



Institut für Nuklearchemie

**Erzeugung von elementarem [^{18}F]Fluor
mittels der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion und
Anwendung auf die ^{18}F -Markierung
aromatischer Aminosäuren**

Elke Heß

Erzeugung von elementarem [^{18}F]Fluor mittels der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion und Anwendung auf die ^{18}F -Markierung aromatischer Aminosäuren

Elke Heß

Berichte des Forschungszentrums Jülich ; 3873
ISSN 0944-2952
Institut für Nuklearchemie Jül-3873
D38 (Diss., Köln, Univ., 2001)

Zu beziehen durch: Forschungszentrum Jülich GmbH · Zentralbibliothek
52425 Jülich · Bundesrepublik Deutschland
☎ 02461/61-5220 · Telefax: 02461/61-6103 · e-mail: zb-publikation@fz-juelich.de

Erzeugung von elementarem [^{18}F]Fluor mittels der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion und Anwendung auf die ^{18}F -Markierung aromatischer Aminosäuren

Kurzzusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Aspekte der Produktion des wichtigen PET-Nuklids Fluor-18 ($T_{1/2} = 109,7$ min, $I_{\beta+} = 96,7$ %) in Form von [^{18}F]F₂ auf Grundlage der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion untersucht. Besonderer Wert wurde dabei auf die Ergänzung der Anregungsfunktion des $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozesses, die Optimierung der Bestrahlungstechnik und die Untersuchung der radiochemischen Reinheit des erzeugten [^{18}F]F₂ gelegt. Das [^{18}F]F₂ wurde auf die Synthese der aromatischen Aminosäuren 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin und 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa ausgehend von zinnorganischen Vorläufermolekülen angewendet.

Wirkungsquerschnitte der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion wurden zwischen 2,5 und 30 MeV mit Hilfe der Folienstapel-Aktivierungstechnik ermittelt. Die ^{18}F -Aktivität wurde durch γ -Spektrometrie und genaue Zerfallskurvenanalysen bestimmt. Die Bestrahlungen erfolgten an drei Zyklotronen ($E_p = 4 - 30$ MeV) und einer VAN-DE-GRAAFF-Maschine ($E_p \leq 4$ MeV). Als dünne Targets dienten kommerziell erhältliches $^{18}\text{O}_2$ und Si $^{18}\text{O}_2$ sowie elektrochemisch hergestelltes Al₂ $^{18}\text{O}_3$. Hinsichtlich der ausgeprägten Resonanzstruktur der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Anregungsfunktion existieren in der Literatur relativ wenige Aktivierungsdaten. In dieser Arbeit konnte die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Anregungsfunktion erweitert werden. Die auf Grundlage der gemessenen Wirkungsquerschnitte berechneten Dicken-Target-Ausbeuten sind etwa 15 % höher als die bisher zur Verfügung stehenden Literaturdaten.

Die Produktion des [^{18}F]F₂ erfolgte mittels der bekannten Zwei-Schritt-Bestrahlungsmethode in einem neu konstruierten, zuverlässig zu betreibenden, aus Aluminium gefertigten Gastarget. Unter den optimierten Bestrahlungsbedingungen wurden bei der Verwendung von 100 μmol F₂ und moderaten Strahlströmen maximale [^{18}F]F₂-Aktivitäten von 31 GBq mit einer spezifischen Aktivität von 340 GBq/mmol erzeugt (jeweils 30 min nach EOB), was vergleichbar mit Literaturdaten ist. Höhere spezifische Aktivitäten bis zu 800 GBq/mmol ließen sich mit weniger F₂-Träger erreichen, wobei allerdings die Gesamtaktivität an [^{18}F]F₂ geringer wurde. Die spezifische Aktivität ist damit etwa 2,5 bis 6 mal größer als die des mittels der $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion erzeugten [^{18}F]F₂. Jedoch ist sie nicht ausreichend für die Markierung von Rezeptorliganden. Die radiochemische Reinheit des erzeugten [^{18}F]F₂ war > 99 %.

Die Eignung des [^{18}F]F₂ für eine elektrophile Radiofluorierung wurde an der bekannten Radiosynthese von 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa überprüft. Die gemessenen chemischen Ausbeuten ($59,4 \pm 4,6$ %) und die erzielten Produktaktivitäten (2,6 GBq) sind vergleichbar mit Literaturdaten.

Weiterhin wurde 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin erstmals durch regioselektive Fluordestannylierung synthetisiert. Das zinnorganische L-Tyrosin-Derivat 2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-(4-*tert*-butyloxycarbonyloxy-2-trimethylstannylphenyl)-propionsäureethylester war besonders geeignet für eine schnelle Radiosynthese, da diese mit hohen Fluorierungsausbeuten durchgeführt werden konnte und sich die verschiedenen Schutzgruppen in einem einzigen Reaktionsschritt vollständig hydrolisieren ließen. Die chemische Gesamtausbeute dieser Synthese ist mit $41,7 \pm 0,6$ % etwa 17 mal höher als die der bisher üblichen elektrophilen Fluordeprotonierung von L-Tyrosin. Die Aktivität des enantiomeren- und isomerenreinen Produkts betrug 1,7 GBq.

Production of [^{18}F]fluorine via the $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ nuclear reaction and application in the ^{18}F -labelling of aromatic amino acids

Abstract

Several aspects of production of the important PET-nuclide fluorine-18 ($T_{1/2} = 109,7$ min, $I_{\beta+} = 97$ %) in the form of [^{18}F]F $_2$ via the $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ nuclear reaction were investigated. Special emphasis was placed on the development of the nuclear data base of the $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ reaction, on optimisation of the nuclide production techniques and on characterisation of the reaction products. [^{18}F]F $_2$ was then applied to the synthesis of the aromatic amino acids 2-[^{18}F]fluoro-L-tyrosine and 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa.

The excitation function of the $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ process was investigated from threshold to 30 MeV using the stacked-foil activation method. ^{18}F -activity was measured via γ -ray spectrometry and exact decay curve analysis. Irradiations were done at three different cyclotrons ($E_p = 4 - 30$ MeV) and one VAN DE GRAAFF machine ($E_p \leq 4$ MeV). As thin ^{18}O -enriched targets commercially available $^{18}\text{O}_2$ and Si $^{18}\text{O}_2$ and electrochemically prepared Al $_2$ $^{18}\text{O}_3$ were utilised. Considering the strong resonance structure of the excitation function only little activation data were available in the literature. In this work the gaps could be filled and the data base strengthened. The integral yield of fluorine-18 calculated from the new excitation curve is slightly higher than that from the hitherto accepted data set.

Production of [^{18}F]F $_2$ was carried out via the known two step irradiation method using a reliable aluminium gas target. Under optimum conditions using 100 μmol F $_2$ a maximum [^{18}F]F $_2$ -activity of 31 GBq and a specific radioactivity of 340 GBq/mmol (both 30 min after EOB) could be achieved. This is comparable to the best literature value. Higher specific activities up to 800 GBq/mmol could be achieved with less F $_2$ carrier. The total activity is then lower. The specific activity is 2.5 to 6 times higher than the specific activity of the [^{18}F]F $_2$ produced via the $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ reaction. However, this specific radioactivity is not high enough for labelling receptor ligands. The [^{18}F]F $_2$ was radiochemically pure (> 99 %).

The quality of the [^{18}F]F $_2$ produced was checked through the known synthesis of 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa via fluorodestannylation. Final product activities (2.6 GBq) and the chemical yield (59.4 ± 4.6 %) were comparable to the literature values.

Furthermore 2-[^{18}F]fluoro-L-tyrosine was synthesised for the first time via regioselective fluorodestannylation using [^{18}F]F $_2$. The compound 2-*tert*-butyloxycarbonylamino-3-(4-*tert*-butyloxycarbonyloxy-2-trimethylstannanylphenyl)-propionic acid ethyl ester was especially suitable for a fast radiosynthesis, because of the high fluorination yield and because the full deprotection of the functional groups could be carried out in one reaction step. About 1.7 GBq of the enantiomeric and isomeric pure product could be isolated. The yield of the total synthesis is about 17 times higher than that achieved by fluorodeprotonation of L-tyrosine.

The activities of both tracers are high enough for performing several patient investigations as well as for transportation over relatively large distances.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Medizinische Diagnostik mit Radionukliden	1
1.1.1	Historischer Überblick	1
1.1.2	Radionuklide für <i>in vivo</i> Messungen	1
1.1.3	Emissions-Tomographie	4
1.1.4	Bedeutung der spezifischen Aktivität	6
1.1.5	Bedeutung des Fluor-18 für die PET-Diagnostik	8
1.2	Allgemeine Aspekte der Radionuklidproduktion	9
1.2.1	Wechselwirkung geladener Teilchen mit Materie	10
1.2.2	Kernreaktionen	11
1.2.3	Produktionstargets	16
1.3	Herstellung des PET-Nuklids Fluor-18	18
1.3.1	Kernreaktionen	18
1.3.2	Erzeugung verschiedener ^{18}F -Fluorierungsmittel	21
1.4	Verfahren der Radiofluorierung	25
1.4.1	Elektrophile ^{18}F -Markierung	25
1.4.2	Nukleophile ^{18}F -Markierung	29
1.5	^{18}F-markierte Aminosäuren	32
2	Problemstellung	37
3	Experimenteller Teil	39
3.1	Ermittlung der Anregungsfunktion der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$-Kernreaktion	39
3.1.1	Präparation ^{18}O -angereicherter Targets	39
3.1.2	Bestrahlungsexperimente	42
3.1.3	Berechnung der Energiedegradation	45
3.1.4	Aktivitätsbestimmung	45
3.1.5	Bestimmung des Protonenflusses	49
3.1.6	Berechnung der Wirkungsquerschnitte und Fehlerbetrachtung	51
3.1.7	Berechnung der theoretischen Produktausbeuten	52
3.2	Erzeugung von ^{18}F Fluor über den $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$-Prozeß	52
3.2.1	Konstruktion des Gastargets	52
3.2.2	Behandlung des Targets vor der ersten Inbetriebnahme	54
3.2.3	Durchführung der Bestrahlungen	54

3.3	Charakterisierung der Targetgase	56
3.3.1	Bestimmung der ^{18}F -Aktivität des Targetgases	56
3.3.2	Bestimmung der Aktivität und der spezifischen Aktivität von $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$	57
3.3.3	Radiogaschromatographische Untersuchung des Targetgases	58
3.4	Synthese von 2-$[\text{}^{18}\text{F}]$Fluor-L-tyrosin und 6-$[\text{}^{18}\text{F}]$Fluor-L-dopa	59
3.4.1	Die stannylierten Vorläufermoleküle	59
3.4.2	Untersuchung der Reaktionsausbeuten für verschiedene Bedingungen der Fluorierung und der Abspaltung der Schutzgruppen	61
3.4.3	Synthese von 2- $[\text{}^{18}\text{F}]$ Fluor-L-tyrosin und 6- $[\text{}^{18}\text{F}]$ Fluor-L-dopa ausgehend von $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$ mit hoher Radioaktivität	66
3.5	Radioanalytische Verfahren	69
3.5.1	Radiogaschromatographie (Radio-GC)	69
3.5.2	Radiohochleistungsflüssigchromatographie (Radio-HPLC)	70
4	Darstellung und Diskussion der Ergebnisse	73
4.1	Kernreaktionsdaten zum $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$-Prozess	73
4.1.1	Anregungsfunktion	73
4.1.2	Dicke Target Ausbeute	81
4.2	Erzeugung von $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$	84
4.2.1	Ermittlung grundlegender Bestrahlungsparameter	84
4.2.2	Beziehung zwischen der Höhe des Strahlstroms und des Gasdrucks während der Bestrahlung	88
4.2.3	Optimierung der Aktivierungsbestrahlung	91
4.2.4	Optimierung der Isotopenaustauschbestrahlung	92
4.2.5	Radiochemische Reinheit des $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$	99
4.2.6	Maximale dem Target in Form von $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$ entnehmbare ^{18}F -Aktivität	103
4.2.7	Vergleich mit anderen Methoden zur $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Produktion	105
4.3	Versuche zur Erzeugung von $[\text{}^{18}\text{F}]\text{OF}_2$	111
4.4	Darstellung von 2-$[\text{}^{18}\text{F}]$Fluor-L-tyrosin und 6-$[\text{}^{18}\text{F}]$Fluor-L-dopa	113
4.4.1	Chemische Ausbeuten für die Synthese von 2-Fluor-L-tyrosin bei Verwendung unterschiedlich geschützter Zinnvorläufer	114
4.4.2	Chemische Ausbeute der Synthese von 6-Fluor-L-dopa ausgehend von einem Zinnvorläufer	120

Inhaltsverzeichnis

4.4.3	Vergleich der chemischen Ausbeuten für die Synthesen von 2-Fluor-L-tyrosin und 6-Fluor-L-dopa	121
4.4.4	Synthese und Isolierung von 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin und 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa ausgehend von hohen [^{18}F]F ₂ -Aktivitäten	123
5	Zusammenfassung	129
6	Literatur	133

1 Einleitung

1.1 Medizinische Diagnostik mit Radionukliden

1.1.1 Historischer Überblick

Die Geschichte der Anwendung radioaktiver Substanzen in Forschung und Technik (umfassende Darstellungen in Brucer (1990), Keller (1981), Stöcklin *et al.* (1995)) beginnt 1896 mit der Entdeckung der Radioaktivität durch Henri Becquerel, Professor für Physik an der Pariser Ecole Polytechnique. Schon kurze Zeit später werden erste nuklearmedizinische Experimente durchgeführt. So ist bereits 1902 bekannt, daß die von Radium ausgesandte Strahlung Tumore zerstört und somit eine therapeutische Wirkung hat. George de Hevesy und Paneth wenden 1913 erstmals Radionuklide als Indikatoren zur Verfolgung chemischer und physikalischer Prozesse an und begründen damit das sogenannte „Radiotracer“-Prinzip (Hevesy (1962)).

Bis etwa 1934 stehen für praktische Anwendungen nur natürliche Radionuklide zur Verfügung. Doch mit der Entwicklung des Zyklotrons durch Lawrence und Livingston (1930) und dem Bau des ersten Kernreaktors durch Enrico Fermi (1942) eröffnet sich die Möglichkeit, radioaktive Substanzen in größeren Mengen zu erzeugen, was der Forschung mit Radionukliden einen großen Schub einbringt.

Die Eigenschaft der γ -Strahlung, bei genügend hoher Energie Materie zu durchdringen, eröffnet die Möglichkeit biochemische Funktionen *in vivo* zu messen. Dies ist die Grundlage der Szintigraphie und der Emissionstomographie. In den 1960er Jahren setzt eine verstärkte Entwicklung auf diesem Gebiet ein, die sowohl die Produktion geeigneter Radionuklide am Reaktor und mit Zyklotronen betrifft, als auch die Entwicklung von γ -Kameras und von radioaktiv markierten Molekülen, die als Radiotracer dienen sollen.

1.1.2 Radionuklide für *in vivo* Messungen

Der Einsatz von Radionukliden für die *in vivo* Diagnostik ist auf γ -emittierende Nuklide beschränkt (umfassende Darstellungen in Bremer (1981), Stöcklin (1988)). Die γ -Strahlung läßt sich als Folge des Zerfalls eines inkorporierten Radionuklids außerhalb des Körpers detektieren. Korpuskularstrahlung wird hingegen im Gewebe absorbiert und läßt sich außerhalb des Körpers nicht mehr nachweisen. Zu den γ -emittierenden Nukliden zählen in diesem Zusammenhang auch alle Positronenstrahler, da die bei der Vernichtung der Positronen auftretende Photonenstrahlung physikalisch mit der γ -Strahlung identisch ist und mit 511 keV eine genügend hohe Energie besitzt, um den Körper zu verlassen und von außen detektiert zu werden.

1 Einleitung

Eine Reihe von Eigenschaften, die ein diagnostisches, γ -emittierendes Radionuklid aufweisen sollte, leiten sich aus der Forderung ab, daß die Strahlenbelastung des Patienten minimal sein soll. Zudem muß solch ein Nuklid gut detektierbar sein und bezüglich der diagnostischen Fragestellung geeignete chemische Eigenschaften für Markierungszwecke besitzen.

Im Einzelnen lassen sich für ein ideales diagnostisches Radionuklid folgende Eigenschaften zusammenfassen:

1. Es sollte möglichst kein α - oder β^- -Strahler sein. Durch die Absorption dieser korpuskularen Teilchen wird eine hohe Dosis appliziert, die schädigend auf das Gewebe wirkt.
2. Es sollte γ -Quanten im Bereich von 100 bis 300 keV emittieren. In diesem Energiebereich ist die Ansprechwahrscheinlichkeit der γ -Detektoren am höchsten und es läßt sich so eine maximale Nachweisempfindlichkeit erzielen. Im Fall der Positronenemitter sollte die β^+ -Energie möglichst gering sein, um die durch Absorption der Positronen applizierte Energiedosis zu minimieren (vgl. Punkt 1) und die Auflösung der Bilddarstellung zu maximieren (vgl. Abschnitt 1.1.3).
3. Es sollte eine Halbwertszeit von einigen Minuten bis zu einigen Stunden besitzen. Die Kurzlebigkeit verringert auf der einen Seite wiederum die Dosis für den Patienten. Auf der anderen Seite ermöglicht sie eine Wiederholung der Anwendung in relativ kurzen Zeitintervallen. Jedoch muß die Halbwertszeit kompatibel mit der Pharmakokinetik (Bioverteilungsdauer) sein.

Die Wahl eines geeigneten Radionuklids richtet sich daher primär nach der diagnostischen Fragestellung. Zunehmend werden in der nuklearmedizinischen Funktionsdiagnostik biochemische Ansätze verfolgt. Damit verbunden ist die Untersuchung mit und entsprechend die Markierung von körpereigenen Substanzen, deren Analoga und Pharmaka. Hierzu zählen Stoffwechselsubstrate, Enzyminhibitoren, Rezeptorliganden und Antikörper-Antigen-Systeme. All diese Substanzen bestehen im wesentlichen aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff, Phosphor und Schwefel. Ein für die Markierung dieser Verbindungen geeignetes diagnostisches Radionuklid sollte daher fähig sein, mit Kohlenstoff stabile Bindungen einzugehen und die chemisch-physikalischen Eigenschaften des markierten Moleküls nicht zu stark verändern. Die Anzahl der zur Verfügung stehenden Radionuklide ist durch diese Forderung stark eingeschränkt. So eignen sich sämtliche Metalle nicht oder nur bedingt für die Markierung von solchen biochemisch interessanten Substraten, da häufig keine stabilen Kohlenstoff-Bindungen gebildet werden. Für die Markierung mit Metallen können fast nur Chelat-Komplexe eingesetzt werden, die unter Umständen an biochemische interessante Substrate gekoppelt werden. Die Metalle selbst und erst recht ihre Komplexe sind allerdings sterisch

1.1 Medizinische Diagnostik mit Radionukliden

sehr anspruchsvoll, so daß die biochemischen Eigenschaften der markierten Substrate häufig stark verändert werden oder verloren gehen. Trotzdem finden auch Metalle eine breite Anwendung in der nuklearmedizinischen Diagnostik (vgl. Tab. 1) - das am häufigsten verwendete Radionuklid in der Nuklearmedizin überhaupt ist das Technetium-99m -, doch bisher kaum im Sinne der oben beschriebenen biochemischen Fragestellungen.

Tab. 1: Nukleare Daten einiger diagnostischer Radionuklide

(aus Qaim (1982b), Stöcklin *et al.* (1988, 1995), Firestone (1996), Hohn *et al.* (1999, 2000))

Radionuklide	Halbwertszeit	Zerfallsart (%)	$E_{\beta^+, \max}$ [keV]	Haupt- γ -Linie [keV] (%)
<i>organische</i>				
^{11}C	20,4 min	β^+ (99,8), EC (0,2)	960	511 (199,6)
^{13}N	9,96 min	β^+ (99,8), EC (0,2)	1198	511 (199,6)
^{15}O	2,03 min	β^+ (99,9), EC (0,1)	1732	511 (200)
^{30}P	2,5 min	β^+ (99,8)	3245	511 (199,6)
<i>analoge</i>				
^{18}F	109,6 min	β^+ (96,7), EC (3,3)	633	511 (193,4)
^{75}Br	1,6 h	β^+ (75,5), EC (24,5)	1740	511 (151), 286 (91,6)
^{76}Br	16,1 h	β^+ (57), EC (43)	3900	511 (114)
^{77}Br	56 h	β^+ (0,7), EC (99,3)	340	239 (22,8), 521 (22,1)
^{73}Se	7,1 h	β^+ (65), EC (35)	1320	511 (130), 67 (71), 361 (97)
^{120}gI	1,35 h	β^+ (56), EC (44)	4378	511 (112), 560 (74)
^{122}I	3,6 min	β^+ (78), EC (22)	3212	511 (154), 564 (18)
^{123}I	13,02 h	EC (100)		159 (83)
^{124}I	4,18 d	β^+ (23), EC (77)	2135	511 (46), 603 (36)
<i>metallische</i>				
^{38}K	7,6 min	β^+ (100)	2680	511 (200)
^{62}Cu	9,7 min	β^+ (97,8), EC (2)	2930	511 (195,6)
^{67}Ga	78,3 h	EC (100)		93 (37), 185 (20)
^{97}Ru	69,2 h	EC (100)		216 (86), 324 (10,3)
^{68}Ga	68,3 min	β^+ (90), EC (10)	1900	511 (180), 1077 (3)
^{82}Rb	1,3 min	β^+ (96), EC (4)	3350	511 (192), 779 (13,4)
^{86}Y	14,7 h	β^+ (34), EC (66)	1300	511 (68), 1077 (2,3)
$^{94\text{m}}\text{Tc}$	52 min	β^+ (72), EC (28)	2470	511 (144), 871 (80)
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,02 h	IT (> 95)		141 (87)
^{111}In	67,9 h	EC (100)		171 (91), 247 (94)
^{201}Tl	73,12 h	EC (100)		166 (10,2)

Geeignet zur Markierung organischer, biochemisch relevanter Substrate sind dagegen die Positronenemitter Kohlenstoff-11, Stickstoff-13, Sauerstoff-15 und Phosphor-30, die als „organische“ Radionuklide bezeichnet werden, da sie die chemischen Eigenschaften des markierten Moleküls nicht verändern, sowie die „analogen“ Nuklide Fluor-18, Brom-75,76, Selen-73 und Iod-120,122,123,124 (Tab. 1). Die zuletzt genannten Isotope kommen üblicherweise nicht in körpereigenen Substanzen vor. Bei der Anwendung dieser Nuklide versucht man aber gewisse Analogien zu nutzen, so daß die Eigenschaften der markierten Moleküle gegenüber dem Original nicht zu stark verändert werden. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Strukturanalogien. So entspricht beispielsweise ein Brom- oder Iodatome räumlich einer CH_3 -Gruppe und ein Fluoratom einem Wasserstoffatom. Aufgrund der hohen Elektronegativität des Fluors und der dadurch entsprechend polarisierten C-F-Bindung besteht aber auch eine Analogie zur OH-Gruppe.

Von den in Tab. 1 aufgeführten Positronenemittern ist Fluor-18 sicherlich das wichtigste und mittlerweile am meisten genutzte Radionuklid, das heute Anwendung in der nuklearmedizinischen Diagnostik findet. Die Gründe dieser hohen Akzeptanz werden in Abschnitt 1.1.5 ausführlicher diskutiert.

1.1.3 Emissions-Tomographie

Mit herkömmlichen tomographischen Methoden in der medizinischen Diagnostik, wie zum Beispiel Röntgentomographie oder Kernspin-Resonanz-Tomographie, lassen sich in erster Linie morphologische Strukturen darstellen. Durch die Markierung von Biomolekülen mit Radionukliden eröffnet sich prinzipiell die Möglichkeit biologische Funktionen *in vivo* zu verfolgen und damit auch Krankheiten zu erkennen, bei denen noch keine morphologischen Veränderungen ausgeprägt sind (umfassende Darstellungen in Bremer (1981), Stöcklin (1988), Wienhard *et al.* (1989)).

Zur Detektion der γ -Strahlung in der Emissions-Tomographie werden verschiedene Methoden angewendet. Verhältnismäßig einfache Ausführungen stehen mit Szintigraphen und γ -Kameras zur Verfügung. Bei der Verwendung eines Szintigraphen mit bewegtem Detektor muß das Radiopharmakon eine Zeit lang im zu untersuchenden Gewebe gespeichert bleiben, da sich das Gerät zeilenweise über das Körperareal hinweg bewegt und dadurch die verschiedenen Organabschnitte zu unterschiedlichen Zeiten abgebildet werden. Bei Verwendung der γ -Kamera erfolgen die Aufnahmen mit einem großflächigen, stehenden Detektor, der das gesamte zu untersuchende Areal simultan erfaßt. Der zeitliche Verlauf der Aktivitätsverteilung läßt sich durch mehrere hintereinander durchgeführte Aufnahmen erfassen. Als modernere Ver-

fahren haben sich die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) und die Positron Emission Tomography (PET) etabliert. Bei beiden Verfahren werden computergestützte Bildrekonstruktionen durchgeführt, was die Darstellung von einzelnen Schichten oder auch dreidimensionale Abbildungen ermöglicht und damit im Vergleich zu den zweidimensionalen Aufnahmen der oben erwähnten Systeme von großem Vorteil ist.

Das Prinzip der Diagnostik mit SPECT unterscheidet sich nur wenig von dem der Untersuchung mit γ -Kameras. Im Gegensatz zu den γ -Kameras werden jedoch keine feststehenden Detektoren verwendet, sondern rotierende Meßköpfe bzw. ringförmig angeordnete Detektoren. Das häufigste Nuklid für SPECT-Aufnahmen ist das Technetium-99m, es kommen aber auch Iod-123 und andere metallische Nuklide zum Einsatz (vgl. Tab. 1).

Das Prinzip der PET basiert auf der Positronenvernichtung. Es werden vorwiegend die kurzlebigen neutronenarmen Nuklide Kohlenstoff-11, Stickstoff-13, Sauerstoff-15 und Fluor-18 verwendet (vgl. Tab. 1), die unter Aussendung eines Positrons und eines Neutrinos zerfallen und dadurch einen stabileren Energiezustand erreichen. Aufgrund dessen, daß bei diesem Zerfall neben dem Produktkern zwei weitere Teilchen gebildet werden, weisen diese Teilchen keine diskrete Energien auf, sondern sind durch ein kontinuierliches Energiespektrum gekennzeichnet. Charakteristisch für die Positronen ist die maximale β^+ -Energie; die häufigste β^+ -Energie beträgt etwa ein Drittel der maximalen Energie. Während die elektrisch neutralen Neutrinos praktisch keine Wechselwirkung mit der Materie eingehen, werden die positiv geladenen Positronen durch Stoßprozesse abgebremst. Die Reichweite eines einzelnen Positrons wird dabei maßgeblich von seiner kinetischen Energie bestimmt. Damit eng verknüpft ist die Auflösung der tomographischen Aufnahme. Nach vollständiger Abbremsung reagieren die Positronen mit ihren Antiteilchen, den negativ geladenen Elektronen, unter Aussendung zweier Photonen. Diese Photonen werden aufgrund der Impuls- und Energieerhaltung in einem Winkel von 180° emittiert und weisen aufgrund des EINSTEIN'schen Energie-Massen-Äquivalent-Gesetzes eine Energie von jeweils 511 keV auf. Diese sogenannte Vernichtungsstrahlung kann von außen von zwei in zeitlicher Koinzidenz geschalteten Detektoren registriert und der Ursprungsort der Positronenvernichtung zugleich auf der Verbindungslinie zwischen diesen beiden Detektoren festgelegt werden. Bei einem PET-Gerät sind mehrere solcher Detektorpaare ringförmig um das Untersuchungsobjekt angeordnet, wobei ein Detektor ist fächerartig mit mehreren gegenüberliegenden Detektoren in Koinzidenz geschaltet ist. Zumeist besteht ein PE-Tomograph aus mehreren Detektorringen, um auch ausgedehnte Untersuchungsobjekte, z.B. das Gehirn, in einem Meßlauf erfassen zu können. Durch computergestützte Auswertung der Vielzahl von den einzelnen Detektorpaaren registrierten Ereignisse

1 Einleitung

lassen sich sowohl Schichtaufnahmen als auch dreidimensionale Bilder rekonstruieren.

Der große Vorteil der PET gegenüber der SPECT besteht in der Möglichkeit, die registrierten Aktivitätssignale quantitativ zu erfassen. Die γ -Quanten werden bei ihrem Durchtritt durch das Gewebe geschwächt, mit der Folge, daß die Zählausbeuten vermindert sind. Eine Korrektur und damit die Ermittlung der Absolutaktivität ist möglich, wenn die Abschwächungskoeffizienten bekannt sind. Diese lassen sich nur experimentell mit Kalibrierquellen bestimmen, da die Abschwächung im wesentlichen von der Gewebedichte abhängt, die wiederum individuell sehr verschieden ist. Im Fall der SPECT, also bei der Verwendung von Nukliden, die einzelne γ -Quanten emittieren, ist dies nicht möglich, da der Ursprungsort der γ -Emission im Körper nicht für eine Kalibrierung zugänglich ist. Im Falle der 180° -Emission der Vernichtungsstrahlung lassen sich Schwächungskoeffizienten jedoch verhältnismäßig leicht bestimmen und zwar individuell für jedes Detektorpaar auf seiner Verbindungslinie, indem ein Standard von außen um das Untersuchungsobjekt herumgefahren wird.

Trotz der Vorteile, die die Diagnostik mit PET bietet, findet das SPECT-Verfahren eine sehr breite Anwendung. Dies hängt vor allem mit der Verfügbarkeit der verwendeten Radionuklide zusammen. Technetium- 99m läßt sich einfach und vergleichsweise kostengünstig vor Ort mittels eines Generatorsystems erhalten. Zudem stehen eine Vielzahl von ^{99m}Tc -Radiopharmaka zur Verfügung, die sich z.T. ebenfalls verhältnismäßig einfach vor Ort mit Hilfe von sogenannten Kits herstellen lassen und die eine Reihe von medizinischen Fragestellungen beantworten helfen. Dagegen erfordert die Anwendung eines PET, wie oben bereits erwähnt, häufig ein „in-house“-Zyklotron, da mit Ausnahme des Fluor-18, die relevanten, sehr kurzlebigen PET-Nuklide vor Ort hergestellt werden müssen.

1.1.4 Bedeutung der spezifischen Aktivität

Ein erheblicher Vorteil der Verwendung kurzlebiger γ -emittierende Nuklide in der nuklearmedizinischen Diagnostik besteht in der sehr hohen Nachweisempfindlichkeit für die γ -Strahlung, die es ermöglicht, subnanomolare Stoffmengen zu applizieren. Dadurch lassen sich auch Radiopharmaka anwenden, die in makroskopischen Stoffmengen toxisch wirken oder aber die biologischen Gleichgewichte empfindlich stören würden.

Das entscheidende Kriterium ist die spezifische Aktivität A_s , die definiert ist als die auf die Masse m bezogene Aktivität A einer radioaktiv markierten Verbindung, wobei m die Summe der Massen der radioaktiven Substanz m_{aktiv} und der Masse der isotop markierten, nicht radioaktiven Substanz m_{stabil} ist. Der Anteil der stabilen Verbindung wird auch als Träger („carrier“) bezeichnet.

$$(1) \quad A_s = \frac{A}{m} = \frac{A}{m_{\text{aktiv}} + m_{\text{stabil}}}$$

Entsprechend gilt für die auf die Stoffmenge n bezogene Aktivität A , die als molare Aktivität A_m definiert ist:

$$(2) \quad A_m = \frac{A}{n} = \frac{A}{n_{\text{aktiv}} + n_{\text{stabil}}}$$

Es ist allerdings allgemein üblich, auch in diesem Fall von spezifischer Aktivität zu sprechen.

Die maximale spezifische Aktivität liegt vor, wenn keine stabilen Isotope vorhanden sind, wenn also $m_{\text{stabil}} = 0$ bzw. $n_{\text{stabil}} = 0$ ist. Die Stoffmenge n entspricht dann n_{aktiv} . Die spezifische Aktivität ergibt sich für diesen Fall direkt aus der Zerfallskonstante λ bzw. aus der Halbwertszeit $T_{1/2}$ des Radionuklids und der AVOGADRO-Zahl N_A :

$$(3) \quad A_m = \frac{A}{n} = \frac{-\frac{dN}{dt}}{\frac{N}{N_A}} = \frac{N\lambda}{\frac{N}{N_A}} = N_A \lambda = \frac{N_A \ln 2}{T_{1/2}}$$

Die spezifische Aktivität ist umgekehrt proportional zur Halbwertszeit des Nuklids. Höchste spezifische Aktivitäten erhält man somit im Prinzip mit sehr kurzlebigen Radioisotopen. Die in Abhängigkeit von der Halbwertszeit maximal möglichen spezifischen Aktivitäten werden allerdings nur bei künstlich erzeugten Radioelementen wie Technetium oder Astat erreicht. Diese Radioelemente besitzen keine natürlich vorkommenden stabilen Isotope ($n_{\text{stabil}} = 0$). Man spricht hier von trägerfreien („carrier free“, c.f.) Substanzen. Bei der Erzeugung aller übrigen Radionuklide ist in der Praxis eine Kontamination mit stabilen, natürlich vorkommenden Isotopen wohl zu minimieren aber nicht völlig zu verhindern. Die spezifische Aktivität des betreffenden Nuklids ist entsprechend vermindert, die absoluten Stoffmengen sind aber unter optimalen Bedingungen in der Regel bei den kurzlebigen PET-Nukliden immer noch im subnanomolaren Bereich. Es liegen in diesem Fall trägerarme („no carrier added“, n.c.a.) Substanzen vor. In speziellen Fällen ist allerdings der Zusatz von Träger erforderlich („carrier added“, c.a.), um das Radionuklid in einer bestimmten chemischen Form zu erzeugen oder auch, um bestimmte Synthesen durchführen zu können.

Hohe spezifische Aktivitäten sind für *in-vivo*-Messungen unbedingt erforderlich, wenn Rezeptorliganden zur Bestimmung von Rezeptordichten oder andere zentral wirksame bzw. toxische Substanzen zur Untersuchung eingesetzt werden. Die Anzahl von Rezeptoren ist sehr gering, so daß größere Stoffmengen des Radiotracers das biochemische Gleichgewicht nachhaltig stören bzw. unerwünschte physiologische Reaktionen verursachen würden. Analoges

gilt für die Applikation von Tracern, die in größeren Mengen toxisch wirken. Von untergeordneter Wichtigkeit ist die spezifische Aktivität hingegen bei Radiotracern, deren nicht radioaktiven Analoga im Körper in größeren Mengen Vorkommen und – bei Applikation von nicht-isotop markierten Molekülen – bei denen eine toxische Wirkung ausgeschlossen werden kann. Beispiele hierfür sind die von der Glucose und verschiedener Aminosäuren abgeleiteten Radiotracer.

1.1.5 Bedeutung des Fluor-18 für die PET-Diagnostik

Der Positronenstrahler Fluor-18 ist das langlebigste radioaktive Isotop des Reinelements Fluor-19. Die Halbwertszeit von 109,7 min ist im Hinblick auf die Herstellung von Radiopharmaka ausreichend auch für die Durchführung längerer Synthesen. Sie ermöglicht es, das fertige ^{18}F -markierte Produkt über einen längeren Zeitraum und damit über größere Entfernungen zu versenden. Als weiterer Vorteil ergibt sich aus dieser langen Halbwertszeit, daß auch langsame biologische Vorgänge beobachtet werden können. Die maximale Positronenenergie von 634 keV ist im Vergleich zu den übrigen PET-Nukliden (vgl. Tab. 1) sehr klein. Dies ist von Vorteil, da dadurch die am Patienten wirksame β -Dosis verhältnismäßig gering ist. Außerdem ist die Wegstrecke, die das Positron von seinem Entstehungsort bis zu seinem Vernichtungsort zurücklegt, im Vergleich zu den anderen PET-Nukliden am kleinsten, was wiederum vorteilhaft für die Auflösung einer PET-Aufnahme ist. Als Faustregel werden in diesem Zusammenhang etwa 1 mm Auflösungsver schlechterung pro 1 MeV maximale Positronenenergie angenommen (Wienhard *et al.* (1989), S. 14). Obwohl Fluor-18 nicht zu den „organischen“ PET-Nukliden zählt (vgl. Abschnitt 1.1.2) und die ^{18}F -markierten Radiopharmaka in der Regel nicht identisch mit den Molekülen sind, deren Stoffwechselwege verfolgt werden sollen, kann eine analoge Markierung mit Fluor-18 durchaus von Vorteil sein. Unter Umständen werden bestimmte Metabolisierungswege des Radiopharmakons durch die Einführung des Fluor-18 in das Molekül unterdrückt oder gar verhindert, so daß sicher gestellt ist, daß die detektierte Vernichtungsstrahlung tatsächlich von dem applizierten Radiopharmakon stammt und nicht von einem seiner Metaboliten. Dies ist besonders wichtig, denn bei der *in vivo* Diagnostik mit radioaktiv markierten Biomolekülen werden nicht die Moleküle selber detektiert, sondern nur die radioaktiven Nuklide, egal in welcher chemischen Form sie vorliegen.

All diese Faktoren, die auf den physiko-chemischen Eigenschaften des Fluor-18 beruhen, haben dazu beigetragen, daß dieses Nuklid heute das wichtigste PET-Nuklid ist.

1.2 Allgemeine Aspekte der Radionuklidproduktion

In der Praxis unterscheidet man nach ihrer Herkunft im wesentlichen drei Arten von künstlich hergestellten Radionukliden (Stöcklin (1981)):

1. Reaktor-Nuklide

Zu dieser Gruppe zählen sowohl die durch neutroneninduzierte Kernreaktionen gebildeten Nuklide als auch die bei der Kernspaltung entstehenden Nuklide. Die Neutronenreaktionen und auch die Kernspaltung führen im allgemeinen zu neutronenreichen Nukliden, die durch Emission von β^- -Teilchen in stabile Endprodukte zerfallen.

2. Beschleuniger-Nuklide

Diese Nuklide werden durch Kernreaktionen mit beschleunigten geladenen Teilchen gebildet. Die Produkte sind in der Regel neutronenarm und zerfallen unter β^+ -Emission oder Elektroneneinfang (EC) in stabile Isotope. Nahezu alle PET-Nuklide sind Beschleuniger-Radionuklide und werden mit Hilfe von Zyklotronen erzeugt (Qaim (1982a)).

3. Generator-Nuklide

Diese Radionuklide entstehen als kurzlebige Tochternuklide durch den Zerfall eines langlebigen Mutternuklids. Das langlebige Mutternuklid kann entweder in einem Reaktor oder in einem Beschleuniger (Qaim (1987a)) erzeugt werden. Generatorsysteme gestatten die Verwendung relativ kurzlebiger Nuklide auch in großer Entfernung von ihrem Erzeugungsort. Das am häufigsten verwendete Generatorsystem ist der $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generator.

Die Produktion von Radionukliden beinhaltet viele Aspekte, die sowohl die Kernphysik, die Nuklearchemie als auch technische Entwicklungen betreffen (Stöcklin (1981), Qaim (1982b), Helus (1983), Qaim (1988)). Von grundlegender Wichtigkeit ist es, eine geeignete Kernreaktion auszuwählen (Qaim (2000)). Diesbezüglich müssen Kernreaktionsdaten zur Verfügung stehen, die Auskunft über die Reaktionsausbeuten der betreffenden Kernreaktion in Abhängigkeit von der Energie der verwendeten Geschossteilchen geben (Anregungsfunktion) und die möglichst auch die Bildung von unerwünschten radionuklidischen Verunreinigungen erfassen. Weiterhin muß das Targetnuklid (Target = Zielscheibe) in eine für die Bestrahlung geeignete chemische Form gebracht, das gewünschte Radionuklid effizient von dem Targetmaterial abgetrennt und in eine für anschließende Markierungssynthesen geeignete chemische Form bzw. Formulierung gebracht werden.

Die Betrachtung der Radionuklidproduktion in diesem Abschnitt konzentriert sich vor allem auf die Produktion der Gruppe 2, der Beschleuniger-Nuklide.

1.2.1 Wechselwirkung geladener Teilchen mit Materie

Geladene Teilchen unterliegen beim Durchtritt durch Materie elastischen und unelastischen Stoßprozessen mit den Hüllenelektronen der Atomkerne und den Atomkernen selber. Mit diesen Stoßprozessen ist ein Energieverlust der geladenen Teilchen verbunden.

Im Fall eines elastischen Stoßes wird ein Teil der kinetischen Energie des geladenen Teilchens auf den Stoßpartner übertragen. Unelastische Stöße mit den Elektronen können zur Ionisation oder Anregung der Atome oder Moleküle oder als Folge einer Wechselwirkung mit den Coulombfeldern der Elektronen oder Atome zur Energieabgabe in Form von Bremsstrahlung führen. Stöße mit Atomkernen können außerdem die Anregung höherer Kernenergieniveaus zur Folge haben oder lösen Kernreaktionen (vgl. Abschnitt 1.2.2) aus. Neben all diesen Stoßprozessen kann es außerdem zur Abgabe von Lichtquanten kommen, deren Geschwindigkeit die Lichtgeschwindigkeit in dem betreffenden Medium übertrifft (CERENKOV-Strahlung).

Der Anteil der einzelnen Prozesse am gesamten Energieverlust ist völlig unterschiedlich für leichte (Elektronen, Positronen) und schwere geladenen Teilchen (alle übrigen) und hängt sehr stark von der Energie der Teilchen ab. So ist zum Beispiel der Anteil der Kernprozesse bei niedrigen Energien vernachlässigbar klein, erst ab ca. 1 GeV steigt dieser Anteil und wird ab etwa 10 GeV im Fall von Protonen zum hauptsächlichen Absorptionsfaktor. Welchen Anteil die elastischen Stöße mit Atomen oder Atomkernen im Vergleich zur Ionisationsbremsung haben, hängt stark von der Geschwindigkeit v und der Ladung z der abzubremsenden Teilchen ab. Im Grenzfall eines einfach geladenen Teilchens und hoher Geschwindigkeit überwiegt die Ionisationsbremsung. Im Grenzfall eines hoch geladenen Teilchens mit einer Geschwindigkeit, die vergleichbar mit der von Hüllenelektronen der K-Schale ist, treten Umladungen durch Einfang von Hüllenelektronen auf. Energieverluste durch Ionisation nehmen demzufolge ab, statt dessen steigt der Anteil der Wechselwirkungen mit den Atomkernen.

Aufgrund der geringen Ruhemasse unterscheiden sich die Absorptionsprozesse beim Durchgang von Elektronen und Positronen durch Materie deutlich von den schwereren Teilchen. Die identischen Massen der Stoßpartner haben eine vergleichsweise große Änderung des Teilchendrehimpulses bezüglich Richtung und Betrag zur Folge. Dementsprechend ist die Wahrscheinlichkeit der Erzeugung von Bremsstrahlung deutlich höher. Außerdem ist die Abweichung vom Bremsweg stärker ausgeprägt als bei den schweren Teilchen, die vor allem bei höheren Energien einen nahezu geradlinigen Verlauf in Materie aufweisen.

Mit Hilfe der BETHE-BLOCH-Gleichung (Bethe (1930), Bloch (1933), Livingston und Bethe (1937)) läßt sich der spezifische Energieverlust $-dE/dx$ berechnen. Dabei wird angenommen, daß die kinetische Energie der Geschossteilchen in erster Linie durch inelastische Stöße an den

Hüllenelektronen der Targetatome dissipiert. Eine von Williamson *et al.* (1966) durchgeführte Modifizierung der BETHE-BLOCH-Gleichung berücksichtigt weiterhin eine Verminderung der mittleren Teilchenladung bei niedrigen Projektilenergien durch Rekombination. Außerdem werden Hüllenelektronen aus niedrigen Energieniveaus als Teilnehmer an den Stoßprozessen ausgeschlossen. Durch die STERNHEIMER-Theorie (Sternheimer (1966)) wird weiterhin ein verfeinerter Ansatz bezüglich des Einflusses der Elektronendichte auf den Ionisationsverlust der Geschoßteilchen eingeführt.

Auf den Gleichungen von Williamson *et al.* (1966) und Sternheimer (1966) beruht das Computerprogramm *Stack* (B. Scholten, T. Beth, Forschungszentrum Jülich GmbH, Institut für Nuklearchemie), welches iterativ den Energieverlust der Projektile beim Durchgang durch Materie berechnet. Dieses Programm ist besonders geeignet zur Berechnung des Energieverlustes in sogenannten „dünnen“ Targets und wird im Rahmen der Ermittlung von Kernreaktionsdaten (Wirkungsquerschnitte) eingesetzt (vgl. Abschnitt 1.2.2, 3.1.3).

Ebenfalls auf dem BETHE-Formalismus beruht das von Biersack und Ziegler (1985) entwickelte Computerprogramm *Trim*. Hier werden Monte-Carlo-Rechnungen durchgeführt, die den Weg und den Energieverlust einzelner geladener Teilchen durch Materie beschreiben. Als Resultat erhält man die Summe vieler Streu- und Absorptionsprozesse, die das Profil des Teilchenstrahls in Abhängigkeit von der Eindringtiefe wiedergibt. Diese Berechnung ist relevant für sogenannte „dicke“ Targets, wie sie im allgemeinen für die Produktion von Radionukliden eingesetzt werden (vgl. Abschnitt 1.2.3).

1.2.2 Kernreaktionen

Energetik und Reaktionsmechanismen

Kernreaktionen (umfassende Darstellung in Choppin 1980, Musiol 1988, Lieser 1991) sind Reaktionen von Atomkernen mit Nukleonen oder auch größeren Geschoßteilchen, die in der Regel mit Elementumwandlungen einhergehen. Es entsteht bei nicht zu hohen Geschoßenergien zunächst ein hoch angeregter Zwischenkern $[AX]$ der dann unter Emission eines kleineren Produktteilchens y in den Produktkern B zerfällt.



Dabei ist es durchaus möglich, daß auch mehrere Produktteilchen emittiert werden. Im allgemeinen besitzt der angeregte Zwischenkern mehrere Optionen zur Nukleonenemission. Man spricht dann von mehreren möglichen Reaktionskanälen. In Kurzform werden Kernreaktionen in folgender Schreibweise dargestellt:

(5) $A(x,y)B$

Ob eine bestimmte Kernreaktion ablaufen kann, hängt zunächst einmal von ihrer Energietönung ab. Die Energiebilanz einer Kernreaktion wird als Q-Wert bezeichnet. Anders als bei chemischen Reaktionen bedeutet aber ein positiver Q-Wert, daß die Reaktion exotherm ist, andersherum muß bei einem negativen Q-Wert dem System Energie zugeführt werden, damit die betreffende Kernreaktion abläuft. Diese Energie wird in der Regel durch das Geschößteilchen aufgebracht. Bei einem ruhenden Target ist $E_A = 0$ lassen sich Q-Werte mit der EINSTEIN'schen Masse-Energie-Beziehung, $E = mc^2$, und der Verwendung von entsprechenden Umrechnungsfaktoren direkt aus den Massen M der beteiligten Nuklide mit folgender Zahlenwert-Gleichung berechnen:

$$(6) \quad Q \text{ (in MeV)} = (M_B + M_y - M_x) \cdot 931,48$$

Ein Teil der Geschoßenergie wird allerdings entsprechend des Impulserhaltungssatzes bei der Emission des Produktteilchens auf den Produktkern übertragen, so daß für die Kernreaktion nur eine verminderte Anregungsenergie zur Verfügung steht. Die als positiv definierte Schwellenenergie E_S , bei der die Kernreaktion eintritt, ist dementsprechend kleiner als der Betrag des Q-Werts.

Dringen geladene Teilchen in den Kern ein oder treten aus ihm heraus, so müssen elektrostatische Kräfte, die sogenannte Coulombbarriere, überwunden werden. Experimentelle Befunde zeigen allerdings, daß Kernreaktionen durchaus auch bei Energien einsetzen, die unterhalb der Coulombbarriere liegen. Dieser Befund ist als „Tunneleffekt“ bekannt und ist mit der Wellennatur der Teilchen verbunden, die bei Kernreaktionen eine Rolle spielen.

Abhängig von der Energie der Geschößteilchen werden im Zusammenhang mit Kernreaktionen verschiedene Prozesse unterschieden.

Ist die Energie eines Geschosses zunächst zu niedrig, um in den Targetkern einzudringen, so werden Streuprozesse beobachtet. Diese Streuprozesse beruhen auf Wechselwirkungen der jeweiligen elektrostatischen Felder der Projektilen und der Targetkerne. Sind die Energien der beiden beteiligten Teilchen nach dem Stoß unverändert, liegt eine elastische Streuung vor. Wird Energie von dem Projektil auf den Targetkern übertragen, so spricht man von einer inelastischen Streuung. Bei der Übertragung von Energie auf den Targetkern sind dabei nur solche Beträge erlaubt, die der Differenz zweier Kernenergieniveaus entsprechen.

Bis zu einer Geschoßenergie von etwa 25 MeV laufen bevorzugt Compound-Kern-Reaktionen ab. Hierbei bildet sich ein Zwischenkern mit einer Lebensdauer von etwa 10^{-16} s. Die Projektilenergie verteilt sich gleichmäßig auf alle Nukleonen und die Emission der Produktteilchen gehorcht im wesentlichen statistischen Gesetzen und erfolgt gleichmäßig in alle Raumrichtungen.

Bei Energien zwischen 10 und 100 MeV gehen die Compound-Prozesse in Precompound-Prozesse über. Die Emission von Teilchen findet statt bevor die Geschoßenergie gleichmäßig auf alle Nukleonen des Zwischenkerns verteilt ist. Dementsprechend ist die Emission von Nukleonen aus dem Targetkern leicht vorwärts gerichtet. Die Lebensdauer der Zwischenkerne bei Precompound-Prozessen ist mit 10^{-18} s kleiner als die der Compound-Kerne.

Oberhalb einer Projektilenergie von 50 MeV und leichteren Kernen ($A < 30$) finden vorwiegend direkte Prozesse statt. Sie sind durch sehr kurze Wechselwirkungsauern von 10^{-23} bis 10^{-22} s gekennzeichnet. Es erfolgt ein direkter Übergang von den Eingangs- in den Ausgangskanal.

Bei Energien oberhalb von 100 MeV kommt es im Targetkern zu elastischen und inelastischen Stößen zwischen dem Geschoßteilchen und einzelnen Nukleonen, die dann in Vorwärtsrichtung eine intranukleare Kaskade auslösen. Als Folge verdampfen mehrere Nukleonen bzw. es kommt zur Abspaltung komplexer Nukleonengruppen. Ein solcher Prozeß wird als Spallation bezeichnet.

