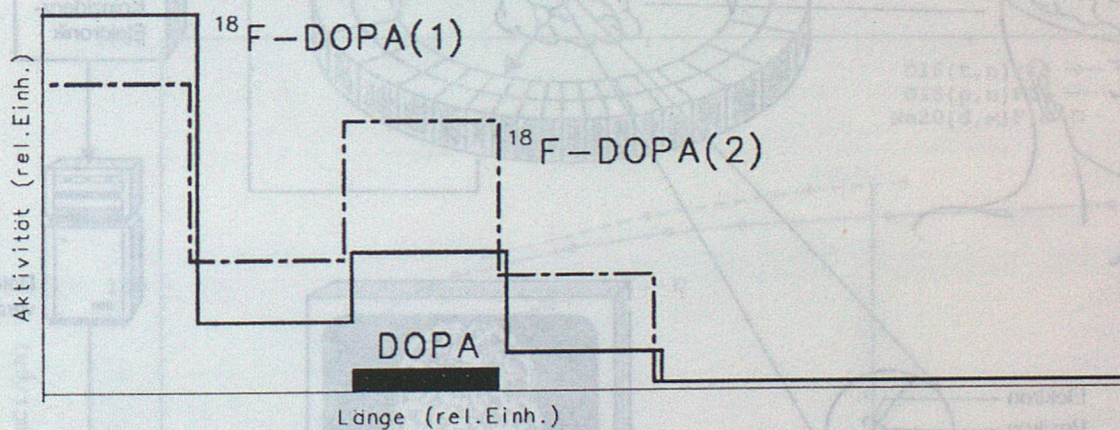


Abbildung 5.6: Dünnschichtchromatographie mit ^{18}F -DOPA
Synthese über (1) : $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$, (2) : $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$

Man erkennt, daß die Reaktion mit Acetylhypofluorit schonender, d.h. mit besserer relativer Ausbeute ($\frac{\text{Aktivität im F-DOPA}}{\text{Gesamtaktivität in der Lösung}}$), stattfindet. Bei dieser Reaktion verbleibt allerdings ein Teil der Aktivität bereits in der Säule.

6. ANHANG

6.1. Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bestimmt den Ort des Zerfalls des Radiotracers durch die Auswertung der zwei 511 keV Vernichtungsquanten des Positrons in ringförmig um den Patienten angebrachten Detektoren (meist Szintillatoren). Die registrierten koinzidenten Ereignisse werden zu einem Schnittbild verarbeitet (Abb. 6.1).

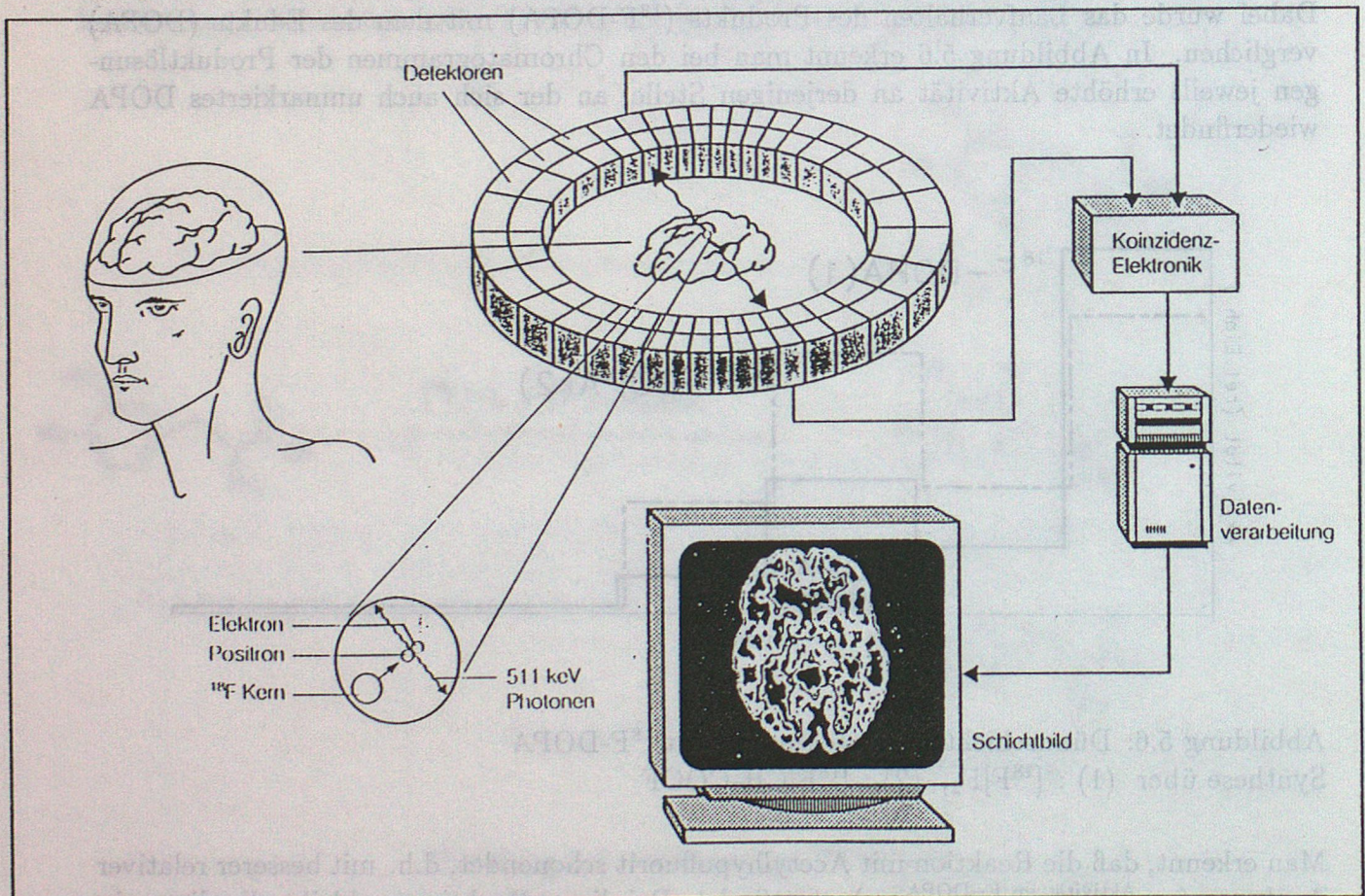


Abbildung 6.1: Positronen-Emissions-Tomographie

Es eignen sich Positronenstrahler mit Halbwertszeiten im Minuten- bis Stundenbereich. Verwendet werden neben ^{18}F die Isotope ^{11}C , ^{13}N und ^{15}O . In Tabelle 6.1[14] sind die wichtigsten Eigenschaften dieser Isotope zusammengefasst.

Isotop	Halbwertszeit (min)	max. β -Energie (MeV)	max. Reichweite (mm in H_2O)	Produktionsreaktionen
^{11}C	20.4	0.97	4.1	$^{10}\text{B}(d, n)^{11}\text{C}$ $^{11}\text{B}(p, n)^{11}\text{C}$ $^{14}\text{N}(p, \alpha)^{11}\text{C}$
^{13}N	9.96	1.19	5.4	$^{12}\text{C}(d, n)^{13}\text{N}$ $^{16}\text{O}(p, \alpha)^{13}\text{N}$ $^{13}\text{C}(p, n)^{13}\text{N}$
^{15}O	2.05	1.72	8.2	$^{14}\text{N}(d, n)^{15}\text{O}$ $^{15}\text{N}(p, n)^{15}\text{O}$
^{18}F	110	0.64	2.4	$^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$ $^{16}\text{O}(t, n)^{18}\text{F}$

Tabelle 6.1: PET-Positronenstrahler

In Abbildung 6.2 sind die Dicke-Target-Ausbeuten der zu ^{18}F führenden Reaktionen dargestellt. Markiert sind diejenigen Ausbeuten, die mit Teilchenstrahlen des Münchener Kompakt-Zyklotrons erreichbar sind.