Zur Produktion von Radionukliden mit Zyklotronen für die nuklearmedizinische Diagnostik werden zumeist Energien bis maximal 40 MeV verwendet. Dies hat zum einen wirtschaftliche Gründe, da der Betrieb eines Zyklotrons mit hohen Beschleunigungsenergien sehr kostenintensiv ist, zum anderen werden bei höheren Energien eine Vielzahl von Reaktionskanälen zugänglich, was zur Bildung einer Vielzahl von unerwünschten Radionukliden neben dem eigentlichen Zielnuklid führen kann. Dies ist nachteilig bezüglich der Aufarbeitung des Targetmaterials bzw. der Abtrennung des gewünschten Nuklids und führt zu einer höheren Dosisbelastung des technischen Personals.

Reaktionsquerschnitt und Anregungsfunktion

Die durch eine Bestrahlung gebildete Aktivität läßt sich mit Hilfe der sogenannten Aktivierungsgleichung berechnen:

$$(7) \quad A = \sigma \cdot N \cdot \Phi \cdot (1 - e^{\frac{-\ln 2 \cdot t}{T_{1/2}}})$$

Damit ist die Aktivität A [1/s] nach Beendigung der Bestrahlung einer bestimmten Menge des Targetmaterials proportional zur Zahl der Targetkerne pro Flächeneinheit N [1/cm²], des Flusses der Geschoßteilchen Φ [1/s] und dem sogenannten Sättigungsfaktor, der den Zerfall des radioaktiven Produktkerns mit der Halbwertszeit $T_{1/2}$ während der Bestrahlungsdauer t berücksichtigt. Die Proportionalitätskonstante σ ist der sogenannte Reaktions- oder Wirkungsquerschnitt. Er gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der die betreffende Kernreaktion eintritt und hat die Einheit einer Fläche [cm²].

1 Einleitung

Der Wirkungsquerschnitt ist nicht nur abhängig von der Art der Kernreaktion sondern auch sehr stark von der Energie des Geschößteilchens. Die Aktivierungsgleichung in der obigen Form gilt demnach streng genommen nur für eine diskrete Energie. Umgekehrt bedeutet dies, daß bei der exakten Messung von Wirkungsquerschnitten nur sogenannte „dünne“ Targets verwendet werden sollten, die nur einen vernachlässigbaren Teil der Geschößenergie absorbieren. Die Auftragung der Wirkungsquerschnitte einer Kernreaktion als Funktion der Projektilenergie wird als Anregungsfunktion bezeichnet.

Resonanzcharakter einer Kernreaktion

Für die Produktion eines Radionuklids sind Theorien über die Struktur einer Anregungsfunktion von geringer Bedeutung. Hier interessieren im allgemeinen die absoluten Werte der Wirkungsquerschnitte. Jedoch lädt die $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ -Reaktion, die eine ausgeprägte Resonanzstruktur aufweist, zu einer detaillierten Betrachtung der Theorie der Resonanzen einer Anregungsfunktion ein.

Dieser Sachverhalt wird theoretisch durch die BREIT-WIGNER-Theorie gedeutet (8). Danach hängt der Wirkungsquerschnitt σ im Bereich einer isolierten Resonanz der Kernreaktion $A(x,y)B$ von der DEBROGLIE-Wellenlänge λ_x des einfallenden Teilchens x , von den Drehimpulsen I des Targetkerns A , des Compound-Kerns C und des Geschosses x , von der Energie E_x des Teilchens x und von den partiellen Linienbreiten Γ_x und Γ_y für den Zerfall des Compoundkerns unter Emission der Teilchen x oder y ab. E_0 ist die Resonanzenergie und Γ die gesamte Linienbreite für alle Reaktionskanäle.

$$(8) \quad \sigma_{(x,y)} = \frac{\lambda_x^2}{4\pi} \frac{2I_C + 1}{(2I_A + 1)(2I_x + 1)} \frac{\Gamma_x \Gamma_y}{(E_x - E_0)^2 + (\Gamma/2)^2}$$

Die Linienbreite Γ_i charakterisiert die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines bestimmten Reaktionskanals i . Die entsprechende Zerfallswahrscheinlichkeit des Compoundkerns hängt von seiner Anregungsenergie E^* ab und ist durch eine entsprechende Zerfallskonstante $\lambda_i(E^*)$ gegeben. Über die HEISENBERG'sche Unschärferelation ist diese mit der Linienbreite Γ verknüpft:

$$(9) \quad \Gamma_i \approx \frac{h}{2\pi\tau_i} = \frac{h}{2\pi} \lambda_i$$

Der dritte Term der BREIT-WIGNER-Formel (8) ist der sogenannte Resonanzfaktor. Sein Wert und damit der Wirkungsquerschnitt ist am größten für $E_x = E_0$, d.h. wenn die Energie des Projektils der Resonanzenergie entspricht.

Wenn die angeregten Energieniveaus hinreichend weit auseinander liegen, lassen sich die

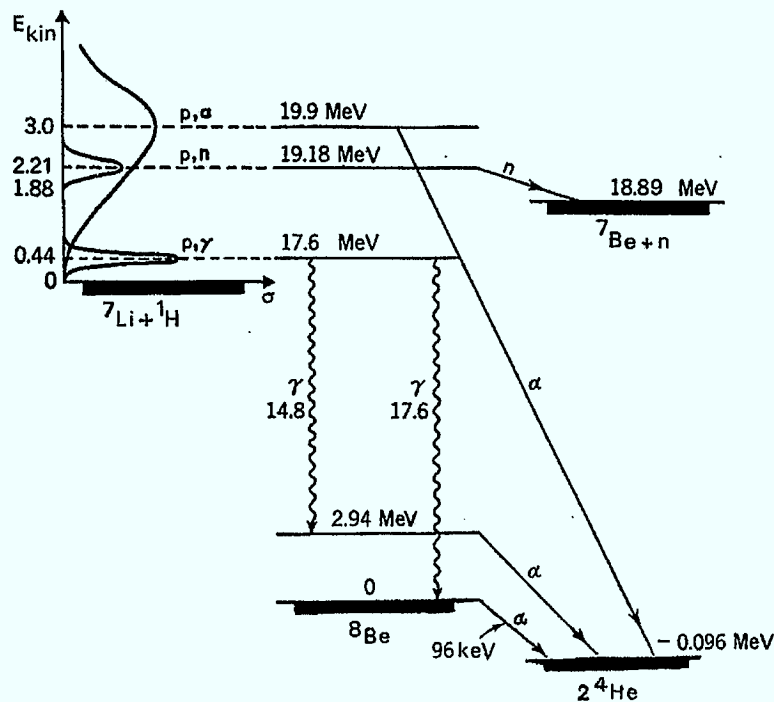


Abb. 1: Ermittlung der angeregten Kernenergieniveaus von ${}^8\text{Be}$ mit Hilfe der Resonanzen verschiedener ${}^7\text{Li}(p,x)$ -Reaktionen; Q-Wert für ${}^7\text{Li} + {}^1\text{H} \rightarrow {}^8\text{Be}$: 17,2 MeV (aus Choppin und Rydberg (1980))

Resonanzen in den Anregungsfunktionen in Form eines plötzlichen Anstieges und Abfalls der Wirkungsquerschnitte in einem kleinen Energieintervall beobachten. Dies ist der Fall bei leichteren Kernen und bei kleinen Projektil- bzw. Resonanzenergien. Ist die Dichte der angeregten Energiezustände des Compound-Kerns allerdings sehr hoch, kommt es zu einer gleichzeitigen Anregung sehr vieler Kernzustände und eine Überlappung der einzelnen Resonanzen. Für diesen Fall wird eine statistische Beschreibung der Kernreaktion erforderlich und möglich. Dies machen sich eine Reihe von Rechenmodellen zur theoretischen Berechnung von Wirkungsquerschnitten und Anregungsfunktionen zu nutze.

Es lassen sich also aus einer Anregungsfunktion mit Resonanzstruktur direkt Energieniveaus des Compoundkerns ermitteln, denn nach der BREIT-WIGNER-Formel (8) entspricht die Position einer Resonanz in der Anregungsfunktion der Resonanzenergie und damit einem Anregungsniveau des Compound-Kerns. Bei der Berechnung der Anregungsenergie ist der Q-Wert der entsprechenden Kernreaktion zu berücksichtigen. Verdeutlicht wird dieser Zusammenhang am Beispiel des ${}^8\text{Be}$, dessen Energieniveaus sich durch verschiedene ${}^7\text{Li}(p,x)$ -Reaktionen ermitteln lassen (Abb. 1). Prinzipiell ergeben sich diese Anregungsniveaus auch aus den Energien der Produktteilchen (${}^7\text{Be}$ und n bzw. ${}^4\text{He}$ und α).

1.2.3 Produktionstargets

Theoretische Dicke Target Ausbeute

Ziel der Radionuklidproduktion ist es, ein betreffendes Nuklid in hohen Aktivitäten herzustellen. Es wird daher mit sogenannten „dicken“ Targets gearbeitet, um eine möglichst hohe Anzahl von Targetkernen bereitstellen zu können. Außerdem werden hohe Teilchenflüsse verwendet. Beides sollte entsprechend der Aktivierungsgleichung (7) zur Bildung hoher Aktivitäten führen. Zur Berechnung der Ausbeute Y [Bq] muß die Aktivierungsgleichung in integraler Form angewendet werden, da die Wirkungsquerschnitte eine Funktion der Energie sind.

$$(10) \quad Y = \frac{N_A}{A} H \cdot \Phi \cdot (1 - e^{-\lambda t}) \int_{E_1}^{E_2} \left(\frac{dE}{d(\rho x)} \right)^{-1} \sigma(E) dE$$

Die Zahl der Targetkerne wird durch die mittlere Atommasse A [$\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$], die AVOGADRO-Zahl N_A [$6,023 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$], die dimensionslose Isotopenhäufigkeit H sowie der in dem Integral enthaltenen Stoffdichte ρ [$\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$] ausgedrückt. E_1 und E_2 sind die Ein- bzw. Austrittsenergie der geladenen Teilchen, der Ausdruck $\left(\frac{dE}{d(\rho x)} \right)$ bezeichnet das sogenannte Massen-

bremsvermögen mit der Einheit [$\text{MeV} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$], wobei x die zurückgelegte Wegstrecke der geladenen Teilchen ist. Im Integral enthalten ist außerdem der Wirkungsquerschnitt $\sigma(E)$ [cm^2] in dem Energieintervall dE [MeV].

Bei bekannter Anregungsfunktion läßt sich die Ausbeute eines „dicken“ Targets graphisch ermitteln, indem die Funktion in viele kleine Energieintervalle unterteilt wird und für jedes Intervall die für die entsprechende Energiedegradierung erforderliche Anzahl der Targetkerne ermittelt wird. Bei Annahme eines mittleren Wirkungsquerschnittes in einem Intervall läßt sich die Aktivität mittels der Aktivierungsgleichung berechnen, wobei meistens ein Teilchenfluß von $1 \mu\text{A}$ und eine Bestrahlungsdauer von 1 h angenommen wird. Die Summierung der Aktivitäten der einzelnen Energieintervalle führt dann zur Gesamtausbeute für einen interessierenden Energiebereich $E_2 \rightarrow E_1$. Die Einheit der Ausbeute ist [$\text{Bq}/\mu\text{Ah}$]. Bei relativ kurzen Halbwertszeiten des produzierten Nuklids ist es auch üblich Sättigungsausbeuten mit der Einheit [$\text{Bq}/\mu\text{A}$] anzugeben. In diesem Fall werden unendlich große Bestrahlungsdauern angenommen, so daß der Sättigungsfaktor gegen 1 konvergiert.

Praktische Aspekte der Bestrahlung von „dicken“ Targets

In der Praxis der Radionuklidproduktion sind der Erzeugung hoher Aktivitäten mit beliebig

hohen Strahlströmen und beliebig dicken Targets Grenzen gesetzt. Als Folge der Energieabsorption im Targetmaterial und der damit verbundenen Prozesse auf atomarer Ebene (vgl. Abschnitt 1.2.1) treten makroskopisch faßbare Effekte, wie z.B. die oben bereits erwähnte Erwärmung des Targets oder Radiolyse als Folge der Ionisierung, auf.

Je nachdem, welchen Aggregatzustand das Targetmaterial aufweist, kann eine Bestrahlung mit geladenen Teilchen verschiedene Folgen haben (Qaim (1989)). Feste Targetmaterialien können anfangen zu schmelzen oder zu sublimieren. Flüssigkeiten erwärmen sich und dehnen sich dabei aus, was eine Druckerhöhung zur Folge haben kann. Außerdem können sich im Bereich der Siedetemperatur Gasbläschen bilden, was im übrigen auch als Folge einer Radiolyse eintritt. Besonders deutlich sind die durch Erwärmung und Ionisierung erzeugten Effekte bei Bestrahlungen von Gasen. Als wesentliches Charakteristikum wird eine deutliche Erhöhung der Reichweite des Teilchenstrahls mit zunehmendem Strahlstrom beobachtet (Qaim (1989), Wieland *et al.* (1984), Heselius *et al.* (1987), Tárkányi *et al.* (1997)). Dies ist auf eine Verminderung der Gasdichte zurückzuführen, die als Folge der Erwärmung auftritt. Um diesen Effekt zu kompensieren, werden höhere als die berechneten Gasdrucke angewendet. Eine optimale Ausnutzung des Teilchenstrahls läßt sich dabei nur experimentell ermitteln.

Vor allem für Flüssig- und Gastargets gilt, daß die praktische Nuklid-Ausbeute deutlich kleiner ist als die aus den Anregungsfunktionen berechnete Ausbeute. Dies ist eine direkte Folge der oben beschriebenen Effekte der Bestrahlung von dicken Targets mit hohen Strahlströmen bei hoher Energieabsorption, da hiermit eine Reduzierung der Anzahl der Targetatome verbunden ist. Weitere Verminderungen der experimentellen Ausbeute treten allerdings auch bei der Abtrennung des Radionuklids vom Targetmaterial auf.

Die durch die Bestrahlung erzeugte Aufheizung stellt außerdem große Anforderungen an die technische Ausführung eines Targets. So sind beispielsweise bevorzugt solche Targetmaterialien einzusetzen, die eine hohe Wärmeleitfähigkeit aufweisen. Es ist zumeist eine effiziente Kühlung erforderlich. Die größtenteils sehr dünnen, ca. 25 – 500 µm dicken metallischen Folien, die flüssiges oder gasförmiges Targetmaterial vom Zyklotronvakuum abschirmen, müssen hohen Drücken standhalten. In der Praxis sind dies die wesentlichen limitierenden Faktoren, die eine Erzeugung sehr hoher Aktivitäten mit beliebig hohen Teilchenflüssen nicht zulassen.

1.3 Herstellung des PET-Nuklids Fluor-18

1.3.1 Kernreaktionen

Das PET-Nuklid Fluor-18 läßt sich ohne Zusatz von Träger sowohl an einem Zyklotron als auch in einem Reaktor herstellen (Qaim und Stöcklin (1983)). Die relevante Kernreaktion am Reaktor ist in die $^{16}\text{O}(t,n)^{18}\text{F}$ -Reaktion. Das erforderliche Tritium wird aus einer neutroneninduzierten Reaktion an Lithium-6 gewonnen. Als Targetmaterial dient in der Regel ^6Li -angereichertes Li_2CO_3 , mit dem sich im Vergleich zu LiOH und anderen Lithium-Sauerstoff-Verbindungen die höchsten Ausbeuten erzielen lassen (Nozaki *et al.* (1968)). Der wesentliche Nachteil dieser Reaktion ist die Kontamination mit Tritium. Durch gute Trennungen läßt sich diese Kontamination jedoch auf weniger als 0,5 % senken. Anwendung findet diese Reaktion, wenn kein Zyklotron, wohl aber ein Reaktor zur Verfügung steht

Zur Produktion von Fluor-18 an einem Zyklotron wurden in der Vergangenheit die in Tab. 2 aufgeführten Reaktionen an Sauerstoff und Neon (Übersicht in Qaim *et al.* (1983, 1986a, 1986b, 1993)), sowie protoneninduzierte Kernreaktionen an Aluminium, Magnesium und Natrium (Lagunas-Solar *et al.* (1988, 1990, 1992)) in Betracht gezogen. Die Reaktionen an den Metallen sind allerdings recht ungünstig, da sie Energien oberhalb von 20 MeV erfordern und relativ kleine Wirkungsquerschnitte in der Größenordnung von 10 bis 70 mb haben. Höhere Ausbeuten bei moderaten Projektilenergien lassen Reaktionen an Sauerstoff und Neon erwarten. Im Fall der Bestrahlung von Neon werden verhältnismäßig hohe Ausbeuten durch die direkte Bildung des Fluor-18 erreicht, während die Bildung über die kurzlebige Zwischenstufe Neon-18 ($T_{1/2} = 1,7 \text{ s}$) nur einen kleineren Beitrag zur Erzeugung des Fluor-18 leistet.

Bei den Reaktionen 1 und 3 genügt Targetmaterial mit natürlicher Isotopenzusammensetzung. Im Fall der $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ -Reaktion muß das Sauerstoffisotop ^{18}O , das nur zu 0,2 % im natürlichen Sauerstoff vorkommt, in angereicherter Form verwendet werden. Dies ist ein gewisser Nachteil, der allerdings dadurch kompensiert wird, daß sich die höchsten Ausbeuten mit der $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ -Reaktion erzielen lassen und daß im Gegensatz zu den übrigen Reaktionen lediglich Protonen als Projektile benötigt werden. Die Verwendung von Protonen ist deshalb vorteilhaft, da für deren Beschleunigung Zyklotrone kleinerer und damit billigerer Bauart ausreichen, als sie für die Beschleunigung schwerer Projektile, wie Deuteronen, ^3He - und α -Teilchen benötigt werden. Außerdem können dabei durchaus auch niedrigere Energien angewendet werden, um höhere Ausbeuten zu erzielen als bei den übrigen Reaktionen, wie in Abb. 2 zu erkennen ist.

Tab. 2: Kernreaktionen zur Produktion von Fluor-18 an einem Zyklotron
(aus Qaim (1986a), vgl. Abb. 2)

Kernreaktion	Energiebereich	Theoretische (Experimentelle) Dicke Target Ausbeute [mCi/ μ Ah]
	[MeV]	
1. $^{16}\text{O}(^3\text{He},\text{p})^{18}\text{F}$	42 $\rightarrow$ 3	12,5
2. $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	15 $\rightarrow$ 2	72
3. $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	18 $\rightarrow$ 2	34

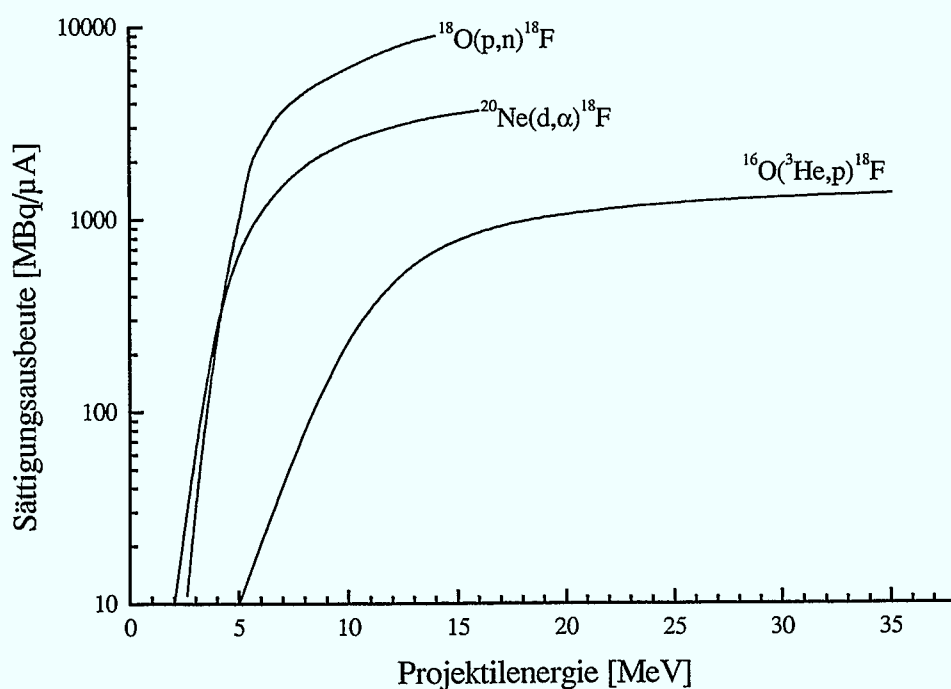


Abb. 2: Dicke Target Ausbeuten für verschiedene Kernreaktionen zur Produktion von Fluor-18 in Abhängigkeit von der jeweiligen Projektilenergie (Daten aus Ruth und Wolf (1979), Nozaki *et al.* (1974), Bild aus Qaim *et al.* (1993))

Der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozeß ist also die Reaktion der Wahl, wenn Fluor-18 in hohen Ausbeuten hergestellt werden soll. Sie wird routinemäßig in vielen PET-Zentren zur Erzeugung des Radionuklids in Form von solvatisiertem n.c.a. ^{18}F -Fluorid angewendet. Eher selten angewendet wird diese Reaktion zur Erzeugung von c.a. $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$. Dieses ^{18}F -Fluorierungsmittel wird vor allem über die $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion hergestellt. Die Aspekte der Erzeugung von Fluor-18 in den genannten und anderen chemischen Formen werden im Abschnitt 1.3.2 im Detail diskutiert.

1 Einleitung

Obwohl die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion für die Erzeugung des PET-Nuklids Fluor-18 eine so herausragende Rolle spielt, ist der Status der Kerndaten relativ unbefriedigend. Es gibt zwar eine Vielzahl von Veröffentlichungen von Wirkungsquerschnitten und Anregungsfunktionen, die jedoch nur teilweise geeignet erscheinen, zuverlässige Aussagen über die Ausbeuten dieser Kernreaktion abzuleiten.

So verfolgen die meisten Arbeiten in erster Linie das Ziel, Informationen über die Kernstrukturen des Fluor-19 bzw. des Fluor-18 zu erzielen (Blaser *et al.* (1949, 1952), Naggjar *et al.* (1956), Blair *et al.* (1960), Bair *et al.* (1964, 1973, 1981), Bloom *et al.* (1965), Anderson *et al.* (1969)). Dies erfordert die Verwendung extrem dünner Targets, um die Resonanzen mit Halbwertsbreiten im Bereich von etwa 100 keV auflösen zu können. Die absolute Anzahl der Targetkerne ist entsprechend nur mit sehr großen Unsicherheiten zu bestimmen, so daß auch die Absolutwerte der Wirkungsquerschnitte nur mit großen Fehlern behaftet sind. Zudem werden zur Bestimmung der Wirkungsquerschnitte vielfach Messungen der bei der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion freigesetzten Neutronen durchgeführt. Auch dies ist hinsichtlich einer exakten quantitativen Bestimmung der Reaktionswahrscheinlichkeit problematisch, da die Erfassung der über den gesamten Raumwinkel emittierten Neutronen sehr schwierig ist. In der Regel werden die Neutronen nur in einem begrenzten Raumwinkel gemessen und die Ausbeute über den gesamten Raum integriert. Abweichungen von einer statistischen Teilchenemission, wie sie bei Precompund-Prozessen bereits auftreten können, führen zwangsläufig zu fehlerhaften Neutronenausbeuten. Ein zusätzliches Problem besteht darin, daß Neutronen auch aus anderen Kernreaktionen stammen können, die z.B. an Verunreinigungen des Targetmaterials oder an Targethaltern stattfinden können. Obwohl diesbezüglich Korrekturen anhand der Q-Werte durchgeführt werden, lassen sich diese Neutronen natürlich nicht prinzipiell von den Neutronen der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion unterscheiden.

Nur wenige Arbeiten befassen sich mit einer exakten Bestimmung der Wirkungsquerschnitte der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Anregungsfunktion über die Bestimmung des gebildeten radioaktiven Fluor-18 (Ruth und Wolf (1979), Kitwanga *et al.* (1990)). Die Daten von Ruth und Wolf (1979) sind bisher die verlässlichsten im Energiebereich bis zu 14 MeV. Zur Berechnung der theoretischen ^{18}F -Ausbeute werden im allgemeinen diese Daten herangezogen. Jedoch zeigt eine genaue Betrachtung, daß die Anzahl der gemessenen Werte nicht ausreicht, um den Resonanzcharakter der Kernreaktion wiedergeben zu können. Kitwanga *et al.* (1990) legen erstmals Daten oberhalb einer Protonenenergie von 14 MeV vor. An dieser Arbeit ist zu kritisieren, daß die Bestimmung der Wirkungsquerschnitte mit recht dicken Targets erfolgt, die gerade bei Energien unterhalb von 20 MeV Energieabsorptionen von 1 bis 2 MeV aufweisen. Diese Wirkungsquerschnitte haben daher eher integralen Charakter.

1.3.2 Erzeugung verschiedener ^{18}F -Fluorierungsmittel

Abhängig von der Wahl des Targetmaterials – Sauerstoff-18 als H_2^{18}O oder in Form von $^{18}\text{O}_2$, gasförmiges Neon-20 – erhält man Fluor-18 in unterschiedlichen chemischen Formen: entweder als nukleophile Fluorierungsmittel in Form von solvatisiertem n.c.a. $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ bzw. n.c.a. $[^{18}\text{F}]\text{Fluorwasserstoff}$ (H^{18}F) oder als elektrophil reagierendes elementares c.a. $[^{18}\text{F}]\text{Fluor}$ ($[^{18}\text{F}]\text{F}_2$). Ausgehend von c.a. $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ sind die ebenfalls elektrophil reagierenden Spezies wie c.a. $[^{18}\text{F}]\text{Acetylhypofluorit}$ ($[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{CO}_2\text{F}$) und c.a. $[^{18}\text{F}]\text{Xenondifluorid}$ ($[^{18}\text{F}]\text{XeF}_2$) erhältlich. Eine Übersicht der wichtigsten Produktionsmethoden für ^{18}F -Fluorierungsmittel wird bei Guillaume *et al.* (1991) und Qaim *et al.* (1993) angegeben.

$[^{18}\text{F}]\text{Fluor}$

Die Herstellung des $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ erfolgt im allgemeinen in Gastargets. Etabliert ist und am häufigsten verwendet wird die $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion (Lambrecht *et al.* (1978), Casella *et al.* (1980), Bida *et al.* (1980), Blessing *et al.* (1986)). Jedoch rückt trotz des teuren angereicherten Targetmaterials die höhere Ausbeuten versprechende $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion in den Mittelpunkt des Interesses (Nickles *et al.* (1984), Roberts *et al.* (1995), Bishop *et al.* (1996b)).

Bestrahlt werden in beiden Fällen Gase, die je nach Targetkonstruktion unter verhältnismäßig hohem Druck von 10 bis 26 bar vorliegen. Die Targetkammern haben Volumina zwischen 10 und 100 mL. Unabhängig von der Kernreaktion gilt, daß die Bildung von $^{18}\text{F}_2$ -Molekülen durch die Rekombination zweier nukleogener ^{18}F -Atome aufgrund der verschwindend kleinen Konzentration der ^{18}F -Teilchen im Gas (Größenordnung ca. 10^{-9} Mol ^{18}F -Atome pro Mol Targetgas) sehr unwahrscheinlich ist. Vielmehr werden die durch die Kernreaktionen gebildeten Fluoratome nach ihrer Entstehung an der Wand der Targetkammer adsorbiert. Es ist daher zwingend erforderlich, inaktives Fluor als Rückhalteträger zuzusetzen, um die ^{18}F -Atome in der gewünschten chemischen Form zu erhalten. Die Bildung der $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Moleküle erfolgt dann durch strahleninduzierten Isotopenaustausch. Der Zusatz von Träger hat allerdings zur Folge, daß die erreichbaren spezifischen Aktivitäten einige Größenordnungen geringer sind, als die des ohne Trägerzusatz darstellbaren $[^{18}\text{F}]\text{Fluorids}$.

Zur Produktion des $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ mittels der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion wird 1984 von Nickles *et al.* ein Zwei-Schritt-Verfahren entwickelt, mit dem es gelingt, das angereicherte $^{18}\text{O}_2$ -Gas zurückzugewinnen und für weitere Bestrahlungen zu nutzen. Es wird zunächst das $^{18}\text{O}_2$ bestrahlt und die ^{18}F -Aktivität erzeugt (Aktivierungsbestrahlung), anschließend wird das $^{18}\text{O}_2$ mit Hilfe von flüssigem Stickstoff in einen Vorratsbehälter zurückgefroren und durch eine Fluor-Inertgas-Mischung ersetzt. Es erfolgt dann eine zweite Bestrahlung, durch die ein Isotopenaustausch

1 Einleitung

zwischen dem Träger und den an der Targetinnenwand adsorbierten ^{18}F -Atomen induziert wird (Isotopenaustauschbestrahlung). Die Durchführung von zwei einzelnen Bestrahlungsschritten ist prinzipiell ein Nachteil gegenüber dem Ein-Schritt-Verfahren bei der Bestrahlung von Ne-F_2 -Gemischen, da während der zweiten Bestrahlung die zuvor gebildete ^{18}F -Aktivität bereits zerfällt. Aus diesem Grund sind Versuche zur direkten Bestrahlung von $^{18}\text{O}_2\text{-F}_2$ -Mischungen analog zur Neon- F_2 -Methode durchgeführt worden (Sunderland *et al.* (1991), Chirakal *et al.* (1995), Bishop *et al.* (1996c)). Dieses Verfahren ist allerdings äußerst unökonomisch, da das angereicherte Targetmaterial nicht zurückgewonnen werden kann. Mit der Zwei-Schritt-Methode sind Ausbeuten in der Größenordnung von 37 GBq $^{18}\text{F}\text{F}_2$ möglich (Roberts *et al.* (1995)). Die höchsten berichteten spezifischen Aktivitäten liegen in der Größenordnung von etwa 10^3 GBq/mmol (Chirakal *et al.* (1995)).

Bei Verwendung der $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion wird der Träger dem Targetgas in geringen Konzentrationen zwischen 0,1 % und 0,8 % direkt zugesetzt, die entsprechenden Fluor-Stoffmengen betragen je nach Targetvolumen 50 bis 220 μmol . Die Aktivität des gebildeten $^{18}\text{F}\text{F}_2$ liegt in der Größenordnung von 10-15 GBq, was 75-80 % der theoretischen Ausbeute entspricht. Die mit diesen Verfahren erzielten spezifischen Aktivitäten reichen von 37 bis 370 GBq/mmol (Blessing *et al.* (1986), Franken (1987), Übersicht in Guillaume *et al.* (1991)).

Eine interessante Methode zur Erzeugung von c.a. $^{18}\text{F}\text{F}_2$ mit höherer spezifischer Aktivität ausgehend von n.c.a. ^{18}F Fluorid wird von Bergman und Solin (1997) beschrieben. Das in einem Wassertarget erzeugte n.c.a. ^{18}F Fluorid wird dabei zunächst in n.c.a. $^{18}\text{F}\text{CH}_3\text{F}$ überführt, das anschließend in Gegenwart von etwa 150 nmol F_2 einer elektrischen Gasentladung unterworfen wird. Ausgehend von 38,5 GBq n.c.a. ^{18}F Fluorid lassen sich 7,5 GBq c.a. $^{18}\text{F}\text{F}_2$ (EOB + 20 min) erzeugen, was zerfallskorrigiert einer 22 %igen Ausbeute bezogen auf das eingesetzte ^{18}F Fluorid entspricht. Die spezifischen Aktivitäten des auf diese Weise erzeugten c.a. $^{18}\text{F}\text{F}_2$ liegen in der Größenordnung von $5 \cdot 10^4$ GBq/mmol (EOB + 20 min) und sind damit um etwa den Faktor 50 größer als die spezifischen Aktivitäten des in Gastargets erzeugten c.a. $^{18}\text{F}\text{F}_2$ aber immer noch etwa 75 mal kleiner als die spezifische Aktivität des n.c.a. erzeugten ^{18}F Fluorids.

^{18}F Acetylhypofluorit

$^{18}\text{F}\text{CH}_3\text{COOF}$ wird aus primär erzeugten $^{18}\text{F}\text{F}_2$ dargestellt, indem das Fluor / Inertgas-Gemisch über eine Kartusche geleitet wird, die mit einem Komplex aus Essigsäure und Ammonium- oder Alkaliacetat gefüllt ist (Fowler *et al.* (1982), Ehrenkaufer *et al.* (1983)). Das Acetylhypofluorit ist leicht flüchtig und kann nach seiner Erzeugung direkt mit einem Inert-

gasstrom vom Syntheseort in die Reaktionslösung transportiert werden. Die typischen Reaktionen von $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ umfassen Fluoracetat- und Fluormethyladditionen an ungesättigten Verbindungen sowie Fluorierungen und Acetylierung von elektronenreichen Systemen (Gerstenberger und Haas (1981), Rozen *et al.* (1981), Lerman *et al.* (1981, 1984)). Eingesetzt wird dieses ^{18}F -Fluorierungsmittel vor allem im Zusammenhang mit Fluordemercurierungsreaktionen (Visser *et al.* (1984)).

$[^{18}\text{F}]\text{Xenondifluorid}$

In der klassischen Fluorchemie sind eine ganze Reihe Reaktionen mit diesem Fluorierungsreagenz untersucht worden, so z.B. Fluorierung aromatischer Ringsysteme, Synthesen von Fluor-Zuckern oder Perfluoralkylierungen (Übersicht in Tius (1995)). Allerdings sind die Fluorierungen mit XeF_2 auf wenige Lösungsmittel (CH_2Cl_2) begrenzt und häufig von Oxidationsreaktionen begleitet (Firnau *et al.* (1980)).

Das entsprechende ^{18}F -Fluorierungsreagenz läßt sich ähnlich wie $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ aus primär erzeugten $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ herstellen (Chirakal *et al.* (1984a)). Hierzu wird das $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ zusammen mit dem Edelgas Xenon in einem Nickelgefäß bei 390°C und 42 bar 30 – 50 min autoklaviert. Die Isolierung des $[^{18}\text{F}]\text{XeF}_2$ von den nicht abreagierten Edukten dauert weitere 60 min. Dieser Syntheseweg ist allerdings für eine praktische Anwendung zu aufwendig und zeitintensiv.

Ähnlich wie bei der Erzeugung von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$, erhält man $[^{18}\text{F}]\text{XeF}_2$ dagegen auch durch Zusatz von geringen Mengen von inaktivem Träger zum Targetgas (Franken (1987)). Dazu wird Neon, das als Targetgas dient, über einen als Waschflasche ausgelegten Behälter geführt, bevor es in die Targetkammer gelangt. Dabei werden Spuren des festen XeF_2 mitgerissen. Nach der Bestrahlung läßt sich das gasförmige $[^{18}\text{F}]\text{XeF}_2$ -Gemisch direkt der Synthese zuführen. Dieses Verfahren ist damit weniger aufwendig als das oben beschriebene, findet aber dennoch keine praktische Anwendung.

$[^{18}\text{F}]\text{Sauerstoffdifluorid}$

Sauerstoffdifluorid (OF_2) gilt im Vergleich zum elementaren Fluor (F_2) als milderes Fluorierungsreagenz (Comprehensive Inorganic Chemistry (1973), Streng (1963)). Sowohl OF_2 als auch das Hypofluorit CF_3OF leiten sich vom Fluor durch sukzessiven Ersatz der Fluoratome durch OF und CF_3 ab. Die sich daraus ergebende Serie F-F , F-OF , $\text{CF}_3\text{-OF}$ sollte daher vergleichbare fluorierende Eigenschaften aufweisen (Bolte und Haas (1984)). $[^{18}\text{F}]\text{OF}_2$ ist bereits durch Zugabe der kalten Verbindung OF_2 zum Targetgas erzeugt worden und die Reaktivität des Agens überprüft worden (Namavari *et al.* (1992), Bishop *et al.* (1996c)). Demnach verläuft die elektrophile Synthese von 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-Desoxyglucose}$ ausgehend von 3,4,6-Tri-O-

1 Einleitung

acetyl-D-glucal mit ähnlichen radiochemischen Ausbeuten wie bei der Verwendung von $^{18}\text{F}]\text{F}_2$. Bei der Bestrahlung von $^{18}\text{O}_2 / \text{F}_2$ – Gemischen ist qualitativ die Existenz von $^{18}\text{F}]\text{OF}_2$ nachgewiesen worden (Bishop *et al.* (1996b)), was auf eine strahleninduzierte Bildung dieser Verbindung aus diesen Elementen hinweist. Eine gezielte strahleninduzierte Erzeugung aus den Elementen in einem Gastarget ist hingegen noch nicht versucht worden.

^{18}F -Fluorid bzw. $^{18}\text{F}]\text{Fluorwasserstoff}$

Die gebräuchlichste Methode zur Darstellung ^{18}F -markierter Radiopharmaka stellt die nukleophile Substitution mit n.c.a. $^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ dar. Diese Spezies ist heute routinemäßig durch die Bestrahlung von H_2^{18}O über die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion darstellbar. Dabei werden unter optimalen Bedingungen Aktivitäten von mehr als 100 GBq und spezifische Aktivitäten bis zu $3,7 \cdot 10^6$ GBq/mmol erreicht. Das n.c.a. $^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ wird für die Synthese einer Vielzahl von Radiopharmaka eingesetzt.

Seit den 1980er Jahren werden von vielen Arbeitsgruppen H_2^{18}O -Targets beschrieben, deren Ziel es ist, maximale Ausbeuten mit einem Minimum an angereichertem Wasser zu erzielen und dieses möglichst vollständig für weitere Bestrahlungen wiederzugewinnen (Wieland *et al.* (1983), Kilbourn *et al.* (1984, 1985), Berridge *et al.* (1986, 1989), DeJesus *et al.* (1986), Keinonen *et al.* (1986), Vogt *et al.* (1986), Wieland *et al.* (1983, 1986), Iwata *et al.* (1987), Qaim *et al.* (1987b), Solin *et al.* (1988), Steinbach *et al.* (1990), Qaim *et al.* (1993), Zeisler *et al.* (1999)). Je nach Bauart werden Wassertargets unterschieden, die bei niedrigen Drucken (ca. 3 bar) und solche, die bei hohen Drucken (ca. 15 - 50 bar) betrieben werden.

Nach der Bestrahlung wird das Wasser mit dem ^{18}F -Fluorid über eine Anionenaustauscher gegeben, an dem das ^{18}F -Fluorid zunächst gebunden und anschließend mit einer wässrigen Kaliumcarbonatlösung eluiert wird (Schlyer *et al.* (1987, 1990), Hamacher *et al.* (1990)). Das angereicherte Wasser wird aufgefangen und einer oxidativen und photolytischen Reinigung unterzogen, die vor allem Radiolyseprodukte des Austauscherharzes und Metallionen entfernt. Das auf diese Weise regenerierte Wasser kann bei Hochdrucktargets für bis zu fünf Bestrahlungen verwendet werden (Qaim *et al.* (1993)). Danach ist die Abreicherung des Sauerstoff-18 bereits so hoch, daß die erzielbaren ^{18}F -Aktivitäten zu niedrig würden.

Alternativ dazu erlaubt ein neueres Verfahren die elektrochemische Abscheidung des $^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ aus dem Targetwasser an einer Glaskohlenstoff-Anode (Hamacher *et al.* (1995), Hirschfelder *et al.* (1999)). Nach Entfernung des Targetwassers läßt sich das $^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ durch Umpolung der Elektrode freisetzen, wobei als Lösungsmittel destilliertes Wasser oder auch organische Lösungsmittel dienen können.

^{18}F -Fluorid läßt sich auch in einem Gastarget herstellen (Blessing *et al.* (1986)). Hierzu wird zunächst Neon mit einem Zusatz von etwa 7 vol% Wasserstoff bei einem Gesamtdruck von

18 bar mit 14-MeV-Deuteronen in einem Nickeltarget bestrahlt. Die gebildete ^{18}F -Aktivität haftet an der Targetwand. Nach Evakuierung des Targets werden die Wände mit etwa 4,5 ml Wasser gespült. Etwa 60 bis 70 % der gebildeten ^{18}F -Aktivität befinden sich anschließend in dem Wasservolumen. Bemerkenswert an diesem Verfahren ist die sehr geringe Kontamination des Wassers mit Metallionen, die aus dem Strahleintrittsfenster stammen. Ihre Konzentration ist wesentlich geringer als die in den H_2^{18}O -Targets, bei denen das angereicherte Wasser in direktem Kontakt mit dem Strahleintrittsfenster steht. Das nach diesem Verfahren gewonnene Wasser wird ohne weitere Reinigungsschritte erfolgreich für Synthesen eingesetzt.

Wasserfreies H^{18}F kann unter Anwendung der $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion erzeugt werden. Zwei verschiedene Methoden werden hierzu beschrieben. Zum einen die Bestrahlung des Neons in Kupfer- oder Wolframkammern und die anschließende Entnahme des radiogenen Fluors mit einem 10 %igen Wasserstoff-Neon-Gemisch bei 320°C (Dahl *et al.* (1983)). Zum anderen die Bestrahlung von Wasserstoff-Neon-Gemischen in einem Inconel-Target mit anschließendem Ausheizen des Fluorwasserstoffs bei etwa 700°C (Ehrenkauf *et al.* (1983), Blessing *et al.* (1986)). Nachteilig bei beiden Methoden ist das Ausheizen, was in der Regel zu nicht reproduzierbaren Ausbeuten führt und aus diesem Grund für die routinemäßige Produktion wenig geeignet erscheint.

1.4 Verfahren der Radiofluorierung

Eng verbunden mit der hohen Akzeptanz des PET-Nuklids Fluor-18 in der nuklearmedizinischen Diagnostik ist seine Verfügbarkeit in Form von ^{18}F -Radiopharmaka in hinreichend hohen Aktivitäten, wodurch die physikalischen Vorteile dieses Nuklids erst nutzbar werden. In diesem Zusammenhang ist nicht so sehr die Erzeugung des Isotops über eine Kernreaktion der limitierende Faktor, sondern eher die Schwierigkeit, das radiogene n.c.a. Fluor-18 in einer chemischen Form zu erhalten, die geeignet für Markierungssynthesen ist (Qaim und Stöcklin (1983)). Dies ist auf die speziellen chemischen Eigenschaften des Elements Fluor zurückzuführen.

1.4.1 Elektrophile ^{18}F -Markierung

Allgemeine Aspekte

Streng genommen liegen Fluorierungen organischer Verbindungen mit elementarem Fluor oder mit Fluorverbindungen ähnlicher Reaktivität keine elektrophilen Mechanismen zu

1 Einleitung

Grunde. Aufgrund der Elektronegativität des Fluors, die die höchste des Periodensystems ist, sind positive Polarisierungen in Molekülen oder gar die Existenz von Fluorkationen unter normalen Bedingungen nicht möglich. Vielmehr sind diese Reaktionen mit elektrophilen Charakter durch Abstraktion von Protonen oder Metallabgangsgruppen und anschließenden nukleophilen Angriff des Fluors auf Carbokationen (Eaborn (1975)) und / oder konzertierte Mechanismen (Chambers *et al.* (1995)) gekennzeichnet. Hinsichtlich der Reaktionsprodukte hat es sich allerdings eingebürgert, von elektrophilen Fluorierungsreaktionen zu sprechen, weshalb dieser Begriff auch hier verwendet wird.

Reaktionen mit unverdünntem elementarem Fluor verlaufen in der Regel stark exotherm und gelegentlich explosionsartig sowie manchmal unter lebhafter Feuererscheinung. Aufgrund der schwachen unpolarisierten F_2 -Bindung sind Reaktionen mit elementarem Fluor weitgehend durch radikalische Kettenreaktionen gekennzeichnet, die zu einer Vielzahl von fluorierten Produkten führen. Bis in die 1960er Jahren gelten daher Reaktionen mit elementarem Fluor als schwer kontrollierbar und gefährlich in der Durchführung (Übersicht in Purrington und Kagen (1986)). Jedoch lässt sich durch bestimmte Techniken, die in erster Linie eine effektive Abführung der Reaktionswärme zum Ziel haben, wie etwa die Verdünnung des Fluors in einem Inertgas oder Anwendung niedriger Reaktionstemperaturen, eine gewisse Selektivität und Spezifität bei Fluorierungsreaktionen mit elementarem Fluor erzielen. Diese Techniken sind essentiell für die ^{18}F -Markierung mit $[^{18}F]F_2$ sowie mit anderen etwas weniger reaktiven elektrophilen ^{18}F -Fluorierungsmitteln.

Zur ^{18}F -Markierung elektronenreicher Aromaten wird vor allem elementares c.a. $[^{18}F]F_2$ bzw. das daraus herstellbare c.a. $[^{18}F]CH_3COOF$ und seltener c.a. $[^{18}F]XeF_2$ verwendet. Verschiedene andere elektrophile Spezies wie c.a. $[^{18}F]ClO_3F$ (Ehrenkaufner und MacGregor (1982)), n.c.a. $[^{18}F]ClO_3F$ (Steinbach *et al.* (1997)) oder n.c.a. $[^{18}F]NOF$ (Welch *et al.* (1971)) sind zwar hergestellt worden, finden aber keine Anwendung bei Markierungssynthesen. $[^{18}F]F_2$ lässt sich nur durch Zusatz von inaktivem Träger herstellen (Abschnitt 1.3.2). Dadurch ist die spezifische Aktivität gegenüber n.c.a. $[^{18}F]$ Fluorid deutlich vermindert. Die maximale radiochemische Ausbeute ist auf 50 % begrenzt, da die radioaktiv markierten Fluorspezies nur ein ^{18}F -Atom enthalten und die Wahrscheinlichkeit für die Einführung in das zu markierende Molekül für beide Fluoratome des Fluorierungsmittels gleich groß ist. Da $[^{18}F]CH_3COOF$ aus $[^{18}F]F_2$ hergestellt wird, gilt Gleiches auch für diese Verbindung. Aus diesem Grund sind auch elektrophile Fluorierungsmittel mit mehreren chemisch gleichwertigen Fluoratomen, wie z.B. SF_4 (Haas (1998)) oder $NF_4^+AsF_6^-$ -Salze (Olah *et al.* (1995)), die in der klassischen Fluorchemie Anwendung finden, für ^{18}F -Markierungen wenig geeignet, da die maximale radio-

chemische Ausbeuten mit der Anzahl der Fluoratome im Molekül stetig abnimmt.

Auch die in der elektrophilen Fluorierungschemie sehr verbreitete Anwendung von N-F- oder O-F-Verbindungen (Übersicht in: Purrington und Kagen (1986), Rozen (1996), Sankar *et al.* (1996), Taylor *et al.* (1999)) hat bisher kaum Anwendung auf ^{18}F -Markierungen gefunden, da bisher keine geeigneten Methoden zu ihrer Erzeugung zur Verfügung stehen.

^{18}F -Fluorierungen mit $[^{18}\text{F}]\text{Fluor}$ und $[^{18}\text{F}]\text{Acetylhypofluorit}$

Direkte Fluorierungen von ungeschützten Aromaten mit $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ werden mit bis zu 1 %igen $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ / Inertgasmischungen, wie sie nach einer Bestrahlung in einem Gastarget vorliegen, durchgeführt. Die Substrate werden entsprechend ihrer Löslichkeit entweder in gegenüber Fluor inerten Lösungsmitteln (z.B. CHCl_3 , CCl_3F oder CH_2Cl_2), in Oxosäuren (z.B. CH_3COOH , CF_3COOH) aber auch in Wasser oder wäßrigen Säuren (Coenen *et al.* (1988)) vorgelegt. In der Regel werden möglichst niedrige Reaktionstemperaturen zwischen -78°C und 0°C angewendet. Unter diesen Bedingungen scheint die F-für-H-Substitution am Aromaten deutlich elektrophilen Charakter zu haben, wie Untersuchungen an einfach substituierten Benzolderivaten zeigen. Demzufolge erhält man bei aktivierten Aromaten vorwiegend *ortho*- und *para*-Substitution, in desaktivierten Systemen *meta*-Substitution (Cacace *et al.* (1980), Franken (1987)).

Bei der Verwendung von Oxosäuren als Lösungsmittel wird zusätzlich entweder eine *in situ* Bildung von Hypofluoriten oder ein säurekatalysierter Reaktionsmechanismus postuliert (Chambers *et al.* (1995)). Häufig wird $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ dem elementaren Fluor als scheinbar milderes Fluorierungsreagenz vorgezogen. Dieses Reagenz ist jedoch kaum weniger reaktiv oder selektiver als $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$, wie vergleichende ^{18}F -Markierungen von Phenylalanin, Tyrosin und Dopa zeigen (Coenen *et al.* (1988)). Ähnlich wie bei $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ lassen sich nur mit stark aktivierten Aromaten gute Ausbeuten erzielen (Lerman *et al.* (1981, 1984)). Neben Fluorierungen werden bei Verwendung von $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ auch Acetylierungen beobachtet. Die direkte aromatische Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ oder $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ zeichnet sich allgemein durch eine geringe Selektivität und, damit verbunden, durch geringe Ausbeuten aus. Dennoch ist die direkte Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ vorteilhaft, weil die Substrate in der Regel ohne vorherige Derivatisierung eingesetzt werden können und somit leicht zugänglich sind.

Die geringe Selektivität einer Fluorierung mit $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ kann deutlich gesteigert werden, wenn als Substrate metallorganische Verbindungen verwendet werden. Kohlenstoff-Metall-Bindungen weisen eine deutlich geringere Bindungsenergie und eine höhere Polarität gegenüber Kohlenstoff-Wasserstoff-Bindungen auf. Angriffe auf diese Bindung sind dementsprechend bevorzugt und führen in der Regel zu regiospezifischen *ipso*-Substitutionen. Die Ausbeuten

1 Einleitung

sind bei Wahl eines geeigneten Metalls im Vergleich zu direkten Fluordeprotonierungen auch bei desaktivierten Aromaten deutlich höher.