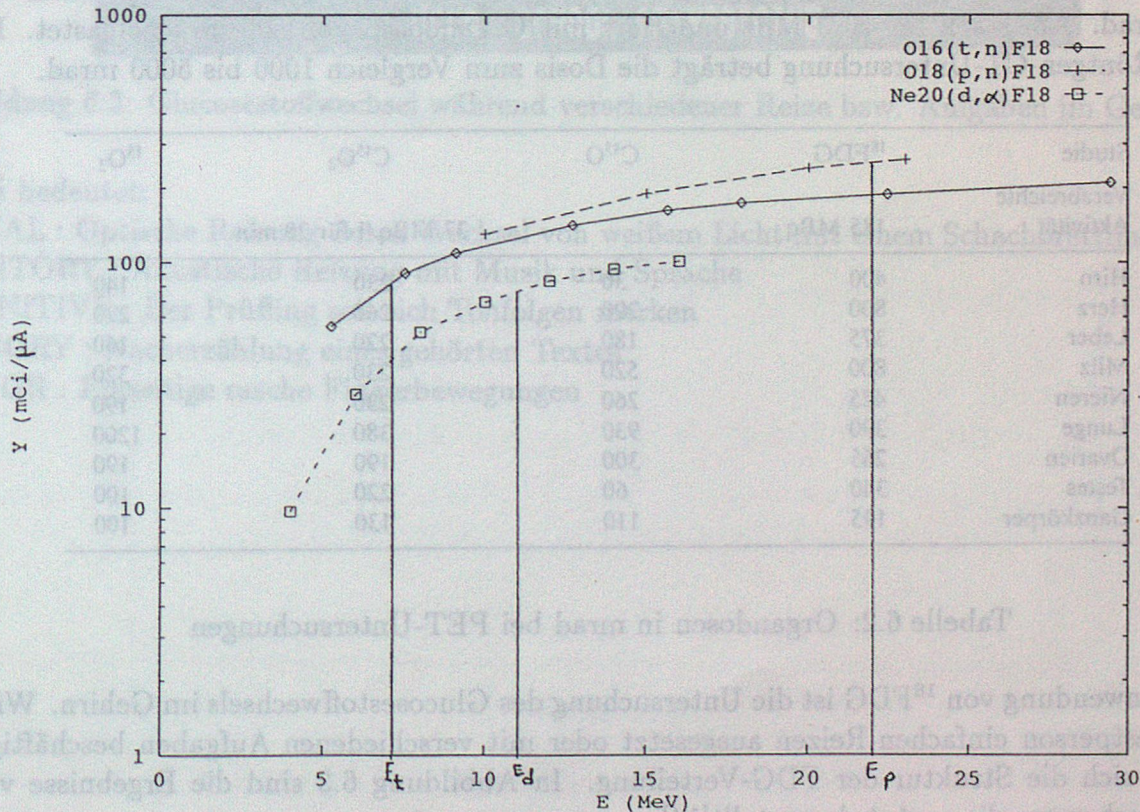


Abbildung 6.2: Dicke-Target-Ausbeuten für die ^{18}F -Produktion

Zwei physikalische Prozesse begrenzen die räumliche Auflösung der PET. Zum einen entfernen sich die Positronen einige Millimeter vom Ort des Zerfalls, bis sie ihre kinetische Energie verloren haben und zerstrahlen. Zum anderen ist das Elektron-Positron-Paar bei der Annihilierung nicht völlig in Ruhe. Diese Restenergie hat zur Folge, daß der Winkel zwischen den Gammaquanten nicht exakt 180° beträgt. Bei einem Detektordurchmesser von 100 cm führt dies zu einer Ortsunsicherheit von 1.4 mm in der Mitte des Ringes[14]. Die Reichweite der Positronen im Gewebe (Tab. 6.1) ist von der β -Energie abhängig. Da die wahrscheinlichste Positronenenergie bei $1/3$ der Endpunktenergie liegt, wird die Auflösung nicht um die maximale Reichweite verschlechtert. Die Auflösungsver schlechterung kann mit 1 mm pro 1 MeV Endpunktenergie abgeschätzt werden[14]. Für Fluor-18 ergibt sich daraus eine theoretische Grenze der Auflösung von 2 mm. In der Praxis werden allerdings nur Auflösungen von 5 mm erreicht.

Durch Detektion der Flugzeiten der Gammaquanten (TOF-PET) kann bei einer zeitlichen Auflösung von 0.3 ns der Ort der Annihilierung auf 4.5 cm[14] genau bestimmt werden. Dieses Verfahren erhöht zwar nicht die Auflösung, ermöglicht aber eine bessere Unterdrückung des Untergrunds, was die Qualität der Bilder verbessert.

PET ist wegen des hohen Zeitaufwands, der für die Untersuchung eines Patienten benötigt wird, nicht zu Routineuntersuchungen geeignet, sondern eine Einrichtung der medizinischen Forschung. In Deutschland gibt es vier PET-Zentren, vier weitere (darunter eines in München) sind im Aufbau.

In Tabelle 6.2[14] sind die Strahlendosen für applizierte PET-Radiopharmaka aufgestellt. So erhält der Patient bei einer PET-Aufnahme mit 5 mCi ^{18}F FDG eine Ganzkörperdosis von 200 mrad. Am stärksten sind Milz und Herz mit Organdosen von 800 mrad belastet. Bei einer Röntgen-CT-Untersuchung beträgt die Dosis zum Vergleich 1000 bis 5000 mrad.

Studie	^{18}F FDG	C^{15}O	C^{15}O_2	$^{15}\text{O}_2$
Verabreichte Aktivität	185 MBq		37 MBq/l für 20 min	
Hirn	400	30	230	140
Herz	800	290	260	220
Leber	375	180	220	160
Milz	800	520	230	320
Nieren	425	260	230	190
Lunge	390	930	380	1200
Ovarien	265	300	190	190
Testes	340	60	220	100
Ganzkörper	195	110	130	100

Tabelle 6.2: Organdosen in mrad bei PET-Untersuchungen

Eine Anwendung von ^{18}F FDG ist die Untersuchung des Glucosestoffwechsels im Gehirn. Wird eine Testperson einfachen Reizen ausgesetzt oder mit verschiedenen Aufgaben beschäftigt, ändert sich die Struktur der FDG-Verteilung. In Abbildung 6.3 sind die Ergebnisse von Untersuchungen dieser Art dargestellt[14].

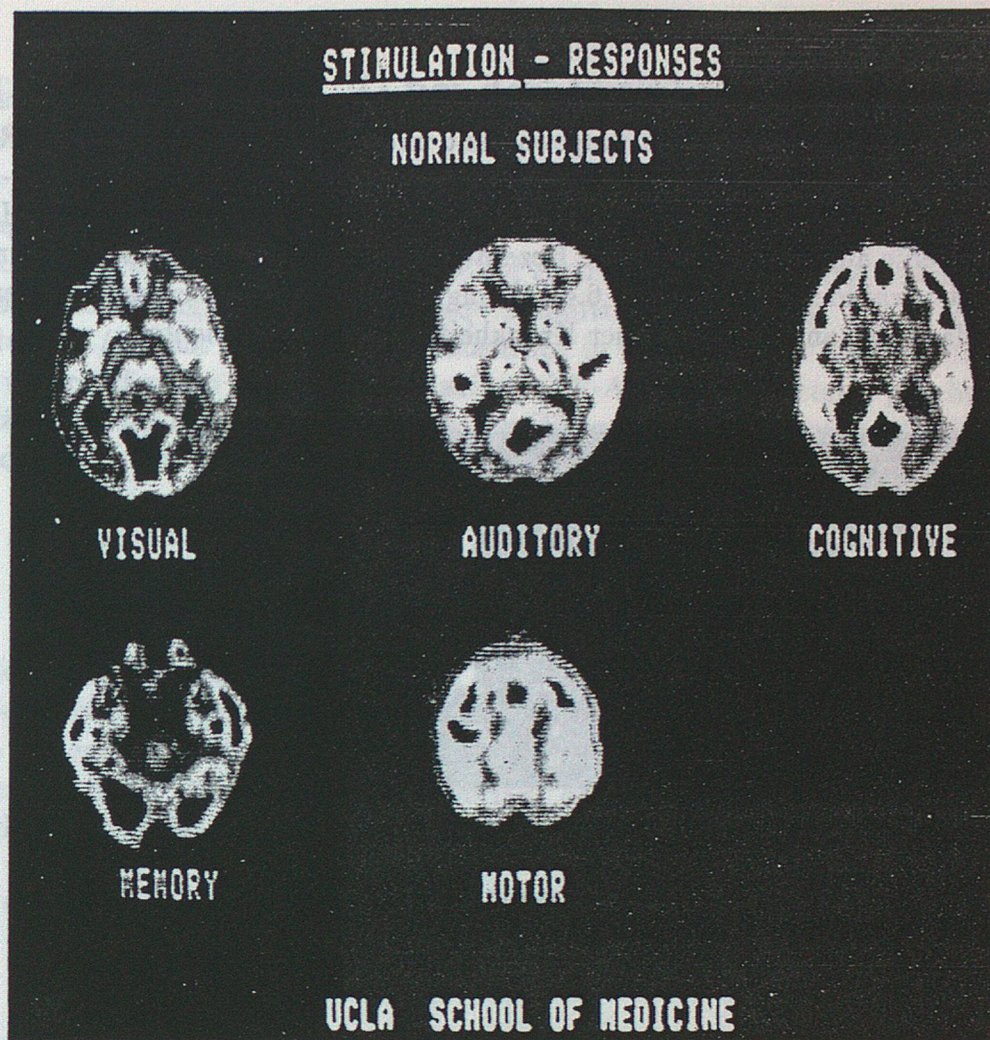


Abbildung 6.3: Glucosestoffwechsel während verschiedener Reize bzw. Aufgaben im Gehirn

Dabei bedeutet:

VISUAL : Optische Reizung durch Wechsel von weißem Licht mit einem Schachbrettmuster

AUDITORY : Akustische Reizung mit Musik und Sprache

COGNITIVE : Der Prüfling soll sich Tonfolgen merken

MEMORY : Nacherzählung eines gehörten Textes

MOTOR : Einseitige rasche Fingerbewegungen

Der Mechanismus der Reizübertragung in Synapsen kann mit ^{18}F -DOPA untersucht werden. DOPA wird dort zu Dopamin umgewandelt und kann dann an geeignete Rezeptoren gebunden werden. Die Bindung an die Rezeptoren führt zur Anreicherung der ^{18}F -Aktivität. Neuroleptika, wie sie bei Erkrankungen wie Parkinsonsche Krankheit, Chorea Huntington und Schizophrenie auftreten, können die Rezeptoren blockieren und somit die Anreicherung von Aktivität verhindern. Abbildung 6.4[14] zeigt die Aufnahmen eines gesunden Gehirns (links) und das eines an Parkinsonscher Krankheit erkrankten Patienten.