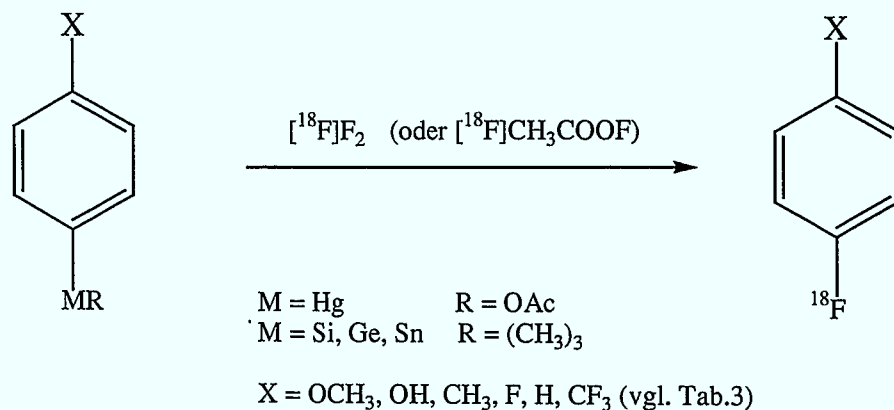


Abb. 3: Elektrophile Fluorierung von metallorganischen Benzolderivaten mit $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ bzw. mit $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$

Tab. 3: Einfluß von Ersts substituent X und Metall M auf die chemischen Ausbeuten der Fluordemetallierung für Organometallverbindungen der 4. Hauptgruppe (nach Coenen und Moerlein (1987)) und für Quecksilberverbindungen (nach Visser *et al.* (1984, 1986)) mit $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ bzw. mit $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ (Ausbeute in Klammern);

Reaktionsbedingungen für M = Hg: CH_3COOH , Raumtemperatur

Reaktionsbedingungen für M = Si, Ge, Sn: CFCl_3 , -78°C

X	Hg	Sn	Ge	Si
OCH ₃	(65)	70,4 ± 6,6 (66,0 ± 4,3)	35,4 ± 1,4	19,8 ± 3,0
OH	(47)			
CH ₃	(57)	78,4 ± 6,4	40,6 ± 5,8	22,4 ± 4,0
F		73,8 ± 6,8	55,8 ± 3,6	30,4 ± 3,2
H	(18)	64,4 ± 7,0 (68,2 ± 5,7)	40,4 ± 4,0	23,0 ± 4,0
CF ₃		35,0 ± 2,8 (36,3 ± 1,6)	10,4 ± 1,6	2,4 ± 0,5

Ein wichtiges Kriterium für die Höhe der Ausbeute ist die Energie der Kohlenstoff-Metall-Bindung. So zeigen Untersuchungen metallorganischer Benzolderivate mit Metallen der 4. Hauptgruppe (Tab. 3) eine Zunahme der Ausbeute mit abnehmender Bindungsenergie. Höchste Ausbeuten werden dementsprechend für Zinnderivate erhalten (Coenen und Moerlein (1987)). Die Desaktivierung durch den Ersts substituenten macht sich deutlich weniger bemerkbar als bei der direkten Fluorierung. Ein größerer Unterschied bezüglich der Ausbeuten bei Verwendung von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ bzw. $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$ ist nicht festzustellen. Auch Quecksilberderivate werden für ^{18}F -Fluordemetallierungen eingesetzt. Diese Reaktionen sind ebenfalls regiospezifisch, die chemischen Ausbeuten jedoch häufig geringer (Tab. 3). Außerdem muß bei der Präparation des Radiopharmakons streng darauf geachtet werden, das jegliche Restmengen dieses toxischen Metalles in der Applikationslösung zu vermeiden sind.

Die Verwendung anderer metallorganischer Substrate für die ^{18}F -Fluordemetallierung erweist sich als wenig erfolgreich. So werden für aromatische Bleiderivate (ArPbR_3 , R = Phenyl) mit CCl_4 als Lösungsmittel zwar chemische Ausbeuten von 48 % berichtet, in CFCl_3 werden jedoch keine fluorierten Produkte nachgewiesen (Adam (1983)). Ebenso führen Reaktionen mit Thalliumderivaten und elementarem Fluor ($\text{ArTl}(\text{CF}_3\text{COO})_2$) in inerten Lösungsmitteln nicht zu fluorierten Arylverbindungen (Adam (1983)). Außerdem sind Blei- und Thalliumverbindungen hinsichtlich ihrer Toxizität ebenso problematisch wie Quecksilberderivate.

1.4.2 Nukleophile ^{18}F -Markierung

Nukleophile Substitutionen an aliphatischen und aromatischen Systemen mit trägerarmen (n.c.a.) $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ stellen in der Radiopharmakaentwicklung die zur Zeit einzige Methode zur n.c.a. Markierung von Biomolekülen dar.

Allerdings bereitet die direkte nukleophile Fluorierung wegen der geringen Nukleophilie des Fluoridions in Gegenwart von aciden Protonen große Schwierigkeiten. Daher ist es zwingend erforderlich, das $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$, welches nach der Bestrahlung eines Wassertargets in solvatisierter Form vorliegt, zu trocknen und in ein dipolares aprotisches Lösungsmittel zu überführen. Dies geschieht entweder durch azeotrope Destillation der wäßrigen ^{18}F -Lösung mit Acetonitril in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators oder nach einem neueren Verfahren durch elektrostatische Fixierung des $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ und anschließender Desorption in ein organisches Solvens (Hamacher *et al.* (1995)). Durch die Verwendung von Phasentransferkatalysatoren wie Tetraalkylammoniumcarbonaten oder -hydroxiden sowie insbesondere Aminopolyether in Kombination mit K_2CO_3 oder weniger basischen K_2CO_3 / $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$ -Puffergemischen gelingt es, die Reaktivität sowie die Löslichkeit und Reaktivität des Fluorids drastisch zu erhöhen. Dabei wird in Abhängigkeit vom verwendeten Phasentrans-

1 Einleitung

ferkatalysator entweder ein Ionenpaar aus dem Tetraalkylammoniumkation und dem [^{18}F]Fluoridanion in Lösung gebildet oder das Kaliumkation wird durch den Aminopolyether als Kryptant komplexiert, so daß das Fluorid zwar solvatisiert wird aber nur ein schwaches Ionenpaar bildet und dementsprechend reaktiv in Lösung vorliegt (Übersicht in Coenen (1986b, 1989)).

In diesem Zusammenhang erweisen sich vor allem dipolar aprotische Lösungsmittel mit hohen Dielektrizitätskonstanten wie Acetonitril, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder N,N-Dimethylacetamid für nukleophile ^{18}F -Fluorierungen als besonders geeignet, da sie die Löslichkeit und die Bildung „nackter“ hochreaktiver [^{18}F]Fluoridanionen zuzätzlich begünstigen.

Als typische Reaktionsbedingungen für nukleophile ^{18}F -Fluorierungen mit [^{18}F]Fluorid haben sich in der Praxis das Kryptofix[®] 2.2.2/ K_2CO_3 -System sowie das etwas weniger basische Kryptofix[®] 2.2.2/ $\text{K}_2\text{C}_2\text{O}_4$ -System durchgesetzt. Die üblicherweise verwendeten Reaktionstemperaturen liegen zwischen 80 und 140°C.

Nukleophile aliphatische Substitutionen

Aliphatische nukleophile Substitutionen mit [^{18}F]Fluorid verlaufen klassisch unter Inversion der Konfiguration am chiralen Zentrum nach einem $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus. Als Abgangsgruppe für den nukleophilen Austausch werden schwere Halogene (Brom oder Iod), Sulfonsäureester primärer oder sekundärer Alkohole (Tosylat, Mesylat, Triflat, etc.) sowie Sulfamate oder cyclische Schwefelsäureester eingesetzt.

Nukleophile aromatische Substitutionen

Voraussetzung für einen nukleophilen Angriff des [^{18}F]Fluorid auf den aromatischen Ring sind in *ortho*- oder *para*-Position zur Abgangsgruppe X befindliche Substituenten Y mit stark elektronenziehender bzw. aktivierender Wirkung ((-)-M-Effekt), wie z.B. Nitro-, Cyano- oder Carbonyl-Gruppen, die als π -Rezeptoren den Aromaten zu aktivieren vermögen (Adams und Clark (1999)).

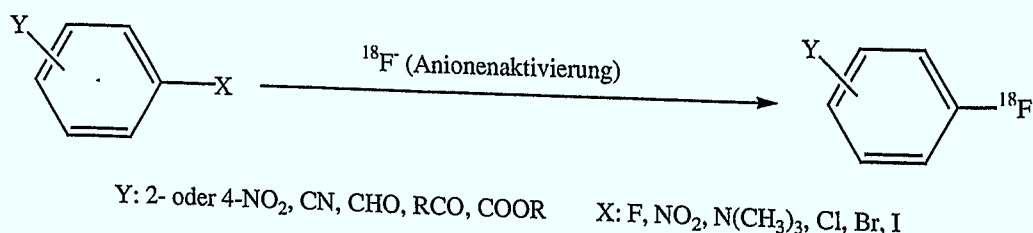


Abb. 4: Nukleophile aromatische Substitution mit n.c.a. [^{18}F]Fluorid

Als Abgangsgruppe erweist sich neben der Nitrogruppe wegen ihrer sehr hohen Nukleofugie die Trimethylammoniumgruppe als günstig, wobei Triflat als Gegenion die besten radiochemischen Ausbeuten liefert (Beck (1978), Haka *et al.* (1989)). Durch Verwendung der Trimethylammoniumgruppe lassen sich aufgrund schwach elektronenziehender Substituenten ((-)-I-Effekt), wie Halogenen, nur schwach aktivierte Aromaten mit [^{18}F]Fluorid markieren, wobei die entsprechenden 1-[^{18}F]Fluor-4-halo-arenderivate jedoch nur mit radiochemischen Ausbeuten $< 12\%$ entstehen (Gail und Coenen (1993), Ermert *et al.* (1995)). Problematisch ist in diesem Zusammenhang, daß es in Konkurrenz zur nukleophilen Substitution zur Bildung von n.c.a. [^{18}F]Fluormethan kommen kann, dessen Bildung stark von Position und Art des aktivierenden Substituenten abhängig ist (Gail *et al.* (1997)).

Bei desaktivierten Aromaten, also solchen, die Substituenten mit (+)-M- oder (+)-I-Effekt aufweisen, können ^{18}F -Markierungen nur über Umwege erzielt werden. Hierzu wird z.B. zunächst eine aktivierende funktionelle Gruppe, wie eine Aldehydfunktion, eingeführt. Anschließend wird die nukleophile Markierung durchgeführt und die aktivierende Gruppe durch Reduktion wieder aus dem System entfernt. Dieses Prinzip findet Verwendung in der Synthese von unterschiedlich substituierten 2-[^{18}F]Fluorbenzylbromiden (Lemaire *et al.* (1992a)) und -iodiden (Lemaire *et al.* (1992b)), die ihrerseits als ^{18}F -markierter Grundkörper für chirale Aufbausynthesen verschiedener aromatischer [^{18}F]Fluor-Aminosäuren dienen.

2-[^{18}F]Fluorbenzylidiodide werden durch nukleophile ^{18}F -Fluorierung entsprechender Nitrobenzylaldehyde oder besser Trimethylammoniumbenzaldehydtriflate und anschließende reduktive Iodierung mit Diiodsilan erhalten. Durch die Verknüpfung der erhaltenen 2-[^{18}F]Fluorbenzylidiodide mit chiralen Glycinderivaten, wie verschiedenen Iminen des Glycintert-butylesters (Lemaire *et al.* (1991, 1993b)) und insbesondere von (2S)-1-tert Butoxycarbonyl-2-tert-butyl-3-methyl-1,3-imidazolidin-4-on (Boc-BMI) (Seebach *et al.* (1996)), gelingt die C-C-verknüpfende enantioselektive Synthese aromatischer ^{18}F -Fluoraminosäuren (Lemaire *et al.* (1993a, 1994), Damhaut *et al.* (1994)). Obwohl die radiochemischen Ausbeuten mit 10 bis 20 % durchaus im Bereich der über die elektrophile ^{18}F -Fluorierung der einzelnen L-Aminosäuren erzielten radiochemischen Ausbeuten liegen, konnte sich die nukleophile Synthesvariante in Kombination mit chiralen Auxiliaren aufgrund der sehr feuchtigkeitsempfindlichen mehrstufigen Reaktionssequenz und des damit verbundenen hohen Zeitaufwands von ca. zwei Stunden bisher nicht als praktikable Alternative zur elektrophilen ^{18}F -Fluorierung etablieren.

Eine innovative Möglichkeit der direkten nukleophilen ^{18}F -Fluorierung desaktivierter Aro-

maten mit radiochemischen Ausbeuten über 80 % verläuft über asymmetrisch substituierte Diaryliodoniumtosylate oder -triflate. Das Verhältnis der dabei entstehenden ist stark von der Art der Substituenten abhängig. So werden zunehmend 4- ^{18}F Fluorarene gebildet, wenn Substituenten mit desaktivierendem Charakter wie Halogene oder Methylgruppen eingeführt werden. Methoxygruppen mit elektronenschiebenden Charakter haben den gegenteiligen Effekt (Pike und Aigbirhio (1995), Gail *et al.* (1997), Shah *et al.* (1998)). Die Problematik dieser Methode besteht in der oftmals schwierigen Synthese geeigneter Iodoniumsalze von Biomolekülen, die als PET-Tracer eingesetzt werden können.

Indirekte ^{18}F -Fluorierungen mittels prosthetischer Gruppen

In manchen Fällen ist eine direkte ^{18}F -Fluorierung aufgrund thermischer Instabilität oder Basenempfindlichkeit des Tracers nicht möglich (typische Reaktionsbedingungen für nukleophile ^{18}F -Fluorierungen s. oben). Alternativ kann dann zunächst ein kleineres Molekül mit n.c.a ^{18}F Fluorid markiert und anschließend mit dem eigentlichen Zielmolekül, das eine oder mehrere nukleophile Gruppen enthält, verknüpft werden. Zu diesem Zweck kommen in Abhängigkeit von den jeweiligen Eigenschaften des zu markierenden Biomoleküls Reaktionen wie die ^{18}F -Fluoralkylierung (Block *et al.* (1988b)), die ^{18}F -Fluoracylierung (Kilbourn *et al.* (1987), Block *et al.* (1988a), Gohlke *et al.* (1994)) oder die ^{18}F -Fluoramidierung (Shai *et al.* (1989)) in Betracht.

1.5 ^{18}F -markierte Aminosäuren

Aminosäuren spielen in vielen Stoffwechselprozessen des Körpers eine wichtige Rolle und umfassen ein breites Spektrum metabolischer und anabolischer Prozesse (Coenen (1993)).

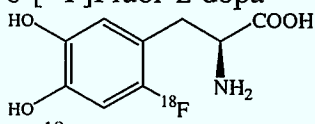
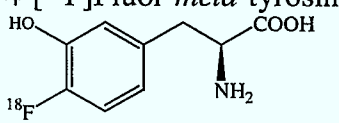
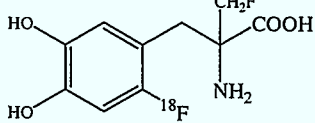
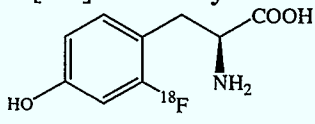
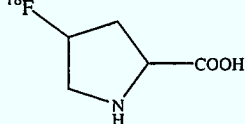
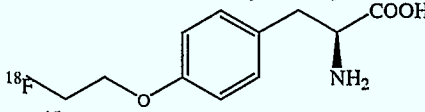
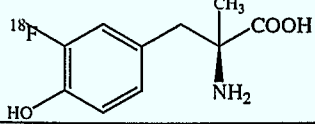
Dieses Spektrum umfaßt

- die Synthese von Proteinen und Peptiden,
- die Bildung von Neurotransmittern und Hormonen,
- Energiemetabolismus durch Abbau über den Citronensäure-Zyklus und
- andere Funktionen, wie z.B. Quelle für Schwefel, Aufbau von Nukleobasen.

In der PET-Diagnostik finden bisher die ersten beiden Funktionen Anwendung.

So werden ^{18}F -markierte Aminosäuren als Indikatoren der Proteinsyntheserate (PSR) oder für den Transport in Zellen genutzt. Da die sich schnell teilenden Tumorzellen häufig eine erhöhte PSR bzw. eine hohe Aminosäure-Aufnahmerate aufweisen, sind beide Mechanismen geeignet, Tumoren zu diagnostizieren. Zur Diagnostik von „low-grade“ Gehirntumoren im speziellen eignen sich solche essentiellen Aminosäuren, die aktiv ins Gehirn aufgenommen

Tab. 4: Beispiele für ^{18}F -markierte Aminosäuren (vgl. in Coenen (1993), Varagnolo (2000))

Radiotracer	Beschreibung / Anwendungsgebiet
„Falsche“ Neurotransmitter	
6-^{18}FFluor-L-dopa 	Fluoranalogen von Dopa Messung der präsynaptischen Dopaminkonzentration (Garnett <i>et al.</i> (1983))
4-^{18}FFluor-<i>meta</i>-tyrosin 	Fluoranalogen von Dopa Messung der präsynaptischen Dopaminkonzentration (DeJesus <i>et al.</i> (1988, 1989))
Enzyminhibitor	
α-Fluormethyl-6-^{18}Ffluor-L-dopa 	Substrat der aromatische L-Aminosäuredecarboxylase (AADC) vorgeschlagen zur Untersuchung von AADC-haltigem Gewebe (Chirakal <i>et al.</i> (1989))
Proteinsubstrate	
2-^{18}FFluor-L-tyrosin 	Fluoranalogen von Tyrosin Messung der Proteinsynthesrate, Diagnostik von Gehirntumoren (Coenen <i>et al.</i> (1989))
4-^{18}FFluorprolin (<i>cis</i> und <i>trans</i>) 	Einbau in Kollagen (Hamacher (1999))
Transportmarker	
O-(2-^{18}FFluorethyl)-L-tyrosin 	Messung des Aminosäuretransports, Diagnostik von Gehirntumoren (Wester <i>et al.</i> (1997, 1999))
3-^{18}FFluor-α-methyl-L-tyrosin 	Messung des Aminosäuretransports, Diagnostik von Gehirntumoren (Inoue <i>et al.</i> (1999))

werden, wie Phenylalanin, Leucin, Tyrosin, Methionin und Valin. All diese Aminosäuren werden über den Aminosäure-Transporter für „große, ungeladene“ (large neutral, LN) Aminosäuren in die Zellen transportiert. Die Einführung eines Fluoratoms in die Aminosäuren bewirkt Veränderungen, die vor allem Bindungspolaritäten und Elektronendichten der Moleküle betreffen und die beispielsweise die Wahrscheinlichkeit für die Bildung von Wasserstoff-Brückenbindungen erhöht. Dies kann Auswirkungen auf die physiko-chemischen und damit auf die physiologischen Eigenschaften der Aminosäuren haben, die sowohl Metabolisierungs-

1 Einleitung

prozesse als auch Toxizität betreffen und die in jedem Einzelfall überprüft werden müssen. Eine Übersicht einiger ^{18}F -markierter Aminosäuren und ihre diagnostische Relevanz ist in Tab. 4 zusammengefaßt. Die Tabelle enthält Beispiele für Aminosäuren, die u.a. als sogenannte „falsche“ Neurotransmitter, als Enzyminhibitoren, als Substrate der Proteinsynthese etc. fungieren. Sie gibt jedoch keinen Aufschluß über die tatsächliche Häufigkeit der Anwendung dieser Tracer in der PET-Diagnostik. Eine ausführlichere Beschreibung der in dieser Arbeit synthetisierten Aminosäuren 2- ^{18}F Fluor-L-tyrosin und 6- ^{18}F Fluor-L-3,4-dihydroxyphenylalanin (6- ^{18}F Fluor-L-dopa) ist im Text enthalten. Zur Bestimmung der Proteinsyntheserate *in vivo* erweist sich 2- ^{18}F Fluor-L-tyrosin als besonders geeignet, da es günstige metabolische Eigenschaften aufweist, die die Formulierung eines einfachen biomathematischen Tracer-Modells ermöglicht (Coenen (1993)).

Bisher existiert allerdings keine praktikable Synthesemethode, um 2- ^{18}F Fluor-L-tyrosin in ausreichend großen Aktivitäten für eine breite Anwendung bereitstellen zu können. Coenen *et al.* (1986a) berichten in diesem Zusammenhang von der direkten elektrophilen Markierung von Tyrosin mit ^{18}F F₂ mit einer radiochemischen Ausbeute von 2,4 %. Dies ist zwar hinreichend für einzelne PET-Untersuchungen, dennoch sind die Mengen so klein, daß 2- ^{18}F Fluor-L-tyrosin sich nicht als Alternative zur ^{123}I -markierten Aminosäure 3- ^{123}I Iod- α -methyl-L-tyrosin durchsetzen konnte, die nur den Aminosäuretransport anzeigt aber gut verfügbar ist. Lemaire *et al.* (1992b, 1993a) berichten von einem nukleophilen Syntheseweg über die Boc-BMI-Methode (vgl. Abschnitt 1.4.2), der mit 43 % hohe zerfallskorrigierte radiochemische Ausbeuten liefert. Von hohen Produktaktivitäten ist hingegen bisher nicht berichtet worden, was vermutlich auf die aufwendige und schwierig zu automatisierende Syntheseführung zurückzuführen ist.

Eine weitere wichtige Anwendung von ^{18}F -analogen Aminosäuren ist die Diagnostik neurologischer Erkrankungen, vor allem die Untersuchung des Parkinsonsyndroms mit 6- ^{18}F Fluor-L-dopa. Dopa ist der metabolische Vorläufer des Neurotransmitters Dopamin, nach dem das dopaminerge System benannt ist. Die Degeneration der Nervenzellen des dopaminergen Systems, mit dem die Symptome des Parkinsonismus einhergehen, läßt sich mit dem oben genannten Radiotracer verfolgen. Das 6-Fluorisomere hat dabei gegenüber den beiden anderen Fluorisomeren den Vorzug höherer metabolischer Stabilität (Creveling und Kirk (1985)), zur Übersicht s. Firnau *et al.* (1986)), so daß 6- ^{18}F Fluor-L-dopa ein weithin verwendeter, etablierter Radiotracer ist (Garnett *et al.* (1983)).

Aufgrund des Interesses an diesem Tracer existieren zahlreiche Veröffentlichungen zur Synthese von 6- ^{18}F Fluor-L-dopa. Neben der direkten elektrophilen Markierung von Dopa

(Firnau *et al.* (1984), Chirakal *et al.* (1986), Coenen *et al.* (1986a)) und geschützter Dopa-Derivate (Adam *et al.* (1986b, 1986c), Chaly *et al.* (1986), Chirakal *et al.* (1984b, 1986), Ishiwata *et al.* (1993)) werden auch Fluorierungen metallorganischer Verbindungen beschrieben (Si: Diksic und Farrokhzad (1985), Hg: Luxen *et al.* (1988, 1990), Adam *et al.* (1988), Sn: Namavari *et al.* (1992), Dolle *et al.* (1998), deVries *et al.* (1999)). Die radiochemischen Ausbeuten sind für die Zinnderivate am höchsten (vgl. Tab. 5). Mittels Fluordestannylierung erzielt man bisher auch die höchsten Produktaktivitäten des Radiotracers, wenn zur Erzeugung des ^{18}F -Markierungsreagenzes die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion eingesetzt wird.

Nukleophile Markierungswege werden ebenfalls zur Herstellung von 6- ^{18}F Fluor-L-dopa eingesetzt (Lemaire *et al.* (1994), Übersicht in Lemaire (1993)). Die berichteten radiochemischen Ausbeuten von max. 20 % sind dabei im Bereich der Ausbeuten der elektrophilen Markierungsmethoden. Entsprechend der hohen zur Verfügung stehenden ^{18}F Fluorid-Aktivitäten, die etwa fünf mal höher sind als die ^{18}F F₂-Aktivitäten, lassen sich hohe Produktaktivitäten erzeugen. Jedoch sind die nukleophilen Synthesen sehr aufwendig, so daß sie bisher keine echte Alternative zur einfach durchzuführenden elektrophilen ^{18}F -Fluorierung bieten.

Versuche die Iodoniumsalz-Methode (vgl. Abschnitt 1.4.2) auf die Darstellung 6- ^{18}F Fluor-L-dopa anzuwenden, lieferten nur geringe Ausbeuten von 1 bis 2 % (Kodukulla *et al.* (1997)). In jüngster Zeit ist auch ein enzymatischer Syntheseweg von n.c.a. 6- ^{18}F Fluor-L-dopa gelungen, der aber mit einer radiochemischen Ausbeute von 2 % ebenfalls keine Alternative zur elektrophilen Synthese des Radiotracers darstellt (Kaneko *et al.* (1999)).

Tab. 5: Beispiele für elektrophile Synthesemöglichkeiten von 6- ^{18}F Fluor-L-Dopa
(RCA: radiochemische Ausbeute, A_{EOS}: Aktivität am Ende der Synthese)

Vorläufermolekül	^{18}F -Fluorierungsreagenz	Kernreaktion	RCA [%]	A _{EOS} [MBq]	
Dopa	^{18}F F ₂	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	10 ^a	110	Firnau <i>et al.</i> (1984)
Geschütztes Dopa-Derivat	^{18}F CH ₃ OOF	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	4 ^a	26	Chirakal <i>et al.</i> (1984b)
Hg-Derivat	^{18}F CH ₃ OOF	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	12 ^b	k. Angabe	Adam <i>et al.</i> (1988)
Sn-Derivat	^{18}F F ₂	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	25 ^a (12,4 ^b)	3100	Namavari <i>et al.</i> (1999)
	^{18}F F ₂	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	33 ^a (7,7 ^b)	560	deVries <i>et al.</i> (1999)
Si-Derivat	^{18}F F ₂	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	5-10 ^a	180	Diksic <i>et al.</i> (1985)

^a von den Autoren berichtete radiochemische Ausbeuten

^b berechnet aus den angegebenen ^{18}F F₂-Aktivitäten, den 6- ^{18}F Fluor-L-dopa-Aktivitäten und den Syntheszeiten

2 Problemstellung

Für die Produktion des Positronenstrahlers Fluor-18 ($T_{1/2} = 109,7$ min, $I_{\beta^+} = 97$ %, $E_{\beta^+} = 635$ keV) an kleineren Zyklotronen kommen im wesentlichen nur die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ - und die $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Kernreaktionen in Frage. Die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion führt zu den höchsten ^{18}F -Ausbeuten. Trotz der großen Bedeutung dieser Kernreaktion für die ^{18}F -Produktion ist der Status der nuklearen Daten relativ unbefriedigend. Es existieren zwar Arbeiten, die den qualitativen Verlauf der Anregungsfunktion wiedergeben (Blaser *et al.* (1949, 1952), Naggia *et al.* (1956), Blair *et al.* (1960), Bair *et al.* (1964, 1973, 1981), Bloom *et al.* (1965), Anderson *et al.* (1969)), jedoch relativ wenige Arbeiten befassen sich mit der exakten Bestimmung der Wirkungsquerschnitte (Ruth und Wolf (1979), Kitwanga *et al.* (1990)). Vielfach bestehen zudem Diskrepanzen zwischen den von den verschiedenen Arbeitsgruppen bestimmten Anregungsfunktionen. Vor allem im Hinblick auf die ausgeprägte Resonanzstruktur der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion ist die Anzahl der exakt bestimmten Wirkungsquerschnitte nicht ausreichend, um den Verlauf der Anregungsfunktion präzise wiederzugeben.

In dieser Arbeit soll der Status der Daten der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion durch genaue Messungen bis ca. 30 MeV ergänzt und auf eine fundierte Basis gebracht werden. Zur Bestimmung der Wirkungsquerschnitte werden u.a. dünne Gastargets verwendet. Diese eignen sich allerdings nicht für Messungen bei sehr niedrigen Protonenenergien oder für Bestrahlungen an manchen der zur Verfügung stehenden Beschleuniger. Zu diesem Zweck sollen geeignete dünne ^{18}O -angereicherte Festkörpertargets präpariert werden.

Das elektrophile ^{18}F -Fluorierungsreagenz $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ wird vielfach immer noch auf Grundlage des $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Prozesses hergestellt. Nur relativ wenige Zentren verwenden hier bereits die von Nickles *et al.* (1984) entwickelte Zwei-Schritt-Bestrahlungsmethode auf Grundlage der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion. Dementsprechend gibt es auch wenige Untersuchungen zu Details dieser Bestrahlungstechnik. Im wesentlichen konzentrierten sich entsprechende Untersuchungen auf die Abmessungen des Gastargets (Roberts *et al.* (1995)) und auf die radiochemische Reinheit des erzeugten $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Gases. So wiesen Bishop *et al.* (1996b) zwar qualitativ die Existenz der Verbindungen $[^{18}\text{F}]\text{CF}_4$, $[^{18}\text{F}]\text{NF}_3$ und $[^{18}\text{F}]\text{SF}_6$ nach, machten aber keine quantitative Aussage über den Anteil dieser Verbindungen an der Gesamtaktivität. Untersuchungen über den Einfluß der Bestrahlungsparameter auf die Bildung $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ sind in der Literatur kaum zu finden. So berichteten Roberts *et al.* bezüglich der Aktivierungsbestrahlung von einer Verringerung der $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Ausbeute mit steigender Dosis, was typisch für die Bestrahlung von Gastargets ist (Qaim (1989)). Zur Abhängigkeit der $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Ausbeute von verschiedenen Bestrahlungsparametern im zweiten Bestrahlungsschritt existieren in der Literatur hin-

2 Problemstellung

gegen keine Angaben.

Die Produktion von elektrophilem $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ soll in dieser Arbeit auf Grundlage der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion mittels der bekannten Zwei-Schritt-Bestrahlungsmethode erfolgen. Ziel ist es hierbei, die zur Verfügung stehende Radioaktivität und spezifische Radioaktivität des $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ gegenüber dem im Neon-Gastarget erzeugten $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ zu erhöhen. Hierzu ist die Charakterisierung und Optimierung beider Bestrahlungsschritte erforderlich. Bezüglich der Isotopenaustauschbestrahlung sollen Dosiseffekte, damit zusammenhängend die Abhängigkeit der $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Ausbeute von der Bestrahlungsdauer, vom Strahlstrom sowie die Höhe der Radioaktivität und der spezifischen Radioaktivität des $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ als Funktion der zugesetzten F_2 -Stoffmenge untersucht werden. Die radiochemische Reinheit des erhaltenen Targetgases ist hinsichtlich inerten ^{18}F -markierter Nebenprodukte zu charakterisieren.

Weiterhin soll die Möglichkeit untersucht werden, $[^{18}\text{F}]\text{Sauerstoffdifluorid}$ im Target durch strahleninduzierte Reaktionen aus elementarem Sauerstoff und elementarem Fluor zu erzeugen. Dieses ^{18}F -Fluorierungsreagenz ist bereits durch Zusatz der kalten Verbindung OF_2 zum Targetgas erzeugt worden (Namavari *et al.* (1985), Chirakal *et al.* (1995)). Eine gezielte Erzeugung aus den Elementen ist hingegen noch nicht versucht worden.

Obwohl sich eine Vielzahl ^{18}F -markierter Pharmaka für die Positronen-Emissions-Tomographie mittels nukleophiler Synthesemethoden herstellen lassen, besteht dennoch ein Bedarf an elektrophilem $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$, da elektronenreiche aromatische Verbindungen häufig nicht routinemäßig nukleophil markiert werden können.

Das in dieser Arbeit auf Grundlage der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion erzeugte $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ soll beispielhaft auf die Synthese der aromatische Aminosäuren 6- $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-L-dopa und 2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-L-tyrosin angewendet werden. Hierbei soll die Kombination der zu erwartenden höheren Radioaktivität an $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ und die mit hoher radiochemischer Ausbeute durchführbare ^{18}F -Fluordestannylierung zu einer verbesserten Verfügbarkeit der beiden Radiotracer führen. Das entsprechende Vorläufermolekül für 6- $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-L-dopa ist kommerziell erhältlich, verschiedene zinnorganische Verbindungen für die Herstellung von 2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-L-tyrosin stehen erstmals zur Verfügung. Die Bedingungen der Reaktionsführung, insbesondere zur Synthese des 2- $[^{18}\text{F}]$ -Fluor-L-tyrosins, soll dabei untersucht und optimiert werden.

Zur Aktivitätsbestimmung der verschiedenen ^{18}F -markierten Substanzen sollen insbesondere γ -spektroskopische Methoden verwendet werden. Die quantitative Analyse und die Isolierung der Reaktionsprodukte soll mittels Radiohochleistungsflüssigchromatographie und Radiogaschromatographie durchgeführt werden.

3 Experimenteller Teil

3.1 Ermittlung der Anregungsfunktion der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion

Zur Ermittlung der Wirkungsquerschnitte wurde die Aktivierungstechnik verwendet. Hierbei ist die quantitative Erfassung aller gebildeten radioaktiven Produktkerne im Gegensatz zur Messung der emittierten Neutronen relativ leicht möglich. Bestrahlt wurden in der Regel Folienstapel, die mehrere ^{18}O -angereicherte Targets, Monitorfolien zur Flußbestimmung sowie Absorberfolien zur exakten Energieeinstellung enthielten. Auf diese Weise war die simultane Bestimmung mehrerer Punkte der Anregungsfunktion mit einem einzigen Bestrahlungsexperiment möglich. In einigen Fällen erfolgte die Flußbestimmung mit Hilfe von FARADAY-Cups.

3.1.1 Präparation ^{18}O -angereicherter Targets

Neben der für Positronenstrahler typischen 511-keV-Vernichtungsstrahlung weist Fluor-18 keine weitere γ -Linie auf. Zur Bestimmung der ^{18}F -Aktivität wurden daher Zerfallskurven aufgenommen und analysiert (vgl. Abschnitt 3.1.4). Um die Analyse der Zerfallskurven zu vereinfachen und den Fehler gering zu halten, sollten die Targets möglichst nur solche zusätzlichen chemischen Elemente enthalten, bei denen durch protoneninduzierten Kernreaktionen nur sehr kurzlebige bzw. sehr langlebige Positronenstrahler aktiviert werden. Als geeignet erschienen diesbezüglich Aluminium und Silizium. Bei diesen Elementen werden in dem betrachteten Energiebereich nur Positronenemitter mit Halbwertszeiten bis maximal 2,50 min (Phosphor-30) bzw. Natrium-22 mit einer Halbwertszeit von 2,60 a gebildet.

$^{18}\text{O}_2$ -Targets

Zur Herstellung von $^{18}\text{O}_2$ -Targets wurde das angereicherte Sauerstoffgas mit Hilfe einer Abfüllapparatur von der Vorratsflasche in spezielle Gaszellen überführt (vgl. Abb. 5). Die aus Edelstahl gefertigten, zylindrischen Gaszellen (Abb. 9) hatten einen Durchmesser von 2 cm und eine Länge von 2,5 cm. Die Strahleintritt- bzw. Strahlaustrittfenster bestanden aus Aluminiumfolien mit einer Dicke von 100 μm , die gasdicht auf der Vorder- bzw. Rückseite der Gaszellen befestigt waren. Die Abfüllapparatur erlaubte eine sorgfältige Evakuierung der Gaszellen und der Zuleitungen sowie eine exakte Druckeinstellung mit Hilfe von Nadelventilen und eines kalibrierten Drucksensors. Die Dichtigkeit wurde jeweils zuvor anhand eines eventuellen Druckanstieges in den evakuierten Zellen überprüft. Der eingestellte $^{18}\text{O}_2$ -Druck betrug für alle Experimente zwischen 400 und 1500 mbar, was einem Flächengewicht von $1,8 \cdot 10^{-3}$ bis $7,0 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^2$ entsprach. Nach Angabe des Herstellers (Chemotrade, Leipzig) be-

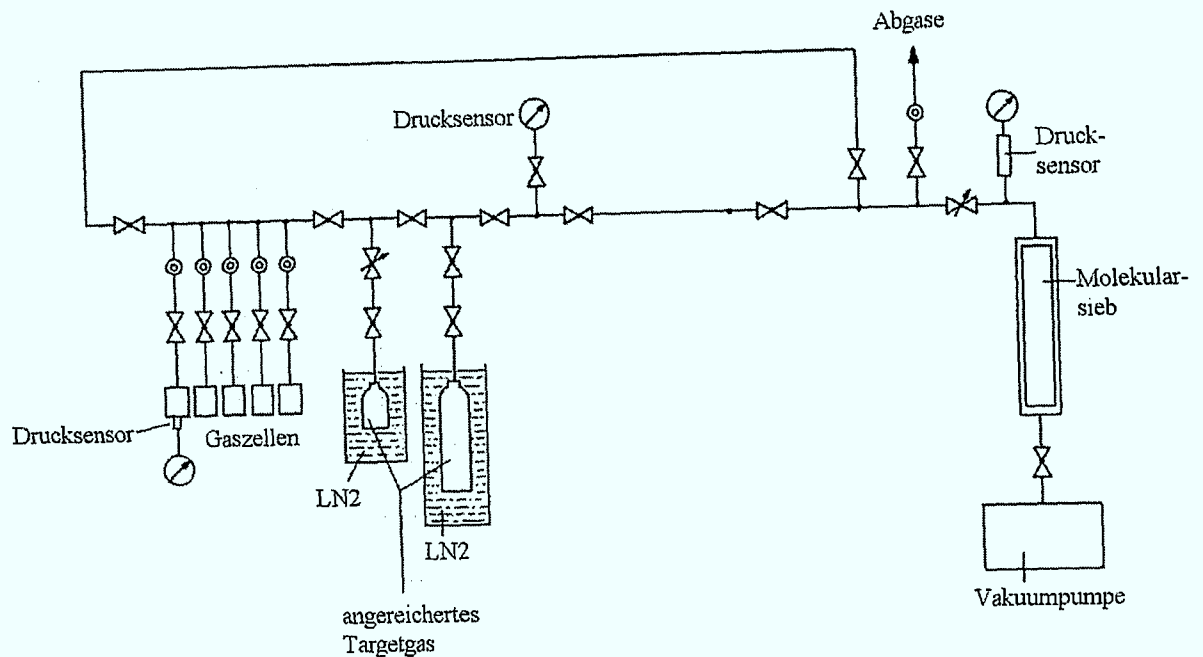


Abb. 5: Skizze der Apparatur zur simultanen Abfüllung von angereicherten Gasen in mehrere Gaszellen (nach Tárkányi *et al.* (1988b))

saß das verwendete Gas eine Isotopenzusammensetzung von $96,7 \pm 0,3 \%$ ^{18}O , $1,1 \pm 0,1 \%$ ^{17}O und $2,2 \pm 0,2 \%$ ^{16}O . Die chemische Reinheit war größer als 99,9 %.

Si^{18}O_2 -Targets

Die dünnen Si^{18}O_2 -Targets wurden mit Hilfe der Sedimentationstechnik hergestellt. Dazu wurde zunächst eine Lösung von ca. 2,5 mg Levapren[®] (Polyethylenvinylacetat) in Dichlormethan hergestellt, in der ca. 5 mg Si^{18}O_2 suspendiert waren. Diese Suspension wurde in eine Sedimentationszelle überführt auf deren Boden sich eine Aluminiumfolie befand. Das Si^{18}O_2 sedimentierte zunächst und bildete nach dem Verdunsten des Lösungsmittels eine dünne Schicht auf der Aluminiumfolie. Diese Schicht wurde durch das ebenfalls zurückbleibende Polymer fixiert. Versuche ohne Polymerzusatz ergaben nur labile, nicht abriebfeste Si^{18}O_2 -Schichten. Der Aufbau der Sedimentationszelle ähnelte im wesentlichen dem der Elektrolysezelle in Abb. 6. Der Durchmesser der Si^{18}O_2 -Schichten wurde durch den Dichtring vorgegeben und betrug ca. 11,5 mm. Die Flächengewichte der Targets inklusive des Levaprens betrugen etwa $7 \cdot 10^{-3} \text{ g/cm}^2$. „Dünnere“ Targets konnten nicht hergestellt werden, da bei Verwendung einer geringeren Si^{18}O_2 -Masse nur deutlich inhomogene Schichten entstanden. Entsprechend den Angaben des Herstellers (Chemotrade, Leipzig) wiesen die Si^{18}O_2 -Targets eine ^{18}O -Anreicherung von 95 % auf.

$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ -Targets

Die $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ -Targets wurden elektrochemisch ausgehend von angereichertem H_2^{18}O hergestellt. Die Eloxierung von Aluminium ist eine gut untersuchte Technik zur Veredlung von Aluminium-Werkstoffen (Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie (1996)). Als Elektrolyte kommen im wesentlichen Schwefelsäure und Chromatlösungen in Frage. Zur Herstellung dünner $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ -Targets zur Bestimmung von Kernreaktionsdaten erschien Schwefelsäure als Elektrolyt geeignet, da im Gegensatz zur Verwendung von Chromatlösungen ein Einschluß störender Metallionen in das $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$, welche bei der Bestrahlung unerwünschte Aktivierungsprodukte bilden könnten, ausgeschlossen werden kann.

Aus etwa. 2 g des angereicherten Wassers und etwa 0,4 g konzentrierter Schwefelsäure ($w(\text{H}_2\text{SO}_4) = 97\%$) wurde zunächst eine etwa 15 %ige Schwefelsäure hergestellt, die als Elektrolyt diente. Die Elektrolysezelle ist in Abb. 6 dargestellt. Als Kathode diente ein Kupferkontakt von 16 mm Durchmesser, auf dem eine 50 μm dicke Aluminiumfolie auflag. Die Anode bestand aus einem dünnen Platinblech und rotierte während der Elektrolyse. Die Abscheidungen wurden bei 16 V und 14 mA 0,5 bis 2 h lang durchgeführt. Dabei entstand ein weißer abriebfester Film auf der Aluminiumfolie.

Eine Bestimmung der abgeschiedenen Sauerstoffmenge durch Differenzwägung der Folie vor und nach der Elektrolyse war nicht möglich, da während der elektrochemischen Abscheidung Aluminium im Milligramm-Maßstab aus der Folie gelöst wurde. Dies zeigten Untersuchungen der Elektrolytlösungen mittels Atom-Absorptions-Spektrometrie (AAS). Die abgeschiedene Sauerstoffmenge ließ sich daher nur anhand der Masse des $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ ermitteln, wozu das $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ von dem restlichen Aluminium getrennt werden mußte. Zu diesem Zweck wurde das Metall mit konzentrierter Salzsäure ($w(\text{HCl}) = 37\%$) aufgelöst. Die zurückbleibende, etwa

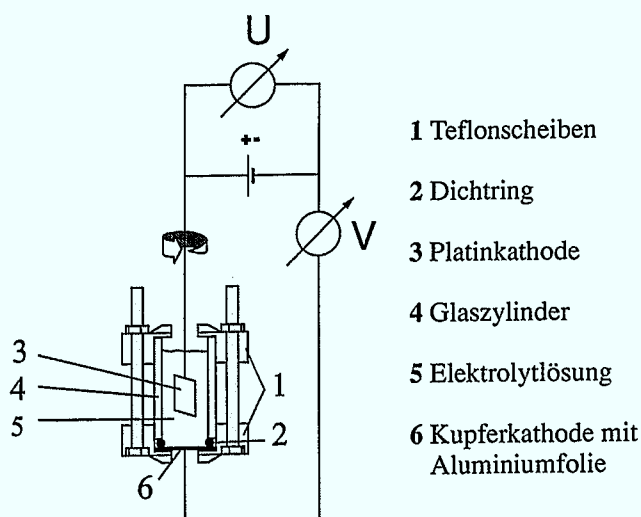


Abb. 6: Schematische Darstellung der Elektrolysezelle (Mushtaq und Qaim (1990))

3 Experimenteller Teil

10 bis 20 μm dünne $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ -Schicht wurde mehrfach mit destilliertem Wasser und danach mit Ethanol gewaschen, im Trockenschrank bei 100°C getrocknet und gewogen. Anschließend wurde die labile $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ -Schicht mit einem Tropfen einer 5 %igen Lösung von Polystyrol in Toluol auf einer Aluminiumfolie fixiert. Nach Verdunsten des Toluols wurde die Polystyrol-Masse durch Wägung ermittelt. Sie betrug bei allen Targets $0,20 \pm 0,10$ mg. Bei Elektrolysedauern von 0,5 bis 2 h betrugen die $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ -Flächengewichte zwischen $1,9 \cdot 10^{-3}$ bis $4,7 \cdot 10^{-3}$ g/cm^2 . Eine Überprüfung des ^{18}O -Anteils im $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ mit Hilfe der Sekundär-Ionen-Massenspektrometrie (SIMS) ergab eine ^{18}O -Anreicherung von 83 ± 5 %.

3.1.2 Bestrahlungsexperimente

Folienstapeltechnik

Bei den Bestrahlungen an den Zyklotronen wurde die Folienstapeltechnik verwendet. Hierbei wurde eine Anordnung mehrerer ^{18}O -Targets, Monitor- und Absorberfolien zusammen bestrahlt. Beim Durchtritt durch den Stapel verlor der Strahl sukzessive Energie, so daß bei Verwendung mehrerer Targets in einem Experiment mehrere Energiepunkte einer Anregungsfunktion bestimmt werden konnten. Mit Hilfe der Absorberfolien ließen sich dabei gezielt bestimmte Energiewerte „einstellen“. Die Monitorfolien aus Kupfer und Titan dienten der genauen Bestimmung des Teilchenflusses in dem Stapel. Einzelheiten zur Berechnung der Energiedegradierung und der Bestimmung des Protonenflusses sind in den Abschnitten 3.1.3 und 3.1.5 beschrieben.

Bestrahlungen an der VAN-DE-GRAAFF-Maschine

Entsprechend der niedrigen Primärenergie des Protonenstrahls wurden einzelne $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ -Targets bestrahlt. Die Backing-Folie wurde dazu auf einer Aluminiumscheibe, die den Dimensionen des Beschleunigerrohres angepaßt war, befestigt (Abb. 7). Der Protonenstrahl trifft direkt auf die $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ -Schicht. Die Position des Protonenstrahls ließ sich visuell nach der Bestrah-

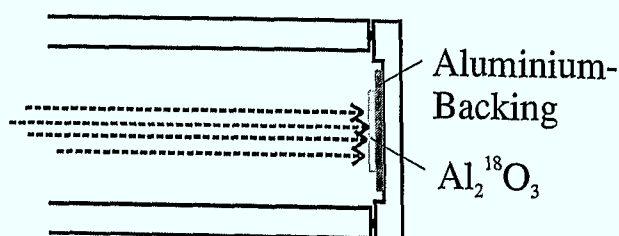


Abb. 7: Schematische Darstellung der Bestrahlungsanordnung an der VAN-DE-GRAAFF-Maschine

3.1 Ermittlung der Anregungsfunktion der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion

lung anhand der Braunfärbung des Targets, die als Folge von Strahlenschäden auftritt, beurteilen. Der Protonenfluß wurde exakt mit Hilfe eines FARADAY-Cups ermittelt. Zusätzliche Monitorfolien wurden nicht verwendet. Die verwendeten Strahlströme betrugen etwa 100 nA, die Bestrahlungsdauern zwischen 30 und 60 min.

Bestrahlungen am Kompaktzyklotron CV28

Experimente mit Protonenenergien zwischen 7 und 20 MeV erfolgten am Kompaktzyklotron des Forschungszentrums Jülich GmbH. Hierzu wurden sowohl $^{18}\text{O}_2$ -Gastargets als auch $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ - und Si^{18}O_2 -Festkörpertargets bestrahlt. Es wurden sowohl Folienstapel als auch Gaszellenstapel für die Experimente verwendet.

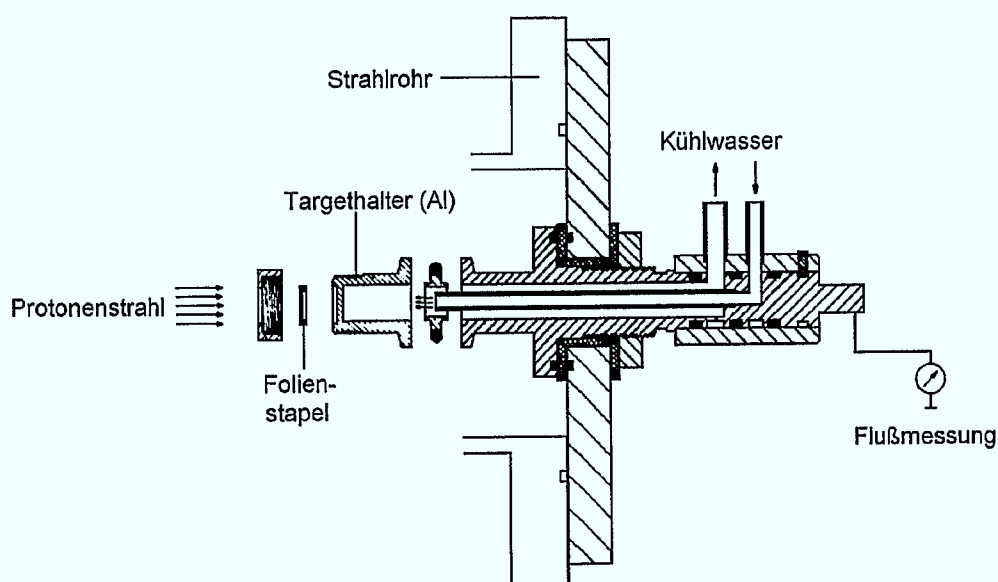


Abb. 8: Einrichtung zur Bestrahlung von Folienstapeln am CV 28 (Blessing *et al.* (1982))

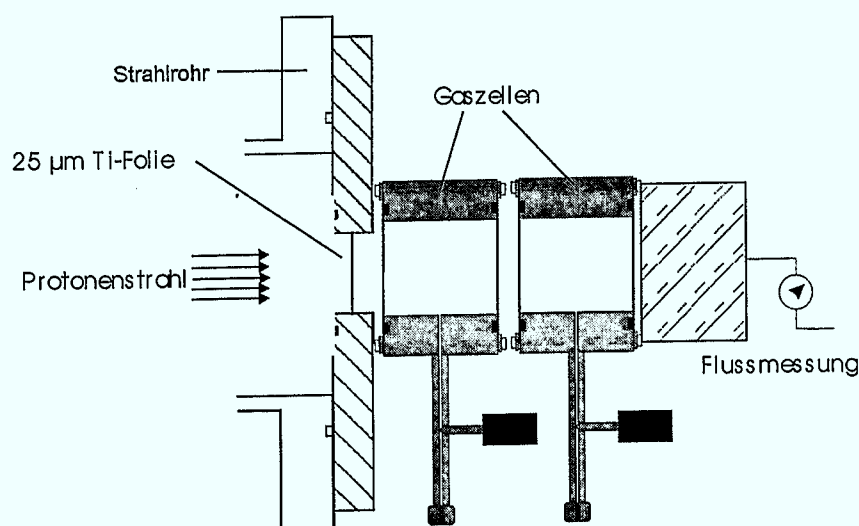


Abb. 9: Einrichtung zur Bestrahlung von Gaszellen am CV 28 (nach Tárkányi *et al.* (1988a))

3 Experimenteller Teil

Die Folienstapel wurden auf einem Targethalter aus Aluminium befestigt (Abb. 8). Aluminium ist besonders geeignet, da es die auftretende Wärme gut abführt und bei den Bestrahlungen kaum aktiviert wird. Der Targethalter ist von innen hohl und wird während der Bestrahlung mit Wasser gekühlt (2π -Kühlung). Die Höhe der Strahlströme variierte zwischen 100 und 200 nA, die Bestrahlungsdauer zwischen 5 und 15 min.

Die Gaszellen wurden mit den darauf befestigten Monitorfolien mit Hilfe einer speziellen Vorrichtung vor das Strahlrohr gehängt, wobei das Vakuum des Zyklotrons durch eine Titanfolie abgeschirmt war (Abb. 9).