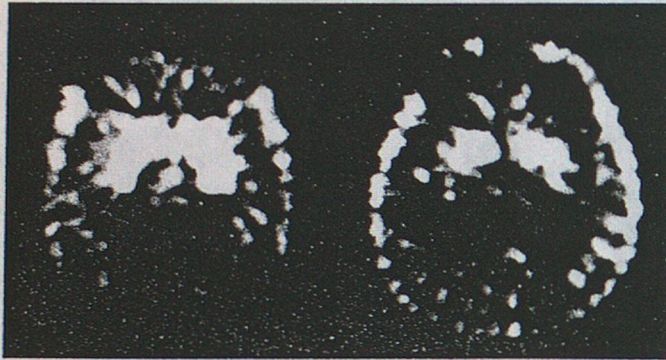


Abbildung 6.4: Anreicherung von ^{18}F -Dopamin im Stammhirn
gesundes Gehirn (links) und Parkinsonsche Krankheit

6.2. Nachweisgrenze für ^{16}O bei der Aktivierungsanalyse mit Tritonen

Die Messung von Sauerstoffkonzentrationen in Festkörpern (z.B. in Silizium) ist für die Halbleiterphysik von Bedeutung. Bei der Methode der Aktivierungsanalyse mit einem Ionenstrahl muß die Energieabhängigkeit des Wirkungsquerschnitts bekannt sein. Mit Werten für den Energieverlust dE/dx läßt sich der Integralausdruck in Gleichung 3.4 berechnen. Mißt man in einer zu untersuchenden Probe die produzierte ^{18}F -Aktivität bei einem gegebenen Tritonenstrom, läßt sich aus der daraus bestimmbaren Dicke-Target-Ausbeute und bei bekanntem Integralausdruck die ^{16}O -Dichte n_V berechnen. Gleichung 3.4 lautet nach n_V aufgelöst:

$$n_V = \frac{Y(E_t)}{\int_{E_t}^{E_{thr}} \frac{\sigma(E)}{dE/dx(E)} dE} \quad (6.1)$$

Um das Integral in Gleichung 6.1 numerisch zu lösen, muß $\sigma(E)$ quantitativ bekannt sein. Um diese Energieabhängigkeit des Wirkungsquerschnittes zu erhalten, wurde zusätzlich zu den eigenen Daten der Wert von 220 mbarn für 2 MeV von Revel[5] verwendet. Abbildung 6.5 zeigt den an diese Daten angepaßten Verlauf des Wirkungsquerschnittes. Daten für dE/dx in Silizium wurden von Ziegler[18] übernommen.

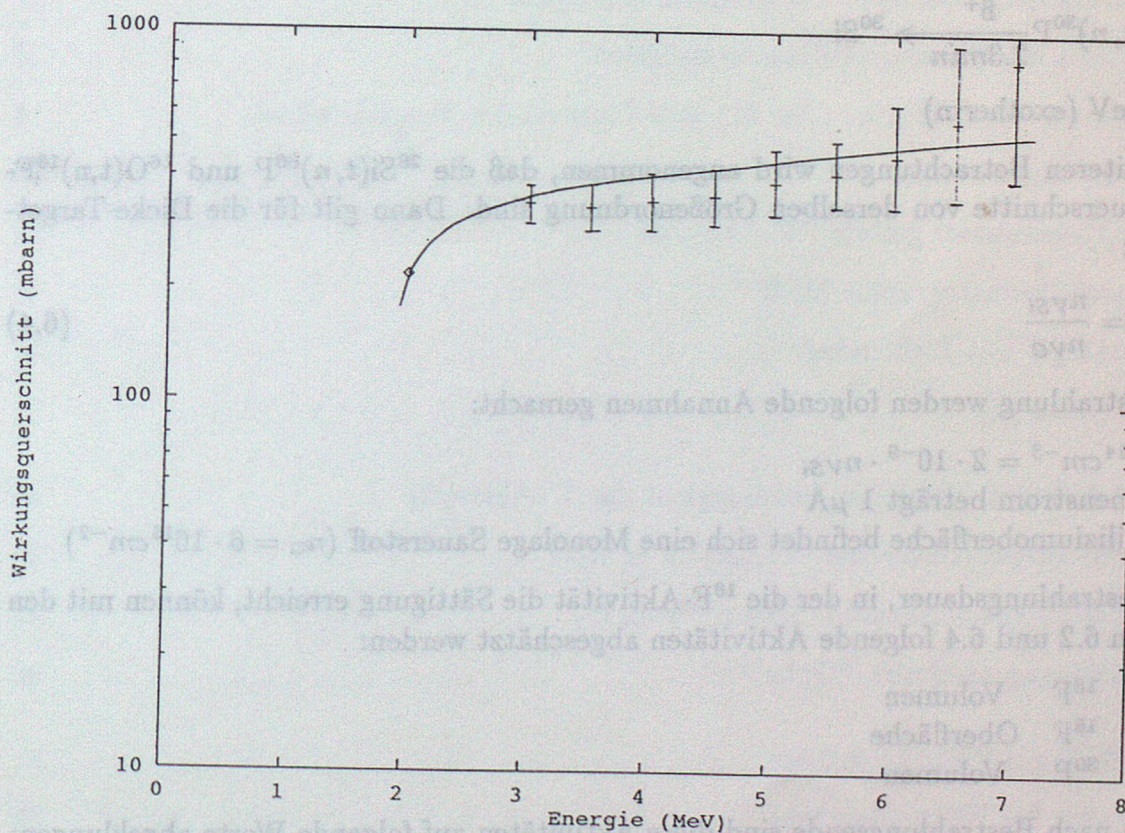


Abbildung 6.5: Wirkungsquerschnitt $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$