Bestrahlungen am Injektorzyklotron des Cooler Synchrotron (COSY)

Bestrahlungen mit Protonenenergien oberhalb von 20 MeV wurden am Injektor des COSY des Forschungszentrums Jülich GmbH durchgeführt. Die Folienstapel wurden in einen Targethalter eingespannt, der in das Innere des Zyklotrons eingeschleust werden konnte ohne dabei das Zyklotronvakuum zu beeinträchtigen. Die Folien wurden mit Hilfe von Abstandhaltern fest in den Targethalter eingespannt. Hinter den Folien befand sich ein Beamstop aus Aluminium, der den Protonenstrahl komplett absorbierte. Für die Bestrahlung wurde ein Teil des internen Strahls mit einem Septum aus einer dünnen Wolframfolie abgetrennt und dann durch ein elektrostatisches Feld, das sich zwischen dem Septum und einer Hochspannungselektrode befand, abgelenkt (Blessing *et al.* (1995)).

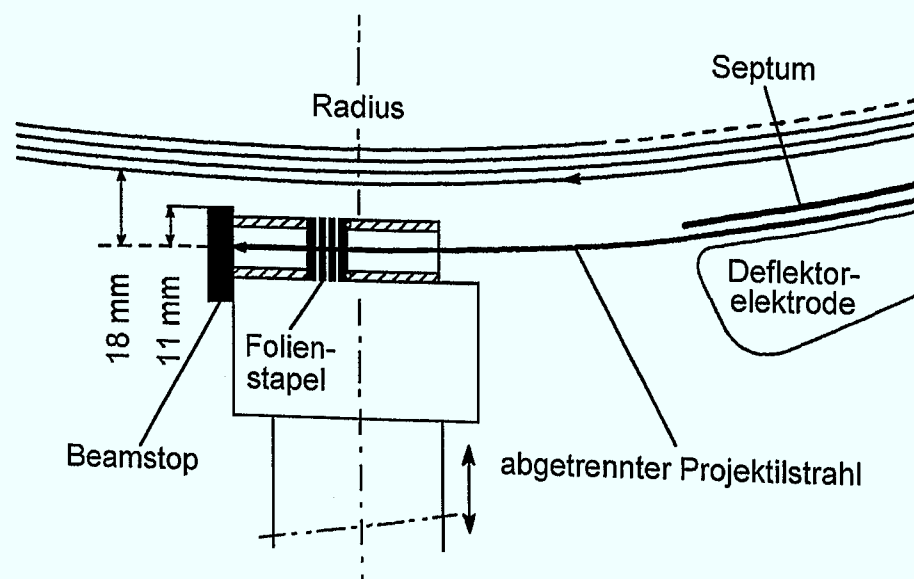


Abb. 10: Projekttilbahn im Inneren des Zyklotrons und des abgetrennten Strahles am Injektor des COSY (Blessing *et al.* (1995))

3.1.3 Berechnung der Energiedegradation

Der BETHE-Formalismus (vgl. Abschnitt 1.2.2) ist als Iterations-Programm in ein Microsoft Excel™-Dokument mittels Visual Basic implementiert. Mit Hilfe dieses Programms ließ sich der Energieverlust eines Projektilstrahls für ein gegebenes Targetelement der Ordnungszahl Z , der Atommasse M und der Flächendichte ρ berechnen. Verbindungen wie Si^{18}O_2 und $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ wurden wie aus Einzelelemente zusammengesetzte Schichten behandelt. Die im Target wirksame Protonenenergie wurde als Mittelwert der Ein- und Austrittsenergie definiert. Entsprechend dieser Definition betrug der Fehler des so ermittelten Energiewertes die Hälfte der im Target absorbierten Energie. Bei der Berechnung der Energien und ihrer Unsicherheiten wurde die Unsicherheit der Strahleintrittsenergie berücksichtigt, indem diese Rechnungen ebenfalls für die minimale und die maximale Strahlenergie durchgeführt wurden. Da die Unsicherheit der Targetmasse (Wägefehler) verglichen mit der Unsicherheit der primären Projektilenergie sehr klein war, wurde er bei diesem Verfahren vernachlässigt.

3.1.4 Aktivitätsbestimmung

Meßsysteme

Die Bestimmung der Radioaktivität der bestrahlten ^{18}O -Targets und der Monitorfolien wurde mittels γ -Spektrometrie unter Verwendung von Ge(Li)- und HPGe-Halbleiterdetektoren der Firmen Canberra (USA) und EG&G Ortec (USA) durchgeführt. Die Detektoren waren jeweils an einen Ortec 4 K bzw. 16 K-Vielkanalimpulshöhenanalysator (Multi Channel Board, MCB) gekoppelt, der mittels eines Personalcomputers gesteuert wurde. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Software der Firma EG&G Ortec („GammaVision 32 for Windows“). Der Abstand zwischen Probe und Detektor wurde so gewählt, daß die Totzeit des Detektors 5 % nicht überschritt. Auf diese Weise konnten Zählverluste durch zufällige Koinzidenzen sowie Pile-Up-Effekte vernachlässigt werden.

Detektoransprechwahrscheinlichkeit

Die Ansprechwahrscheinlichkeit eines Detektors hängt neben seiner Größe und seinem Material insbesondere von der Probengeometrie, vom Abstand zwischen Probe und Detektor und von der Energie der zu messenden γ -Linie ab.

Mit Hilfe von punktförmigen Standardpräparaten (Tab. 6), deren Absolutaktivität bekannt war, wurde die Ansprechwahrscheinlichkeit ε mittels Gleichung (11) ermittelt, wobei P die Peakfläche, A_{abs} die Absolutaktivität des Standards, I_γ die Emissionswahrscheinlichkeit der γ -Linie und T_{live} effektive Meßzeit sind.

3 Experimenteller Teil

$$(11) \quad \varepsilon = \frac{P}{A_{\text{abs}} \cdot I_{\gamma} \cdot T_{\text{live}}}$$

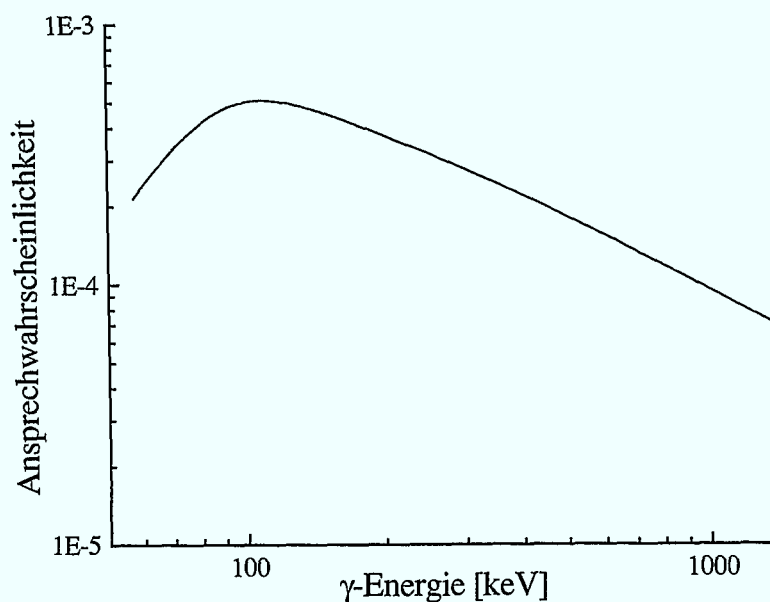


Abb. 11: Typische Kurve für die Ansprechwahrscheinlichkeit eines HPGe-Detektors bei 50 cm Abstand von der Oberfläche des Detektors

Tab. 6: Zerfallsdaten der verwendeten Standardpräparate (Physikalisch Technische Bundesanstalt, Braunschweig und Amersham Buchler, England)

Radionuklid	Halbwertszeit	γ-Energie [keV]	Intensität [%]
²² Na	2,6 a	511,0	181,0
		1274,0	89,95
⁵⁷ Co	271,3 d	122,1	85,5
		136,5	10,7
¹³³ Ba	10,5 a	81,0	34,2
		276,4	7,1
		302,9	18,4
		256,0	62,2
¹³⁷ Cs	30,17 a	383,8	8,9
		661,7	85,2
¹⁵² Eu	13,33 a	121,8	28,4
		244,7	7,5
		344,3	26,6
		411,1	2,2
		778,9	13,0
		964,1	14,5
		1112,1	13,6
		1408,0	20,8

Durchführung der Messungen

Wie im vorigen Abschnitt bereits erwähnt wurde, hängt die Zählrohrbeute eines γ -Detektors unter anderem von der Probengeometrie ab. Da zur Bestimmung der Ansprechwahrscheinlichkeiten punktförmige Quellen verwendet wurden, wurde auch bei der Messung der Proben auf eine punktförmige Meßgeometrie geachtet. Da die bestrahlten Proben eine verhältnismäßig große räumliche Ausdehnung aufwiesen, konnte Punktförmigkeit durch einen hinreichend großen Abstand zum Detektor erzielt werden, denn mit zunehmendem Abstand wird der Raumwinkel zwischen Probe und Detektor kleiner. Die Monitorfolien und die Festkörpertargets (Dicke: $\approx 50\ \mu\text{m}$, Durchmesser: $\approx 1\ \text{cm}$) wurden bei einem Mindestabstand von 10 cm gemessen. Bei den sehr großen Gaszellen (Dicke = 2,5 cm, Durchmesser = 2 cm) wurde ein Abstand von 40 cm eingehalten. Trotz dieses großen Abstands zeigte eine Abschätzung nach Gleichung (12) für einen Abstand von $R_1 = 40\ \text{cm}$ und $R_2 = (40 + 2,5\ \text{cm})$, eine Abnahme der Ansprechwahrscheinlichkeit ε um 11 %.

$$(12) \quad \varepsilon \sim \frac{1}{R^2} \Rightarrow \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_2} = \frac{R_2^2}{R_1^2}$$

Aus diesem Grund wurde für die Berechnungen der Absolutaktivitäten der Gaszellen experimentell eine mittlere Ansprechwahrscheinlichkeit in halber Höhe der Gaszelle ermittelt.

Bei der Messung der 511-keV-Vernichtungsstrahlung mußte außerdem beachtet werden, daß die emittierten Positronen bis zur ihrer Vernichtung zunächst ihre gesamte kinetische Energie verlieren müssen. In Luft betragen die freien Weglängen der Positronen je nach ihrer Maximalenergie bis zu mehreren Zentimetern. Der Ursprung der 511-keV-Emission stimmt somit nicht zwangsläufig mit den Abmessungen der Proben überein, was eine scheinbare Veränderung der Probengeometrie zur Folge hat. Die freien Weglängen der Positronen bis zur ihrer Vernichtung werden durch schwere Elemente deutlich verkürzt. Aus diesem Grund wurden bei allen Messungen der Vernichtungsstrahlung, insbesondere auch bei der Bestimmung der Ansprechwahrscheinlichkeit mit Hilfe des ^{22}Na -Standards ($E_{\beta^+,\text{max}} = 1,82\ \text{MeV}$), die Meßpräparate zwischen zwei 2 mm dicke Kupferbleche gelegt. Diese Dicke ist entsprechend Berechnungen zum Energieverlust von Positronen in Materie mit einer modifizierten BETHE-Gleichung (Seltzer und Berger (1984)) ausreichend, um Positronen mit einer Energie von 1,82 MeV zu absorbieren.

Bestimmung der absoluten Aktivität

Die Fläche P eines Peaks in einem γ -Spektrum entspricht den über einen Zeitraum T bis $T+T_{\text{live}}$ vom Detektor registrierten Impulsen, die über die Ansprechwahrscheinlichkeit ε des

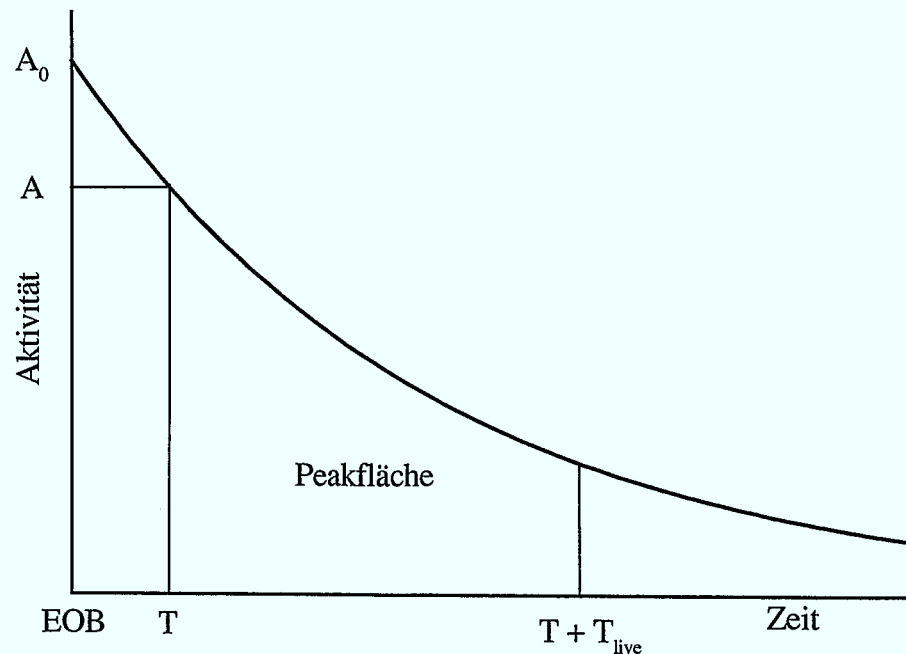


Abb. 12: Zur Veranschaulichung der Zerfallskorrektur

Detektors und der Emissionshäufigkeit der γ -Linie I_γ mit der Nuklidaktivität korreliert sind. Dabei bedeuten T den Zeitpunkt des Meßbeginns und T_{live} die effektive Meßzeit.

Für den zeitlichen Verlauf der Aktivität A gilt das exponentielle Zerfallsgesetz, wobei λ die Zerfallskonstante bedeutet:

$$(13) \quad A = A_0 e^{-\lambda t} \quad \text{mit} \quad \lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$$

Für die Fläche unter der Kurve gilt:

$$(14) \quad \frac{P}{\epsilon \cdot I_\gamma} = A \cdot e^{-\lambda t} \int_T^{T+T_{\text{live}}} e^{-\lambda t} dt$$

Nach Integration ergibt sich hieraus:

$$(15) \quad \frac{P}{\epsilon \cdot I_\gamma} = \frac{1}{\lambda} A \cdot e^{-\lambda T} \cdot (1 - e^{-\lambda T_{\text{live}}})$$

Eine Umformung der Gleichung ergibt die Aktivität A zu Beginn der Messung:

$$(16) \quad A = \frac{P \cdot \lambda}{\epsilon \cdot I_\gamma \cdot (1 - e^{-\lambda T_{\text{live}}})}$$

Die Exponentialfunktion läßt sich in eine Reihe entwickeln:

$$(17) \quad e^{-x} = 1 - x + \frac{1}{2!} x^2 - \frac{1}{3!} x^3 + \dots$$

Wenn die Meßzeit im Vergleich zur Halbwertszeit sehr klein ist, dann wird auch der Expo-

nent sehr klein und man kann die Reihe nach dem ersten Glied abbrechen. Man erhält als Näherung:

$$(18) \quad A = \frac{P}{\varepsilon \cdot I_{\gamma} \cdot T_{\text{live}}}$$

Mit Hilfe des Zerfallsgesetzes (Gleichung (13)) läßt sich dann die Aktivität am Ende der Bestrahlung („End of bombardment“ EOB) berechnen.

Bei Nukliden, die charakteristische γ -Linien aufweisen, wurden in der Regel etwa drei Messungen durchgeführt. Anhand dieser Messungen wurde ein Mittelwert der Absolutaktivität bei EOB bestimmt und insbesondere die Halbwertszeit des Nuklids überprüft, um zufällige Überlagerungen von γ -Linien ähnlicher oder gleicher Energie, die anderen Radioisotopen entstammen, auszuschließen.

Zur Bestimmung der ^{18}F -Aktivität reichte dieses Verfahren jedoch nicht aus, da der nahezu reine Positronenstrahler keine charakteristischen γ -Linien aufweist. Als einzige γ -spektroskopisch detektierbare Energie tritt die 511-keV-Linie auf, die jedoch als Folge der Positronenvernichtung typisch für alle Positronenemitter ist. Um die ^{18}F -Aktivität bestimmen zu können, wurden daher Zerfallskurven über mehrere Halbwertszeiten des Fluor-18 aufgenommen und hinsichtlich weiterer Nuklide analysiert. In logarithmischer Auftragung ergibt sich für ein einzelnes Nuklid ein linearer Aktivitäts-Zeit-Verlauf. Durch Extrapolation dieser Geraden auf den Zeitpunkt des Bestrahlungsendes ließ sich direkt die Anfangsaktivität des Nuklids bestimmen. Bei Vorhandensein mehrerer Isotope zeigte sich ein komplexer Kurvenverlauf. Hier ist es notwendig, sukzessive die Anfangsaktivitäten der jeweils längstlebigen Isotope zu bestimmen und von der Gesamtaktivität abzuziehen.

3.1.5 Bestimmung des Protonenflusses

Der relativ einfache Aufbau der VAN-DE GRAAFF-Maschine und des Targethalters (vgl. Abb. 7) gewährleistet es, daß der Protonenstrahl nur das Target trifft. Dadurch ließ sich der Protonenfluß direkt mit Hilfe eines FARADAY-Cups bestimmen.

Bei Bestrahlungen am CV28 und am Injektor des COSY konnte hingegen aufgrund der technischen Gegebenheiten an den Strahlrohren und den Targethaltern nicht ausgeschlossen werden, daß der Protonenstrahl z.T. auch auf den Targethalter trifft. Aus diesem Grund wurden Monitorfolien aus Kupfer und Titan mit natürlicher Isotopenzusammensetzung verwendet. Der Protonenfluß ließ sich mit Hilfe der aus der Literatur gut bekannten und evaluierten Kernreaktionen $^{nat}\text{Cu}(\text{p},\text{x})^{62,63}\text{Zn}$ (Collé *et al.* (1974), Grütter *et al.* (1982), Kopecký *et al.* (1985), Mills *et al.* (1992)) bzw. $^{nat}\text{Ti}(\text{p},\text{x})^{48}\text{V}$ (Michel *et al.* (1978), Kopecký *et al.* (1993)) berechnen.

3 Experimenteller Teil

Tab. 7: Zerfallsdaten der bei den Monitorreaktion aktivierten Nuklide

Monitorreaktion	Halbwertszeit des Produktkerns	γ -Energie [keV]	Intensität [%]
$^{nat}\text{Cu}(p,x)^{62}\text{Zn}$	9,13 h	548,4	15,2
		596,7	25,7
$^{nat}\text{Cu}(p,x)^{63}\text{Zn}$	38,1 min	669,8	8,4
		962,2	6,6
$^{nat}\text{Ti}(p,x)^{48}\text{V}$	15,97 d	983,5	100,0
		1312,1	97,5

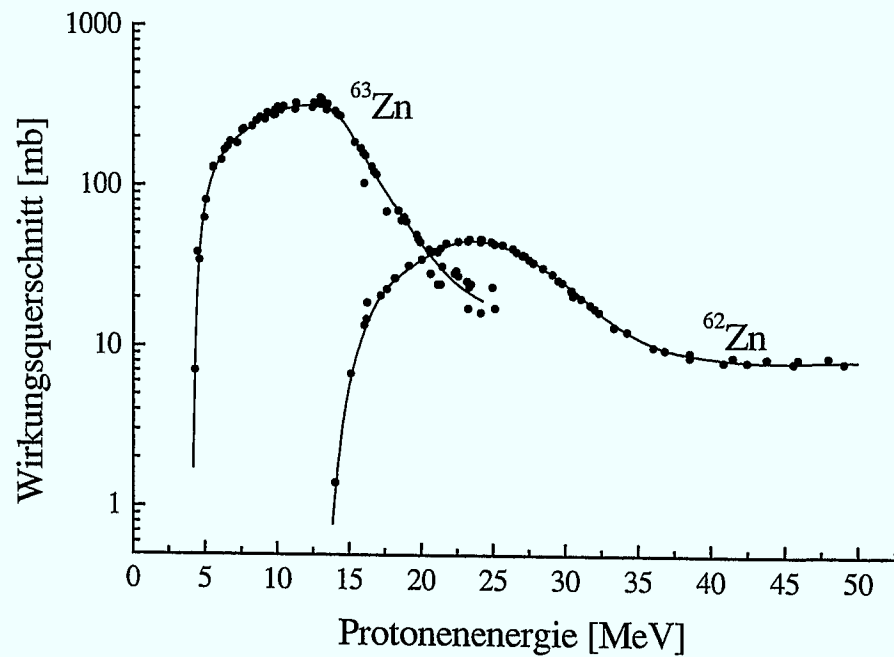


Abb. 13: $^{nat}\text{Cu}(p,x)^{62}\text{Cu}$ und $^{nat}\text{Cu}(p,x)^{63}\text{Cu}$ -Anregungsfunktionen

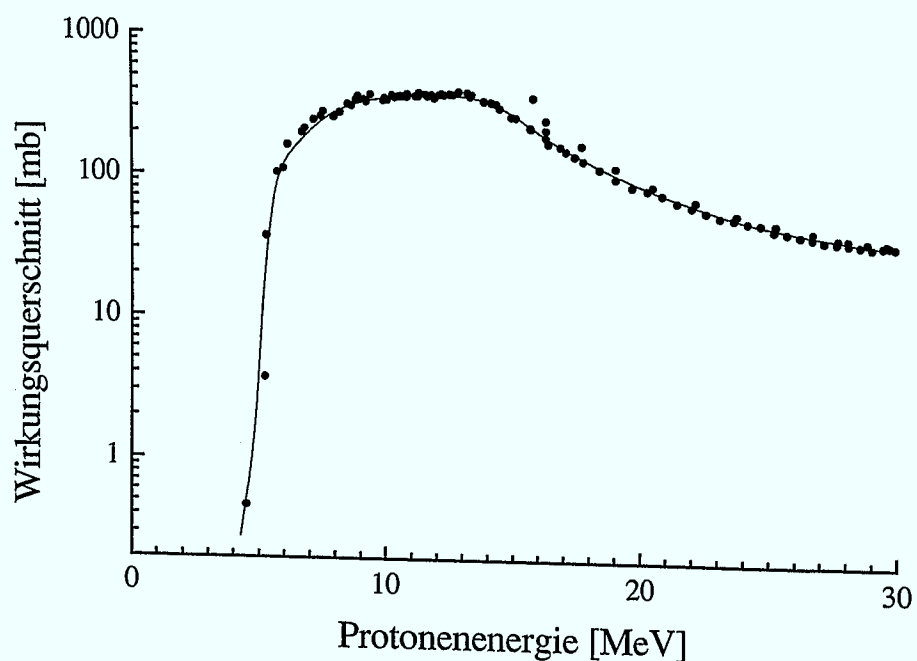


Abb. 14: $^{nat}\text{Ti}(p,x)^{48}\text{V}$ -Anregungsfunktion

3.1.6 Berechnung der Wirkungsquerschnitte und Fehlerbetrachtung

Aus der absoluten ^{18}F -Aktivität am Bestrahlungsende A_{EOB} , dem Protonenfluß Φ , der Teilchenzahl-Flächendichte N und der Bestrahlungsdauer t_{irr} und der Halbwertszeit $T_{1/2}$ ließ sich der Wirkungsquerschnitt σ mit Hilfe der umgeformten Aktivierungsgleichung berechnen:

$$(19) \quad \sigma = \frac{A_{\text{EOB}}}{\Phi \cdot N \cdot (1 - e^{-\ln 2 \cdot \frac{t_{\text{irr}}}{T_{1/2}}})}$$

Der Fehler des Wirkungsquerschnittes ergab sich aus der Wurzel der Summe der Quadrate der Einzelfehler, als da sind Wägefehler, Fehler bei Zeitmessungen, die Genauigkeit der ^{18}O -Isotopenhäufigkeit, Flußfehler (bei direkter Flußmessung an der VAN-DE-GRAAFF-Maschine), Genauigkeit der Emissionshäufigkeit der γ -Linien, Wirkungsquerschnitte der Monitorreaktionen, Integrationsfehler bei der Peakauswertung und Zählstatistik. Zusätzlich wurden noch die statistische Fehler von Mehrfachmessungen sowie die sich aus den linearen Regressionen der Zerfallsgeraden bei Ermittlung der ^{18}F -Aktivitäten ergebenden Fehler berücksichtigt. Eine detaillierte Auflistung dieser Fehler ist in Tab. 8 dargestellt.

Wie detailliert im Abschnitt 3.1.3 beschrieben wurde, ergibt sich die Unsicherheit der im Target wirksamen Protonenenergien im wesentlichen aus der Energieabsorption in der Folie, wobei als Fehler die Hälfte der Absorption angenommen wird.

Tab. 8: Fehlerquellen bei Bestimmung der Wirkungsquerschnitte

Fehlerquelle		Fehler [%]
Wägefehler		0,1
Zeitmessung		0,1
^{18}O -Isotopenhäufigkeit	$^{18}\text{O}_2$	0,5
	Si^{18}O_2	3
	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$	5
Flußfehler (VAN-DE-GRAAFF)		0,1
Emissionshäufigkeit der γ -Linien		0,5
Monitorreaktion		10
Peakauswertung	511-keV-Linie	8
	übrige γ -Linien	5
Zählstatistik		0,5-3
Mehrfachmessungen		2
Lineare Regression		0,5-2
Bereich der Quadratsummenwurzeln		8-18

3.1.7 Berechnung der theoretischen Produktausbeuten

Die Ausbeute an gebildeten Fluor-18 für ein bestimmtes Energieintervall wurde berechnet, indem zunächst differentielle Ausbeuten für sehr kleine Energieintervalle berechnet und diese anschließend summiert wurden. Dazu wurden zunächst für die differentiellen Energieintervalle die erforderlichen Flächengewichte mit Hilfe der modifizierten BETHE-BLOCH-Gleichung bestimmt und für die jeweiligen Intervalle die mittleren Wirkungsquerschnitte σ durch lineare Interpolation ermittelt. Die Zahl der Targetkerne N ergab sich aus dem oben berechneten Flächengewicht, wobei das Molgewicht des reinen $^{18}\text{O}_2$ ($M = 36 \text{ g/mol}$) verwendet wurde. Die ^{18}F -Aktivität wurde dann mit Hilfe der Aktivierungsgleichung (20) für einen Fluß Φ von $1 \mu\text{A}$ und eine unendlich lange Bestrahlungszeit berechnet. Gleichung (20) geht dann in Gleichung (21) über, die die sogenannte Sättigungsausbeute A_{sat} angibt.

$$(20) \quad A = N \cdot \Phi \cdot \sigma \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t})$$

$$(21) \quad \Rightarrow A_{\text{sat}} = N \cdot \Phi \cdot \sigma$$

Die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion weist bis zu einer Energie von etwa 10 MeV eine ausgeprägte Resonanzstruktur auf (Abb. 30). Die Energieintervalle wurden im Bereich der Resonanzen nicht größer als 50 keV, und gegebenenfalls auch nur 10 keV gesetzt, um den Fehler bei der Ermittlung des mittleren Wirkungsquerschnittes für das jeweilige Intervall möglichst gering zu halten. Oberhalb von 10 MeV werden Energieintervalle mit einer Breite von 100 keV zur Berechnung der differentiellen Ausbeuten benutzt.

3.2 Erzeugung von [^{18}F]Fluor über den $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozeß

3.2.1 Konstruktion des Gastargets

Zur Erzeugung des [^{18}F]Fluors wurde ein Gastarget verwendet, das schematisch in Abb. 15 dargestellt ist. Dieses Target besteht aus einer Aluminiumlegierung, die 3 % Magnesium enthält („AlMg3“). Aluminium ist vorteilhaft, da es eine recht hohe Wärmeleitfähigkeit besitzt und bei der Bestrahlung mit Protonen wenig aktiviert wird.

Die Abmessungen des Targets orientierten sich im Wesentlichen an zwei Vorgaben:

1. Das Volumen des Targets soll minimal sein, um eine möglichst geringe Stoffmenge an nicht-radioaktivem Fluor einsetzen zu können.

Dies ist wichtig für das Erzielen einer möglichst hohen spezifischen Aktivität des erzeugten [^{18}F]Fluor. Für den Isotopenaustausch zwischen dem gasförmigen molekularem Fluor

und dem an der Targetinnenwand absorbierten Fluor-18 ist eine Konzentrationsabhängigkeit des gasförmigen Fluors in der Gasphase anzunehmen. Je kleiner das Volumen des Targets ist, desto geringer sollte die für den Isotopenaustausch erforderliche Fluor-Stoffmenge sein.

2. Der Protonenstrahl soll komplett im Gasraum absorbiert werden.

Wechselwirkungen mit der Targetinnenwand sind zu vermeiden, da die Protonen dann nicht mehr für die gewünschte Kernreaktion zur Verfügung stehen und somit zu einem Ausbeuteverlust an Fluor-18 führen. Außerdem sind Strahlenschäden an der Targetoberfläche zu erwarten, die die Isotopenaustauschreaktion im zweiten Bestrahlungsschritt beeinträchtigen könnten. Die Abmessungen der Targetkammer sollten sich daher eng an dem Strahlprofil orientieren. Berechnungen hierzu sind im Abschnitt 4.2.1 dargestellt.

Diese Vorgaben führten zu einer Targetlänge von 122 mm und einer konische Form des Innenraums mit einem Radius am Eintrittsfenster von 8 mm und von 10 mm am Ende des Targets. Das resultierende Volumen betrug 30 mL. Hierbei sind die Volumina der Gaszuführungen und des Drucksensors eingeschlossen (vgl. Abb. 16). Das Strahleintrittsfenster hatte die Form eines Kugelschalenabschnitts und ist integraler Bestandteil des Targets. Der Durchmesser der Kugel beträgt 8 mm. Der frontale Durchmesser, der die effektive Größe des Eintrittsfensters bestimmt, betrug 6 mm. Die Kugelschale hatte eine Dicke von 500 μm . Die Kugelform des Fensters war hinsichtlich der hohen Druckbelastung, der das Target ausgesetzt war, von Vorteil. Das Target selbst war aus zwei Teilen gefertigt, die miteinander verschweißt waren. Ebenso

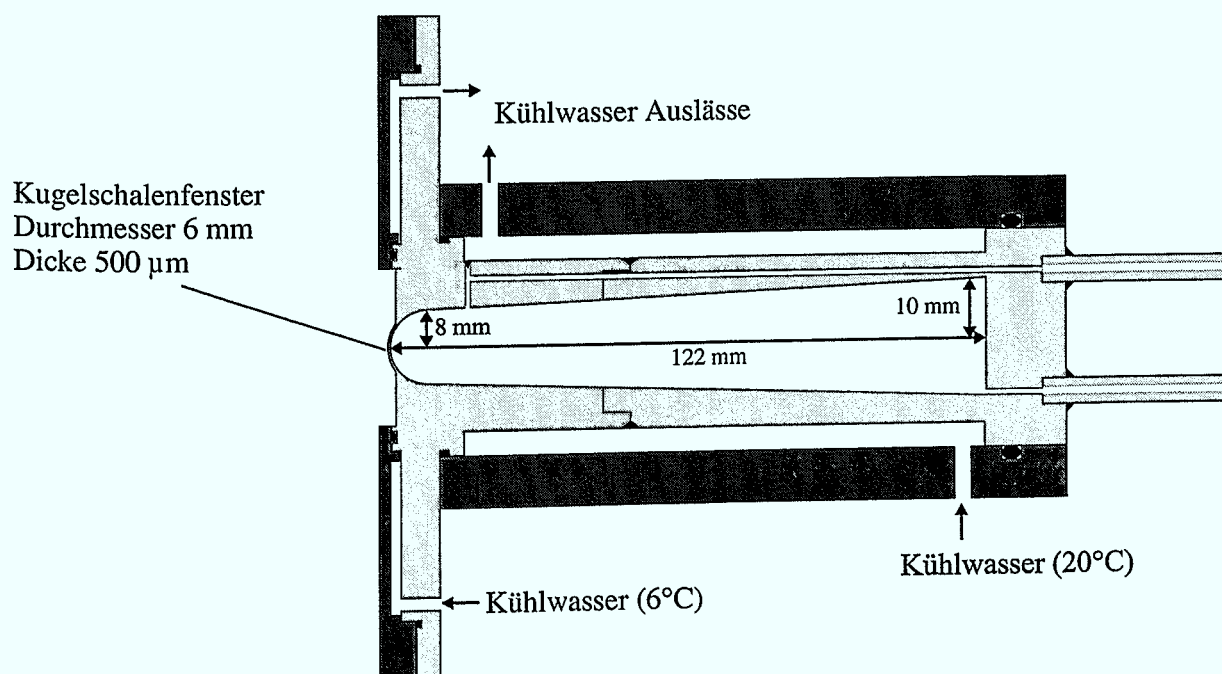


Abb. 15: $^{18}\text{O}_2$ -Target zur Produktion von [^{18}F]F $_2$

3 Experimenteller Teil

waren die Anschlußstücke für die Gaszufuhr mit dem Targetkörper verschweißt. Bei dieser Konstruktion wurde somit vollständig auf Dichtungsringe verzichtet, wie sie bei den sonst üblichen kommerziell erhältlichen Gastargets verwendet werden.

Das eigentliche Target war mit einem Kühlmantel versehen, der die Kühlung des Targetkörpers mit 20°C kaltem Wasser ermöglichte. Während der Bestrahlungen war das Eintrittsfenster einer erhöhten Wärmebelastung ausgesetzt (durchschnittlich ca. 250 W/cm² bei 20 µA Strahlstrom und 3,5 MeV Energieabsorption), die eine intensivere Kühlung erforderte. Dies wurde durch einen zusätzlichen Kühlkreislauf mit 6°C kaltem Wasser in der Nähe Fensters erreicht.

3.2.2 Behandlung des Targets vor der ersten Inbetriebnahme

Vor der ersten Verwendung wurde das Target zunächst einer gründlichen Reinigung und dann einer ersten thermischen Passivierung unterzogen.

Die Reinigung erfolgt im Ultraschallbad zunächst mit einer Seifenlösung (2 h), dann mit Chloroform (30 min), Aceton und Ethanol (je 1 h). Anschließend wurde das Target über Nacht bei 150°C getrocknet.

Zur thermischen Passivierung wurde das Target mit 10 bar eines Fluor-Krypton-Gemisches (1 vol% Fluor) gefüllt und mit Hilfe von Heizbändern über Nacht auf 120 °C erhitzt.

3.2.3 Durchführung der Bestrahlungen

Zwei-Schritt-Bestrahlungsmethode

Für die Produktion des [¹⁸F]Fluor mit Hilfe der ¹⁸O(p,n)¹⁸F-Reaktion wurde das von Nickles *et al.* (1984) entwickelte Zwei-Schritt-Verfahren adaptiert, dessen Prinzip im Abschnitt 1.3.2 beschrieben wurde.

Die zwei Bestrahlungsschritte sind

1. Aktivierungsbestrahlung: Erzeugung des Fluor-18, welches an der Targetinnenwand adsorbiert wird.
2. Isotopenaustauschbestrahlung: strahleninduzierter Isotopenaustausch zwischen dem an der Targetwand adsorbierten Fluor-18 und dem gasförmigen Fluor.

Die Apparatur zur Handhabung der Gase am Target (Abb. 16) war fernbedienbar. Die pneumatischen Ventile V_i waren für einen Maximaldruck von 35 bar ausgelegt. Alle Zuleitungen waren aus Nickel-Kapillaren gefertigt, die einen Außendurchmesser von 1/16“ aufweisen. Vor Beginn der Aktivierungsbestrahlung wurde das Target zunächst mit Hilfe einer Öldiffusionspumpe bis zu einem Druck von 10⁻⁴ mbar evakuiert. Anschließend wurde über die Ventile

3.2 Erzeugung von [^{18}F]Fluor über den $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozeß

V2 und V6 angereichertes $^{18}\text{O}_2$ von dem Vorratsbehälter in das Target expandiert. Falls der dabei erzielte Druck geringer als der gewünschte Druck von 12,7 bar war, geschah dies unter Erwärmung des Vorratsbehälters. Nach Beendigung der Aktivierungsbestrahlung wurde das Sauerstoffgas wieder zurück in den mit flüssigem Stickstoff gekühlten Vorratsbehälter gefroren. Dieser Vorgang war innerhalb von drei Minuten beendet. Der Vorratsbehälter war mit Molekularsieb (7 Å) gefüllt, um den Lagerdruck möglichst gering zu halten. Bei Experimenten, die mit natürlichem Sauerstoff durchgeführt wurden, wurde das Gas über das Ventil V7 in die Targetkammer gefüllt und nach der Bestrahlung über V3 und V4 in die Abgasleitung abgelassen. Das Target wurde dann in beiden Fällen mehrmals mit dem Fluor-Krypton-Gemisch gespült, um letzte Sauerstoffreste zu entfernen. Die Füllung erfolgte dabei über die Ventile V5 und V3, die Entfernung des Gases über V3 und V4. Der Druck des Fluor-Krypton-Gemisches (1 vol% F_2) richtete sich dabei nach der gewünschten Fluorstoffmenge, die in das Target gegeben werden sollte. Ein Gesamtdruck von 10,4 bar wurde durch Zugabe von reinem Krypton über das Ventil V7 eingestellt. Nachdem die nun folgende Isotopenaustauschbestrahlung beendet war, wurde das [^{18}F] F_2 / Krypton-Gemisch über eine 60 m lange Kupferleitung (äußerer Durchmesser 1/8") in das Labor zur Syntheseapparatur überführt. Dazu wurde das Gas zunächst durch Öffnen von V1 in die Leitung expandiert und dann mit 5 bar Helium, welches über V7 zugeführt wurde, weiter hoch gedrückt. Der Druck in der Targetkammer wurde mit Hilfe eines Drucksensors gemessen und ließ sich auch während der Bestrahlungen über einen Monitor beobachten.

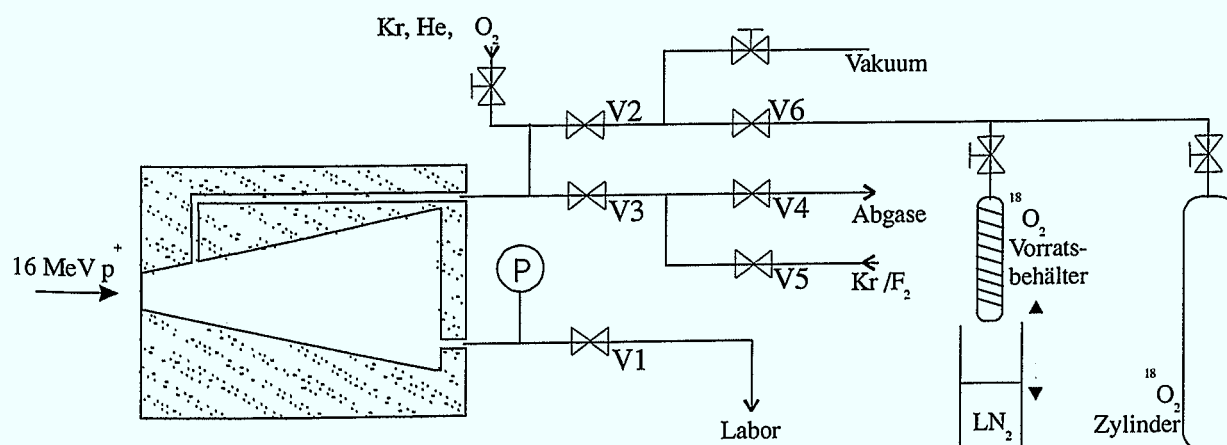


Abb. 16: Schematische Darstellung der Apparatur zur Handhabung der Gase bei der Produktion von [^{18}F]Fluor über den $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozeß

3.3 Charakterisierung der Targetgase

3.3.1 Bestimmung der ^{18}F -Aktivität des Targetgases

Eine einfache Methode zur Bestimmung der ^{18}F -Aktivität stand mit der Redoxreaktion von Iodid zu Iod durch das oxidierende $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ zur Verfügung. Die ^{18}F -Aktivität lag dann als $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ in der Reaktionslösung vor. Eine anschließende Titration des elementaren Iods mit einer Natriumthiosulfat-Maßlösung ermöglichte außerdem eine Bestimmung der Stoffmenge der oxidierenden Spezies. Ein Nachteil dieser Methode besteht in der relativ geringen Spezifität. So führen auch andere oxidierenden Verbindungen, wie z.B. Ozon oder $[^{18}\text{F}]\text{OF}_2$, deren Abwesenheit im Targetgas nicht vollkommen ausgeschlossen werden kann, ebenfalls zu einer Iod-Bildung. Außerdem könnten andere ^{18}F -Verbindungen, die nicht oxidierend wirken, z.B. $[^{18}\text{F}]\text{HF}$, in der wäßrigen Kaliumiodidlösung absorbiert werden.

Die Fluorierung erfolgte in einem einfachen Versuchsaufbau, der in Abb. 17 dargestellt ist. Die drei Glasgefäße waren mit teflonkaschierten Septen verschlossen und über Teflonschläuche und Spritzenkanülen miteinander verbunden.

Zur Durchführung der Reaktion wurde das Targetgas mit einer Geschwindigkeit von ca. 40 mL/min durch zwei hintereinander geschaltete Reaktionsgefäße geleitet, die mit je 10 mL Kaliumiodidlösung, $c(\text{KI}) = 1 \text{ mol/l}$, gefüllt waren. Das mit Aktivkohle gefüllte Gefäß diente der Absorption von Aerosolen. Die Reaktionsgefäße waren durch 1/16" Teflonschläuche und Spritzenkanülen miteinander verbunden. Unter diesen Bedingungen wurden $99,7 \pm 3,0 \%$ der in beiden Gefäßen absorbierten Fluorstoffmenge im ersten Reaktionsgefäß aufgefangen, $0,3 \pm 0,09 \%$ entfallen auf das zweite Reaktionsgefäß. Entsprechend wurden $99,6 \pm 3,0 \%$ der Radioaktivität im ersten und $0,3 \pm 0,09 \%$ im zweiten Reaktionsgefäß absorbiert. Weitere 0,1 % der Aktivität entfielen auf Kanülen und Teflonschläuche.

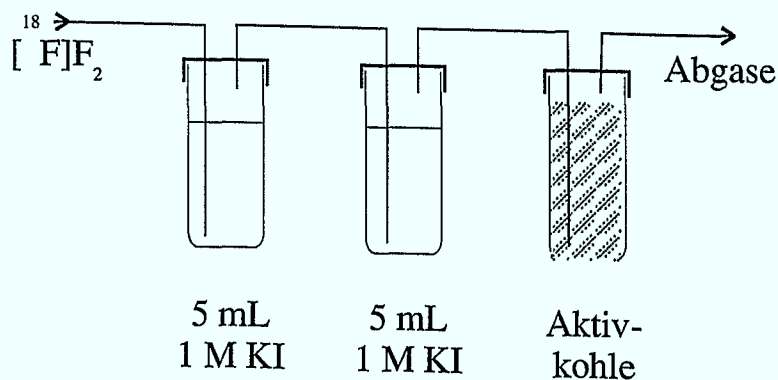
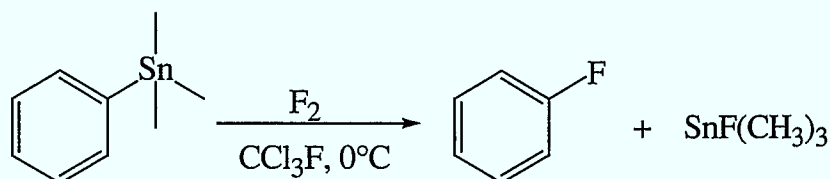


Abb. 17: Versuchsaufbau zur Durchführung der Fluorierung

3.3.2 Bestimmung der Aktivität und der spezifischen Aktivität von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$

Zur Bestimmung der spezifischen Aktivität des $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ wurde die Demetallierungsreaktion von Trimethylphenylzinn zu $[^{18}\text{F}]\text{Fluorbenzol}$ verwendet. Diese Reaktion ist bereits gut untersucht. Ihre chemische Ausbeute beträgt $66,2 \pm 4,2 \%$ (Coenen und Moerlein (1987), Blessing *et al.* (1986)). Der Vorteil dieser Reaktion besteht darin, daß sie spezifisch für $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ ist.



Der Versuchsaufbau entspricht dem in Abb. 17 dargestellten. Das Targetgas wurde zunächst in eine im Eisbad gekühlte Lösung von 70 mg (250 μmol) Trimethylphenylzinn in 5 mL Trichlorfluormethan mit einer Geschwindigkeit von 40 mL/min eingeleitet. Während der Reaktion trat eine weiße Trübung der Reaktionslösung auf. Nach Beendigung des Einleitens wurde überschüssiges Edukt mit 250 μl Trifluoressigsäure protolysiert, wobei die Trübung augenblicklich verschwand.

Es erfolgte dann die Zugabe von 10 mg (35 μmol) Chlorbenzol, das in der gaschromatographischen Analyse der Reaktionsprodukte als interner Standard diente. Anschließend wurden 5 mL einer wäßrigen Natriumcarbonatlösung, $w(\text{Na}_2\text{CO}_3) = 5 \%$, zugesetzt, die beiden Phasen gründlich durchmischt und ein Aliquot der organischen Phase über Calciumchlorid getrocknet. Etwa 20 μl der getrockneten organischen Phase wurden radiogaschromatographisch analysiert. Die Bedingungen der Radio-GC sind in Tab. 9 angegeben.

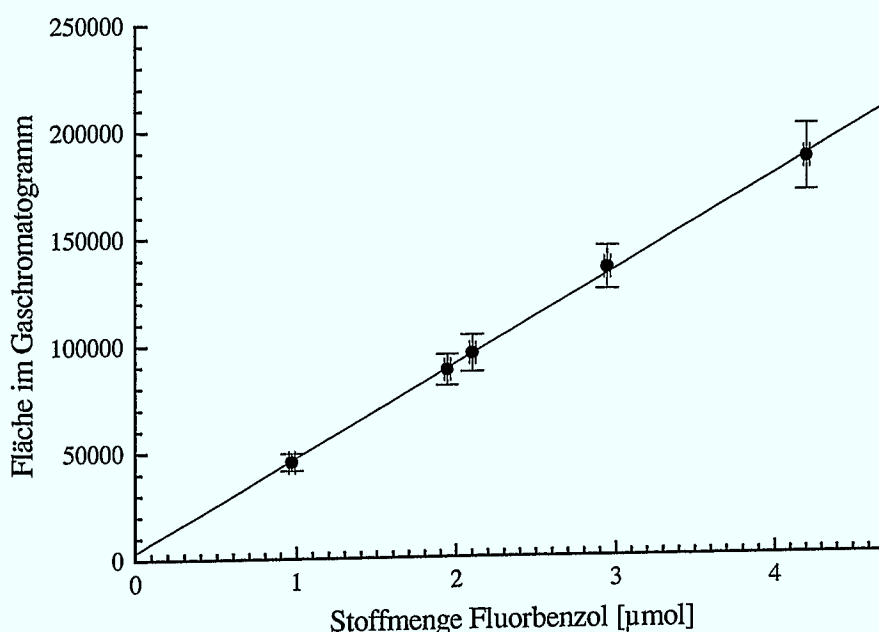


Abb. 18: Kalibriergerade zur Bestimmung der injizierten Menge Fluorbenzol

3 Experimenteller Teil

Die Bestimmung der Stoffmenge an Fluorbenzol in der injizierten Probenmenge erfolgte über eine Kalibriergerade (Abb. 18), die mit Standardlösungen genau bekannter Konzentration an Fluorbenzol erstellt wurde. Die eluierende Substanz wurde hinter dem WLD auf ein mit Aktivkohle gefülltes Glasröhrchen ($D = 6 \text{ mm}$, $l = 40 \text{ mm}$) aufgefangen und die Aktivität γ -spektrometrisch bestimmt. Mit den beiden gemessenen Parametern Stoffmenge und Aktivität ließ sich die spezifische Aktivität des Fluorbenzols berechnen. Aufgrund der Stöchiometrie der Demetallierungsreaktion ist die spezifische Aktivität des $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ doppelt so hoch wie die spezifische Aktivität des $[^{18}\text{F}]\text{Fluorbenzols}$.

Die Stoffmenge n_x des gesamten Fluorbenzols in der Reaktionslösung ließ sich mit Hilfe des internen Standards (ISTD) über Gleichung (22) ermitteln.

$$(22) \quad n_x = \frac{f_x \cdot F_x \cdot n_{\text{ISTD}}}{F_{\text{ISTD}}}$$

Die Stoffmenge n_{ISTD} des internen Standards in der Reaktionslösung ist genau bekannt. F_x und F_{ISTD} sind die Peakflächen des Fluorbenzols und des internen Standards im Gaschromatogramm. Der dimensionslose Faktor f ist spezifisch für zwei Substanzen unter gegebenen Trenn- und Detektionsbedingungen und wird mit Hilfe von Kalibrierlösungen bestimmt. Auf diese Weise läßt sich mit der ermittelten Stoffmenge des $[^{18}\text{F}]\text{Fluorbenzols}$ und mit Kenntnis der Reaktionsausbeute die ursprüngliche $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Stoffmenge berechnen.

3.3.3 Radiogaschromatographische Untersuchung des Targetgases

Mit den in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 beschriebenen Verfahren ließen sich keine flüchtigen und nicht-reaktiven Verbindungen erfassen, da diese nicht in den Reaktionslösungen absorbiert werden. Zur Identifizierung gasförmiger, inerte ^{18}F -markierter Verbindungen und deren Quantifizierung wurde daher ein radiogaschromatographisches Verfahren verwendet. Diese gaschromatographische Methode erlaubte die Trennung von CF_4 , NF_3 und SF_6 (vgl. Abschnitt 3.5.1, Tab. 9).

Zur Entnahme eines Aliquots wurde nach der Isotopenaustauschbestrahlung ein Teil des bestrahlten Gasgemisches in einen kleineren, transportablen, vorher evakuierten Probenbehälter expandiert. Der Druck in dem Behälter und dem Target nach der Expansion des Gases betrug ca. 8 bar. Der Behälter ließ sich an ein thermostatisiertes 6-Wege-Ventil anschließen, das der Aufgabe von Gasen auf die gaschromatographische Säule diene. Dieses Ventil war mit einer Probenaufgabeschleife ausgestattet, deren Volumen 1,00 mL betrug. Zwischen dem Probenbehälter und dem Injektionsventil befand sich außerdem ein Nadelventil, mit dessen Hilfe sich der Gasstrom regulieren ließ sowie desweiter eine mit gekörntem Zink gefüllte Glasäule ($D = 6 \text{ mm}$, $l = 40 \text{ mm}$). Das reaktive $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ wird auf dieser Säule absorbiert. So wurde

verhindert, daß das reaktive $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ mit dem Säulenmaterial reagierte und die Bildung von Artefakten vermieden. Nachdem die Probenschleife mehrfach mit dem Gas gespült wurde, erfolgte die Injektion eines genau definierten Gasvolumens von 1,00 mL bei Atmosphärendruck und bei bekannter Temperatur (40°C). Der Gaschromatograph ist detektorseitig mit einem WLD und einem Natriumborlochkristall ausgestattet. Sobald ein Aktivitätssignal registriert wurde, wurde die eluierende Substanz auf einem mit dem Porapak Q gefülltes Glasröhrchen ($D = 6 \text{ mm}$, $l = 40 \text{ mm}$), das mit flüssigen Stickstoff gekühlt wurde, aufgefangen. Das Röhrchen wurde sofort in ein Glasgefäß überführt, dieses gasdicht verschlossen und die Aktivität γ -spektrometrisch bestimmt. Die gemessene Aktivität ließ sich aufgrund der genau bekannten injizierten Gasmenge auf die gesamte Targetfüllung beziehen.

3.4 Synthese von 2- $[^{18}\text{F}]$ Fluor-L-tyrosin und 6- $[^{18}\text{F}]$ Fluor-L-dopa

3.4.1 Die stannylierten Vorläufermoleküle

Zur Untersuchung der Darstellungsmöglichkeiten von 2- $[^{18}\text{F}]$ Fluor-L-tyrosin mittels elektrophiler Fluordestannylierung wurden drei Stannylverbindungen verglichen, die von der Firma ABX, Dresden, zur Verfügung gestellt wurden (Abb. 19). Es handelte sich dabei um **I**: 2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-(4-*tert*-butyloxycarbonyloxy-2-trimethylstannylphenyl)-propionsäureethylester, **II**: (2S,5S)-2-*tert*-Butyl-5-(4-methoxy-2-trimethylstannylbenzyl)-3-methylimidazolidin-4-on-1-carbonsäure-*tert*-butylester; (2S,5S)-2-*tert*-Butyl-5-(4-methoxy-2-trimethylstannylbenzyl)-3-methylimidazolidin-4-on-1-carbonsäure-*tert*-butylester und **III**: (2S,5S)-2-*tert*-Butyl-5-(4-methoxy-2-tributylstannylbenzyl)-3-methylimidazolidin-4-on-1-carbonsäure-*tert*-butylester; (2S,5S)-2-*tert*-Butyl-5-(4-methoxy-2-trimethylstannylbenzyl)-3-methylimidazolidin-4-on-1-carbonsäure-*tert*-butylester (Abb. 19) Zwei dieser Verbindungen (**II** und **III**) wiesen identische Schutzgruppen auf. Die Amino- und die Carbonsäurefunktionen waren bei beiden Verbindungen mit einem chiralen Auxiliar, dem SEEBACH-Reagenz (2S)-1-*tert*-Butyloxycarbonyl-2-*tert*-butyl-3-methyl-1,3-imidazolidin-4-on (Boc-BMI) (Fitzi und Seebach (1988), Seebach *et al.* (1996)) derivatisiert. Die phenolische OH-Funktion war als Methylether geschützt. Die Verbindungen **II** und **III** unterschieden sich lediglich in der zinnorganischen Abgangsgruppe. Bei Verbindung **II** lag sie als Trimethylzinn-, bei Verbindung **III** als Tributylzinn-Gruppe vor. Bei der Verbindung **I** waren die Amino- und die phenolische OH-Funktion durch *tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppen (Boc) geschützt, die Carbonsäurefunktion lag als Ethylester vor. Wie Verbindung **II** wies auch die Verbindung **I** eine Trimethylzinn-Gruppe als Abgangsgruppe auf.

Die funktionellen Gruppen des kommerziell erhältlichen Vorläufermoleküls für die Synthese

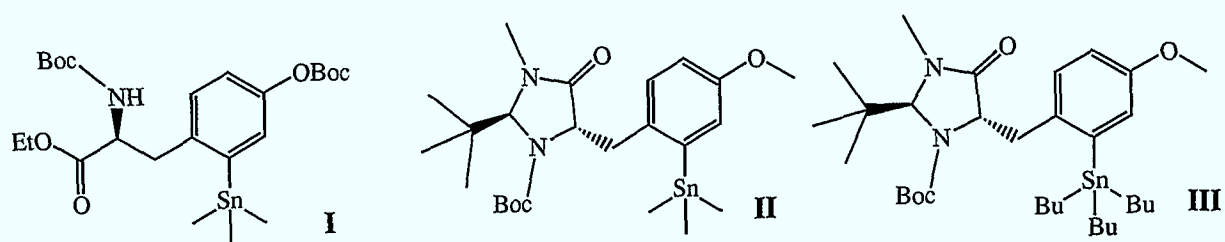


Abb. 19: Stannylierte Vorläufermoleküle zur Synthese von 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin

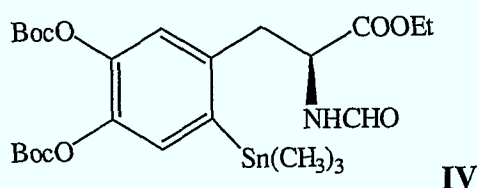


Abb. 20: Stannylierter Vorläufer für die Synthese von 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa

des 6-Fluor-L-dopa, (2-Formylamino-3-(3,4-*tert*-butyloxycarbonyloxy-2-trimethylstannylphenyl)-propionsäureethylester (IV, Abb. 20, ABX, Dresden)), waren auf ähnliche Weise derivatisiert wie die funktionellen Gruppen des 2-Fluor-L-tyrosin-Vorläufermoleküls I (Abb. 19). Der einzige Unterschied bestand in der Aminofunktion, die bei der Verbindung IV durch einen Formyl-Rest und bei der Verbindung I durch eine *tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppe (Boc) geschützt war.

Die erstmals synthetisierten 2-Fluor-L-tyrosin-Vorläufer I, II und III wurden mittels ^1H -NMR charakterisiert. Die Substanzen waren zum Zeitpunkt der Messung etwa drei Monate alt. Bis zu ihrer Verwendung wurden sie bei -80°C in gasdicht verschlossenen Glasgefäßen unter Argon gelagert. Die NMR-Signale lassen sich eindeutig den in Abb. 19 gezeigten Strukturen zuordnen. Offensichtlich sind sie unter den oben genannten Lagerungsbedingungen haltbar. Auf die Angabe spektroskopischer Daten des kommerziell erhältlichen 6-Fluor-L-dopa-Vorläufers IV wird an dieser Stelle verzichtet, da dieser entsprechend üblicher Qualitätssicherungsstandards von der Firma ABX, Dresden, hergestellt und vertrieben wird. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben und auf die Protonensignale der jeweiligen deuterierten Solvenssignale referenziert.

Verbindung I

^1H -NMR (D_6 -DMSO, 90°C): 0,35 (s, 9H, CH_3 -Sn); 1,15 (t, 3 H, CH_3 - CH_2 -O); 1,35 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$ -C-N); 1,35 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$ -C-O); 2,96 - 3,07 (m, 2 H, CH_2); 4,09 (q, 2 H, O- CH_2 - CH_3); 4,13 - 4,19 (m, 1 H, CH); 6,95 (s, 1 H, NH); 7,03 - 7,29 (m, 3 H, aryl-H).

Varian Inowa, 400 MHz

Verbindung II

¹H-NMR (CDCl₃, 25°C): 0,38 (s, 9 H, CH₃-Sn); 1,0 (s, 9 H, CH₃-^tBu); 1,41 (s, 9 H, CH₃-^tBu-Ester); 2,85 (s, 3 H, CH₃-N); 3,33 (dd, 1 H, *J*₁ 14 Hz, *J*₂ 5 Hz, 0,5 CH₂); 3,51 (dd, 1 H, *J*₁ 14 Hz, *J*₂ 5 Hz, 0,5 CH₂); 3,79 (s, 3 H, CH₃-O); 4,35 (t, 1 H, CH-C=O); 4,92 (s, 1H, CH-(CH₃)₃); 6,71 – 6,97 (m, 3 H, aryl-*H*).

Bruker DPX-200 Spektrometer (Avance 200), 200 MHz

Verbindung III

¹H-NMR (CDCl₃, 25°C): 0,92 (t, 9 H, CH₃-Bu); 1,01 (s, 9H, CH₃-^tBu); 1,39 (s, 9 H, CH₃-^tBu-Ester); 1,1 – 1,68 (m, 18 H, CH₂-Bu); 2,89 (s, 3 H, CH₃-N); 3,31 (dd, 1 H, *J*₁ 14 Hz, *J*₂ 5 Hz, 0,5 CH₂); 3,50 (dd, 1 H, *J*₁ 14 Hz, *J*₂ 5 Hz, 0,5 CH₂); 3,79 (s, 3 H, CH₃-O); 4,36 (t, 1 H, CH-C=O); 4,97 (s, 1H, CH-(CH₃)₃); 6,69 – 6,95 (m, 3 H, aryl-*H*).

Bruker DPX-200 Spektrometer (Avance 200), 200 MHz

3.4.2 Untersuchung der Reaktionsausbeuten für verschiedene Bedingungen der Fluorierung und der Abspaltung der Schutzgruppen

Durchführung der Fluorierung

Die Fluorierungen wurden bei allen Versuchen mit elementarem, nicht radioaktivem Fluor durchgeführt. Als Lösungsmittel für die stannylierten Vorläufer diente Trichlorfluormethan. Die Reaktionslösungen wurden im Eisbad gekühlt. Die Fluorierung wurde mittels eines einfachen Versuchsaufbaus durchgeführt, der bereits in Abschnitt 3.3.2, Abb. 17, beschrieben wurde. Hinter dem eigentlichen Reaktionsgefäß waren zwei weitere Gefäße angebracht, die mit 5 mL wässrige Kaliumiodid-Lösung, *c* (KI) = 1 mol/L, bzw. mit Aktivkohle gefüllt waren. Auch die Durchführung der Fluorierung entspricht der in Abschnitt 3.3.2 beschriebenen Vorgehensweise.

Durchführung der Hydrolyse der Schutzgruppen

Zur Hydrolyse der Schutzgruppen boten sich zwei Strategien an:

1. Die *tert*-Butyloxycarbonyl-Funktion ist säurelabil und auch Carbonsäureester lassen sich mit verdünnten wässrigen Säuren hydrolysieren. Daher boten sich verschiedene wässrige Mineralsäuren zur Durchführung der Abspaltung aller Schutzgruppen in einem Reaktionsschritt an (vgl. Tab. 24).

Es wurden folgende Hydrolysebedingungen gewählt:

- wässrige HBr, *w* = 48 %, 100°C

3 Experimenteller Teil

- wäßrige HBr, w = 48 %, Raumtemperatur
 - wäßrige HI, w = 57 %, 100°C
 - wäßrige HCl, c (HCl) = 6 mol/L, 100°C,
2. Carbonsäureester werden in der Regel basenkatalytisch hydrolysiert. Die Verseifung eines Carbonsäureesters mit Basen verläuft allgemein schneller als mit wäßrigen Säuren. Die Abspaltung der Schutzgruppen wurde daher auch in zwei Hydrolyseschritten durchgeführt:
- 1) Einwirken von 0,50 mL CF₃COOH, 5 min, Raumtemperatur, dann Abblasen der Säure;
 - 2) wäßrige NaOH, c (NaOH) = 1 mol/L, 100°C.

Im Einzelnen wurde die Hydrolyse wie folgt durchgeführt. Nach der Fluorierung wurde die Reaktionslösung zunächst in vier annähernd identische Portionen geteilt. Anschließend wurde das flüchtige Lösungsmittel CCl₃F (Sdp. 21°C) in einem leichten Inertgasstrom abgeblasen, worauf ein öliges Rückstand zurückblieb. Dieser wurde dann mit jeweils 0,50 mL eines der oben aufgeführten Hydrolysereagenzien versetzt und im Ultraschallbad suspendiert. Entsprechend der angegebenen Reaktionsbedingungen wurden die Reaktionsgefäße dann gegebenenfalls auf 100°C erhitzt.

In regelmäßigen Zeitabständen erfolgte dann die Entnahme von 50 µL der Reaktionslösung. Jedes Aliquot wurde in 1,00 mL einer Natriumcitrat-Lösung (21,008 g Citronensäure Monohydrat und 200 mL Natronlauge, c (NaOH) = 1 mol/L ad 1000 mL) verdünnt, wodurch die Reaktion abgebrochen wurde. Durch die Teilung der Proben nach der Fluorierung war sichergestellt, daß alle vier Experimente einer Versuchsreihe dieselben Fluorierungsausbeuten aufwiesen. Von den verdünnten Proben wurden jeweils 10,0 µL mittels Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC) analysiert. Die Chromatographiebedingungen sind im Abschnitt 3.5.2 (Tab. 11) beschrieben.

Bestimmung der Reaktionsausbeuten

Zur Analyse der Verbindungen wurde die HPLC / UV-Detektion eingesetzt. Die Quantifizierung der durch die Hydrolyse entstandenen Endprodukte L-Tyrosin und 2-Fluor-L-tyrosin sowie L-Dopa und 6-Fluor-L-dopa wurde mittels zuvor erstellter Kalibriergeraden durchgeführt. Allerdings konnten keine Kalibrierungen für die fluorierten, noch nicht entschützten Zwischenstufen des 2-Fluor-L-tyrosins und des 6-Fluor-L-dopas erstellt werden, da keine geeigneten Standardsubstanzen zur Verfügung standen.

Es ließen sich nur dann separate Fluorierungsausbeuten bestimmen, wenn sichergestellt war, daß die Abspaltung der Schutzgruppen quantitativ ablief und die Endprodukte unter den Bedingungen des zweiten Syntheseschrittes stabil waren. Waren diese Voraussetzungen erfüllt,

3.4 Synthese von 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosin und 6-[¹⁸F]Fluor-L-dopa

dann war die Summe der Stoffmengen aller Endprodukte (2-Fluor-L-tyrosin und L-Tyrosin bzw. 6-Fluor-L-dopa und L-Dopa) gleich der Stoffmenge des eingesetzten Vorläufermoleküls. Bestand zwischen den Stoffmengen der Produkte und der jeweiligen Edukte allerdings keine Übereinstimmung, dann ließ sich nur die Gesamtausbeute für beide Reaktionsschritte angeben. Das Stoffmengenverhältnis von Produkten zu Edukten wurde als „Wiederfindung“ *W* definiert und bei den durchgeführten Analysen überprüft.

$$(23) \quad W = \frac{\sum n(\text{Produkte})}{n(\text{Edukt})}$$

Die Kalibriergeraden für die zu analysierenden Substanzen wurden unter den Bedingungen erstellt, bei denen auch die Reaktionen der Schutzgruppenabspaltung durchgeführt wurden, um mögliche Produktzersetzungen zu berücksichtigen. Es wurden also entsprechende Mengen an L-Tyrosin und 2-Fluor-L-tyrosin bzw. L-Dopa und 6-Fluor-L-dopa eingewogen, in 0,50 mL eines der oben aufgeführten Reagenzien gelöst und auf 100°C erhitzt. Von diesen Lösungen wurden jeweils 50 µL entnommen und in 1,00 mL einer Natriumcitrat-Lösung verdünnt (21,008 g Citronensäure Monohydrat und 200 mL Natronlauge, *c* (NaOH) = 1 mol/L ad 1000 mL). Von dieser verdünnten Lösung wurden 10 µL unter den in Abschnitt 3.5.2, Tab. 11, beschriebenen HPLC-Bedingungen analysiert. Die jeweiligen Kalibriergeraden sind in Abb. 21, Abb. 22, Abb. 23, und Abb. 24 dargestellt. Auf eine gesonderte Kalibrierung für 3-Fluor-L-tyrosin wurde verzichtet, da diese Verbindung unter den gegebenen Reaktions- und Analysebedingungen nicht nachweisbar war.

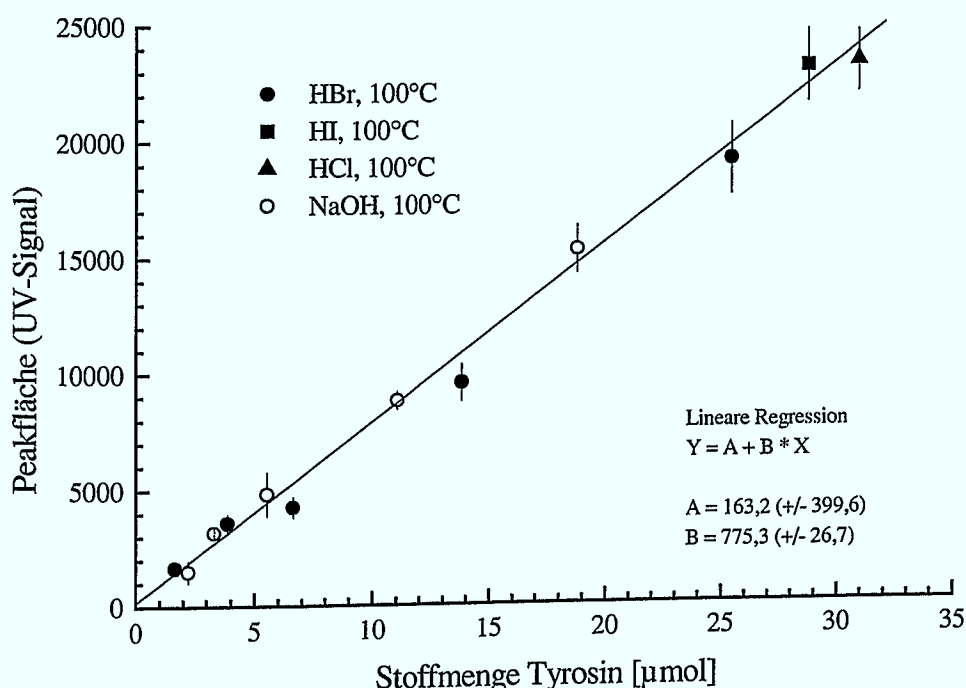


Abb. 21: Kalibriergerade für L-Tyrosin in verschiedenen Reagenzien

3 Experimenteller Teil

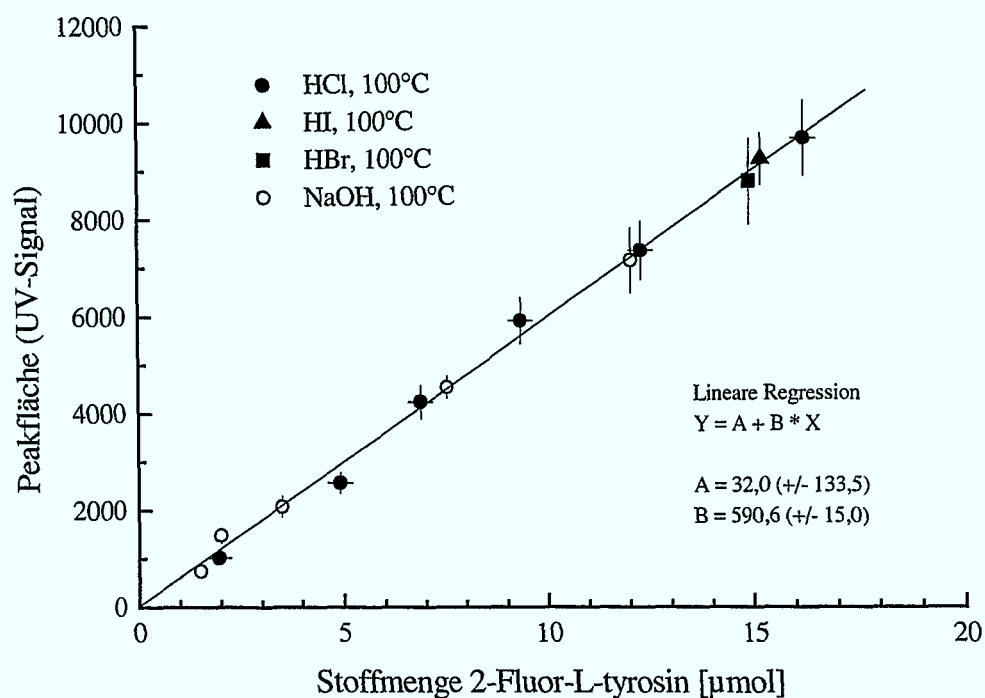


Abb. 22: Kalibriergerade für 2-Fluor-L-tyrosin in verschiedenen Reagenzien

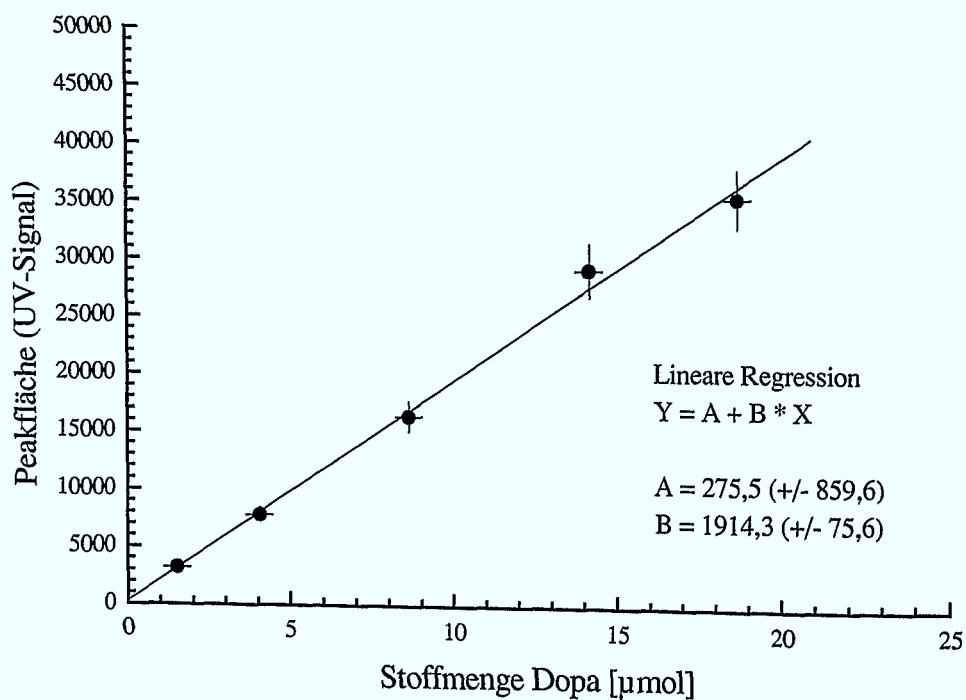


Abb. 23: Kalibriergerade für L-Dopa in wäßriger HBr, $w = 48 \%$, 100°C

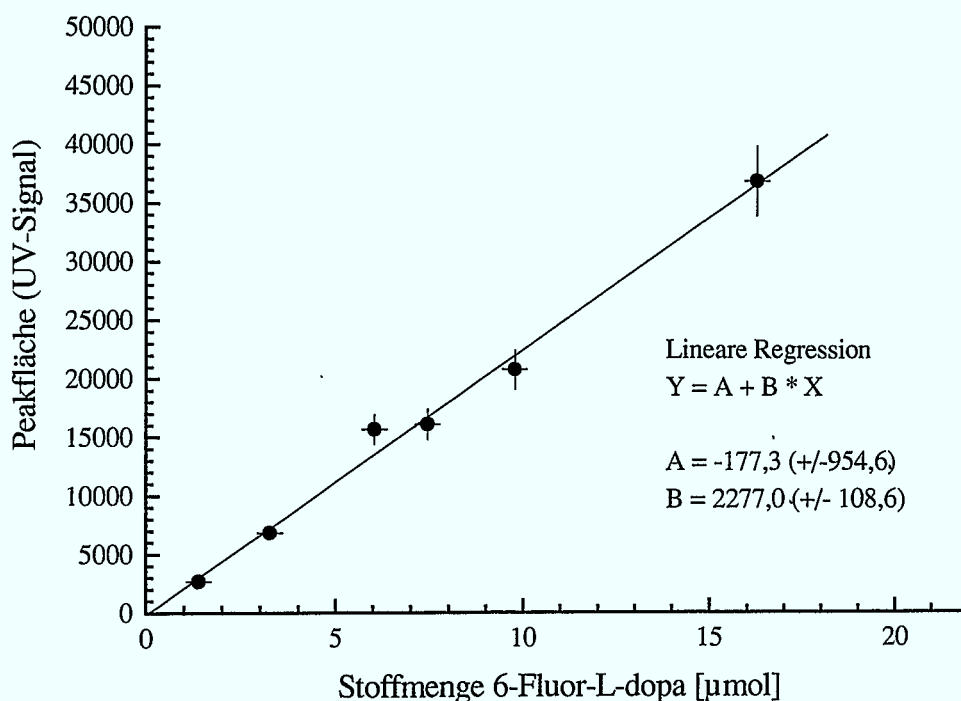


Abb. 24: Kalibriergerade für 6-Fluor-L-dopa in wässriger HBr, w = 48 %, 100°C

Identifizierung der Reaktionsprodukte

Die Identifizierung der Hydrolyseprodukte erfolgte anhand der HPL-Chromatogramme durch Vergleich der Retentionszeiten bzw. der k' -Werten mit den entsprechenden Daten der kalten Standards L-Tyrosin, 3-Fluor-L-tyrosin und 2-Fluor-L-tyrosin (alle Sigma-Aldrich), bzw. L-Dopa (Sigma-Aldrich) und 6-Fluor-L-dopa (RBI, Köln) (vgl. Abschnitt 3.5.2, Tab. 11 und Tab. 12).

Verbindungen, deren Retentionszeiten nicht mit den Referenzsubstanzen übereinstimmten, wurden massenspektrometrisch anhand der Molekülmassen identifiziert (Massenspektrometer Thermoquest Finnigan, Automass Multi). Zu diesem Zweck wurden 20 µL der betreffenden Reaktionslösung, deren Konzentration ca. 2 - 6 mg/mL betrug, entsprechend der im Abschnitt 3.5.2 angegebenen Bedingungen HPL-chromatographisch getrennt und die Zielkomponenten in separaten Gefäßen gesammelt. Diese Lösungen wurden für die massenspektrometrischen Untersuchungen verwendet. Die Aufnahme der Proben in das Spektrometer erfolgte im ESI-Modus (positiv).

Bei diesen Substanzen handelte es sich um 2-Amino-3-(4-methoxy-2-fluorphenyl)-propionsäure (**IIa/IIIa**) und 2-Amino-3-(4-methoxy-phenyl)-propionsäure (**IIb/IIIb**). Dies sind die nicht vollständig geschützten Derivate der 2-Fluor-L-tyrosin-Vorläufer **II** und **III** (vgl. Abschnitt 4.4.1, Abb. 48).

3.4.3 Synthese von 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin und 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa ausgehend von [^{18}F]F $_2$ mit hoher Radioaktivität

Durchführung der Synthese

Zur Radiosynthese der beiden Aminosäuren 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin und 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa stand eine fernbedienbare Apparatur zur Verfügung, die sich in einer Bleibox befand (Abb. 25).

100 μmol des Edukts wurden gelöst in 5 mL Trichlorfluormethan bei 0°C vorgelegt. Die zur Bestrahlung eingesetzte Fluorstoffmenge betrug ebenfalls 100 μmol . Die [^{18}F]F $_2$ / Krypton-Mischung wurde mit einer Geschwindigkeit von etwa 40 – 60 mL/min durch die Reaktionslösung geleitet. Das Reaktionsgefäß wurde während der Fluorierung im Eisbad gekühlt. Die Absorption der Aktivität im Reaktionsgefäß ließ sich mit einem GEIGER-MÜLLER-Zählrohr (Genitron Instruments, Monitor 414) verfolgen. Nachdem die Fluorierung nach etwa 15 min abgeschlossen war, wurde das Lösungsmittel unter leichtem Erwärmen mit einem Heißluftgebläse in einem Inertgasstrom ausgetrieben. Der Rückstand wurde dann über das manuell bedienbare Ventil V1 mit 2,0 mL wäßriger HBr, $w = 48\%$, versetzt und die Abspaltung der Schutzgruppen ca. 10 min lang bei der Siedetemperatur der Säure (127°C) durchgeführt. Die Reaktionslösung wurde daraufhin etwa 1 min lang im Eisbad abgekühlt und dann über V1 zunächst mit 1,3 mL Ammoniaklösung, $w(\text{NH}_4\text{OH}) = 25\%$ und 1,2 mL einer Pufferlösung versetzt. Die Wahl der Pufferlösung orientierte sich dabei an dem bei der HPL-chromatographischen Trennung der Reaktionsprodukte verwendeten Eluens, welches unterschiedlich für die Abtrennung von 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin und 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa war (vgl. Abschnitt 3.5.2, Tab. 13). Die Reaktionslösung, deren Gesamtvolumen 4,5 mL betrug, wurde nun in die 5 mL Probenschleife des HPLC-Injektionsventils transferiert, indem die Lösung zunächst in eine Spritze (Sp2) aufgezogen und anschließend, nach Schalten des 2-Wege-Ventils V2, in die Probenschleife gedrückt wird. Durch Schalten des 6-Wege-Ventils V3 erfolgte die Injektion der Reaktionsprodukte in das chromatographische Trennsystem (vgl. Abschnitt 3.5.2, Tab. 13). Die eluierenden Substanzen wurden sowohl mittels eines UV-Detektors als auch mit einem GEIGER-MÜLLER-Zählrohr detektiert. Sobald das Aktivsignal der Zielkomponente registriert wurde, wurde durch Schalten des 2-Wege-Ventils V4 die eluierende Substanz in einem sterilisierten und mit einem Sterilfilter versehenem Glasgefäß aufgefangen. Die Gesamtdauer der Synthese und die Isolierung der ^{18}F -markierten Produkte betrug ca. 60 min im Falle des 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosins und ca. 45 min im Falle des 6-[^{18}F]Fluor-L-dopas.

3.4 Synthese von 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin und 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa

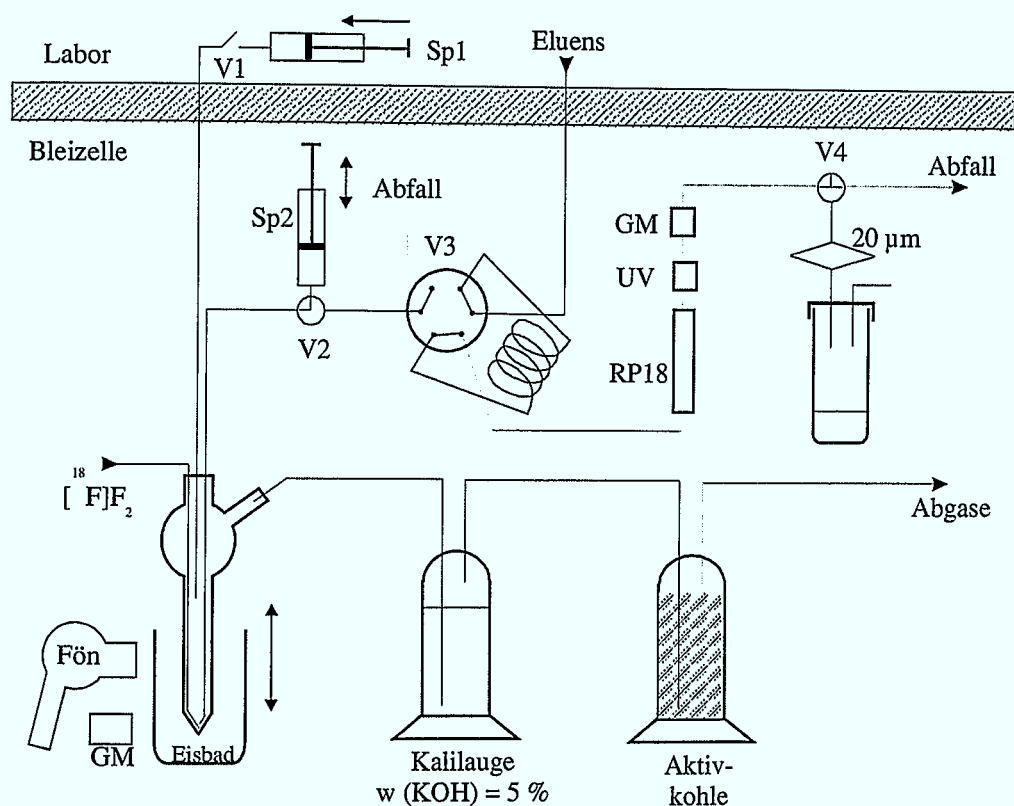


Abb. 25: Fernbedienbare Apparatur zur Radiosynthese von 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin und 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa; GM: GEIGER-MÜLLER-Zählrohr

Qualitätskontrolle

Das abgetrennte ^{18}F -markierte Produkt wurde auf seine chemische und radiochemische Reinheit überprüft. Weiterhin war die spezifische Radioaktivität von Interesse. Zu diesem Zweck wurde ein Aliquot des isolierten Produktes auf seine Isomerenreinheit und Enantiomerenreinheit hin überprüft. Dazu wurden zwei verschiedene HPL-chromatographische Methoden verwendet. Die Trennbedingungen sind in Abschnitt 3.5.2, Tab. 11 und Tab. 12 aufgeführt.

Bestimmung der spezifischen Radioaktivität

Die Bestimmung der spezifischen Aktivität der ^{18}F -markierten Produkte erfolgte zusammen mit der Überprüfung der Isomerenreinheit (Chromatographiebedingungen in Abschnitt 3.5.2, Tab. 11).

Die Stoffmengen der Substanzen ergaben sich aus dem jeweiligen Peakflächenvergleich der UV-Signale mit zuvor erstellten Kalibriergeraden (Abb. 26, Abb. 27). Zur Ermittlung der Radioaktivität wurde die eluierende Komponente in einem 10 mL Glasgefäß aufgefangen, welches anschließend fest verschlossen wurde. Die Aktivität des im Eluens vorliegenden Produkts wurde γ -spektrometrisch bestimmt. Da aber bedingt durch das Volumen der Lösung (2 -

3 Experimenteller Teil

3 mL) keine punktförmige Probe vorlag, wurde bei der Bestimmung der Aktivität eine Geometriekorrektur berücksichtigt. Diese Korrektur ergab sich aus dem Vergleich einer Messung einer punktförmigen (ca. 10 μ l) wässrigen ^{18}F -Probe und einer weiteren Messung derselben auf das gewünschte Volumen verdünnten ^{18}F -Probe.

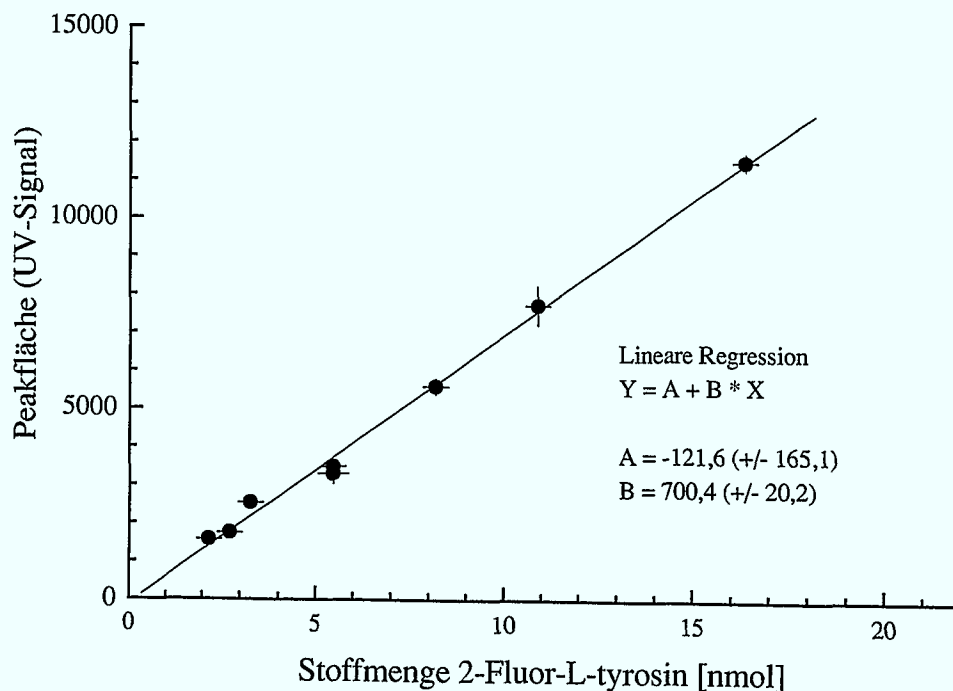


Abb. 26: Ermittlung der spezifischen Aktivität von 2- ^{18}F Fluor-L-tyrosin;
Kalibriergerade zur Bestimmung der Stoffmenge

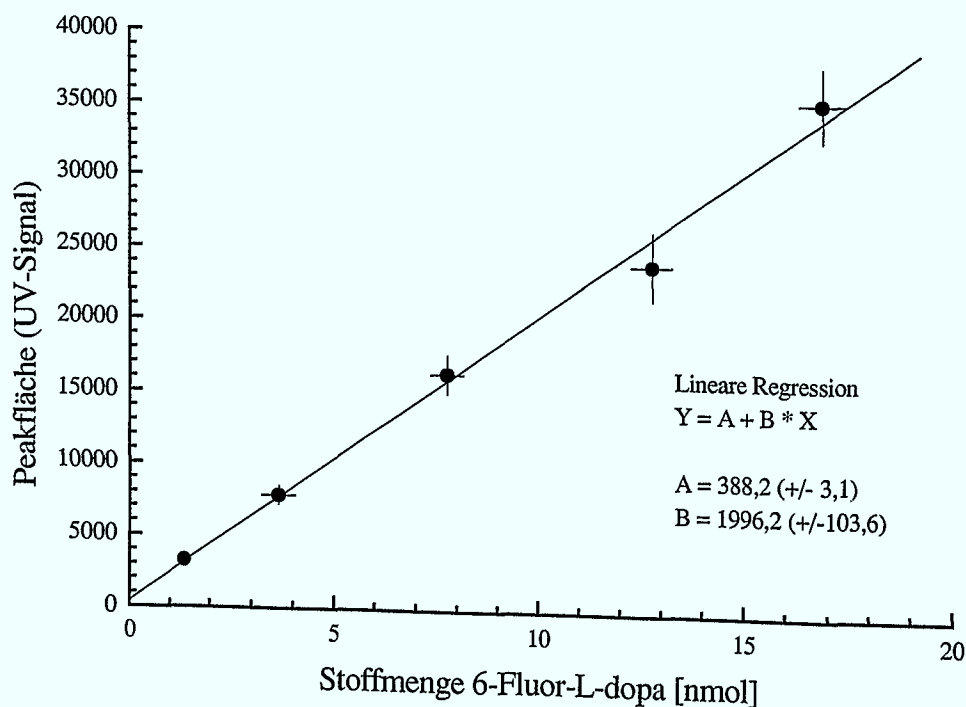


Abb. 27: Ermittlung der spezifischen Aktivität von 6- ^{18}F Fluor-L-dopa;
Kalibriergerade zur Bestimmung der Stoffmenge

3.5 Radioanalytische Verfahren

Zur quantitativen Analyse, Identifizierung und Isolierung der ^{18}F -Markierungsprodukte wurden radiogaschromatographische (Radio-GC) und radiohochleistungsflüssigchromatographische Verfahren (Radio-HPLC) verwendet.

3.5.1 Radiogaschromatographie (Radio-GC)

Zur Analytik des radioaktiven Targetgases wurde ein Gaschromatograph eingesetzt (Hewlett-Packard, Typ HP6890). Die Injektion der Gase erfolgte mittels eines beheizbaren 6-Wege-Ventils, welches mit einer 1 mL Probenschleife ausgestattet war. Detektorseitig befand sich ein Wärmeleitfähigkeitsdetektor (WLD) und ein NaI(Tl)-Bohrloch-Kristall mit Photomultiplier (EG&G Ortec, Model 276 Photomultiplier Base) sowie dazugehörigem Verstärker (EG&G Ortec ACE-MATE, Model 925 Scint Amplifier and Bias Supply). Detaillierte Bedingungen und k' -Werte sind in Tab. 9 angegeben.

Die im Zusammenhang mit der Bestimmung der spezifischen Aktivität von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ durchgeführte Trennung von Benzol, Fluorbenzol und Chlorbenzol erfolgte mit einem Gaschromatographen (Shimadzu, GC 9-A). Die Probeninjektion wurde manuell mit einer 50 μl Spritze vorgenommen. Die Detektion erfolgte zerstörungsfrei mit einem WLD. Die eluierende radioaktive Zielkomponente wurde auf Aktivkohle aufgefangen und die Aktivität γ -spektroskopisch bestimmt. Detaillierte Chromatographiebedingungen und k' -Werte sind in Tab. 10 angegeben.

Tab. 9: GC-Bedingungen und k' -Werte für die gaschromatographische Trennung von CF_4 , Kr, NF_3 und SF_6

Säule	4 m x 3,5 mm Porapak Q, 50-80 mesh		
Temperaturprogramm	-30°C, 17 min – 10°C/min – 150°C, 30 min		
Trärgas	30 mL/min Helium (Reinheit 99,9999%)		
Injektortemperatur	150°C		
WLD	200°C, 110 mA		
k'-Werte der analysierten Substanzen			
CF ₄	6,3	NF ₃	8,6
Krypton	7,0	SF ₆	13,8

3 Experimenteller Teil

Tab. 10: GC-Bedingungen und k' -Werte für die gaschromatographische Trennung von Benzol, Fluorbenzol und Chlorbenzol

Säule	6 m x 3,5 mm Chromosorb W-AW-DMCS belegt mit 20% MTO-GE SF 96, 60-80 mesh		
Temperaturprogramm	60°C, 15 min – 5°C/min – 150°C, 20 min		
Trärgas	30 mL/min Helium (Reinheit 99,9999 %)		
Injektortemperatur	150°C		
WLD	200°C, 110 mA		
k'-Werte der analysierten Substanzen			
Benzol	4,55	Chlorbenzol	8,95
Fluorbenzol	4,80		

3.5.2 Radiohochleistungsflüssigchromatographie (Radio-HPLC)

Analytische Radio-HPLC

Das zur Analytik von D/L-Tyrosin, 3-Fluor-L-tyrosin und 2-Fluor-D/L-tyrosin bzw. von D/L-Dopa und 6-Fluor-D/L-dopa eingesetzte HPLC-System bestand aus einem Pumpenkopf (Knauer, Typ 6400), einem UV / VIS-Photometer mit variabler Wellenlänge (Knauer, Typ 97) und einem NaI(Tl)-Bohrloch-Kristall mit Photomultiplier (EG&G Ortec, Model 276 Photomultiplier Base) sowie dazugehörigem Verstärker (EG&G Ortec ACE-MATE, Model 925 Scint Amplifier and Bias Supply). Die Injektion erfolgte manuell mit einem 6-Wege-Ventil (Rheodyne, Typ 7125), welches mit einer 20 μ L Probenschleife ausgestattet war. Detaillierte Bedingungen und k' -Werte sind in Tab. 11 und Tab. 12 angegeben.

Präparative Radio-HPLC

Die präparative Abtrennung von 2-[18 F]Fluor-L-tyrosin bzw. 6-[18 F]Fluor-L-dopa von den übrigen Reaktionsprodukten erfolgte mit einem HPLC-System, das aus zwei 20 mL Pumpenköpfen (Latek P-400), einem UV/VIS-Photometer mit variabler Wellenlänge (Linear™, UVIS 200) und einem GEIGER-MÜLLER-Zählrohr (Genitron Instruments, Monitor M414) bestand. Die Injektion der Produktgemische erfolgte mit einem pneumatisch gesteuerten 6-Wege-Ventil (Valco), welches mit einer 5 mL Probenschleife ausgestattet war. Detaillierte Bedingungen und k' -Werte sind in Abb. 12 angegeben.

3.5 Radioanalytische Verfahren

Tab. 11: HPLC-Bedingungen und k' -Werte für die analytische Trennung von L-Tyrosin, 3-Fluor-L-tyrosin und 2-Fluor-L-tyrosin bzw. von L-Dopa und 6-Fluor-L-dopa

Säule	250 x 4 mm AQUA C18, 5µ, 125A		
Eluens	Wasser : Essigsäure 98 : 2 (v, v)		
	1,00 mL/min, 130 bar		
UV-Detektor	282 nm		
k'-Werte der analysierten Substanzen			
D/L-Tyrosin	2,0	D/L-Dopa	1,0
3-Fluor-D/L-tyrosin	2,8	6-Fluor-D/L-dopa	1,7
2-Fluor-D/L-tyrosin	3,1		

Tab. 12: HPLC-Bedingungen und k' -Werte für die analytische Trennung der Enantiomerenpaare 2-Fluor-L- und 2-Fluor-D-tyrosin bzw. 6-Fluor-L- und 6-Fluor-D-dopa

Säule	250 x 4 mm KROWNPAK		
Eluens	Perchlorsäure, c (HClO ₄) = 0,02 mol/L		
	1,00 mL/min, 130 bar		
UV-Detektor	282 nm		
k'-Werte der analysierten Substanzen			
2-Fluor-D-tyrosin	2,65	6-Fluor-D-dopa	1,80
2-Fluor-L-tyrosin	3,90	6-Fluor-L-dopa	3,05

Tab. 13: Die zur Synthese von 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosin und 6-[¹⁸F]Fluor-L-dopa verwendeten Pufferlösungen, HPL-chromatographischen Trennbedingungen sowie die k' -Werte der analysierten Zielkomponenten

	2-[¹⁸ F]Fluor-L-tyrosin	6-[¹⁸ F]Fluor-L-dopa
Zusammensetzung der Pufferlösung zur Verdünnung des Reaktionsgemisches	21,008 g Citronensäure Monohydrat + 200 mL 1 N NaOH ad 1000 mL	1 M Na ₂ HPO ₄ + 1 M NaH ₂ PO ₄
<u>HPLC-Bedingungen</u>		
Säule	250 x 8 mm Multospher RP18 10	
Eluens	Citrat/HCl-Puffer pH 3 : Ethanol 98 : 2 (v, v) 2,00 mL/min, 34 bar	0,05 M NaH ₂ PO ₄ . Ethanol 98 : 2 (v, v) 2,00 mL/min, 34 bar
UV-Detektor	282 nm	282 nm
k'-Werte der analysierten Substanzen		
L-Tyrosin	3,18	L-Dopa 1,53
2-Fluor-L-tyrosin	4,20	6-Fluor-L-dopa 2,78

4 Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

4.1 Kernreaktionsdaten zum $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozess

4.1.1 Anregungsfunktion

Die Bestrahlungsexperimente zur Ermittlung der Anregungsfunktion des $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozesses wurden entsprechend der verschiedenen untersuchten Energiebereiche an vier unterschiedlichen Beschleunigern mit insgesamt drei verschiedenen ^{18}O -angereicherten Targets durchgeführt (vgl. Tab. 14), die aus gasförmigem $^{18}\text{O}_2$ und festem Si^{18}O_2 und $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ bestanden. Die Notwendigkeit, unterschiedliche Targets zu verwenden, ergab sich zum einen aus technischen Gründen, da keine Gastargets an das Strahlrohr des Injektorzyklotron des COSY montiert werden konnten, und zum anderen aus der Anforderung, das ^{18}O -angereicherte Targetmaterial bei niedrigen Projektilenergien direkt zu bestrahlen. Bei Gaszellen ist solch eine direkte Bestrahlung nicht möglich, da der Protonenstrahl zunächst eine Folie, die den Gasraum vom Zyklotronvakuum und von der Atmosphäre abgrenzt, durchdringen muß. Dadurch ließe sich bei Bestrahlungen an der VAN-DE-GRAAF-Maschine der maximale zur Verfügung stehende Energiebereich von 4 MeV nicht komplett ausnutzen, da bereits ein wesentlicher Energiebetrag in der Folie absorbiert würde. Außerdem wäre die Energiebreite des Projektilstrahls aufgrund der Streuung der Projektilen in der Folie wesentlich größer als wenn er direkt auf das eigentliche Targetmaterial trifft.

Analyse der Zerfallskurven

Anhand ihrer charakteristischen γ -Linien wurden bei einigen Experimenten anhand der γ -Spektren die längerlebigen Isotope Kobalt-55 ($T_{1/2} = 17,54$ h) und Mangan-52 ($T_{1/2} = 5,6$ d) identifiziert. Sie traten bei Bestrahlungen mit einer Protonenenergie von mehr als 20 MeV auf und lassen sich auf (p,x)-Prozesse an Spuren von natürlichen Nickel und Cobalt in den Aluminiumfolien zurückführen. Bei der Analyse der 511 keV Zerfallskurven wurde lediglich die Aktivität des Cobaltisotops berücksichtigt; die Aktivität des Manganisotopes war nicht signi-

Tab. 14: Übersicht der verwendeten ^{18}O -Targets und der Beschleuniger

Energiebereich	Beschleuniger	Verwendete ^{18}O -Targets
0-4 MeV	VAN-DE-GRAAF-Maschine, Debrecen	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
4-7 MeV	MGC-20E Zyklotron, Debrecen	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
7-20 MeV	Kompaktzyklotron CV28, Jülich	$^{18}\text{O}_2$, $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$, Si^{18}O_2
20-30 MeV	Injektorzyklotron des COSY, Jülich	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$, Si^{18}O_2

4 Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

fikant größer als die Untergrundaktivität (Abb. 28).

Bei Bestrahlungen unterhalb von 20 MeV wurden hingegen keine Nuklide mit Halbwertszeiten, die größer als die des Fluor-18 sind, nachgewiesen. Es traten lediglich Positronenstrahler mit kleineren Halbwertszeiten auf, die durch folgende Kernreaktionen gebildet wurden: $^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$ ($T_{1/2} = 9,97 \text{ min}$), $^{17}\text{O}(\text{p},\text{n})^{17}\text{F}$ ($T_{1/2} = 67 \text{ s}$), $^{30}\text{Si}(\text{p},\text{n})^{30}\text{P}$ ($T_{1/2} = 2,50 \text{ min}$) im Fall der Si^{18}O_2 -Targets und $^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$ ($T_{1/2} = 20,4 \text{ min}$) im Fall der $^{18}\text{O}_2$ -Targets (Abb. 29). Die ersten drei Kernreaktionen finden entsprechend der Zusammensetzung der Targets an den Isotopen der jeweils vorhandenen Elemente statt. Die zuletzt genannte Reaktion deutet auf das Vorhandensein von Spuren von Stickstoff im verwendeten $^{18}\text{O}_2$ -Gas hin. All diese Positronenemitter beeinträchtigen die Analyse der Zerfallskurven nicht, da die Halbwertszeiten dieser Nuklide deutlich kleiner als die des Fluor-18 sind.