Daraus ergibt sich folgendes Ergebnis:

$$n_V = Y \left[\frac{\text{Bq}}{\mu\text{A}} \right] \cdot 2.3 \cdot 10^{13} \text{ cm}^{-3} \quad (6.2)$$

Somit wird Fluor-18 bei einer ^{16}O -Konzentration von $4.6 \cdot 10^{-10}$ in Silizium von 7 MeV Tritonen mit einer Sättigungsaktivität von $1 \text{ Bq}/\mu\text{A}$ erzeugt.

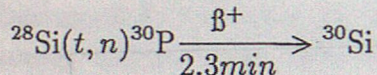
Alternativ läßt sich n_V ohne Berechnung des Integrals (Gl. 6.1) über die 'Average Cross Section'-Methode (Gl. 4.6) bestimmen:

$$n_V = n_{V_{H_2O}} \frac{Y}{Y_{H_2O}} \cdot \frac{\Delta R_{H_2O}}{\Delta R_{Si}}$$

$$n_V = Y \left[\frac{\text{Bq}}{\mu\text{A}} \right] \cdot 2.0 \cdot 10^{13} \text{ cm}^{-3} \quad (6.3)$$

Dieses Ergebnis würde eine etwas höhere Empfindlichkeit bedeuten. Bereits eine Konzentration von $4.0 \cdot 10^{-10}$ erzeugt bei sonst gleichen Bedingungen eine Sättigungsaktivität von $1 \text{ Bq}/\mu\text{A}$.

Bei der Bestrahlung einer Siliziumprobe mit Tritonen tritt folgende Reaktion auf:



$Q = 5.6 \text{ MeV}$ (exotherm)

Für die weiteren Betrachtungen wird angenommen, daß die $^{28}\text{Si}(t, n)^{30}\text{P}$ und $^{16}\text{O}(t, n)^{18}\text{F}$ -Wirkungsquerschnitte von derselben Größenordnung sind. Dann gilt für die Dicke-Target-Ausbeuten:

$$\frac{Y_{30P}}{Y_{18F}} = \frac{n_{VSi}}{n_{VO}} \quad (6.4)$$

Für die Bestrahlung werden folgende Annahmen gemacht:

- $n_{VO} = 10^{14} \text{ cm}^{-3} = 2 \cdot 10^{-9} \cdot n_{VSi}$
- Der Tritonenstrom beträgt $1 \mu\text{A}$
- Auf der Siliziumoberfläche befindet sich eine Monolage Sauerstoff ($n_O = 6 \cdot 10^{15} \text{ cm}^{-2}$)

Für eine Bestrahlungsdauer, in der die ^{18}F -Aktivität die Sättigung erreicht, können mit den Gleichungen 6.2 und 6.4 folgende Aktivitäten abgeschätzt werden:

4 Bq	^{18}F	Volumen
$3 \cdot 10^3 \text{ Bq}$	^{18}F	Oberfläche
$2 \cdot 10^9 \text{ Bq}$	^{30}P	Volumen

80 Minuten nach Bestrahlungsende sind diese Aktivitäten auf folgende Werte abgeklungen:

2.5 Bq	^{18}F	Volumen
1700 Bq	^{18}F	Oberfläche
0.08 Bq	^{30}P	Volumen

Man sieht, daß die anfänglich starke ^{30}P -Aktivität innerhalb einer Halbwertszeit des Fluor-18 auf ein Maß abklingt, auf dem es die Messung der ^{18}F -Aktivität nicht mehr stört. Die Aktivierung des Oberflächensauerstoffs macht aber die Messung des Sauerstoffs im Volumen unmöglich, wenn nicht die Oberflächenaktivität durch Ätzverfahren nach der Bestrahlung beseitigt wird. Die Reichweite von 7 MeV Tritonen in Silizium beträgt etwa $170\ \mu\text{m}$, Sauerstoff wird bis zu einer Tiefe von $160\ \mu\text{m}$ aktiviert. Ein Ätzprozeß, der die obersten Mikrometer der Probe abnimmt, beeinflusst also die Messung der ^{18}F -Aktivität im Volumen nur unwesentlich.