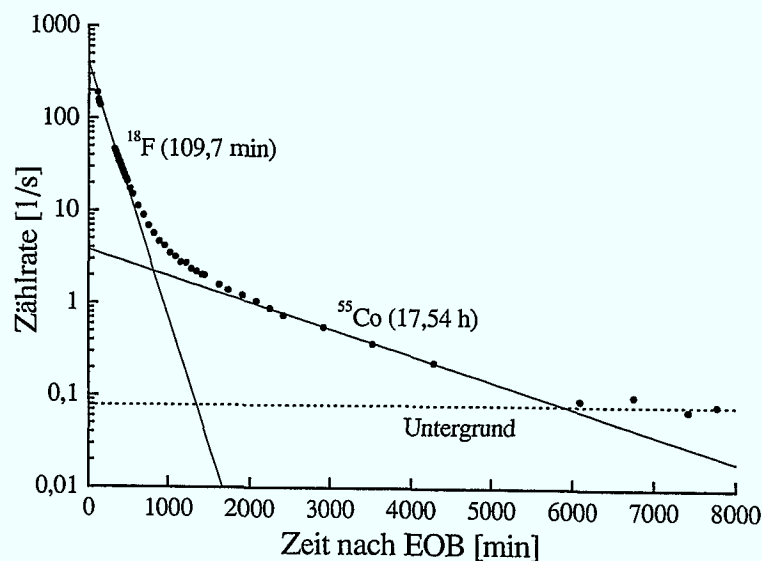


Abb. 28: Zerfallskurve eines Si^{18}O_2 -Targets; Bestrahlung mit 28 MeV Protonen

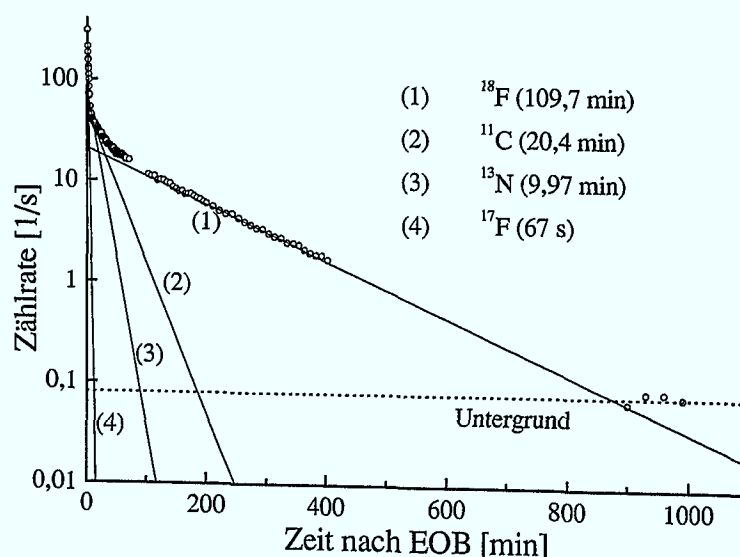


Abb. 29: Zerfallskurve eines $^{18}\text{O}_2$ -Targets; Bestrahlung mit 18 MeV Protonen

Wirkungsquerschnitte

Die ermittelten Wirkungsquerschnitte der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion sind in Tab. 15 zusammengefaßt. Es sind jeweils auch die verwendeten Beschleuniger und ^{18}O -Targets angegeben. Die experimentellen Unsicherheiten der Wirkungsquerschnitte lagen zwischen 8 und 18 % (vgl. Abschnitt 3.1.6, Tab. 8). Die wesentlichen Beiträge stammten dabei aus den Unsicherheiten der ^{18}O -Anreicherungsgrade der beiden Festkörpertargets (3 bzw. 5 %), der Flußbestimmung mittels Monitorfolien (10 %) sowie der Peakauswertung (5 bis 8 %).

Um einen Eindruck von der Präzision zu bekommen, mit der sich die Wirkungsquerschnitte mit den drei verschiedenen ^{18}O -Targets bestimmen ließen, wurden an einem Tag vier Experimente mit den unterschiedlichen Targets bei vergleichbaren Bestrahlungsparametern durchgeführt. Es wurden dazu zwei $^{18}\text{O}_2$ -Targets, ein Si^{18}O_2 -Target und ein $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ -Target mit der gleichen Primärenergie von $12,0 \pm 0,20$ MeV für jeweils 5 min bei 100 nA bestrahlt. Die ermittelten Wirkungsquerschnitte betragen bei den mittleren in den Targets wirksamen Protonenenergien von 10,49 MeV 186,0 mb und 201,0 mb (beide $^{18}\text{O}_2$), bei 10,74 MeV 207,5 mb (Si^{18}O_2) und bei 10,77 MeV 186,0 mb ($\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$). Die mit den unterschiedlichen ^{18}O -angereicherten Targets bestimmten Wirkungsquerschnitte weichen demnach innerhalb eines Energieintervalls von 10,49 bis 10,77 MeV maximal zu 10 % voneinander ab. Dies liegt innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen. Damit war die Präzision ausreichend, mit der sich die Wirkungsquerschnitte der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion mit den drei verschiedenen ^{18}O -Targets bestimmen ließen. In Abb. 30 sind die Anregungsfunktion und zum Vergleich ausgewählte Literaturdaten dargestellt. Die durch Neutronen- und durch Aktivierungsmessungen erhaltenen Daten sind dabei in der Legende gesondert aufgeführt.

Die durchgezogene Kurve beschreibt eine visuelle Anpassung der in dieser Arbeit ermittelten experimentellen Daten. Zur besseren Darstellung der Resonanzstruktur bei niedrigeren Protonenenergien zeigt die Abb. 31 einen Ausschnitt der Anregungsfunktion im Energiebereich von 2 bis 10 MeV.

4 Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

Tab. 15: Wirkungsquerschnitte der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion

Protonenenergie [MeV]	Wirkungsquerschnitt [mb]	Beschleuniger	Target
$2,43 \pm 0,23$	$3,6 \pm 0,4$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$2,52 \pm 0,23$	$4,6 \pm 0,5$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$2,56 \pm 0,12$	$13,5 \pm 1,6$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$2,65 \pm 0,21$	$5,9 \pm 0,7$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$2,75 \pm 0,21$	$8,1 \pm 1,0$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$2,77 \pm 0,11$	$6,9 \pm 0,8$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$2,85 \pm 0,12$	$9,4 \pm 1,1$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$2,86 \pm 0,28$	$25,4 \pm 3,0$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$2,91 \pm 0,16$	$25,7 \pm 3,0$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$2,97 \pm 0,21$	$30,1 \pm 3,5$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$3,07 \pm 0,19$	$47,3 \pm 5,6$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$3,13 \pm 0,19$	$55,8 \pm 6,6$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$3,18 \pm 0,26$	$51,2 \pm 6,0$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$3,28 \pm 0,14$	$45,5 \pm 5,4$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$3,34 \pm 0,25$	$40,2 \pm 4,7$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$3,43 \pm 0,14$	$45,3 \pm 5,3$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$3,49 \pm 0,18$	$31,1 \pm 3,7$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$3,49 \pm 0,10$	$31,7 \pm 3,7$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$3,54 \pm 0,21$	$69,0 \pm 11,2$	CV28	Si^{18}O_2
$3,59 \pm 0,18$	$34,7 \pm 4,1$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$3,62 \pm 0,35$	$67,0 \pm 8,2$	CV28	$^{18}\text{O}_2$
$3,65 \pm 0,17$	$35,0 \pm 4,1$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$3,69 \pm 0,18$	$60,2 \pm 7,1$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$3,69 \pm 0,09$	$47,3 \pm 5,6$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$3,80 \pm 0,17$	$88,3 \pm 10,4$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$3,85 \pm 0,19$	$45,6 \pm 7,4$	CV28	Si^{18}O_2
$3,87 \pm 0,19$	$92,3 \pm 10,9$	VAN DE GRAAFF	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$4,19 \pm 0,08$	$175,0 \pm 25,5$	CV28	$^{18}\text{O}_2$
$4,30 \pm 0,30$	$146,2 \pm 23,8$	CV28	Si^{18}O_2
$4,56 \pm 0,09$	$221,7 \pm 32,4$	CV28	$^{18}\text{O}_2$
$4,57 \pm 0,25$	$178,8 \pm 26,2$	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$4,59 \pm 0,25$	$265,3 \pm 42,6$	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$4,81 \pm 0,25$	$202,5 \pm 29,6$	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$4,91 \pm 0,10$	$218,3 \pm 25,7$	MGC-20E	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$4,96 \pm 0,30$	$219,3 \pm 26,2$	CV28	$^{18}\text{O}_2$
$5,02 \pm 0,20$	$585,9 \pm 85,5$	CV28	$^{18}\text{O}_2$
$5,04 \pm 0,25$	$392,6 \pm 57,4$	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
$5,25 \pm 0,20$	$412,0 \pm 60,1$	CV28	$^{18}\text{O}_2$

4.1 Kernreaktionsdaten zum $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozess

Fortsetzung Tab. 15: Wirkungsquerschnitte der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion

Protonenenergie [MeV]	Wirkungsquerschnitt [mb]	Beschleuniger	Target
5,35 ± 0,10	458,6 ± 54,1	MGC-20E	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
5,46 ± 0,25	404,6 ± 65,0	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
5,65 ± 0,11	494,1 ± 72,1	CV28	$^{18}\text{O}_2$
5,85 ± 0,10	258,4 ± 30,5	MGC-20E	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
5,94 ± 0,25	248,5 ± 36,3	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
6,12 ± 0,23	250,6 ± 40,8	CV28	Si^{18}O_2
6,21 ± 0,12	221,9 ± 36,1	CV28	Si^{18}O_2
6,24 ± 0,25	312,5 ± 50,2	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
6,26 ± 0,10	185,2 ± 21,8	MGC-20E	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
6,27 ± 0,20	231,2 ± 33,8	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
6,47 ± 0,25	234,5 ± 34,3	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
6,73 ± 0,12	141,0 ± 23,0	CV28	Si^{18}O_2
6,75 ± 0,25	147,8 ± 21,6	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
6,78 ± 0,25	166,7 ± 24,4	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
6,86 ± 0,10	199,7 ± 23,5	MGC-20E	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
6,90 ± 0,25	237,0 ± 34,7	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
6,94 ± 0,20	217,2 ± 34,9	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
7,04 ± 0,16	217,9 ± 25,7	CV28	$^{18}\text{O}_2$
7,37 ± 0,20	312,1 ± 50,8	CV28	Si^{18}O_2
7,60 ± 0,20	226,8 ± 33,2	CV28	$^{18}\text{O}_2$
7,60 ± 0,20	249,2 ± 40,0	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
8,10 ± 0,02	192,1 ± 23,3	CV28	$^{18}\text{O}_2$
8,19 ± 0,20	232,7 ± 34,0	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
8,58 ± 0,20	270,5 ± 39,6	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
8,77 ± 0,20	261,9 ± 38,3	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
9,04 ± 0,17	273,3 ± 44,5	CV28	Si^{18}O_2
9,10 ± 0,20	257,9 ± 37,7	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
9,10 ± 0,20	214,4 ± 26,0	CV28	$^{18}\text{O}_2$
9,64 ± 0,20	238,4 ± 34,9	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
9,74 ± 0,15	240,4 ± 39,1	CV28	Si^{18}O_2
10,11 ± 0,15	198,1 ± 32,2	CV28	Si^{18}O_2
10,46 ± 0,18	153,7 ± 18,4	CV28	$^{18}\text{O}_2$
10,49 ± 0,15	186,0 ± 27,2	CV28	$^{18}\text{O}_2$
10,49 ± 0,15	201,0 ± 29,3	CV28	$^{18}\text{O}_2$
10,74 ± 0,15	207,5 ± 33,8	CV28	Si^{18}O_2
10,77 ± 0,15	186,0 ± 33,5	CV28	$\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$
10,94 ± 0,15	201,8 ± 32,9	CV28	Si^{18}O_2
11,21 ± 0,15	193,7 ± 31,5	CV28	Si^{18}O_2

4 Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

Fortsetzung Tab. 15: Wirkungsquerschnitte der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion

Protonenenergie E [MeV]	Wirkungsquerschnitt σ [mb]	Beschleuniger	Target
11,55 $\pm$ 0,14	179,1 $\pm$ 29,2	CV28	Si $^{18}\text{O}_2$
12,26 $\pm$ 0,16	122,6 $\pm$ 14,6	CV28	$^{18}\text{O}_2$
12,69 $\pm$ 0,14	134,1 $\pm$ 21,8	CV28	Si $^{18}\text{O}_2$
13,26 $\pm$ 0,10	118,0 $\pm$ 14,6	CV28	$^{18}\text{O}_2$
13,37 $\pm$ 0,13	136,0 $\pm$ 19,9	CV28	$^{18}\text{O}_2$
13,84 $\pm$ 0,13	120,2 $\pm$ 19,6	CV28	Si $^{18}\text{O}_2$
14,06 $\pm$ 0,14	94,2 $\pm$ 11,2	CV28	$^{18}\text{O}_2$
14,12 $\pm$ 0,14	141,7 $\pm$ 20,7	CV28	$^{18}\text{O}_2$
14,27 $\pm$ 0,12	129,8 $\pm$ 21,1	CV28	Si $^{18}\text{O}_2$
14,50 $\pm$ 0,11	72,1 $\pm$ 8,6	CV28	$^{18}\text{O}_2$
15,33 $\pm$ 0,12	98,1 $\pm$ 16	CV28	Si $^{18}\text{O}_2$
16,01 $\pm$ 0,11	59,5 $\pm$ 7,1	CV28	$^{18}\text{O}_2$
16,22 $\pm$ 0,15	74,5 $\pm$ 8,8	CV28	$^{18}\text{O}_2$
16,93 $\pm$ 0,08	61,0 $\pm$ 8,9	CV28	$^{18}\text{O}_2$
17,30 $\pm$ 0,09	44,6 $\pm$ 6,5	CV28	$^{18}\text{O}_2$
17,42 $\pm$ 0,09	54,9 $\pm$ 8,0	CV28	$^{18}\text{O}_2$
17,72 $\pm$ 0,12	43,7 $\pm$ 5,2	CV28	$^{18}\text{O}_2$
17,95 $\pm$ 0,09	66,6 $\pm$ 9,7	CV28	$^{18}\text{O}_2$
18,01 $\pm$ 0,10	50,3 $\pm$ 6,0	CV28	$^{18}\text{O}_2$
18,18 $\pm$ 0,09	62,5 $\pm$ 9,1	CV28	$^{18}\text{O}_2$
18,20 $\pm$ 0,09	37,9 $\pm$ 5,5	CV28	$^{18}\text{O}_2$
18,65 $\pm$ 0,10	45,1 $\pm$ 6,6	CV28	$^{18}\text{O}_2$
19,04 $\pm$ 0,10	53,5 $\pm$ 7,8	CV28	$^{18}\text{O}_2$
19,34 $\pm$ 0,90	45,7 $\pm$ 5,4	CV28	$^{18}\text{O}_2$
19,58 $\pm$ 0,05	24,1 $\pm$ 3,5	Injektor des COSY	Al $_2^{18}\text{O}_3$
19,93 $\pm$ 0,10	33,0 $\pm$ 4,8	CV28	$^{18}\text{O}_2$
20,51 $\pm$ 0,10	54,6 $\pm$ 8,0	CV28	$^{18}\text{O}_2$
21,63 $\pm$ 0,12	28,2 $\pm$ 4,1	Injektor des COSY	Al $_2^{18}\text{O}_3$
22,93 $\pm$ 0,10	32,5 $\pm$ 4,8	Injektor des COSY	Al $_2^{18}\text{O}_3$
24,49 $\pm$ 0,10	23,3 $\pm$ 3,4	Injektor des COSY	Al $_2^{18}\text{O}_3$
26,46 $\pm$ 0,12	26,4 $\pm$ 4,3	Injektor des COSY	Si $^{18}\text{O}_2$
28,31 $\pm$ 0,10	18,3 $\pm$ 2,7	Injektor des COSY	Al $_2^{18}\text{O}_3$
30,02 $\pm$ 0,12	29,0 $\pm$ 4,7	Injektor des COSY	Si $^{18}\text{O}_2$

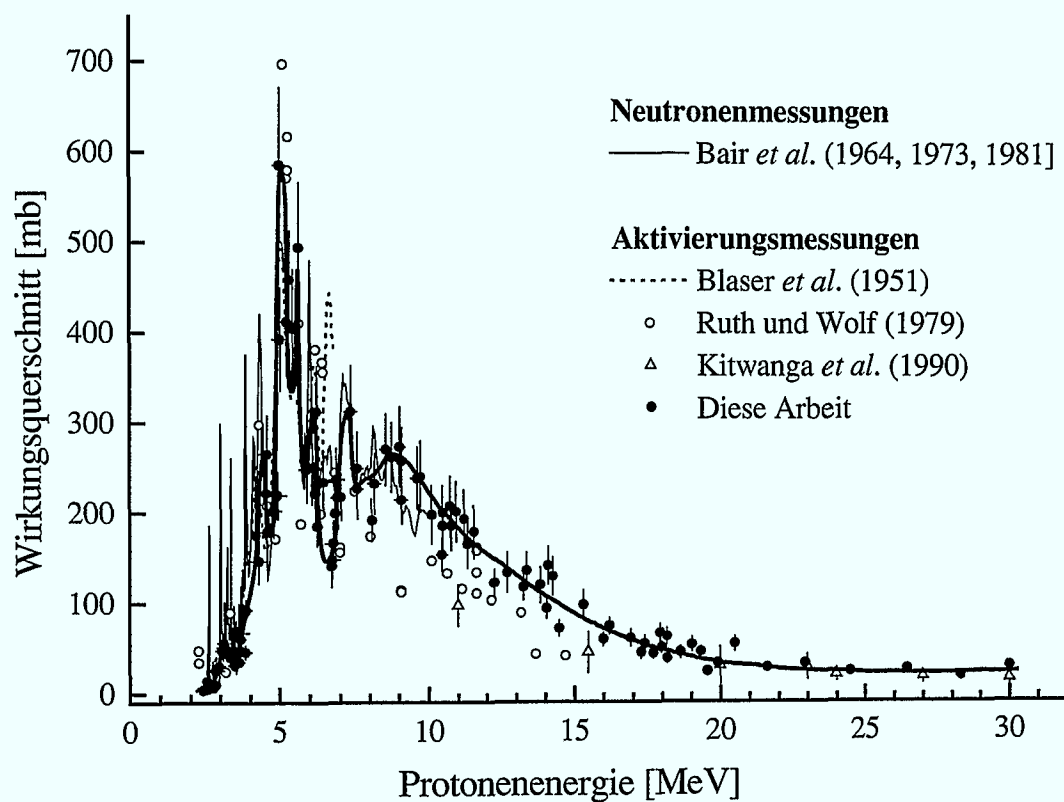


Abb. 30: Anregungsfunktion der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion

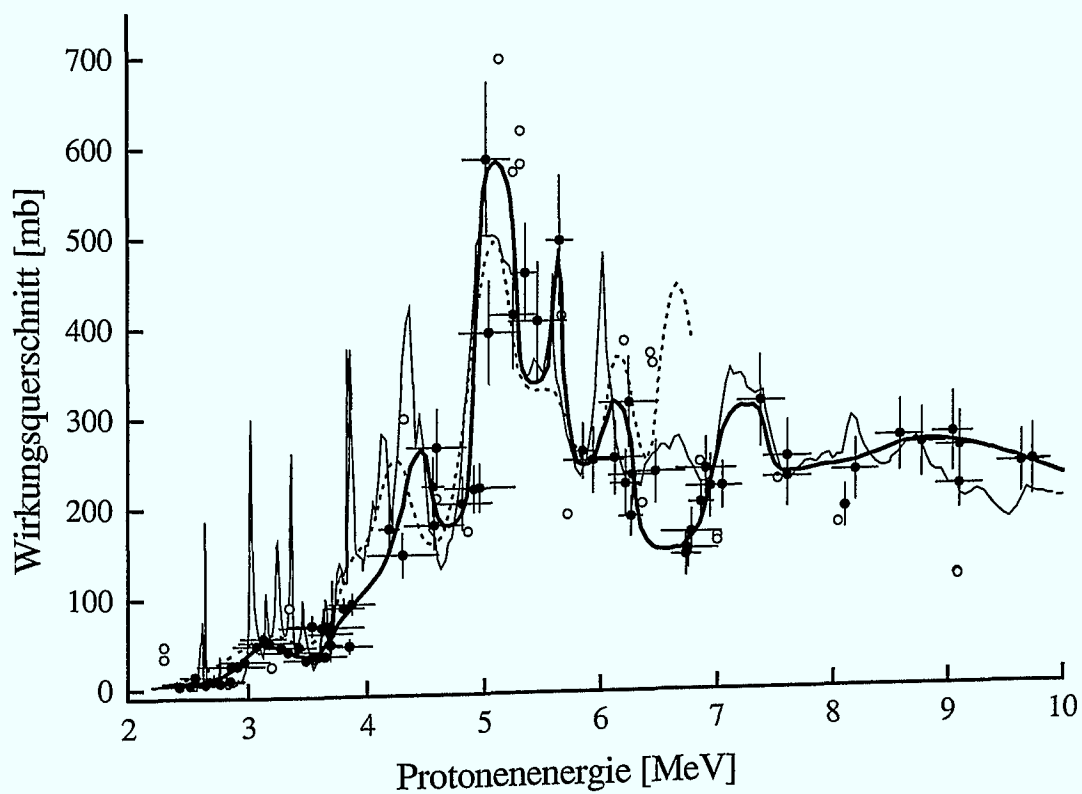


Abb. 31: Ausschnitt der Anregungsfunktion im Energiebereich von 2 bis 10 MeV

4 Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

Eine Betrachtung der Abbildungen zeigt, daß mit den verwendeten $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ -Targets die Resonanzen im Energiebereich von 2 bis 5 MeV, die entsprechend der Messungen von Bair *et al.* Halbwertsbreiten von 40 – 350 keV besitzen, nicht aufgelöst werden können. Die Energieabsorption der $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ -Targets beträgt mindestens 200 keV und ist damit zu hoch. Die Resonanz bei etwa 6,6 MeV in der Arbeit von Bair *et al.* (1964), wird nicht reproduziert. Dieser Peak besitzt eine recht große Halbwertsbreite und sollte eigentlich durch die Messungen dieser Arbeit erfaßt werden, wenn er denn tatsächlich einem Kernenergieniveau des ^{19}F -Compoundkerns bzw. des ^{18}F -Produktkerns entspricht (vgl. Abschnitt 1.2.2).

Eine Beurteilung der vorliegenden Daten von Blaser *et al.* (1949, 1952) ist schwierig, da in den beiden zitierten Veröffentlichungen nicht kommentierte Korrekturen vorgenommen werden, die insbesondere die Energiewerte betreffen. Die zugehörigen Wirkungsquerschnitte sind nicht korrigiert, wenngleich in der zweiten Veröffentlichung zusätzliche Werte oberhalb von 5 MeV angegeben werden. Dort geben Blaser *et al.* (1952) auch eine weitere Resonanz bei 6,67 MeV an und stimmen damit mit Bair *et al.* (1964) überein. Im Übrigen zeigt ein Vergleich der von Blaser *et al.* bestimmten mit der in der vorliegenden Arbeit ermittelten Anregungsfunktion qualitativ eine recht gute Übereinstimmung, was die Lage der Resonanzen betrifft. Die Wirkungsquerschnitte weichen jedoch zwischen 3 und 32 % voneinander ab.

Ruth und Wolf (1979) führten zur Ermittlung der Anregungsfunktion Aktivierungsexperimente mit $^{18}\text{O}_2$ -Gastargets durch, wobei die Bestrahlungen hauptsächlich an einem Tandem-VAN-DE-GRAAFF-Generator und in einem Fall an einem 60-inch-Zyklotron durchgeführt wurden. Die Anzahl der Wertepaare reichte allerdings nicht aus, die Resonanzstruktur der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion darzustellen. Eine vergleichende Betrachtung der von Ruth und Wolf (1979) ermittelten Wirkungsquerschnitte mit den vorliegenden Daten zeigt eine sehr gute Übereinstimmung innerhalb der Fehlergrenzen im Energieintervall von etwa 3,5 bis 10 MeV. Insbesondere im Bereich um 6,6 MeV, wo Blaser *et al.* (1952), und auch Bair *et al.* (1964, 1974) eine Resonanz verzeichnen, unterstützen die Werte von Ruth und Wolf (1979) den Verlauf der in dieser Arbeit ermittelten Anregungsfunktion, die an dieser Stelle keine Resonanz aufweist. Unterhalb von 3,5 MeV weichen die vier Werte von Ruth und Wolf (1979), zu mehr als 100 % von den Daten dieser Arbeit ab. Diese Diskrepanz läßt sich dadurch erklären, daß in diesem niederenergetischen Bereich, ebenso wie bei allen anderen Experimenten, Gastargets verwendet wurden. Wie oben bereits erwähnt, sind Gaszellen für Bestrahlungen bei niedrigen Projektilenergien wenig geeignet. Dagegen sind die Wirkungsquerschnitte, die mit den relativ „dünnen“ $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ -Targets bestimmt wurden, als relativ exakt und zuverlässig zu betrachten. Oberhalb von 9 MeV bis 15 MeV verläuft die in dieser Arbeit ermittelte Anregungsfunktion im Schnitt etwa 20 % oberhalb der Daten von Ruth und Wolf (1979). Obwohl Ruth und Wolf (1979) keine direkte Aussage über den Fehler ihrer Werte machen, geben

Mehrfachbestimmungen einiger Wertepaare einen Hinweis auf den Fehler ihrer Meßwerte. Bei einer Energie von 11,65 MeV geben Ruth und Wolf (1979) vier Wirkungsquerschnitte an, die 111, 134, 158 und 162 mb betragen. Dies entspricht einem Mittelwert von 141 ± 24 mb ($\pm 17\%$). Damit scheint die Abweichung der Daten innerhalb des statistischen Fehlers zu liegen. Der maximale Wirkungsquerschnitt von 162 mb stimmt exakt mit den entsprechenden Werten dieser Arbeit überein.

Ein Vergleich mit Kitwanga *et al.* (1990) zeigt eine gute Übereinstimmung im Energieintervall von 20 bis 30 MeV. In dem darunterliegenden Energiebereich bis hinab zu 11 MeV lagen die von Kitwanga *et al.* (1990) bestimmten Wirkungsquerschnitte etwa 50 % unter den in der vorliegenden Arbeit ermittelten Daten. Kitwanga *et al.* (1990) benutzten ebenfalls die Gaszellentechnik, verwendeten dabei allerdings Gasdrucke von 10 bar. Die verwendeten Gaszellen ($d = 40$ mm, $l = 20$ mm) waren mit 1 mm dicken Aluminium-Fenstern ausgestattet. Der recht hohe verwendete Druck führt zu hohen Absorptionen im Gasraum, insbesondere bei verhältnismäßig niedrigen Energien. Wie Berechnungen der Energiedegradierung anhand der von Kitwanga *et al.* (1990) angegebenen Daten zeigen, beträgt die Absorption bei einer Primärenergien von 20 MeV etwa 1 MeV, bei einer Primärenergie von 15 MeV bereits 2 MeV. Die Daten unterhalb von 20 MeV haben daher eher integralen Charakter und sind somit tendenziell zu niedrig. Bei höheren Primärenergien wird die Energieabsorption im Target allerdings zunehmend geringer, so daß die Bestimmung der Wirkungsquerschnitte bei höheren Energien unter den angegebenen experimentellen Bedingungen relativ wenig fehlerbehaftet sein sollte.

4.1.2 Dicke Target Ausbeute

Anhand des visuell angepaßten Graphen der Anregungsfunktion des $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozesses in Abb. 30/31 wurden die Dicken-Target-Ausbeuten für verschiedene Energien bis hinab zur Reaktionsschwelle bei 2,5 MeV berechnet (vgl. Abschnitt 3.1.7). Bei der Berechnung wurde von einer 100 %igen ^{18}O -Anreicherung ausgegangen. Die Ergebnisse sind in Tab. 16 und Abb. 32 dargestellt und den Literaturdaten von Ruth und Wolf (1979) gegenübergestellt.

Bis etwa 5 MeV ist ein flacher Anstieg der Sättigungsausbeute zu verzeichnen, der im Bereich von etwa 5 bis 6 MeV in einen steileren Verlauf übergeht. Dieser steilere Verlauf der Funktion ist auf den plötzlichen starken Anstieg der Wirkungsquerschnitte im Bereich der Hauptresonanz bei 5,0 MeV zurückzuführen. Die Steigung der Funktion nimmt dann bis etwa 7 MeV stark ab, was durch die geringeren Werte der Wirkungsquerschnitte in diesem Energiebereich zu erklären ist. Die Funktion nimmt dann wieder einen etwas steileren Verlauf und flacht ab etwa 15 MeV zusehends ab.

4 Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

Tab. 16: Integrale Sättigungsausbeuten des $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozesses bei Verwendung dicker Targets als Funktion der Protonenenergie; angegeben sind außerdem das jeweilige ^{18}O -Flächengewicht, das für eine entsprechende Energiedegradierung erforderlich ist.
 ^{18}O -Anteil: 100 %

Energie [MeV]	Diese Arbeit		Ruth und Wolf (1979)	
	Ausbeute [MBq/μA]	^{18}O -Flächengewicht [mg/cm ²]	Ausbeute [MBq/μA]	^{18}O -Flächengewicht [mg/cm ²]
2,6	3,73	2,7	11	4,1
3,0	19,9	6,8	33	8,7
3,6	81,3	13,8	118	16,4
3,7	93,5	15,0	148 ^a	
4,0	164	18,9	237	22,1
4,6	504	27,4	633	31,2
5,0	836	33,5	921	37,7
5,5	1632	41,7	1939	46,5
6,0	2209	50,5	2442	56,0
6,5	2677	60,0	3093	66,0
7,0	3036	70,0	3696	76,7
8,0	4222	91,7	4588	100
9,0	5513	115,9	5365	126
10,0	6871	142,2	6105	154
11,0	8080	170,7	6956	184
12,0	9157	201,3	7770	217
12,4	9566	214,4	8051 ^a	
13,0	10140	234,1	8473	252
14,0	11004	268,7	8991	289
15,0	11765	305,6		
16,0	12423	344,7		
17,0	12978	385,7		
18,0	13454	428,6		
19,0	13871	473,9		
20,0	14228	520,4		
21,0	14547	568,6		
22,0	14853	619,1		
24,0	15532	733,0		
26,0	16060	849,5		
28,0	16555	975,6		
30,0	17132	1111		

^a anhand der Daten von Ruth und Wolf (1979) interpolierte Werte

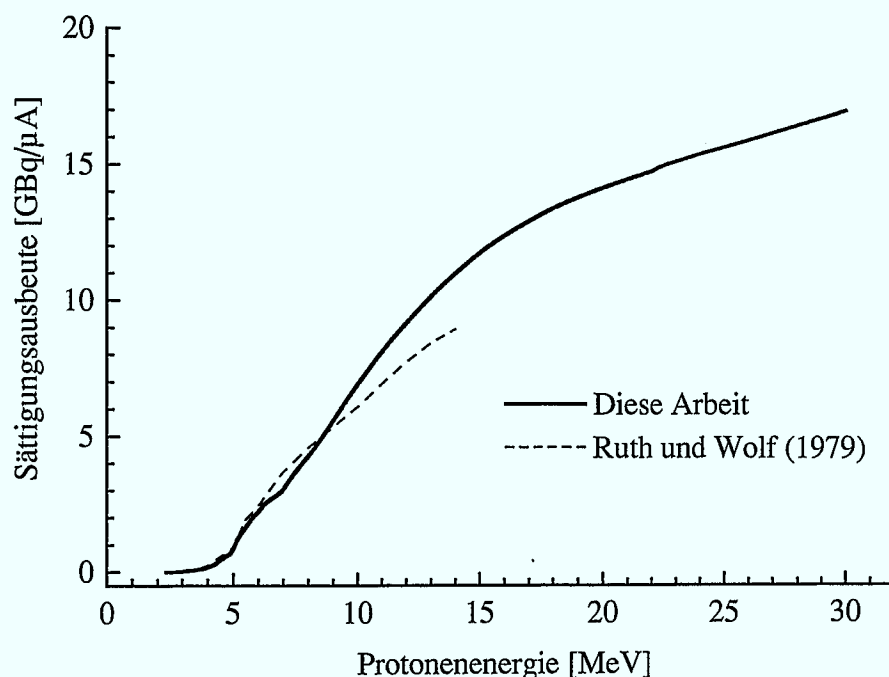


Abb. 32: Integrale Sättigungsausbeuten des $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozesses als Funktion der Protonenenergie

Die Werte der von Ruth und Wolf (1979) ermittelten integralen Sättigungsausbeuten weichen bis etwa 7 MeV nicht allzusehr von den in dieser Arbeit bestimmten Werten ab. Oberhalb von 7 MeV sind die Werte dieser Arbeit deutlich höher. Bei der von Ruth und Wolf (1979) maximal bestimmten Energie von 14 MeV beträgt dieser Unterschied 15 %. Diese Abweichung ist auf die höheren Wirkungsquerschnitte bei Energien oberhalb von 9 MeV zurückzuführen.

Wie aus Abb. 32 hervorgeht, lassen sich mit dem Einsatz höherer Protonenenergien prinzipiell größere Mengen an Fluor-18 produzieren. In der Praxis ist dazu allerdings aufgrund der höheren Energieabsorption im Targetmaterial und der damit verbundenen höheren zugeführten Leistung ein erhöhter technischer Aufwand hinsichtlich einer effektiveren Wärmeabführung erforderlich.

Bezüglich der Diskussion um den Einsatz von 3,7-MeV-Beschleunigern zur ^{18}F -Produktion ist die Ausbeute bei dieser Energie von Interesse. Solche kleinen Beschleuniger unterliegen geringeren Anforderungen bezüglich der Abschirmung und sind daher prinzipiell interessant für die Radionuklidproduktion. Aufgrund der Vielzahl von Messungen in dem betreffenden Energiebereich sind hier erstmals verlässliche Daten für eine Abschätzung der zu erwartenden Ausbeuten zugänglich. Die Ausbeute für Dicke Targets bei 3,7 MeV beträgt 93,5 MBq/μA (Tab. 16). Das ist etwa 2 Größenordnungen weniger als die Ausbeuten bei den üblicherweise verwendeten Energien zwischen 10 und 15 MeV. Dementsprechend ist der Einsatz eines Hochstromtargets erforderlich, um ^{18}F -Aktivitäten in Mengen von ca. 10 GBq zu erzeugen. Dies ist technisch bisher nicht realisiert worden.

4.2 Erzeugung von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$

Für die Herstellung des $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ wurde die Zwei-Schritt-Bestrahlungsmethode nach Nickles *et al.* (1984) adaptiert, deren Prinzip in Abschnitt 1.3.2 und deren experimentelle Durchführung in Abschnitt 3.2.3 erläutert wurde. Neben der Ermittlung grundlegender Bestrahlungsparameter, die zur Berechnung der theoretisch erzielbaren ^{18}F -Ausbeuten benötigt wurden, erfolgte die Optimierung der Aktivierungsbestrahlung und der Isotopenaustauschbestrahlung sowie die Charakterisierung der Targetgase.

4.2.1 Ermittlung grundlegender Bestrahlungsparameter

Die ^{18}F -Aktivitäten, die in dem Sauerstoff-Gastarget erzeugt bzw. in Form von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ entnommen wurden, wurden anhand ihres Anteils an der theoretisch maximalen erzeugbaren Aktivität bewertet. Zur Berechnung dieser theoretischen Maximalausbeuten wurden die Sättigungsausbeuten Y_{Ep} aus Abschnitt 4.1.2, Tab. 16, herangezogen. Hierzu ist die genaue Kenntnis der Energie E_p erforderlich, mit der die Protonen auf das Gas treffen und der Fluss Φ , der im Gasraum wirksam ist. Über den Sättigungsfaktor $(1 - e^{-\lambda \cdot t})$ geht die Bestrahlungsdauer in die Berechnung ein.

$$(24) \quad A_{\text{EOB}} = Y_{\text{Ep}} \cdot \Phi \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t})$$

Zur Ermittlung von E_p muß der Energieverlust im Eintrittsfenster berechnet werden. Dies geschah mit Hilfe der BETHE-BLOCH-Gleichung (Abschnitte 1.2.1, 3.1.3). Wegen der besonderen Form des Kugelschalenfensters war hierzu eine detaillierte Betrachtung erforderlich.

Als weiterer Parameter, der die maximal erzielbare theoretische ^{18}F -Ausbeute beeinflusste, war die genaue Kenntnis des im Gasraum wirksamen Protonenflusses erforderlich. Da die Strommessung aber den gesamten Targetkörper erfaßte, war zum einen eine Abschätzung des Anteiles des Protonenstrahles nötig, der tatsächlich auf das Targetfenster und damit auf den Gasraum traf. Auf der anderen Seite mußte abgeschätzt werden, ob eine komplette Ausnutzung des Strahls im Gasraum vorausgesetzt werden konnte. Es war unbedingt zu vermeiden, daß der Projektilstrahl in Wechselwirkung mit der Targetwand trat, da dann nur ein verminderter Anteil der Protonen für die gewünschte Kernreaktion zur Verfügung stand. Die Streuung der Protonen ließ sich mit Hilfe von Monte-Carlo-Simulationen berechnen (Biersack und Ziegler (1985)). Diese Rechnung stellte allerdings nur eine grobe Abschätzung des tatsächlichen Strahlprofiles dar, da unter Produktionsbedingungen, d.h. bei Bestrahlungen mit Flüssen im Mikroampère-Bereich, eine Erwärmung des Gasraumes eintritt, die zu einer Dichtereduktion im Bereich des Strahls und damit zu einer Verminderung der Ausbeute führte (vgl. Abschnitt 1.2.3).

Energieverlust im Fenster

Das Kugelschalenfenster hatte eine Dicke von $500\text{ }\mu\text{m}$ (vgl. Abb. 33 und Abb. 15). Da der Protonenstrahl aber nahezu parallel auf das Fenster traf, wird die tatsächliche Wegstrecke x , die die Teilchen in dem Fenster zurücklegen müssen, zum Rand hin länger und der damit verbundene Energieverlust größer. Um einen mittleren Energieverlust im Fenster abschätzen zu können, wurde zunächst mit Hilfe von $r_1 = 8\text{ mm}$, $r_2 = 7,5\text{ mm}$ und R_i die verschiedenen Wegstrecken x_i berechnet. Dabei wurden $R_0 = 0\text{ mm}$ bis $R_6 = 3\text{ mm}$ im Abstand von jeweils $0,5\text{ mm}$ gewählt. Entsprechend dieser Rechnungen nahmen die Wegstrecken von $x_0 = 500\text{ }\mu\text{m}$ bis $x_6 = 542\text{ }\mu\text{m}$ zu. Für die einzelnen Wegstrecken x_i wurden dann mittels Monte-Carlo-Rechnungen (Biersack und Ziegler (1985)) die entsprechenden Energieverluste bzw. Austrittsenergien E_i ausgehend von einer Protonenenergie von 16 MeV berechnet. Sie betrug im Mittelpunkt des Fensters ($x_0 = 500\text{ }\mu\text{m}$) $12,53\text{ MeV}$ und am äußeren Rand ($x_6 = 542\text{ }\mu\text{m}$) $12,20\text{ MeV}$. Das Fenster wurde dann entsprechend der Radien R_i in Ringe 1 – 6 zerlegt, denen eine Austrittsenergie von $0,5 \cdot (E_i + E_{i+1})$ zugeordnet wurde. Die mittlere Austrittsenergie für das gesamte Fenster berechnete sich aus dem Mittelwert dieser Energien, wobei eine Wichtung entsprechend der Flächen der einzelnen Ringe berücksichtigt wurde. Die mittlere Austrittsenergie betrug entsprechend dieser Rechnung $12,37\text{ MeV}$.

Es ist darauf hinzuweisen, daß diese Rechnung lediglich eine mit Fehlern behaftete Abschätzung lieferte, die von einigen Vereinfachungen ausging. Zum einen wurde angenommen, daß der Protonenstrahl parallel auf das Fenster traf. Dies war nicht exakt der Fall, da der Brennpunkt des Strahles einige Meter vor dem Target liegt und somit einen gewissen Raumwinkel aufwies. Die effektiven Wegstrecken durch das Fenster waren damit höher als die hier ange-

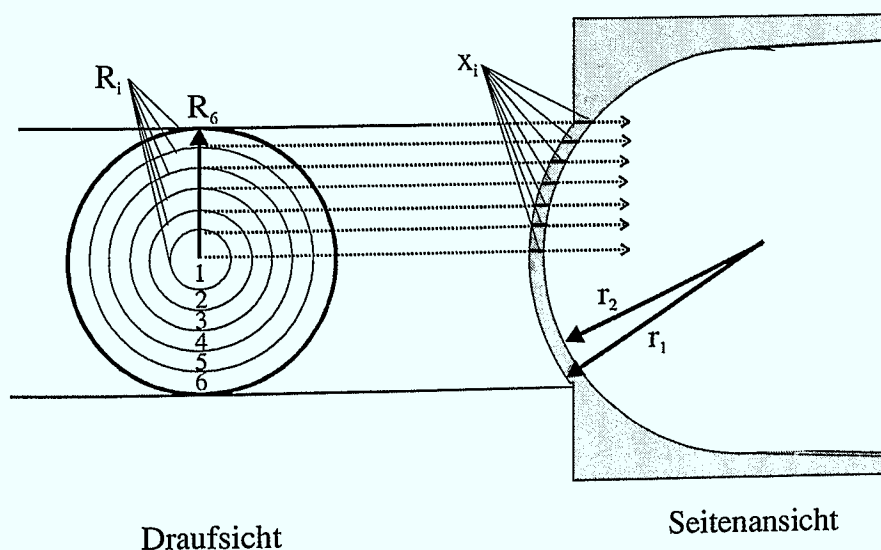


Abb. 33: Zur Erläuterung der Berechnung der mittleren Energieabsorption im Kugelschalenfenster

4 Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

nommen. Dementsprechend war die mittlere Austrittsenergie etwas geringer als 12,37 MeV. Die Unsicherheit der Protonenenergie wurde daher mit etwa 5 % abgeschätzt, so daß sich als mittlere Austrittsenergie ein Wert von $12,4 \pm 0,6$ MeV ergab. Die mittlere Eintrittsenergie war demnach im Bereich dieses Fehlers etwa so groß wie die maximale Energie von 12,5 MeV im Zentrum des Fensters. Bedingt durch die Form des Kugelschalenfensters traten somit keine größeren zusätzlichen Energieverluste beim Durchtritt der Protonen durch das Aluminiumfenster auf.

Alle weiteren Berechnungen, wie die des Strahlprofils sowie Berechnungen der theoretisch erzielbaren Ausbeuten bezogen sich auf den abgeschätzten Wert von $12,4 \pm 0,6$ MeV.

Energieverlust und Strahlprofil im Gasraum

Mit der im vorigen Abschnitt ermittelten Gaseintrittsenergie von 12,4 MeV wurden die Strahlprofile wiederum mit Monte-Carlo-Simulationen berechnet (Biersack und Ziegler (1985)). Neben dem Energieverlust berechnet das Programm auch die Aufweitung des Strahles in der Materie als Folge von Streuprozessen. Die resultierenden Radien des Protonenstrahls in Abhängigkeit von der Eindringtiefe (Targetlänge) sind in Abb. 34 für die drei typischen Targetfüllungen – 12,7 bar $^{18}\text{O}_2$ ($\rho = 0,019 \text{ g/cm}^3$), 12,7 bar $^{\text{nat}}\text{O}_2$ ($\rho = 0,017 \text{ g/cm}^3$) und 10,2 bar Krypton ($\rho = 0,035 \text{ g/cm}^3$) – dargestellt. Zusätzlich eingezeichnet sind die Targetabmessungen.

Entsprechend dieser Rechnung wurde in allen drei Fällen die Protonenenergie komplett im Gasraum absorbiert. In keinem der Fälle traf der Strahl auf die Targetwand.

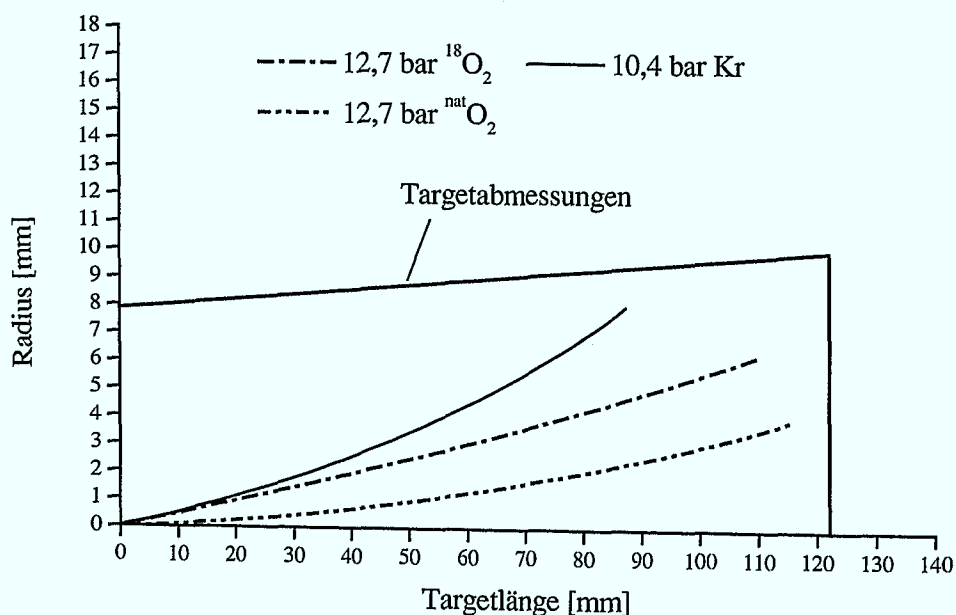


Abb. 34: Profile von Protonenstrahlen, die mit einer Energie von 12,4 MeV auf $^{18}\text{O}_2$, $^{\text{nat}}\text{O}_2$ und Krypton bei den angegebenen Drucken treffen

Diese rein rechnerische Betrachtung ließ allerdings außer acht, daß insbesondere unter Produktionsbedingungen, also bei hoher Energieabsorption und hohen Flüssen, das tatsächliche Strahlprofil von dem berechneten abweicht.

Position des Protonenstrahles bezüglich des Targetfensters

Das Gastarget wurde mit einem stark fokussierten Protonenstrahl mit einer Energie von $16,0 \pm 0,2$ MeV bestrahlt. Die am Zyklotron installierte Strahldiagnostik wies für den Strahl unter diesen Bedingungen eine Halbwertsbreite von ca. 6 mm aus. Dies entsprach den Dimensionen des Fensters, das einen frontalen Durchmesser von 6 mm besaß. Es war daher erforderlich, die Position des fokussierten Teilchenstrahles genau zu bestimmen.

Zu diesem Zweck wurde vor das Eintrittsfenster des Gastargets eine Kupferfolie befestigt, auf der die Position des Fensters markiert war. Durch eine kurze Bestrahlung von 5 s Dauer bei 20 μA wurde die Folie aktiviert. Anschließend wurde die Folie in annähernd quadratische Stücke von 1 x 1 mm zerteilt und die Aktivität dieser Stücke mit einem GEIGER-MÜLLER-

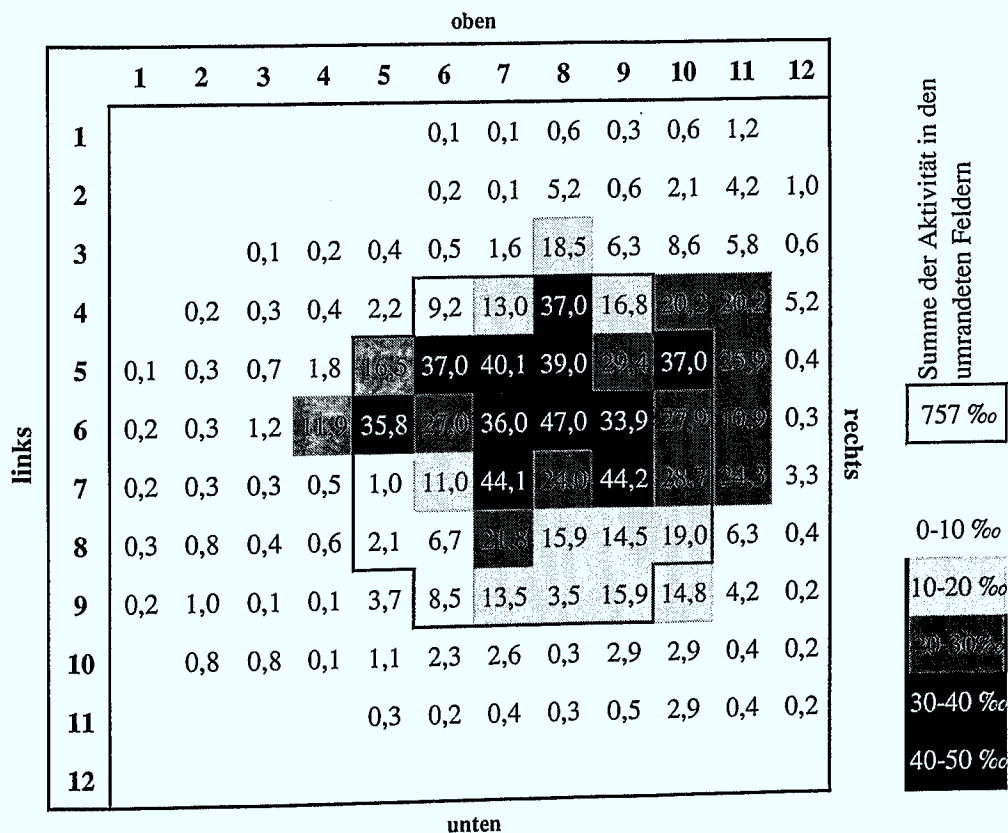


Abb. 35: Position eines fokussierten Protonenstrahls bezüglich des Eintrittsfensters des Gastargets; 76 % des gemessenen Protonenflusses waren im Fenster bzw. im Gasraum wirksam

4 Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

Zählrohr bestimmt. Die Aktivitäten waren direkt mit der Intensität des Protonenstrahles korreliert. In Abb. 35 sind diese Aktivitäten relativ zur Gesamtaktivität aufgetragen. Die Position des Fensters ist an den umrandeten Feldern zu erkennen. Danach lagen 76 % der Strahlintensität im Bereich des Fensters, d.h. nur etwa 76 % des gemessenen Protonenflusses waren im Fenster und damit im Gasraum wirksam.

Theoretische Maximalaktivitäten

Anhand der in den vorangegangenen Abschnitten beschriebenen Abschätzungen bezüglich der grundlegenden Bestrahlungsparameter wie Protonenenergie und Fluß ließ sich nun die maximale theoretisch erzielbare ^{18}F -Aktivität berechnen. Demnach war für die Produktion von Fluor-18 mit einer Protonenenergie von 12,4 MeV entsprechend den Daten dieser Arbeit eine Dicke Target Ausbeute von 9,6 GBq/ μA zu erwarten (vgl. Tab. 16). Die zu erwartenden Maximalaktivitäten in Abhängigkeit von den in dieser Arbeit am häufigsten verwendeten Bestrahlungsparametern sind in Tab. 17 aufgelistet. Eine Ausnutzung des nominell gemessenen Strahlstromes von 76 % sind bei der Berechnung berücksichtigt.