6.5 Wirkungswirkung ^{18}F (n, p) ^{18}O 11

6.6 Zerfallsschema von ^{18}F 12

6.7 Wirkungswirkung für $^{18}\text{O}(n, p)^{18}\text{F}$ [3] 13

6.8 Dichte-Zerfall-Ausbeute $^{18}\text{O}(n, p)^{18}\text{F}$ in O_2 (Nozaki) 14

6.9 Energie von 7.2 MeV Tritonen für verschiedene Folien 15

6.10 Vakuumsystem für Tritonbetrieb 16

6.11 Interne Zyklotronen für das Magnetfeld B 17

6.12 Interne Zyklotronen für das Magnetfeld $B + \Delta B$ 18

6.13 Gammapektren eines Vanadiumdioxidtargets 19

6.14 Schema des Flüssigkristallmonoplatzes 20

6.15 Messung der Zählrate in der 311 keV-Linie an der Targetkammer 21

6.16 H_2O -Targetkammer 22

6.17 Im Targetwasser gelöste ^{18}F -Aktivität 23

6.18 Papierchromatographie für F 24

6.19 Gaszersetzung mit Elektroden 25

6.20 O_2 -Gaszersetzung 26

6.21 ^{18}F -Aktivität (BOB) in Abhängigkeit der T-Aktivität 27

6.22 Dichte-Zerfall-Ausbeute $^{18}\text{O}(n, p)^{18}\text{F}$ in H_2O 28

6.23 Dichte-Zerfall-Ausbeute $^{18}\text{O}(n, p)^{18}\text{F}$ in O_2 29

6.24 Wirkungswirkung $^{18}\text{O}(n, p)^{18}\text{F}$ 30

6.25 Aufbau zur ^{18}F -PDG-Synthese 31

6.26 Schema der ^{18}F -PDG-Synthese 32

6.27 Dünnschichtchromatographie mit ^{18}F -PDG 33

6.28 Synthese der ^{18}F -DOPA 34

6.29 Aufbau der ^{18}F -DOPA-Synthese 35

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

3.1	Zerfallsschema von ^{18}F	4
3.2	Wirkungsquerschnitt für $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ [5]	5
3.3	Dicke-Target-Ausbeute $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ in O_2 (Nozaki[1])	6
3.4	Energie von 7.2 MeV Tritonen für verschiedene Folien	8
3.5	Vakuumsystem für Tritiumbetrieb	9
3.6	Interner Zyklotronstrom für das Magnetfeld B	10
3.7	Interner Zyklotronstrom für das Magnetfeld $B + \Delta B$	11
3.8	Gammapektrum eines Vanadiumcarbiddtargets	12
3.9	Schema des Flüssigszintillatormeißplatzes	13
3.10	Messung der Zählrate in der 511 keV-Linie an der Targetkammer	14
3.11	H_2O -Targetkammer	16
3.12	Im Targetwasser gelöste ^{18}F -Aktivität	17
3.13	Papierchromatographie für F^-	18
3.14	Gastarget mit Elektroden	19
3.15	O_2 -Gastarget	21
4.1	^{18}F -Aktivität (EOB) in Abhängigkeit der T -Aktivität	24
4.2	Dicke-Target-Ausbeuten $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ in H_2O	25
4.3	Dicke-Target-Ausbeuten $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ in O_2	27
4.4	Wirkungsquerschnitt $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$	29
5.1	Aufbau zur ^{18}F FDG-Synthese	31
5.2	Schema der ^{18}F FDG-Synthese	32
5.3	Dünnschichtchromatographie mit ^{18}F FDG	33
5.4	Synthese der ^{18}F -DOPA	34
5.5	Aufbau der ^{18}F -DOPA-Synthese	35

5.6	Dünnschichtchromatographie mit ^{18}F -DOPA	35
6.1	Positronen-Emissions-Tomographie	36
6.2	Dicke-Target-Ausbeuten für die ^{18}F -Produktion	37
6.3	Glucosestoffwechsel während verschiedener Reize bzw. Aufgaben im Gehirn	39
6.4	Anreicherung von ^{18}F -Dopamin im Stammhirn	40
6.5	Wirkungsquerschnitt $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$	41

[1] J. Appl. Radiat. Isot. 25 (1974) 393

[2] K. Hamacher, *Production of ^{18}F in a cyclotron*, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 25 (1974) 393

[3] K. Hamacher, *Production of ^{18}F in a cyclotron*, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 25 (1974) 393

[4] K. Hamacher, *Production of ^{18}F in a cyclotron*, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 25 (1974) 393

[5] K. Hamacher, *Production of ^{18}F in a cyclotron*, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 25 (1974) 393

[6] K. Hamacher, *Production of ^{18}F in a cyclotron*, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 25 (1974) 393

[7] P. Marnett, *Production of ^{18}F in a cyclotron*, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 25 (1974) 393

[8] S. Huang, *Production of ^{18}F in a cyclotron*, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 25 (1974) 393

[9] R. Schindwein, *Entwicklung und Bau eines Injektors für einen Hochdruckbeschleuniger*, Diplomarbeit, Technische Universität München, 1988

[10] M. Kilbourn, *A Simple ^{18}O Water Target for ^{18}F Production*, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 25 (1974) 393

[11] K. Hamacher, *Computer-aided Synthesis (CAS) of No-carrier-added [^{18}F]Thymidine-2-deoxy-D-glucose*, *App. Radiat. Isot.* 41 (1990) 49