4.2.2 Beziehung zwischen der Höhe des Strahlstroms und des Gasdrucks während der Bestrahlung

Die Absorption der Energie eines Teilchenstrahles in Materie und die damit verbundenen Leistungsabgabe führt ganz allgemein zu einer Erwärmung des bestrahlten Materials. Bei Verwendung hoher Strahlströme (Mikroampère-Bereich) kann die übertragene Leistung einige hundert Watt betragen (z.B. 200 W bei 10 MeV und 20 μA). Aus diesem Grund müssen die Targetmaterialien gekühlt werden und es muß eine effektive Abführung der Wärme gewährleistet sein. Bei Gastargets führt die Erwärmung zu einem Druckanstieg in der Targetkammer.

Tab. 17: Theoretische ^{18}F -Ausbeuten entsprechend der in dieser Arbeiten verwendeten Bestrahlungsparameter für eine Protonenenergie von 12,4 MeV (berechnet nach Gleichung (24)); in Klammern die Werte nach Ruth und Wolf (1979)

Bestrahlungsdauer	Gemessener Strahlstrom	$^{\text{nat}}\text{O}_2$ (0,2 % ^{18}O)	$^{18}\text{O}_2$ (97 % ^{18}O)
60 min	20 μA	92 MBq (78 MBq)	45 GBq (37 GBq)
120 min	20 μA	154 MBq (130 MBq)	75 GBq (63 GBq)

Dieser Druckanstieg ist korreliert mit der Höhe des Strahlstroms und kann neben der direkten Strommessung zur Kontrolle des Strahlstroms eingesetzt werden, insofern andere Parameter, wie z.B. die Kühltemperatur, nicht variiert werden.

Typische Strahlstrom-Druck-Beziehungen für das in dieser Arbeit verwendete Targetsystem sind in Abb. 36 dargestellt. Der Protonenstrahl hatte eine Energie von 16 MeV und war stark fokussiert. Die Position des Strahls wurde bei jedem Stromwert optimiert, indem durch geringfügige Variation der Position des Strahles die maximale Druckerhöhung ermittelt wurde.

Die Krypton-Kennlinie zeigte einen wesentlich steileren Anstieg als die Sauerstoff-Kennlinie. Dies ließ sich letztlich auf das höhere Molekulargewicht des Edelgases im Vergleich zum Sauerstoff zurückführen. Bei gleicher Temperatur haben gasförmige Moleküle bzw. Atome dieselbe kinetische Energie $E = \frac{1}{2}mv^2$. Aufgrund der höheren Masse schwererer Gase ist deren Geschwindigkeit im Vergleich zu leichteren Gasen geringer. Sie bewegen sich dementsprechend langsamer im Gasraum und sind aus diesem Grund schlechtere Wärmeüberträger. Dies wird auch deutlich an den Daten der Wärmeleitfähigkeit für Sauerstoff ($0,2674 \text{ W m}^{-1}$, 300 K) und Krypton ($0,00943 \text{ W m}^{-1}$, 300 K). Beim schwereren Krypton wurde also die Wärme während der Bestrahlung langsamer an die Targetwand abgegeben als beim leichteren Sauerstoff, dementsprechend erwärmte sich das Krypton stärker, was wiederum zu einem

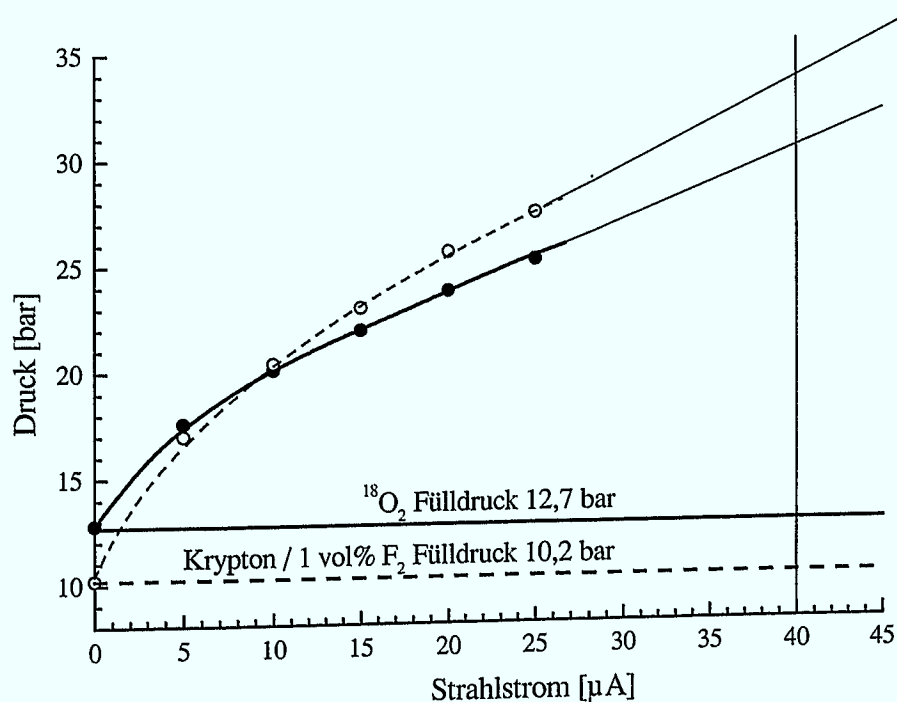


Abb. 36: Beziehung zwischen der Höhe des Strahlstromes und dem Druck in der Targetkammer für die beiden typischen Targetfüllungen 10,4 bar Kr / 1 vol% F_2 und 12,7 bar $^{18}\text{O}_2$

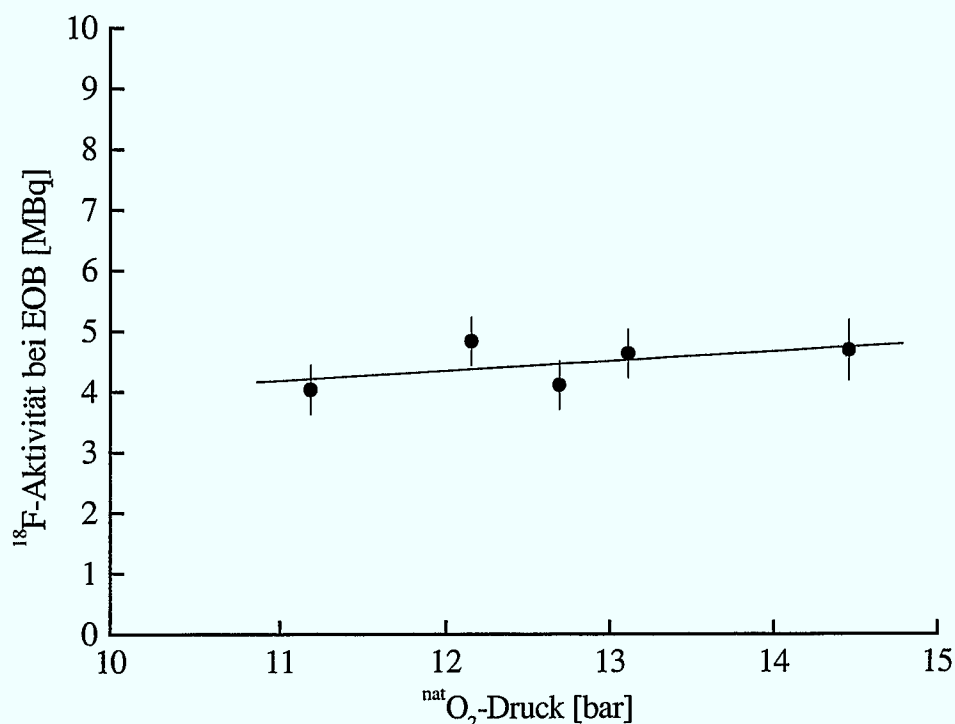
4 Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

stärkeren Druckanstieg führte. Eine Extrapolation der Krypton-Kennlinie in Abb. 36 zeigt, daß bei 40 μA bereits ein Druck von 34 bar erreicht würde. Die Ventile, die den Gasraum des Targets von der Umgebung abschließen, sind allerdings für einen Maximaldruck von 35 bar ausgelegt. Bei der Verwendung von höheren Strahlströmen, wie sie für die Produktion von $^{18}\text{F}]\text{F}_2$ wünschenswert sind, wären diese Ventile also sehr starken Belastungen ausgesetzt, die eine zuverlässige routinemäßige Produktion von $^{18}\text{F}]\text{F}_2$ erschweren würden. Beim Übergang zu solch hohen Strahlströmen sollte dann eine intensivere Kühlung der Targetkammer vorgenommen werden, d.h. das Kühlwasser sollte kälter als 20°C sein.

Aufgrund der Problematik des stärkeren Druckanstiegs während einer Bestrahlung mag es sinnvoll erscheinen, das leichtere Edelgas Argon als Inertgas für die Isotopenaustauschbestrahlung zu verwenden. Eine Argon-Kennlinie würde voraussichtlich zwischen der Krypton- und der Sauerstoff-Kennlinie verlaufen, und somit einen geringen Vorteil in Form einer Druckentlastung ergeben. Bei der Auswahl eines geeigneten Inertgases sind allerdings auch die zu erwartenden Aktivierungsprodukte in die Überlegungen einzubeziehen (vgl. Tab. 18). Bei der Verwendung von Argon ist die Bildung von Kalium-40 zu erwarten. Dieses Nuklid würde zwar aufgrund seiner sehr hohen Halbwertszeit im Laufe einer einzelnen Bestrahlung nur in geringen Mengen gebildet werden, doch bei einem dauerhaften Betrieb eines Gastargets würden sich erhebliche Mengen des Nuklids anreichern und zu einer erhöhten Strahlenbelastung des technischen Personals führen. Bei Verwendung von Krypton entstehen hingegen nur kürzerlebige Produkte. Eine dauerhafte Anreicherung mit langlebigen Nukliden wird nicht auftreten.

Tab. 18: Durch (p,x)-Reaktionen entstehende Aktivierungsprodukte an Argon- und Kryptonisotopen, die Halbwertszeiten von mehr als 1 min und einen natürlichen Isotopenanteil von mehr als 10 % aufweisen

Edelgas	Kernreaktionen	Halbwertszeit des Produkts
<i>Argon</i>		
99,600 % ^{40}Ar	$^{38}\text{Ar}(\text{p},\text{n})^{38}\text{K}$	7,6 min
	$^{40}\text{Ar}(\text{p},\text{n})^{40}\text{K}$	$1,28 \cdot 10^9$ a
	$^{40}\text{Ar}(\text{n},\gamma)^{41}\text{Ar}$	1,83 h
<i>Krypton</i>		
11,6 % ^{82}Kr	$^{82}\text{Kr}(\text{p},\text{n})^{82\text{m,g}}\text{Rb}$	m: 6,3 h, g: 1,27 min
11,5 % ^{83}Kr	$^{83}\text{Kr}(\text{p},\text{n})^{83}\text{Rb}$	86,2 d
57,0 % ^{84}Kr	$^{83}\text{Kr}(\text{p},\alpha)^{80\text{m,g}}\text{Br}$	m: 4,42 h, g: 17,6 min
17,3 % ^{86}Kr	$^{84}\text{Kr}(\text{p},\text{n})^{84\text{m,g}}\text{Rb}$	m: 20,5 min, g: 32,8 d
	$^{86}\text{Kr}(\text{p},\text{n})^{86\text{m,g}}\text{Rb}$	m: 1,02 min, g: 18,7 d
	$^{84}\text{Kr}(\text{p},\alpha)^{83}\text{Br}$	2,40 h

Abb. 37: ^{18}F -Aktivität als Funktion des Sauerstoff-Fülldrucks

Bestrahlungsparameter	
Aktivierungs-Bestrahlung	11,2 bis 14,5 bar $^{nat}\text{O}_2$, 20 μA , 10 min
Isotopenaustausch-Bestrahlung	10,4 bar Krypton / 1 vol% F_2 , 130 $\mu\text{mol F}_2$, 10 μA , 10 min

4.2.3 Optimierung der Aktivierungsbestrahlung

Die ^{18}F -Aktivität als Funktion des Sauerstoffdrucks

Im Abschnitt 4.2.1 wurde die Berechnung des Strahlprofils in den beiden typischen Targetfüllungen 12,7 bar Sauerstoff und 10,4 bar Krypton durchgeführt. Diese Berechnungen gingen von der Annahme aus, daß die Targetdicke im Bereich des Protonenstrahls während der Bestrahlung konstant blieb. Wie allerdings im Abschnitt 4.2.2 bei der Behandlung der Strahlstrom-Druck-Relation gezeigt wurde, treten während der Bestrahlung vor allem bei höheren Strahlströmen Erwärmungen auf. Es mußte also davon ausgegangen werden, daß die Targetdicke im Bereich des Teilchenstrahles abnimmt. Demzufolge wäre eine größere Wegstrecke erforderlich, bis die gesamte Energie absorbiert ist. Im Extremfall könnte der Protonenstrahl mit einer Energie auf die hintere Targetwand treffen, die weit oberhalb der Reaktionsschwelle der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion von 2,5 MeV liegt, so daß deutliche Ausbeuteverluste zu verzeichnen wären. Obwohl das Target etwa 10 mm länger war, als das berechnete Strahlprofil erforderte, wurde überprüft, ob eine Erhöhung der Ausbeute eintritt, wenn höhere

Fülldrucke als 12,7 bar $^{nat}\text{O}_2$ verwendet wurden. Dazu wurden einige Aktivierungs-Bestrahlungen bei verschiedenen Drucken jeweils bei Strahlströmen von 20 μA durchgeführt. Die Isotopenaustauschbestrahlung wurde mit konstant gehaltenen Parametern durchgeführt (s.u.). Das erhaltene $^{18}\text{F}]\text{F}_2$ wurde in 10,0 mL wäßrige Kaliumiodidlösung, $c(\text{KI}) = 1 \text{ mol/l}$, eingeleitet und die Aktivität dieser Lösung γ -spektrometrisch gemessen (vgl. Abschnitt 3.3.1).

In Abb. 37 sind die gemessenen ^{18}F -Aktivitäten bezogen auf das Ende der Aktivierungsbestrahlung als Funktion des verwendeten Sauerstoffdrucks aufgetragen. Eine lineare Regression der Daten zeigte einen geringen Anstieg der ^{18}F -Aktivität von 4,3 MBq um 9,5 % auf 4,7 MBq, wenn der Sauerstoffdruck von 11,2 bar auf 14,5 bar erhöht wurde. Dieser Anstieg lag allerdings innerhalb der experimentellen Fehlergrenzen und war somit nicht in dem oben genannten Sinne zu interpretieren, daß eine deutliche Erhöhung der Ausbeute bei Verwendung höherer Sauerstoff-Fülldrucke auftritt. Die Abmessungen des Targets wiesen somit offensichtlich genügend Spielraum auf, daß auch bei größeren Schwankungen des Fülldrucks die $^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Erzeugung mit reproduzierbaren Ausbeuten erfolgen konnte.

4.2.4 Optimierung der Isotopenaustauschbestrahlung

Die ^{18}F -Ausbeute als Funktion der Höhe des Strahlstroms, der Bestrahlungsdauer und der Temperatur des Targets

Die Isotopenaustauschbestrahlung wurde hinsichtlich der Höhe des Strahlstroms und der Dauer der Bestrahlung optimiert. Zusätzlich wurde der Effekt der Temperatur der Targetkammer auf den Isotopenaustausch zwischen nicht radioaktivem F_2 und dem radioaktiven, an der Targetwand adsorbierten Fluor-18 untersucht. Die Aktivierungsbestrahlungen wurden mit konstanten Bestrahlungsparametern an natürlichem Sauerstoff durchgeführt, die Isotopenaustauschbestrahlungen bei entsprechend variablen Strahlströmen und Bestrahlungsdauern. Die zugesetzte Stoffmenge von 130 μmol F_2 wurde nicht variiert. Das erhaltene $^{18}\text{F}]\text{F}_2$ wurde in 10,0 mL wäßrige Kaliumiodidlösung, $c(\text{KI}) = 1 \text{ mol/L}$, eingeleitet und die Aktivität dieser Lösung γ -spektrometrisch gemessen (vgl. Abschnitt 3.3.1). Die unter den Bedingungen der Aktivierungsbestrahlung maximal erzielbare, nach den Daten des Abschnittes 4.2.1, berechnete ^{18}F -Aktivität betrug 92 MBq bei EOB (vgl. Tab. 17).

Die Ergebnisse der Experimente sind in Abb. 38, Abb. 39 und Abb. 40 dargestellt. In allen Abbildungen sind die ^{18}F -Aktivitäten als prozentualer Anteil der theoretisch erzielbaren Aktivitätsmenge von 92 MBq (EOB) angegeben. Die gemessene ^{18}F -Aktivität bezieht sich allerdings auf unterschiedliche Zeitpunkte: in Abb. 38 und Abb. 39 ist der Bezugszeitpunkt das Ende der Aktivierungsbestrahlung (EOB), in Abb. 40 das Ende der jeweiligen Isotopenaus-

tauschbestrahlung, wobei jeweils weitere 10 min für den Wechsel der Targetfüllungen berücksichtigt sind. Der Bezugszeitpunkt EOB gibt dabei den Anteil der im Target produzierten ^{18}F -Aktivität wieder, der in Form von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ aus dem Target entnommen werden kann. Dieser Wert ist rein hypothetischer Natur, da nicht berücksichtigt wurde, daß während der Isotopenaustauschbestrahlung der Zerfall des radioaktiven Fluor-18 voranschritt. Diese Bezugnahme auf einen Zeitpunkt, an dem $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ noch gar nicht existieren kann, ist erlaubt, da die Produktion des $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ mit Zusatz von makroskopischen Mengen an elementarem Fluor erfolgte und insbesondere auch die passivierte Targetinnenwand aus einer Aluminiumfluorid-Schicht mit makroskopischen Fluorstoffmengen besteht. Die gesamte im Target vorhandenen Fluorstoffmenge ist somit als konstant anzusehen. Eine Änderung der subnanomolaren ^{18}F -Mengen auf der Targetwand oder im Gasraum hat somit keinerlei Einfluß auf die Reaktionskinetik des Isotopenaustausches. Die beschriebene Zerfallskorrektur war allerdings auch notwendig, wenn die reinen Isotopenaustauschprozesse betrachtet werden sollen, da durch den Zerfall des Fluor-18 kleinere Ausbeuten vorgetäuscht werden, die mit den tatsächlich ablaufenden makroskopischen Prozessen nichts zu tun haben. Bei einer vergleichbaren Produktionsmethode von Radionukliden ohne Trägerzusatz ist diese Annahme hingegen falsch.

Wie der Abb. 38 zu entnehmen ist, trat für alle Strahlströme nach etwa 25 min eine Sättigung ein, d.h. die Geschwindigkeiten für die Hin- und Rückreaktion des Isotopenaustausches waren nach dieser Zeit gleich groß. Der Anteil der ^{18}F -Aktivität, der nach dieser Zeit dem Target in Form von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ entnommen werden konnte, betrug 36 %, wenn ein Strahlstrom von 5 μA verwendet wurde und maximal 42 % bei 20 μA . Es war somit im Verhältnis zum experimentellen Fehler von 10 % eine nur geringe Zunahme der Aktivität zu erreichen, wenn höhere Strahlströme verwendet wurden. Für diese geringe Zunahme der ^{18}F -Ausbeute gibt es zwei Erklärungsansätze, die im folgenden näher diskutiert werden sollen.

Mit einer Zunahme des Strahlstroms nimmt auch die zugeführte Leistung zu, z.B. von 62 W (12,4 MeV·5 μA) auf 248 W (12,4 MeV·20 μA). Es ist daher auch eine zunehmende Erwärmung der Targetinnenwand zu erwarten. Da im allgemeinen Temperaturerhöhungen eine Zunahme der Geschwindigkeiten chemischer Reaktionen bewirken (vgl. allgemeine Werke der Physikalischen Chemie, z.B. Atkins (1990)), könnte dies eine Erklärung für die Erhöhung der ^{18}F -Aktivität sein. Da aber weder die genaue Temperatur der Targetinnenwand noch die genauen Reaktionsmechanismen bekannt waren, lassen sich letztlich nur spekulative Aussagen über diesen Effekt machen. Um den Einfluß der Temperatur der Targetinnenwand näher zu beleuchten, wurde eine weitere Reihe von Experimenten bei einer Temperatur des Targetkühlwassers von 70°C durchgeführt. Die verwendeten Strahlströme betrugen jeweils 20 μA . Die Ergebnisse sind in der Abb. 38 mittels der gestrichelten Linie dargestellt. Ihr Verlauf äh-

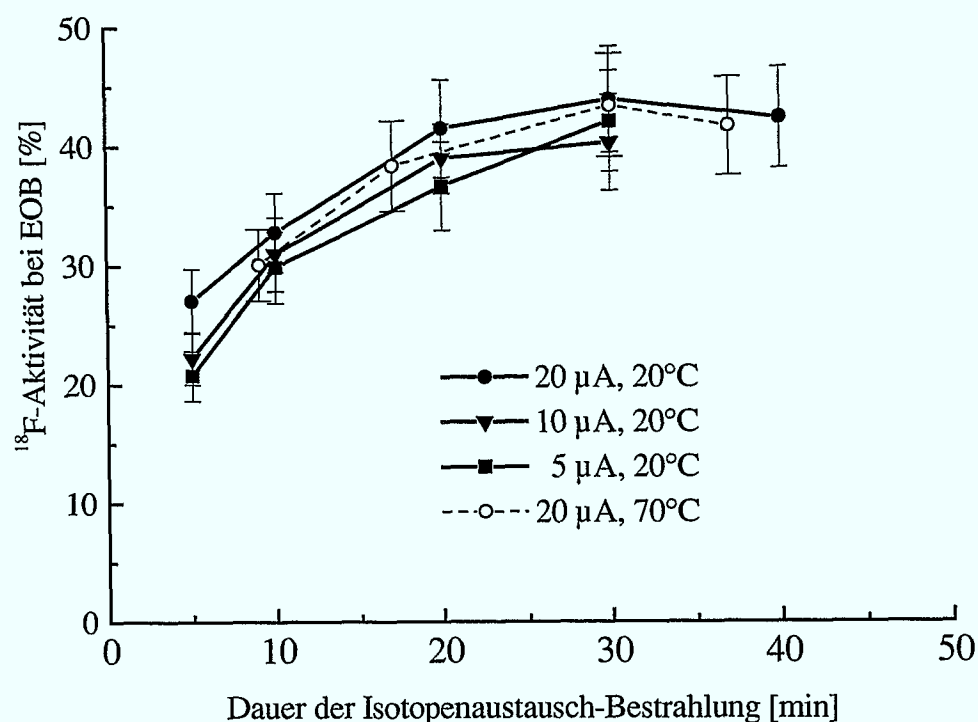


Abb. 38: Die ^{18}F -Ausbeute als Funktion der Dauer der Isotopenaustauschbestrahlung; Bezugszeitpunkt ist das Ende der Aktivierungsbestrahlung (EOB)

Bestrahlungsparameter	
Aktivierungs-Bestrahlung	12,7 bar ^{nat} O ₂ , 20 μA, 60 min
Isotopenaustausch-Bestrahlung	10,4 bar Krypton / 1 vol% F ₂ ; 130 μmol F ₂ , 5-20 μA, 5-40 min, Target-Kühlwasser: 20°C bzw. 70 °C

nelt sehr stark dem Verlauf der 20 μA / 20°C-Kurve. Es war jedoch anhand dieser Werte kein Hinweis auf eine Zunahme der Ausbeute in Abhängigkeit von der Temperatur der Targetwand erkennbar.

Somit kommt als weitere Erklärungsmöglichkeit für die Erhöhung der ^{18}F -Ausbeute ein Ladungseffekt in Betracht. Da der Isotopenaustausch zwischen dem Aluminiumfluorid der Targetwand und den F₂-Molekülen unter den hochenergetischen Bedingungen einer Bestrahlung mit Protonen im MeV-Bereich stattfand, ist von einer Beteiligung radikalischer und / oder ionischer Fluorspezies am Isotopenaustausch auszugehen. Der Anteil solcher Spezies sollte mit steigender auf das Gas übertragenen Ladung zunehmen und damit sollte auch die Aktivität des [^{18}F]F₂ ansteigen. Daß diese Annahme gültig ist, zeigt Abb. 39, in der die ^{18}F -Ausbeuten als Funktion der auf das Target übertragenen Ladung dargestellt ist.

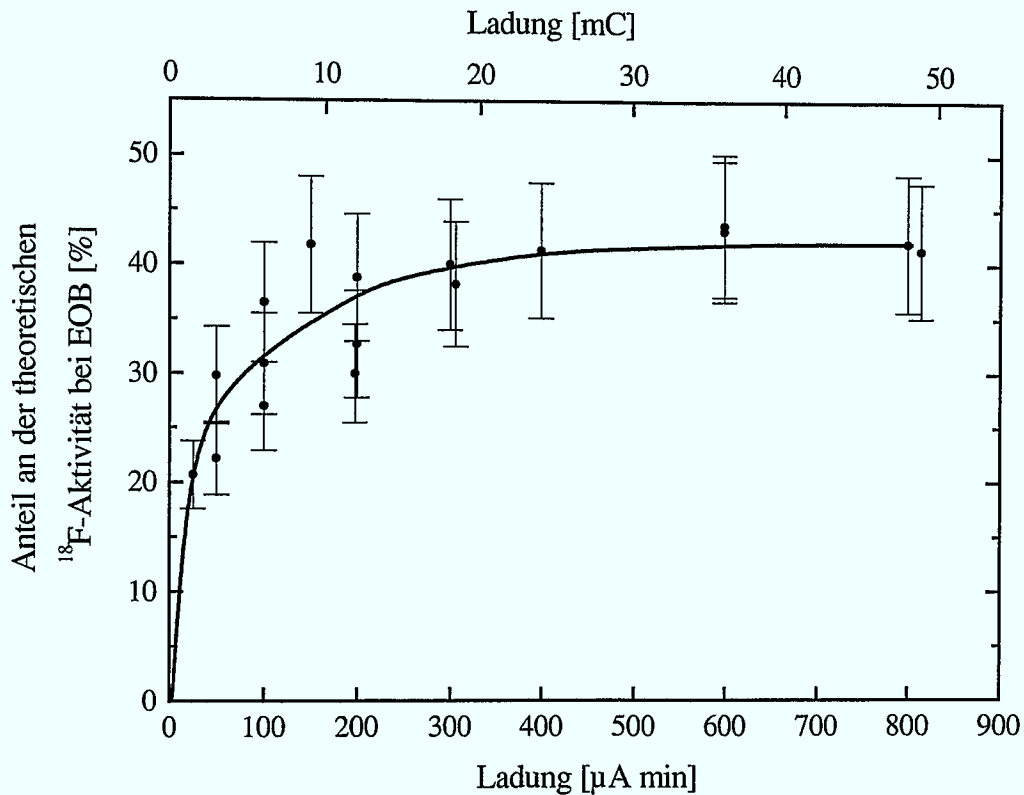


Abb. 39: Die ^{18}F -Ausbeute als Funktion der auf das Target übertragenen Ladung; Bezugszeitpunkt ist das Ende der Aktivierungsbestrahlung (EOB)

Bestrahlungsparameter	
Aktivierungs-Bestrahlung	12,7 bar ^{nat} O ₂ , 20 μA , 60 min
Isotopenaustausch-Bestrahlung	10,4 bar Krypton / 1 vol% F ₂ ; 130 $\mu\text{mol F}_2$, 5-20 μA , 5-40 min, Target-Kühlwasser: 20°C bzw. 70 °C

Es ist deutlich zu erkennen, daß bei einer auf das Target übertragenen Ladung von 400 $\mu\text{A}\cdot\text{h}$ (24 mC) eine maximale Ausbeute von 39 ± 4 % erzielt wird. Oberhalb dieser Leistung ist keine Zunahme der Ausbeute zu erkennen. Eine Erhöhung des Strahlstroms wird somit nicht zu einer Erhöhung der fiktiven bei EOB erzielbaren $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Aktivität führen. Eine Erhöhung der praktischen Ausbeute am Ende der Isotopenaustauschbestrahlung bei Verwendung höherer Strahlströme ist aber durchaus denkbar, da in diesem Fall die Dauer des zweiten Bestrahlungsschrittes und damit die Zerfallszeit für das Fluor-18 herabgesetzt werden kann. Allerdings wirkt sich dieser Zeitgewinn eher geringfügig auf eine Erhöhung der $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Aktivität aus, wie folgende Überlegung verdeutlicht. Die gleiche Ausbeute bezogen auf EOB läßt sich bei einer auf das Target übertragenen Leistung von 400 W sowohl mit 20 μA , 20 min als auch mit 40 μA , 10 min erzielen. Ein Zeitgewinn von 10 min würde bei Berücksichtigung der Halbwertszeit des Fluor-18 einen Aktivitätsgewinn von nur 6 % bedeuten.

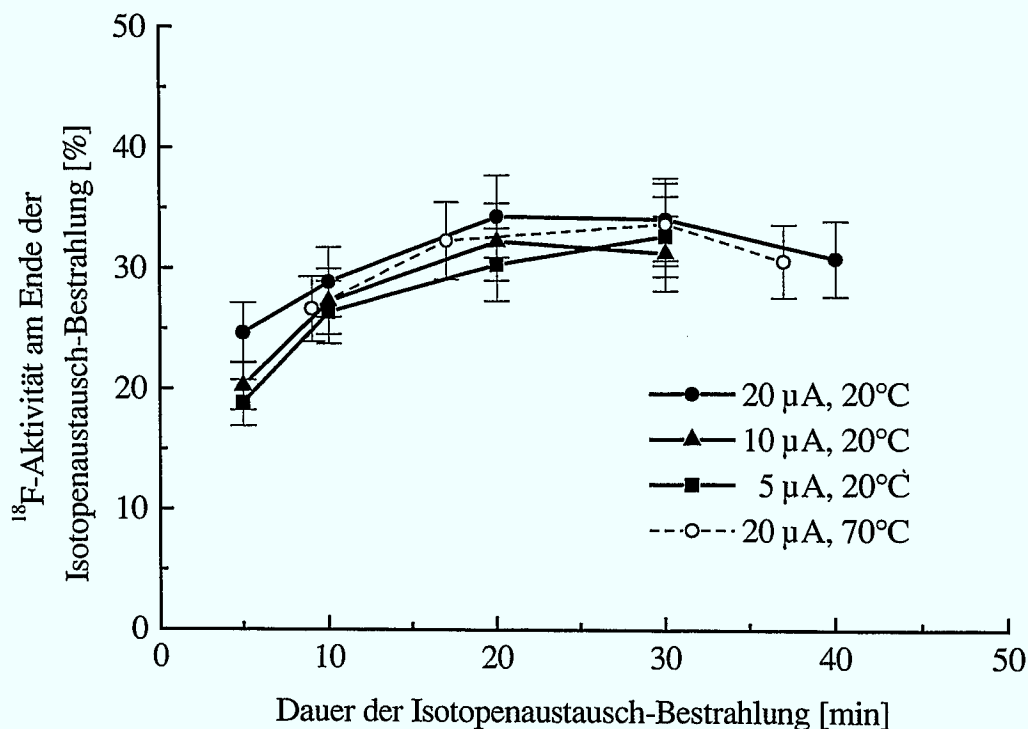


Abb. 40: Die ^{18}F -Ausbeute als Funktion der Dauer der Isotopenaustauschbestrahlung; Bezugszeitpunkt ist das Ende der jeweiligen Isotopenaustauschbestrahlung

Bestrahlungsparameter	
Aktivierungs-Bestrahlung	12,7 bar ^{nat} O ₂ , 20 µA, 60 min
Isotopenaustausch-Bestrahlung	10,4 bar Krypton / 1 vol% F ₂ ; 130 µmol F ₂ , 5-20 µA, 5-40 min, Target-Kühlwasser: 20°C bzw. 70 °C

Aus Abb. 40 lassen sich im Gegensatz zu Abb. 38 die praktischen Ausbeuten ablesen, also den Anteil der erzeugte ^{18}F -Aktivitäten, der tatsächlich nach Beendigung aller Bestrahlungsschritte als $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ für weitere Markierungssynthesen zu Verfügung standen.

Die Graphen erreichen keinen Sättigungswert, da hier der sigmoidalen Verlauf der der ^{18}F -Ausbeute bei steigender Bestrahlungsdauer mit dem exponentiellen Verlauf des radioaktiven Zerfalls überlagert ist. Dementsprechend weisen die Kurven Maxima auf, die die optimale Dauer der Isotopenaustauschbestrahlung bestimmen. Die maximale praktische ^{18}F -Ausbeute in Form von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ ließ sich demnach nach etwa 20 min Bestrahlungsdauer erzielen. Zu diesem Zeitpunkt betrug die $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Ausbeute bei Verwendung eines Strahlstroms von 20 µA 34 % der theoretischen durch die Aktivierungsbestrahlung erzeugten ^{18}F -Aktivität von 92 MBq. Bei längeren Bestrahlungsdauern nahm die $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Ausbeute aufgrund des fort-

schreitenden ^{18}F -Zerfalls ab.

Für die Isotopenaustauschbestrahlung sollten als optimale Bestrahlungsparameter für das in dieser Arbeit beschriebene Targetsystem Strahlströme in Höhe von 20 μA bei einer Bestrahlungsdauer von 20 min verwendet werden. Die Isotopenaustauschbestrahlungen können aber durchaus auch mit höheren Strahlströmen als mit den in dieser Arbeit verwendeten maximalen 20 μA durchgeführt werden, sofern eine intensive Kühlung des Targetfensters gewährleistet werden kann. Dies wäre mit einer Verkürzung der Bestrahlungsdauer verbunden, die etwa 6 % höhere $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Aktivitäten erwarten ließen.

Eine Erhöhung der Temperatur des Targetkühlwassers führte nicht zu höheren $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Aktivitäten, so daß eine Kühlung der Targetkammer mit Wasser von 20°C beibehalten wurde. Eine Temperaturerhöhung hatte außerdem den nachteiligen Effekt, daß der Gasdruck im Target anstieg. So erhöht sich der Fülldruck des Krypton / 1 vol% F_2 -Gemisches von 10,4 bar bei 20°C auf 12,2 bar bei 70°C; während der Bestrahlung betrug der Druck 28,1 bar. Dadurch nahm die Belastung der druckempfindlichen Komponenten des Targets (Ventile, Fenster) zu.

Die ^{18}F -Ausbeute als Funktion der zugesetzten F_2 -Stoffmenge

Außer den im vorigen Abschnitt untersuchten Bestrahlungsparametern – Höhe des Strahlstroms und Bestrahlungsdauer – wurde der Einfluß der F_2 -Stoffmenge auf die Höhe der $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Aktivität untersucht, die zur Isotopenaustauschbestrahlung in das Target gegeben wurde. Die Bestrahlungen erfolgten unter Verwendung konstanter Bestrahlungsparameter, die allerdings nicht den oben ermittelten optimalen Parametern entsprachen, da diese zum Zeitpunkt dieser Untersuchung noch nicht bekannt waren. Wie jedoch eine Betrachtung der Abb. 40 zeigt, sind die Ausbeuten, die bei der Verwendung dieser nicht optimalen Bestrahlungsparametern (10 μA / 10 min) zu erwarten sind, nur etwa 7 % kleiner als die unter den optimierten Bedingungen (20 μA / 20 min) erzielten. Die Analyse des $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Gases erfolgte mittels der Demetallierungsreaktion an Trimethylphenylzinn, da hiermit neben der absoluten Aktivität zugleich auch die spezifische Aktivität bestimmt werden konnte (vgl. Abschnitt 3.3.2).

In Abb. 41 sind die Ergebnisse dieser Untersuchung dargestellt. Sowohl die Aktivität als auch die spezifische Aktivität des $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ werden auf 30 min nach dem Ende der Aktivierungsbestrahlung bezogen. Dies ist der Zeitraum, der für den Wechsel der Targetgase und die Durchführung der Isotopenaustauschbestrahlung benötigt wurde, und man erhält somit realistische Aktivitäten, die zu Beginn einer Markierungssynthese zur Verfügung stehen.

Ab einer in das Target gegebenen F_2 -Stoffmenge von 90 μmol wurden maximale $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Ak-

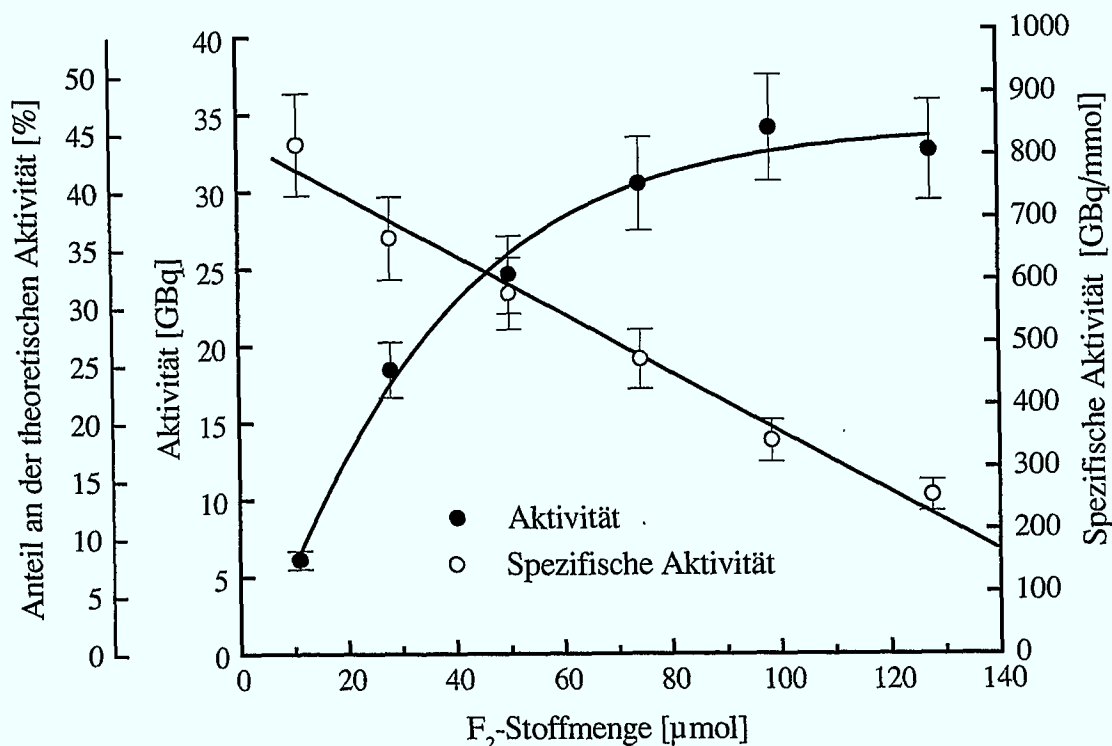


Abb. 41: Aktivität und spezifische Aktivität des $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ als Funktion der in das Target gegebenen F_2 -Stoffmenge jeweils 30 min nach EOB; angegeben ist weiterhin der Anteil der gemessenen ^{18}F -Aktivität an der theoretisch Ausbeute von 75 GBq (Tab. 17)

Bestrahlung	Bestrahlungsparameter
Aktivierungs-Bestrahlung	12,7 bar $^{18}\text{O}_2$ (97 % ^{18}O), 20 μA , 120 min
Isotopenaustausch-Bestrahlung	10,4 bar Krypton / F_2 ; 10 - 130 $\mu\text{mol F}_2$, 10 μA , 10 min

tivitäten von 31 ± 3 GBq erzielt. Bei Verwendung von mehr als 90 $\mu\text{mol F}_2$ lassen sich keine signifikant höheren Aktivitäten aus dem Target entnehmen. Die korrespondierende spezifische Aktivität bei 90 μmol beträgt 400 ± 40 GBq/mmol. Die erzielte Gesamtaktivität entspricht einem Anteil von 42 % der theoretischen, entsprechend der Sättigungsausbeuten in Abschnitt 4.2.1, Tab. 17 berechneten Aktivität von 75 GBq. Innerhalb der experimentellen Fehlergrenze stimmte dies mit den Ausbeuten überein, die bezüglich des Einflusses von Strahlstrom und Bestrahlungsdauer auf die maximale $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Aktivitäten ermittelt wurden (vgl. Abb. 40). Höhere spezifische Aktivitäten ließen sich erzielen, wenn weniger F_2 in das Target gegeben wird. Eine spezifische Aktivität von 830 ± 83 GBq/mmol wurde bei der Verwendung einer F_2 -Stoffmenge von 11 μmol erreicht. Die entsprechende Gesamtausbeute an $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ betrug in diesem Fall $6 \pm 0,6$ GBq. Diese spezifische Aktivität stellt allerdings auch

Tab. 19: Aktivitätsbilanz für die Synthese und Isolierung eines Radiopharmakons; die Höhe der Reaktionsausbeuten basiert auf den Angaben von Namavari *et al.* (1992) und deVries *et al.* (1999) für die Synthese von 6- ^{18}F fluor-L-dopa

F ₂ -Stoffmenge	90 μmol		20 μmol	
	Aktivität	Spezifische Aktivität	Aktivität	Spezifische Aktivität
^{18}F] F_2 , 30 min n. EOB	31 GBq	340 GBq/mmol	13 GBq	740 GBq/mmol
Statistische Verteilung der ^{18}F -Aktivität auf die Reaktionsprodukte (50 %)	↓	↓	↓	↓
^{18}F -markiertes Produkt	15,5 GBq	170 GBq/mmol	7,5 GBq	370 GBq/mmol
Ausbeute für Synthese und Isolierung (20 %)	↓	↓	↓	↓
^{18}F -markiertes Produkt	3,2 GBq	170 GBq/mmol	1,5 GBq	370 GBq/mmol
Synthese- und Isolierungs-dauer : 1 h (69 %)	↓	↓	↓	↓
^{18}F -markiertes Produkt, 90 min nach EOB	2,2 GBq	116 GBq/mmol	1,0 GBq	254 GBq/mmol

einen Maximalwert dar, der mit diesem Targetsystem und den beschriebenen Bestrahlungsparametern erzielt werden kann. Versuche, mit weniger als 11 μmol F_2 zu höheren spezifischen Aktivitäten zu gelangen, führten zu schlechten und nicht reproduzierbaren Ausbeuten. Dies hängt damit zusammen, daß nie die komplette in das Target gegebene F_2 -Stoffmenge nach der Isotopenaustauschbestrahlung als [^{18}F] F_2 wieder entnommen wurde. Es traten Verluste auf, die zwischen 5 und 10 μmol F_2 lagen. Die Erzeugung von [^{18}F] F_2 mit diesen niedrigen F_2 -Stoffmengen läßt sich daher nur in schlecht reproduzierbaren Ausbeuten durchführen. Für eine routinemäßige Produktion von [^{18}F] F_2 zur Markierung von Radiopharmaka ist dieser Bereich nicht geeignet. Als untere Grenze für eine zuverlässige [^{18}F] F_2 -Produktion ist daher eine F_2 -Stoffmenge von 20 μmol anzusehen, mit der sich 13 GBq [^{18}F] F_2 mit einer spezifischen Aktivität von etwa 800 GBq/mmol erzeugen lassen.

Bei der Entscheidung, welche F_2 -Stoffmenge in das Target gegeben werden soll, müssen die Anforderungen an erforderlicher spezifischer Aktivität und Gesamtaktivität gegeneinander abgewogen werden. Für die Markierung von Radiopharmaka, bei denen eine hohe spezifische Aktivität nicht entscheidend ist, lassen sich bei Verwendung von 90 μmol F_2 maximale Aus-

beuten erwarten. Sind höhere spezifische Aktivitäten gewünscht, weil etwa toxische Substanzen appliziert werden sollen, sollte weniger F_2 verwendet werden, wobei die dann verminderte Gesamtaktivität berücksichtigt werden muß. Eine Abschätzung, wie hoch die Aktivität und die spezifische Aktivität eines markierten und isolierten Radiopharmakons sein werden, ist in Tab. 19 dargestellt. Die angenommenen Werte für Reaktionsausbeuten und Synthesedauern orientieren sich dabei an Literaturangaben zur Synthese von 6- $[^{18}F]$ Fluor-L-dopa ausgehend von zinnorganischen Vorläufermolekülen (Namavari *et al.* (1992), deVries *et al.* (1999)).

Die spezifischen Aktivitäten des $[^{18}F]F_2$ sind 3 bis 4 Größenordnungen geringer als die des ohne Trägerzusatz erzeugten $[^{18}F]$ Fluorid (bis zu $3,7 \cdot 10^6$ GBq/mmol). Damit ist das mit der in dieser Arbeit beschriebenen Methode erzeugte $[^{18}F]F_2$ ungeeignet zur Markierung von Rezeptorliganden.

4.2.5 Radiochemische Reinheit des $[^{18}F]F_2$

Die Erzeugung von $[^{18}F]F_2$ in Gastargets sowohl über die $^{18}O(p,n)^{18}F$ - als auch über die $^{20}Ne(d,\alpha)^{18}F$ -Reaktion ist mit der Bildung von unerwünschten ^{18}F -markierten Verbindungen verbunden, die im Sinne einer elektrophilen ^{18}F -Fluorierung inert reagieren. Zu diesen Verbindungen zählen insbesondere $[^{18}F]NF_3$ und $[^{18}F]CF_4$ aber auch über $[^{18}F]SF_6$ wird in früheren Arbeiten berichtet (Bida *et al.* (1980), Nickles *et al.* (1986), Solin und Bergman (1986), Bishop *et al.* (1996b)). Eine vermehrte Bildung solcher Verbindungen ist mit einer Minderung der nutzbaren ^{18}F -Aktivität verbunden. Eine quantitative Analyse des Targetgases hinsichtlich dieser Verbindung ist somit erforderlich, um die Qualität des erzeugten $[^{18}F]F_2$ zu dokumentieren.

Zur quantitativen Erfassung dieser drei Verbindungen wurde eine gaschromatographische Analysemethode verwendet, die die Injektion eines exakten Gasvolumens sowie die Isolierung der eluierenden Substanzen zur anschließenden γ -spektrometrischen Aktivitätsbestimmung ermöglichte (vgl. Abschnitt 3.3.3). Analysiert wurde jeweils ein Aliquot des Targetgases aus den im Abschnitt 4.2.4 beschriebenen Experimenten.

In den analysierten Targetgasen ließen sich die beiden Verbindungen $[^{18}F]NF_3$ und $[^{18}F]CF_4$ nachweisen. $[^{18}F]SF_6$ war dagegen nicht nachweisbar. In den Grafiken sind jeweils die Absolutaktivitäten von $[^{18}F]NF_3$ und $[^{18}F]CF_4$ im Targetgas (Abb. 42) und ihr prozentualer Anteil an der Gesamtaktivität dargestellt (Abb. 43).

Aus Abb. 42 läßt sich keine Korrelation zwischen den Aktivitäten der inerten ^{18}F -markierten Verbindungen und der dem Target zugesetzten F_2 -Stoffmenge ablesen. Es scheint vielmehr

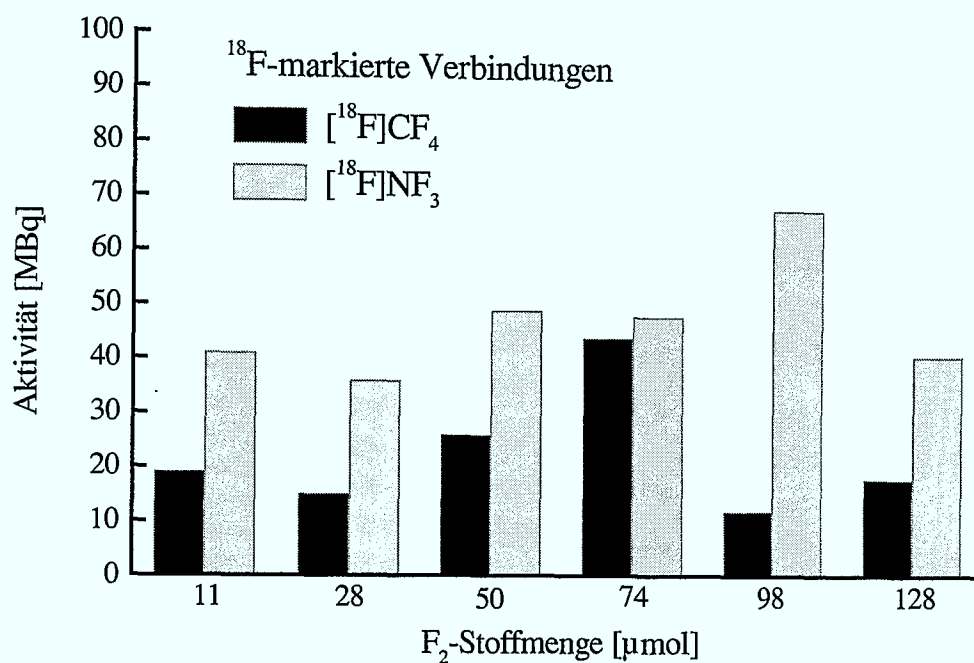


Abb. 42: Aktivitäten von $[^{18}\text{F}]\text{NF}_3$ und $[^{18}\text{F}]\text{CF}_4$ im Targetgas bei Verwendung von verschiedenen F_2 -Stoffmengen

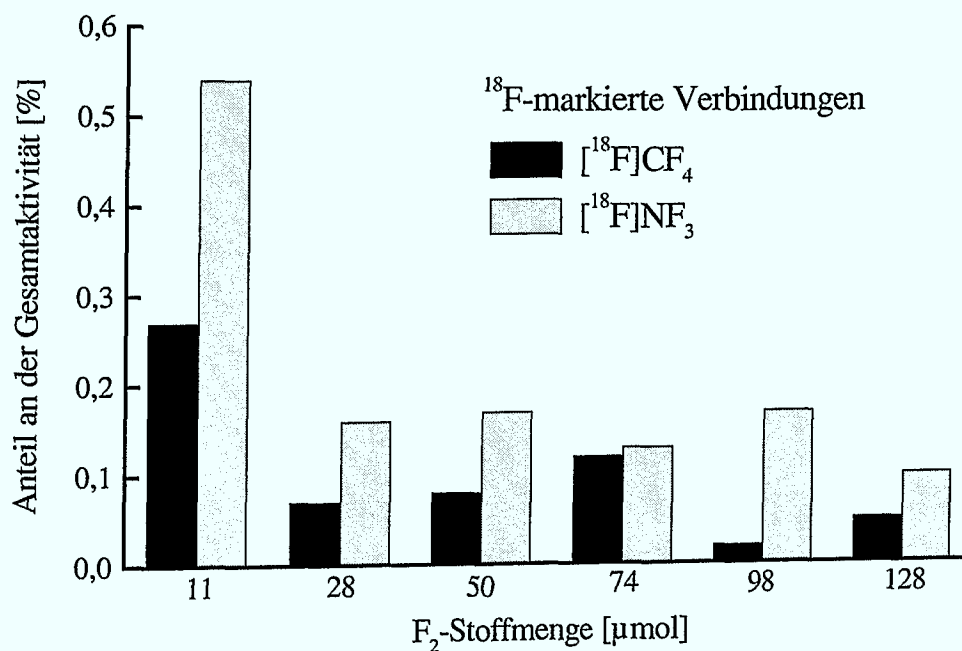


Abb. 43: Anteil der Aktivitäten von $[^{18}\text{F}]\text{NF}_3$ und $[^{18}\text{F}]\text{CF}_4$ bezogen auf die Gesamtaktivität des Targetgases bei verschiedenen F_2 -Stoffmengen

4 Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

der Fall zu sein, daß immer in etwa dieselben Mengen an $[^{18}\text{F}]\text{NF}_3$ und $[^{18}\text{F}]\text{CF}_4$ gebildet wurden. Der Mittelwert der Aktivitäten aller sechs Experimente betrug $47 \pm 11 \text{ MBq}$ für $[^{18}\text{F}]\text{NF}_3$ und $22 \pm 12 \text{ MBq}$ für $[^{18}\text{F}]\text{CF}_4$. Dies ist gemessen an den in den einzelnen Experimenten gebildeten $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Aktivitäten sehr wenig, wie Abb. 43 verdeutlicht. Die inerten Verbindungen $[^{18}\text{F}]\text{NF}_3$ und $[^{18}\text{F}]\text{CF}_4$ traten demnach zusammen mit einem Anteil von maximal 1 % an der gesamten $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Aktivität auf, wenn 11 μmol F_2 in das Target gegeben wurde. Bei höheren F_2 -Stoffmengen (28, 50, 74, 98 und 128 μmol F_2) sank dieser Anteil auf maximal 0,25 %. Der Mittelwert aus diesen fünf Experimenten betrug $0,23 \pm 0,03 \%$. Der abfallende Trend, den die relativen Aktivitäten in dieser Abbildung aufweisen, ist auf die mit steigender F_2 -Stoffmenge zunehmenden $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Aktivitäten zurückzuführen. Dieser Trend gibt im Grunde den sigmoidalen Verlauf der $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Aktivitätskurve in Abb. 41 wieder.