[12] K. Ibbi, *The Average Stopping Power Method for Accurate Charged Particle Activation Analysis*, *Nucl. Inst. Meth.* 150 (1978) 213

TABELLENVERZEICHNIS

3.1	Energieverlust der Tritonen in verschieden dicken Vakuumfenstern	8
3.2	Massen der in der Ionenquelle produzierten 3 u Teilchen	10
3.3	Ionenaustauscher für F ⁻	18
3.4	Verteilung von ¹⁸ F auf den Elektroden P1 und P2	20
3.5	Extrahierbarer Anteil der ¹⁸ F-Aktivität	22
3.6	Haltbarkeit der Vakuumfenster	22
4.1	Ergebnisse der Bestrahlungen	23
4.2	Experimentelle Ausbeuten für ¹⁶ O(t,n) ¹⁸ F in H ₂ O	25
4.3	Dicke-Target-Ausbeuten ¹⁶ O(t,n) ¹⁸ F in H ₂ O und O ₂	27
4.4	Wirkungsquerschnitt ¹⁶ O(t,n) ¹⁸ F	28
6.1	PET-Positronenstrahler	37
6.2	Organdosen in mrad bei PET-Untersuchungen	38

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. Nozaki,
Yield of ^{18}F for Various Reactions from Oxygen and Neon,
Int.J.Appl.Radiat.Isot. **25** (1974) 393.
- [2] N. Jarmie,
Excitation Function of $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$,
Physical Review **98** (1955) 41.
- [3] Z. Lorenzen,
Excitation Function of $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$,
Naturforsch. **16a** (1961) 933.
- [4] P. Barrandon,
Section Efficace de la Reaction $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$,
Rev.Phys.Appl. **3** (1968) 111.
- [5] G. Revel,
Section Efficace de la Reaction $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$. Application au Dosage de L'Oxygene,
Rev.Phys.Appl. **12** (1977) 81.
- [6] L. Northcliffe,
Range and Stopping-Power Tables for Heavy Ions,
Nuclear Data Table A **7** (1970) 233.
- [7] P. Marmier,
Kernphysik 1,
Verein der Mathematiker und Physiker an der ETH Zürich, 3 edition, 1965.
- [8] E. Huenges,
Acceleration of Tritons in a Cyclotron,
Fusion Technologie **14** (1988) 929.
- [9] R. Schlindwein,
Entwicklung und Bau eines Injektors für einen Hochstromlinearbeschleuniger,
Diplomarbeit, Technische Universität München, 1989.
- [10] M. Kilbourn,
A Simple ^{18}O Water Target for ^{18}F Production,
Int.J.Appl.Radiat.Isot. **35** (1984) 599.
- [11] K. Hamacher,
Computer-aided Synthesis (CAS) of No-carrier-added 2- ^{18}F Fluoro-2-deoxy-D-glucose,
Appl.Radiat.Isot. **41** (1990) 49.
- [12] K. Ishii,
The Average Stopping Power Methode for Accurate Charged Particle Activation Analysis,
Nucl.Inst.Meth. **150** (1978) 213.

- [13] E. Nolte,
Angewandte Kernphysik,
Vorlesungsskriptum, Technische Universität München, 1991.
- [14] K. Wienhard,
PET,
Springer-Verlag, 1989.
- [15] K. Hamacher,
Efficient Stereospecific Synthesis of No-Carrier-Added 2-[¹⁸F]-Fluoro-2-Deoxy-D-
Glucose Using Aminopolyether Supported Nucleophilic Substitution,
J.Nucl.Med 27 (1986) 235.
- [16] H. Coenen,
Direct Electrophilic Radiofluorination of Phenylalanin, Tyrosine and Dopa,
Appl.Radiat.Isot. 39 (1988) 1243.
- [17] R. Weast,
Handbook of Chromatographie,
CRC Press, 66 edition, 1973.
- [18] J. Ziegler,
Stopping Cross-Sections for Energetic Ions in all Elements, volume 5,
Pergamon Press, 1980.

Ich danke allen, die mir bei dieser Arbeit geholfen haben:

Den E17-ern:

Herrn Prof. Dr. H. Morinaga für die Möglichkeit an seinem Lehrstuhl diese Diplomarbeit durchführen zu können. Ich danke meinem Betreuer Dr. E. Huenges, den Mitarbeitern am Zyklotron und allen meinen Kolleginnen und Kollegen.

Ich danke Herrn Prof. F. Baumgärtner und M. Herz für die Unterstützung bei der Durchführung der radiochemischen Experimente.

Für die Durchführung der Vergoldungsarbeiten danke ich Herrn Spitzer vom IPP, Garching.

Ich danke Herrn Dr. K. Hamacher von der KFA Jülich für die freundliche Beratung in chemisch/technischen Fragen.

Ich danke allen, die mit ihrer Bereitschaft Korrektur zu lesen, am Fertigwerden dieser Arbeit ihren Anteil haben.