Die Bildung von $[^{18}\text{F}]\text{NF}_3$ läßt sich auf die Gegenwart von elementarem Stickstoff in der Isotopenaustauschbestrahlung zurückführen. Dies zeigten Versuche, bei denen der Zusatz größerer Mengen elementaren Stickstoffs zum Targetgas die vermehrte Bildung von $[^{18}\text{F}]\text{NF}_3$ zur Folge hatte (Heß (1997)). Der Luftbestandteil Stickstoff kann wiederum als Verunreinigung im Krypton enthalten sein. Das in der Isotopenaustauschbestrahlung verwendete Krypton hatte eine vom Hersteller angegebene Reinheit von 99,99 %. Vorausgesetzt, daß die restlichen 0,01 % Luft waren, würden sich bei einem prozentualen Anteil des Stickstoffs in der Luft von 70 % maximal 0,014 % $[^{18}\text{F}]\text{NF}_3$ bilden können, was bezogen auf die Druck- und Volumendaten des Gastargets wiederum einer Stoffmenge von 1,8 μmol $[^{18}\text{F}]\text{NF}_3$ entspräche. Unter der Voraussetzung, daß die ^{18}F -Atome sich statistisch auf alle Fluorverbindungen verteilen und daß jedes dieser Moleküle maximal ein ^{18}F -Atom enthält, entspräche dies einem Aktivitätsanteil des $[^{18}\text{F}]\text{NF}_3$ von etwa 1 bis 2 %. In dieser Größenordnung bewegen sich zwar die prozentualen Anteile an der Gesamtaktivität dieser Verbindung (Abb. 43), dennoch sind die gemessenen Aktivitätsanteile deutlich geringer, so daß davon ausgegangen werden kann, daß nicht der komplette elementare Stickstoff zu $[^{18}\text{F}]\text{NF}_3$ umgesetzt wurde.

$[^{18}\text{F}]\text{CF}_4$ wird vermehrt durch Zusatz von CO_2 zum Targetgas während der Isotopenaustauschbestrahlung gebildet (Heß (1997)). Da der CO_2 -Anteil in der Atmosphäre aber nur etwa 0,2 % beträgt, ist das Vorhandensein von CO_2 im Target als alleinige Quelle für die $[^{18}\text{F}]\text{CF}_4$ -Bildung auszuschließen. Vielmehr muß davon ausgegangen werden, daß Kohlenstoff als Bestandteil der Aluminium-Legierung eine größere Quelle darstellte. Zudem besaßen die verwendeten Ventile teflonkaschierte Sitze, was ebenfalls als Kohlenstoffquelle in Betracht gezogen werden muß.

Angaben über inerte ^{18}F -markierte Verbindungen im Targetgas finden sich für den

$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozeß bei Nickles *et al.* (1984) und bei Bishop *et al.* (1996b). Nickles *et al.* führen zwar quantitative Analysen durch, indem die inerten ^{18}F -Verbindungen hinter einem Reaktionsgefäß, in dem das [^{18}F] F_2 abreagiert, über Wasser gesammelt wird. Allerdings unterscheidet diese Methode nicht die chemische Natur der auf diese Weise isolierten ^{18}F -markierten Fluorverbindungen. Nickles *et al.* berichten von einem Anteil der inerten ^{18}F -Verbindungen an der Gesamtaktivität von $0,42 \pm 0,20 \%$, $n = 4$. Als Edelgas in der Isotopenaustauschbestrahlung wird ebenfalls Krypton verwendet. Ein Vergleich dieses Wertes mit dem oben beschriebenen von $0,23 \pm 0,03 \%$, $n = 5$, zeigt, daß die inerten Verbindungen bei dem in dieser Arbeit beschriebenen Targetsystem in geringeren Anteilen auftraten. Doch da Targetkonstruktion sowie Bestrahlungsparameter nur bedingt vergleichbar sind, ist eine Interpretation dieses Unterschieds schwierig. So verwendeten Nickles *et al.* (1984) ein Nickel-Target, welches ein deutlich kleineres Volumen als das in dieser Arbeit verwendete aufwies (2,9 mL) sowie deutlich geringere Strahlströme (2 μA). Bei Nickles *et al.* (1984) und insbesondere in dieser Arbeit waren die prozentualen Anteile der inerten ^{18}F -markierten Verbindungen allerdings so gering, daß von hohen radiochemischen Reinheiten der [^{18}F] F_2 -Inertgas-Mischungen gesprochen werden kann.

Qualitative Analysen der Targetgase wurden von Bishop *et al.* (1996b) mit Hilfe der ^{19}F -NMR und der Massenspektrometrie durchgeführt. Als einzige inerte Fluor-Verbindung wurde CF_4 identifiziert.

4.2.6 Maximale dem Target in Form von [^{18}F] F_2 entnehmbare ^{18}F -Aktivität

Aus Untersuchungen zur maximalen Aktivität, die in Form von [^{18}F] F_2 aus dem Target entnommen werden kann, lassen sich Rückschlüsse ziehen, ob die im Target gebildete und an der Innenwand adsorbierte ^{18}F -Aktivität vollständig zugänglich für die Isotopenaustauschreaktion ist. Gründe, die die Isotopenaustauschreaktion verhindern könnten, wären einerseits die Implantation der ^{18}F -Atome in die Targetwand aufgrund ihrer bei der Kernreaktion übertragenen Rückstoßenergie oder andererseits das Vorliegen der ^{18}F -Atome in einer chemischen Form, die die Konvertierung zum [^{18}F] F_2 behindert.

Es wurde zunächst eine Aktivierungsbestrahlung unter Standardbedingungen an natürlichem Sauerstoff durchgeführt, der fünf aufeinanderfolgende Isotopenaustauschbestrahlungen folgten. Das gebildete [^{18}F] F_2 wurde nach den jeweiligen Bestrahlungen in Kaliumiodidlösung eingeleitet (vgl. Abschnitt 3.3.1) und die Aktivitäten γ -spektrometrisch bestimmt. Eine Summierung der Einzelaktivitäten, die nach den aufeinanderfolgenden Isotopenaustauschbestrahlungen erhalten wurden, ergab Hinweise auf die Höhe der maximal aus dem Target in Form von [^{18}F] F_2 entnehmbaren ^{18}F -Aktivität.

4 Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Abb. 44 dargestellt. Aufgetragen sind die ^{18}F F₂-Aktivitäten, die nach den einzelnen Isotopenaustauschbestrahlungen erhalten wurden. Die Aktivitäten wurden auf das Ende der Aktivierungsbestrahlung bezogen. Zusätzlich sind extrapolierte Werte eingezeichnet.

Es ist anhand der Abbildung zu erkennen, daß auch nach der fünften Isotopenaustauschbestrahlung immer noch soviel ^{18}F F₂-Aktivität gebildet wurde, daß eine Summe dieser fünf Werte noch keinen Aufschluß über die maximale dem Target entnehmbare Aktivität gibt. Doch aufgrund der begrenzten zur Verfügung stehenden Strahlzeit am Zyklotron wurden keine weiteren Bestrahlungen durchgeführt, sondern weitere Werte durch Extrapolation ermittelt. Grundlage für diese Extrapolation waren die nach den Isotopenaustauschbestrahlungen 2 bis 5 gemessenen Aktivitäten, die einen exponentiellen Verlauf aufwiesen.

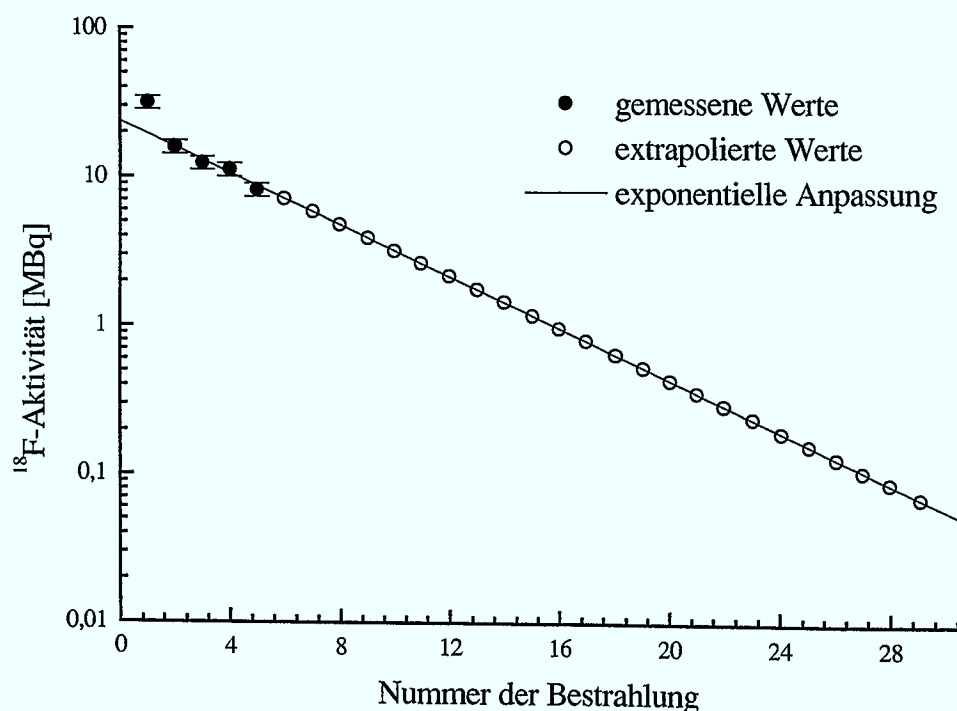


Abb. 44: ^{18}F F₂-Aktivitäten, die bei mehreren aufeinanderfolgenden Isotopenaustauschbestrahlungen dem Target entnommen werden können; aufgetragen sind gemessene Werte und anhand einer exponentiellen Anpassung der experimentellen Daten 2 bis 5 erhaltenen extrapolierten Werte

Bestrahlungsparameter	
Aktivierungsbestrahlung	12,7 bar ^{nat} O ₂ , 20 µA, 120 min
Isotopenaustauschbestrahlungen	10,4 bar Krypton / F ₂ ; 86,6±0,7 µmol F ₂ , 20,3 ± 1,0 µA, 19,8 ± 1,0 min

Die Summe aller, sowohl der gemessenen als auch der extrapolierten Daten konvergiert gegen einen Wert von 99 MBq, wobei der Fehler dieses Wertes auf Grundlage der experimentellen Unsicherheit und den bei der Extrapolation auftretenden Fehler mit $\pm 15\%$ (± 18 MBq) abgeschätzt wurde. Laut Tab. 17 sollten unter den Bedingungen der Aktivierungsbestrahlung 92 MBq Fluor-18 gebildet werden. Dies ist in sehr guter Übereinstimmung mit dem semiexperimentell bestimmten Wert von 99 MBq. Auch der berechnete Wert der erzeugten Maximalaktivität nach Ruth und Wolf (1979) von 78 MBq stimmt innerhalb der Fehlergrenzen mit dem gemessenen überein, wenngleich er auch am unteren Rand des Fehlerbereichs lag. Die sehr gute Übereinstimmung des in diesem Abschnitt gemessenen Wertes mit der in Abschnitt 4.1.2 ermittelten Dicken-Target-Ausbeute gibt Anlaß zu der Annahme, daß die in dieser Arbeit ermittelten Wirkungsquerschnitte näher an den „wahren“ Werten liegen als die Daten von Ruth und Wolf (1979). Es muß allerdings einschränkend darauf verwiesen werden, daß die Untersuchungen dieses Abschnitts grundsätzlich nicht zur experimentellen Bestimmung Dicker-Target-Ausbeuten geeignet sind, da nicht ausgeschlossen werden kann, daß trotz gegenteiliger Hinweise immer noch ein Teil des Fluor-18 im Target verbleibt und bei den Aktivitätsmessungen nicht erfaßt wird. Außerdem sind der größte Teil der Werte, deren Addition zur Gesamtausbeute geführt haben, durch Extrapolation erhalten worden und dadurch mit entsprechend großen Fehlern behaftet.

Dennoch gibt es keinen Hinweis darauf, daß ein größerer Teil des durch die Kernreaktion gebildeten Fluor-18 nicht für den Isotopenaustausch zugänglich waren. Offensichtlich wurden die ^{18}F -Atome weder zu einem größeren Anteil in die Targetwand implantiert, noch lagen sie in einer für den Isotopenaustausch ungeeigneten chemischen Form vor.

4.2.7 Vergleich mit anderen Methoden zur $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Produktion

Vergleich mit in der Literatur beschriebenen Gastargets, die ebenfalls der Produktion von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ über die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion dienen

Der Vergleich der für das vorliegende Sauerstoff-Gastarget ermittelten Charakteristika mit den in der Literatur beschriebenen Daten ist schwierig, da eine ganze Reihe von Parametern die erzielbaren $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Ausbeuten beeinflussen. Zu diesen Parametern zählen vor allem die Art der Targetkonstruktion (Targetmaterial, Volumen), die Eigenschaften des Teilchenstrahls (negativ oder positiv geladene Projektile), der für die Produktion verwendete Energiebereich und die verwendeten Fluorstoffmengen. Sinnvoll erscheint daher ein Vergleich mit einem Target, dessen Konstruktion große Ähnlichkeit mit dem in dieser Arbeit verwendeten Target hat. Solch ein Target ist bei Roberts *et al.* (1995) beschrieben. Die Einzelheiten bezüglich Targeteigenschaften, Produktionsparametern und Ausbeuten sind in Tab. 20 aufgeführt.

4 Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

Tab. 20: Vergleich des in dieser Arbeit verwendeten Targetsystems mit dem von Roberts *et al.* (1995) beschriebenen Targetsystem

	Diese Arbeit	Roberts <i>et al.</i> (1995)
<i>Targeteigenschaften</i>		
Material	Aluminium	Aluminium
Länge	122 mm	122 mm
Volumen	30 mL	33 mL
Sonstiges	Target verschweißt	Verwendung von O-Ringen
<i>Produktionsparameter</i>		
Projektil	$^1\text{H}^+$	$^1\text{H}^-$
Beschleuniger	Zyklotron CV28	Zyklotron Siemens/CTI
Energiebereich	12,4 $\rightarrow$ 0 MeV	10,0 $\rightarrow$ 0 MeV
Aktivierungsbestrahlung	12,7 bar $^{18}\text{O}_2$, 2 h, 20 μA	17,9 bar $^{18}\text{O}_2$, 1 h, 40 μA
Isotopenaustauschbestr.	10,4 bar Kr/F ₂ , 15 min, 15 μA	12,4 bar Kr/F ₂ , 13 min, 25 μA
F ₂ -Stoffmenge	100 μmol	99 μmol
Theoretische Dicke Target Ausbeute	3,0 GBq/ μAh	2,2 GBq/ μAh
<i>Charakterisierung des ^{18}FF₂-Gases</i>		
Aktivität des ^{18}F F ₂	31,1 GBq (30 min nach EOB)	32,3 GBq (30 min nach EOB)
Aktivität des ^{18}F F ₂ normiert auf 1 μA und 1 h	1,17 GBq/ μAh (EOB) (42 % der Theorie)	0,98 GBq/ μAh (EOB) (44 % der Theorie)
Spezifische Aktivität des ^{18}F F ₂	357 GBq/ μmol (30 min nach EOB)	Nicht gemessen
Inerte Verbindungen	^{18}F NF ₃ und ^{18}F CF ₄ 0,25 bis 1 % Anteil an der Gesamtaktivität	Nicht gemessen
<i>Bemerkungen zur Targetkonstruktion</i>		
	Zuverlässiger Betrieb während 1200 mAh, keine größeren Wartungsarbeiten erforderlich	Zerstörung der O-Ringe beobachtet, damit einhergehend Absinken der Ausbeute; Austausch der O-Ringe alle 4 Wochen

Der wesentliche Unterschied bezüglich der Produktionsparameter liegt in der Verwendung eines kleineren Energiebereichs (10,0 $\rightarrow$ 0 MeV) bei Roberts *et al.* (1995) und in der Verwendung von Strahlströmen, die doppelt so hoch sind, wie die in dieser Arbeit üblicherweise verwendeten sowie in der Strahlqualität. Beim Siemens / CTI-Zyklotron wurden negative Ionen beschleunigt; der Projektilstrahl war schärfer fokussiert. Mit den höheren Strahlströmen hängen auch die höheren Drücke zusammen, die Roberts *et al.* (1995) anwendeten. Der dabei zu

erwartenden stärkeren Erwärmung des Gases und damit zusammenhängend größeren Dichtereduktion wurde mit einer Erhöhung des Gasdrucks begegnet. Alle übrigen Parameter waren nahezu identisch. Trotz der erwähnten Unterschiede ließen sich mit beiden Targets nahezu identische Aktivitäten an $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ produzieren, wie ein Vergleich der normierten Werte zeigt. Mit dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Target ließen sich Ausbeuten von 1,17 GBq/ μAh erzielen, was 42 % der theoretisch berechneten Ausbeute entspricht. Roberts *et al.* (1995) erzeugten 0,98 GBq/ μAh bzw. 44 % der theoretischen Dicken-Target-Ausbeute.

Roberts *et al.* (1995) beobachteten bei ihrem Target eine Zerstörung der Kunststoff-Dichtungsringe bei fortdauernder Exposition mit dem Kr / F₂-Gemisch. Dies erforderte einen häufigen Wechsel der Dichtungsringe und es war nach einiger Zeit ein Absinken der $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Aktivitäten zu beobachten, was wahrscheinlich auf die vermehrte Bildung von inerten Fluorverbindungen zurückführen war. Demzufolge erwies sich die Vermeidung von Dichtungsringen bei dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Aluminium-Gastarget als großer Vorteil, da dadurch ein dauerhafter, routinemäßiger Betrieb ohne Ausbeuteverluste möglich war.

Vergleich mit Gastargets, die der Produktion von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ über die $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion dienen

Der direkte Vergleich der in den vorigen Abschnitten beschriebenen Ergebnisse mit den in der Literatur beschriebenen Daten der $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion ist schwierig, da wie bereits im vorigen Abschnitt im ähnlichen Zusammenhang erläutert wurde, eine ganze Reihe von Parametern die erzielbaren Ausbeuten an $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ beeinflussen, die nicht allein auf die physikalischen Unterschiede der jeweiligen Anregungsfunktionen zurückzuführen sind. Aufgrund der Vielzahl von Faktoren, die die $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Produktion beeinflussen, wird auf einen umfassenden Vergleich der Ergebnisse mit den Literaturdaten verzichtet, sondern nur auf die Ergebnisse zurückgegriffen, die für die Produktion von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ über den $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Prozeß im Institut für Nuklearchemie des Forschungszentrum Jülich GmbH erzielt wurden (Blessing *et al.* (1986)). Der Vergleich ist relativ gut möglich, da bei beiden Arbeiten das gleiche Zyklotron verwendet wurde, die Targetdimensionen ähnlich waren und auch die verwendeten Energiebereiche nahezu übereinstimmten. Eine detaillierte Auflistung der jeweiligen Parameter und Ergebnisse findet sich in Tab. 21. In der Tabelle sind zu Vergleichszwecken zusätzlich zu den Aktivitäten, die auf 30 min nach EOB bezogen sind, die EOB-Ausbeuten angegeben. Dies sind wohl-gemerkt rein rechnerische Werte ohne Praxisbezug, aber beim Vergleich dieser beiden Produktionsmethoden ist zu berücksichtigen, daß bei Verwendung des $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozesses be-

4 Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

Tab. 21: Vergleich der Aktivität und der spezifischen Aktivität von [^{18}F]F₂, welches über die $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ - bzw. über die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion erzeugt wurde

	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$	$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ (Blessing <i>et al.</i> (1986))
<i>Targeteigenschaften</i>		
Material	Aluminium	Nickel
Volumen	30 mL	27 mL
<i>Produktionsparameter</i>		
Projektil	$^1\text{H}^+$	$^2\text{H}^+$
Beschleuniger	Zyklotron CV28	Zyklotron CV28
Energiebereich	12,4 → 0 MeV	11,25 → 0 MeV
Aktivierungsbestrahlung	12,7 bar $^{18}\text{O}_2$, 2 h, 20 μA	18 bar Ne/F ₂ , 1 h, 25 μA
Isotopenaustauschbestr.	10,4 bar Kr/F ₂ , 15 min, 15 μA	----
F ₂ -Stoffmenge	60 μmol	60 μmol
Theoret. Dicke Target Ausbeute	3,0 GBq/ μAh	0,9 GBq/ μAh
<i>Ausbeuten</i>		
Aktivität des [^{18}F]F ₂	33,8 GBq (EOB) 28,1 GBq (30 min nach EOB)	9,25 GBq (EOB)
Aktivität des [^{18}F]F ₂ nor- miert auf 1 μA und 1 h	1,01 GBq/ μAh (EOB) (33 % der Theorie) 0,83 GBq/ μAh (30 min nach EOB) (27 % der Theorie)	0,37 GBq/ μAh (EOB) (40 % der Theorie)
Spezifische Aktivität (A_s) des [^{18}F]F ₂	668 GBq/mmol (EOB) 553 GBq/mmol (30 min nach EOB)	130 GBq/mmol (EOB)
A_s des [^{18}F]F ₂ normiert auf 1 μA und 1 h	19,8 GBq/mmol· μAh (EOB) 16,4 GBq/mmol· μAh (30 min n. EOB)	5,2 GBq/mmol· μAh (EOB)

reits ein Teil der erzeugten ^{18}F -Aktivität während der Isotopenaustauschbestrahlung zerfällt, bevor sie als nutzbares [^{18}F]F₂ zur Verfügung steht. Dies trifft für das Ein-Schritt-Verfahren auf Grundlage der $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion nicht zu. Weiterhin werden aufgrund der unterschiedlichen Bestrahlungsparameter sowohl die Aktivität als auch die spezifische Aktivität (A_s) des [^{18}F]F₂ auf einen Strom von 1 μA und eine Bestrahlungsdauer von 1 h normiert.

Wie der Gegenüberstellung der Daten zu entnehmen ist, betrugen die theoretisch erzielbaren Dicken-Target-Ausbeuten für die jeweiligen Energiebereiche 3,0 GBq/ μAh für den $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozess und 0,9 GBq/ μAh für den $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Prozeß. Dies entspricht einer Erhöhung der theoretisch erzielbaren Maximalaktivitäten um den Faktor 3,3, wenn statt der

$^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ - die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion verwendet wird.

Die Betrachtung der normierten Aktivitäten des [^{18}F] F_2 zeigt, daß sich mit der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion in der Praxis 0,83 GBq/ μAh erzeugen ließen, während der $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Prozeß 0,37 GBq/ μAh lieferte. Die nutzbare [^{18}F] F_2 -Aktivität läßt sich somit tatsächlich um einen Faktor von 2,2 erhöhen. Ein Vergleich der normierten EOB-Aktivitäten ergibt eine Erhöhung um den Faktor 2,7. Dies ist etwa 18 % weniger als die theoretisch erwartete Erhöhung der Ausbeute um den Faktor 3,3, zeigt aber bei Berücksichtigung der Fehler, die sowohl bei der Bestimmung der integralen Ausbeuten (ca. 12 %) als auch bei der Durchführung der Experimente (ca. 10 %) auftreten, eine recht gute Übereinstimmung.

Der Vergleich der normierten, auf EOB bezogenen spezifischen Aktivitäten zeigt ein ähnliches Bild. Sie betrugen 5,2 GBq/mmol· μAh für den $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Prozeß bzw. 19,8 GBq/mmol· μAh für den $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Prozess. Die Erhöhung entspricht demnach einem Faktor von 3,8 und stimmt im Bereich der Fehlergrenzen mit der theoretisch erwarteten Zunahme überein (vgl. Abb. 45).

Es ist bemerkenswert, daß die Erhöhungen der Aktivität und der spezifischen Aktivität des [^{18}F] F_2 bei Verwendung dieser verschiedenen Kernreaktionen im Bereich der theoretisch berechneten Erhöhung der ^{18}F -Aktivität liegt, obwohl völlig unterschiedliche Targetmaterialien (Sauerstoff – Neon, Aluminium – Nickel) und unterschiedliche Produktionsmethoden (Zwei- bzw. Ein-Schritt-Bestrahlungen) zum Einsatz kamen. Insbesondere wurde bezüglich der [^{18}F] F_2 -Produktion mittels des $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Prozesses bereits gezeigt, daß sich die [^{18}F] F_2 -Ausbeuten bei Verwendung von aus verschiedenen Metallen gefertigten Targetkammern bis zu 40 % unterscheiden (Bishop *et al.* (1996a)). Obwohl diese Untersuchungen ergeben, daß die Verwendung von Targetkammern aus Nickel und Aluminium in ähnlich hohe Ausbeuten resultieren, ist dies nicht ohne weiteres auf die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion übertragbar, zumal hier die reaktiven Spezies Sauerstoff bzw. Ozon einen Einfluß auf die Beschaffenheit der Targetinnenwand und damit auf den Isotopenaustausch haben könnten. Doch da die mit der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion erzielten [^{18}F] F_2 -Aktivitäten um den theoretisch berechneten Faktor von 3,3 höher liegen als die mit der $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion erzielten, ist die Gegenwart von Sauerstoff nicht von Nachteil für den Isotopenaustausch. Es ist anhand dieser Betrachtung und der Tatsache, daß mehr als 90 % der in das Target gegebenen Fluorstoffmenge nach der Isotopenaustauschbestrahlung als [^{18}F] F_2 wieder dem Target entnommen werden, nicht davon auszugehen, daß ein größerer Anteil der Oberfläche der passivierten Targetinnenwand, die aus Aluminiumfluoriden (Alvord (1985, 1997)) besteht, in der Gegenwart von Sauerstoff und den energetischen Bedingungen der Aktivierungsbestrahlung in Aluminiumoxide umgewandelt wird.

4 Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

Vergleich mit der Methode zur Erzeugung von c.a. $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ ausgehend von n.c.a. $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$

Das nach der Methode von Bergman und Solin (1997) mittels Konvertierung von $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ erhaltene $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ zeichnet sich durch hohe spezifische Aktivitäten aus. So ließen sich mit dem Einsatz von nur 150 nmol nicht-radioaktivem Fluor spezifische Aktivitäten von mehr als 50 TBq/mmol bezogen auf einen Zeitpunkt von 20 min nach EOB erzielen. Die entsprechende Aktivität des c.a. $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ lag bei 7,5 GBq. Demnach beträgt die spezifische Aktivität etwa das 100fache der mit dem Sauerstoff-Gastarget erzielten spezifischen Aktivität (vgl. Abb. 45). Die Gesamtaktivität ist hingegen ca. 4 mal kleiner. Die Synthese des c.a. $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ ausgehend von n.c.a. $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ ließ sich mit einer Ausbeute von 22 % bezogen auf $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ durchführen. Entsprechend der in der Arbeit angegebenen Bestrahlungsparameter wurden von Bergman und Solin (1997) etwa 16 % der theoretisch maximalen Ausbeute als $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ erhalten, wohingegen mit dem Sauerstoff-Gastarget etwa 42 % des theoretischen Maximalwerts erzielt wurden. Die Effizienz des Sauerstoff-Gastargets ist damit fast dreimal größer, als die von Bergmann und Solin, 1997, beschriebene Methode.

Das von Bergman und Solin (1997) beschriebene System zur $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Erzeugung ist aufgrund der hohen spezifischen Aktivität geeignet, Rezeptorliganden zu markieren, was im Falle des $[^{18}\text{F}]\text{-2-Oxoquazepam}$ auch gemacht wurde (Bergman *et al.* (1995)). Für eine Produktion von Radiopharmaka in großen Aktivitätsmengen, die dann über das Satellitenkonzept an andere Zentren verschickt werden können, ist die primäre Erzeugung von $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ in Gastargets hingegen deutlich besser geeignet.

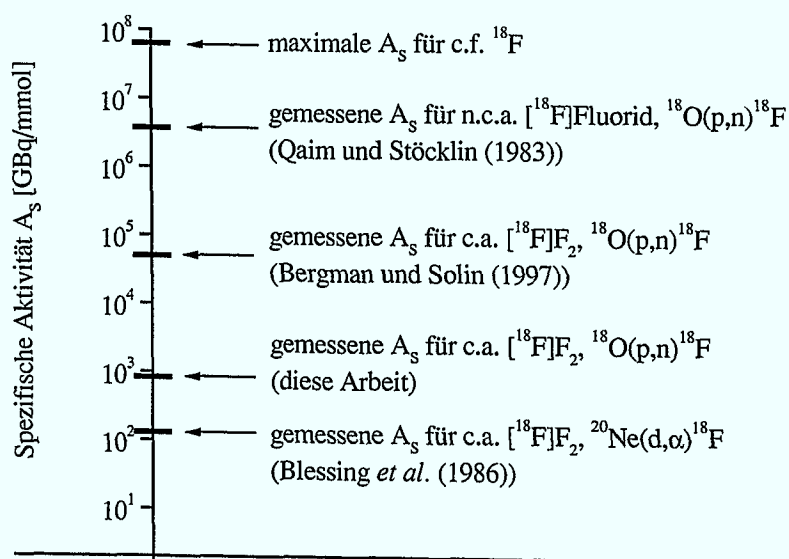


Abb. 45: Spezifische Aktivitäten (A_s) für verschiedene ^{18}F -Markierungsreagenzien; angegeben ist weiterhin die maximal mögliche spezifische Aktivität für Fluor-18 und die jeweils verwendete Kernreaktion.

4.3 Versuche zur Erzeugung von [^{18}F]OF₂

Mit den in diesem Abschnitt beschriebenen Experimenten sollte die Möglichkeit der *in-target*-Bildung des potentiellen ^{18}F -Fluorierungsreagenzes [^{18}F]OF₂ untersucht werden. Hierzu wurden analog zur Erzeugung von [^{18}F]F₂ zwei Bestrahlungsschritte durchgeführt. Im ersten wurde die ^{18}F -Aktivität produziert. Im zweiten Schritt wurde F₂ in Gegenwart von Krypton und eines Überschusses von O₂ bestrahlt. Zur Bildung von [^{18}F]OF₂ muß dann strahleninduziert sowohl der Isotopenaustausch zwischen den an der Targetinnenwand adsorbierten ^{18}F -Atome und den in der Gasphase vorhandenen Fluorspezies als auch eine Bildung des OF₂ aus den Edukten F₂ und O₂ stattfinden.

Leider ist es nicht gelungen, die Bildung von [^{18}F]OF₂ sicher nachzuweisen. Die Schwierigkeit lag dabei in Ermangelung einer Nachweismethode, mit der OF₂ und F₂ qualitativ und quantitativ nebeneinander bestimmt werden können.

Die in dieser Arbeit verwendeten Nachweisreaktionen für F₂, Absorption in Kaliumiodid-Lösung und die Demetallierungsreaktion an Trimethylphenylzinn (vgl. Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2), sind ebenfalls sensitiv für OF₂.

Der Nachweis von Oxidationsprodukten, die eventuell durch OF₂ gebildet werden und somit eine indirekt Nachweismöglichkeit darstellen, lassen sich im Prinzip auch auf die Gegenwart von Sauerstoff und vor allem auf Ozon im Targetgas zurückführen. Ozon entsteht im Target bei der Bestrahlung von Sauerstoff (Heß (1997)).

Gaschromatographische Analysen scheiterten an der hohen Reaktivität des F₂. So reagierte F₂ offensichtlich mit dem Säulenmaterial (Porapak Q) bevor es an den Detektor gelangt. In entsprechenden Versuchen ließen sich im Gaschromatogramm eine Vielzahl von Peaks nachweisen, die sich nicht eindeutig F₂ zuordnen ließen. Ähnliche Effekte sind auch für OF₂ zu erwarten.

Auch der Versuch, die Fluorverbindungen ^{19}F -NMR-spektroskopisch zu erfassen, führte nicht zum Erfolg. Entsprechende Experimente mit gasförmigen Fluorverbindungen sind in der Literatur beschrieben (Petrakis und Bernstein (1963), Mohanty und Bernstein (1971)). Diese konnten jedoch nicht auf die verdünnten F₂ / Inertgas-Mischungen übertragen werden, was vermutlich auf die sehr geringen Stoffmengen zurückzuführen ist. Bei Versuchen, das F₂ / Krypton-Gemisch durch ^{19}F -NMR-Spektroskopie zu analysieren, lagen entsprechend der PVT-Daten in dem NMR-Röhrchen nur ca 2,5 µmol F₂ vor (1,5 bar, 4 mL (Volumen des NMR-Röhrchens), 20°C).

Die Experimente beschränkten sich daher auf einen Vergleich der ^{18}F -Aktivitäten, die nach dem zweiten Bestrahlungsschritt dem Target entnommen werden konnten, wobei die Bestrah-

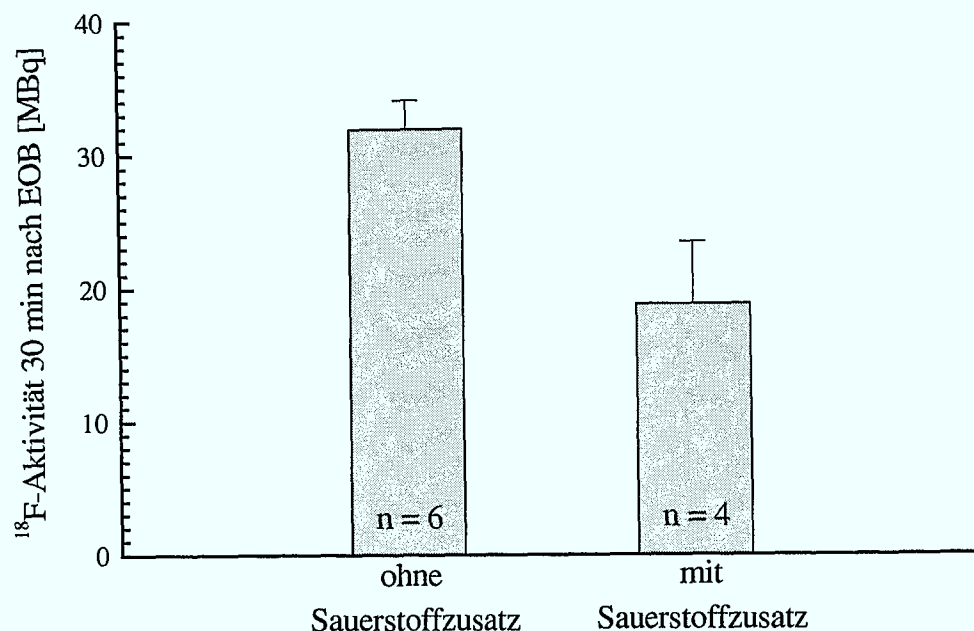


Abb. 46: Dem Target entnehmbare ^{18}F -Aktivitäten 30 min nach EOB in Abhängigkeit von der Zugabe von Sauerstoff im zweiten Bestrahlungsschritt

Bestrahlungsparameter	
Aktivierungsbestrahlungen	12,7 bar $^{\text{nat}}\text{O}_2$, 20 μA , 60 min
Isotopenaustauschbestrahlungen mit Sauerstoffzusatz	5,5 bar Krypton / F_2 ; $69 \pm 2 \mu\text{mol F}_2$, 7,2 bar $^{\text{nat}}\text{O}_2$ $20,1 \pm 0,7 \mu\text{A}$, $19,6 \pm 1,0$ min
Isotopenaustauschbestrahlungen ohne Sauerstoffzusatz	5,5 bar Krypton / F_2 ; $68 \pm 2 \mu\text{mol F}_2$, $20,0 \pm 0,5 \mu\text{A}$, $19,5 \pm 0,9$ min

lungen sowohl mit als auch ohne Sauerstoffzusatz durchgeführt wurden. Die Experimente ohne Sauerstoffzusatz entsprachen der in den vorigen Abschnitten beschriebenen Methode zur Erzeugung von $[\text{}^{18}\text{F}]\text{F}_2$.

Die ^{18}F -Aktivität wurde bestimmt, indem die Targetgase nach Beendigung des zweiten Bestrahlungsschritts in wässrige Kaliumiodidlösung eingeleitet wurde (vgl. Abschnitt 3.3.1). Sowohl F_2 als auch OF_2 reagieren unter diesen Bedingungen mit Kaliumiodid, wobei elementares Iod freigesetzt wird (Gmelin (1986)). Eine summarische Stoffmengenbestimmung der Fluorspezies durch Titration des Iods ist allerdings im Fall der Bestrahlung mit Sauerstoffzusatz nicht möglich, da auch das gebildete Ozon Iodid zu Iod reduziert. Die Demetallierungsreaktion war zu diesem Zweck ebenfalls nicht geeignet, da die Reaktion von Trimethylphenylzinn mit F_2 nicht quantitativ abläuft, was für eine Umsetzung mit OF_2 ebenfalls nicht zu erwarten war. Zudem war die genaue Höhe der Ausbeute der Reaktion mit OF_2 nicht bekannt.

Der Abb. 46 ist zu entnehmen, daß im Fall der Bestrahlung ohne Zusatz von Sauerstoff 30 min nach EOB $31,9 \pm 2,1$ MBq Fluor-18 in den Reaktionsgefäßen absorbiert wurden. Dies entspricht einem nicht zerfallskorrigierten Anteil von 35 ± 3 % an der theoretisch erzielbaren Aktivität von 92 MBq (vgl. Tab. 17). Der Anteil der Aktivität stimmte mit den Ergebnissen des Abschnitts 4.2.4, Abb. 41, überein, wonach trotz unterschiedlicher Bestrahlungsparameter bei einem Einsatz von etwa 70 μmol F_2 38 % der theoretisch möglichen Aktivität aus dem Target entnommen wurden. Bei Bestrahlungen mit Sauerstoffzusatz ließen sich hingegen nur $18,7 \pm 4,6$ MBq bezogen auf 30 min nach EOB dem Target entnehmen. Dies entspricht einem Anteil an der theoretisch möglichen Aktivität von 20 ± 5 %.

Über die tatsächliche Existenz oder über den Anteil der Verbindung $[^{18}\text{F}]\text{OF}_2$ im Targetgas kann an dieser Stelle keine Aussage gemacht werden. Festzustellen ist aber, daß bei einem Zusatz von Sauerstoff die Höhe der ^{18}F -Aktivität des entnommenen Gasgemisches deutlich geringer ist als die eines $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ / Krypton-Gemisches, das mit den gleichen Bestrahlungsparametern ohne Sauerstoffzusatz erzeugt wird. Dies läßt die Idee, $[^{18}\text{F}]\text{OF}_2$ im Target aus den Elementen zu erzeugen, als ungünstig erscheinen.

4.4 Darstellung von 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-tyrosin}$ und 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-dopa}$

Die Radiosynthese der Aminosäuren 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-tyrosin}$ bzw. 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-dopa}$ erfolgte jeweils in zwei Reaktionsschritten. Zunächst wurde die ^{18}F -Fluordestannylierung mit $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ an geschützten Aminosäurederivaten durchgeführt und anschließend erfolgte die Abspaltung der entsprechenden Schutzgruppen.

Zur Synthese von 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-tyrosin}$ standen die drei stannylierten Vorläufermoleküle **I**, **II** und **III** (Abb. 19) zur Verfügung, die sich in ihren Schutzgruppen unterschieden. Für diese Verbindungen wurden zunächst die chemischen Ausbeuten für die Fluorierung und für die Hydrolyse bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen mittels HPLC untersucht (Abschnitt 4.4.1). Da diese drei Verbindungen erstmals hergestellt wurden und nur in sehr geringen Mengen (jeweils ca. 300 μmol) zur Verfügung standen, wurden nur ausgewählte Reaktionsbedingungen untersucht.

Zu Vergleichszwecken erfolgte die Untersuchung der chemischen Ausbeute auch bezüglich der Synthese von 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-dopa}$, dessen Vorläufer **IV** kommerziell erhältlich ist und für den anhand der Literatur bereits Synthesbedingungen und Ausbeuten bekannt sind (Namasvari *et al.* (1992), deVries *et al.* (1999), Abschnitt 4.4.2).

Schließlich wird die Synthese und die Isolierung der beiden Radiopharmaka 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-}$

4. Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

tyrosin und 6- ^{18}F Fluor-L-dopa ausgehend von hohen ^{18}F F₂-Aktivitäten beschrieben, die aufgrund der hohen Dosisbelastung in einer fernbedienbaren Apparatur durchgeführt wurde. Für die Synthese des 2- ^{18}F Fluor-L-tyrosins wird dazu der Vorläufer **I** verwendet, der entsprechend der vorherigen Untersuchungen die höchsten Reaktionsausbeuten erwarten läßt (Abschnitt 4.4.3).

4.4.1 Chemische Ausbeuten für die Synthese von 2-Fluor-L-tyrosin bei Verwendung unterschiedlich geschützter Zinnvorläufer

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Experimente wurden mit nicht-radioaktivem Fluor durchgeführt (vgl. Abschnitt 3.4.2). Die Ergebnisse dieser Synthesen sollten sich bei gleichen Reaktionsbedingungen auf Radiofluorierungen übertragen lassen, da in beiden Fällen mit makroskopischen Stoffmengen des Fluorierungsreagenzes gearbeitet wird. Die quantitativen Analyse der Reaktionsprodukte wurde mittels HPLC und UV-Detektion vorgenommen (vgl. Abschnitt 3.5.2).

Chemische Ausbeuten an 2-Fluor-L-tyrosin bei Verwendung des Vorläufers **I**

Die direkte Bestimmung der Fluorierungsausbeute mittels HPLC und UV-Detektion war nicht möglich, da keine definierten fluorierten Standardverbindungen zur Verfügung standen. Im Fall der Verbindung **I** ließ sich dennoch die Fluorierungsausbeute gesondert bestimmen, da die Abspaltung der Schutzgruppen quantitativ verlief. Dies konnte aus der Wiederfindungsrate gefolgert werden, die $96 \pm 6 \%$ betrug (Definition der Wiederfindung: Verhältnis der Summe der Stoffmengen aller analysierten Produkte zur Stoffmenge des eingesetzten Edukts, vgl. Abschnitt 3.4.2, Gleichung (23)). Die Reaktionsausbeute für beide Reaktionsschritte entspricht damit der Fluorierungsausbeute. Außerdem konnte gefolgert werden, daß Nebenreaktionen, die zu einem Abbau des L-Tyrosins oder des 2-Fluor-L-tyrosins führen, gar nicht oder nur in einem sehr geringen Maße stattfanden.

Weiterhin wurde bei diesen Untersuchungen kein 3-Fluor-L-tyrosin nachgewiesen. Die absolute Nachweisgrenze der Analysemethode für 3-Fluor-L-tyrosin liegt unter den gegebenen Bedingungen (vgl. Abschnitt 3.4.2) bei $0,5 \mu\text{mol}$ in dem gegebenen Volumen der analysierten Lösung von $0,5 \text{ mL}$. Dies entspräche einer theoretischen Ausbeute von etwa 2% . Es kann bereits aus diesen Ergebnissen geschlossen werden, daß die Fluordestannylierung der Verbindung **I** nahezu regioselektiv abläuft.

4.4 Darstellung von 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosin und 6-[¹⁸F]Fluor-L-dopa

Ausbeuten der Fluorierungsreaktion

Von Coenen und Moerlein (1987) wurden Reaktionsbedingungen für Fluorierungen einfacher stannylierter Arene mit elementarem Fluor und mit Acetylhypofluorit in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern beschrieben. Entsprechend dieser Ergebnisse lassen sich die höchsten Ausbeuten erwarten, wenn die Fluorierung eines Zinnvorläufers mit elementarem Fluor durchgeführt wird, als Lösungsmittel Trichlorfluormethan verwendet wird und die Temperatur des Reaktionsgemisches 0°C beträgt. Diese Parameter müßten eigentlich für die drei stannylierten Zinnvorläufer **I**, **II** und **III** überprüft werden. Da diese jedoch nur in relativ geringen Mengen zur Verfügung standen, wurden diese Reaktionsparameter zur Untersuchung der Reaktionsausbeuten festgesetzt.

Als weitere, noch zu untersuchende Parameter verblieben für die Synthese des 2-Fluor-L-tyrosins die Abhängigkeiten der Fluorierungsausbeute von der Eduktkonzentration im Lösungsmittel und von dem Verhältnis der eingesetzten Fluorstoffmenge zum vorgelegten Edukt. Die Durchführung dieser Versuche ist in Abschnitt 3.4.2 beschrieben.

Die experimentellen Daten und die Fluorierungsausbeute in Abhängigkeit von der Konzentration der Verbindung **I** im Lösungsmittel sind in der Tab. 22 aufgelistet. Die Fluorierungsausbeuten für verschiedene Edukt-zu-Fluor-Verhältnisse sind in Tab. 23 dargestellt.

Tab. 22: Abhängigkeit der Fluorierungsausbeute von der Konzentration des Vorläufers **I** im Lösungsmittel bei konstantem Lösungsmittelvolumen

c (Edukt) [mol/L]	n (F ₂) [μmol]	Ausbeute [%]	Zahl der Versuche
0,019 ± 0,001	95,9 ± 3,7	42,4 ± 0,7	2
0,0035 ± 0,0003	17,7 ± 1,4	36,7 ± 0,4	2
<i>Fluorierungsbedingungen</i>		<i>Hydrolyse der Schutzgruppen</i>	
5 mL CCl ₃ F, 0°C, Edukt : F ₂ = 1 : 1		wäßrige HBr, w = 48 %, 100°C	

Tab. 23: Abhängigkeit der Fluorierungsausbeute von **I** vom Edukt-zu-Fluor-Verhältnis bei konstantem Lösungsmittelvolumen

Edukt : F ₂ -Verhältnis	n (F ₂) [μmol]	Ausbeute [%]	Zahl der Versuche
1,0 : 1	17,7 ± 1,4	36,7 ± 0,4	2
2,0 : 1	11,5	37,6 ± 1,7	1
4,7 : 1	6,5	35,9 ± 0,9	1
<i>Fluorierungsbedingungen</i>		<i>Hydrolyse der Schutzgruppen</i>	
5 mL CCl ₃ F, 0°C, c (Edukt) = 0,005 ± 0,001 mol/L		wäßrige HBr, w = 48 %, 100°C	

4. Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

Es zeigte sich, daß eine Verringerung der Ausbeute eintritt, wenn die Eduktkonzentration um einen Faktor von etwa 5 erniedrigt wurde (Abb. 22). Hierfür gibt es mehrere Erklärungsansätze. Da in beiden Fällen der gleiche Versuchsaufbau und insbesondere das gleiche Lösungsmittelvolumen von 5 mL verwendet wurde, war auch die Kontaktzeit des Gases in der Lösung gleich groß. In der weniger konzentrierten Lösung ($c = 0,0035 \text{ mol/L}$) war damit allerdings die Wahrscheinlichkeit geringer, daß ein Fluormolekül an der Kontaktfläche zwischen Gasphase und Lösung auf ein Eduktmolekül trifft, als in der konzentrierteren Lösung ($c = 0,019 \text{ mol/L}$). Dies wiederum hätte zur Folge, daß ein Teil des Fluors nicht mit dem Edukt reagiert und in der dem Reaktionsgefäß nachgeschalteten Kaliumiodidlösung reduziert wird. Das dabei erhaltene elementare Iod kann prinzipiell titriert werden, allerdings führte diese Analyse der sehr kleinen F_2 -Stoffmengen (ca. 0,5 bis 2 μmol) nicht zu reproduzierbaren Daten.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die Verringerung der Fluorierungsausbeute besteht in der Verwendung der relativ geringen F_2 -Stoffmenge von $17,7 \pm 1,4 \mu\text{mol}$. Es ist wahrscheinlich, daß das hoch reaktive Fluor mit Spuren von Verunreinigungen und Feuchtigkeit reagiert. Diese Nebenreaktionen haben eine Verringerung der für die Demetallierung zur Verfügung stehenden F_2 -Stoffmenge zur Folge. Die absolute F_2 -Stoffmenge, die mit solchen Spuren von Verunreinigungen oder Feuchtigkeit reagiert, sollte unter den gegebenen Reaktionsbedingungen, insbesondere bei gleichen Lösungsmittelvolumina, gleich groß sein, egal wie hoch die insgesamt eingesetzte F_2 -Stoffmenge ist. Der prozentuale Anteil des F_2 , der durch Nebenreaktionen verloren geht, ist hingegen bei Verwendung kleinerer F_2 -Stoffmengen größer. Dies wirkt sich direkt in Form einer Erniedrigung der gemessenen Reaktionsausbeuten aus.

Um den Sachverhalt zu klären, sind weitere Versuche notwendig, bei denen bei gleichen Lösungsmittelvolumen die Kontaktzeit des Gases mit der Lösung verlängert wird und vor allem Versuche, bei denen die in der Praxis tatsächlich verwendete F_2 -Stoffmengen von 100 μmol verwendet wird. Die letztere Variante würde sich allerdings in der Praxis als unvorteilhaft erweisen, da in diesem Fall höhere Lösungsmittelvolumina zum Einsatz kämen, die nach der Fluorierung aus dem Reaktionsgefäß entfernt werden müßten. Aus diesem Grund und aus Gründen der begrenzten Verfügbarkeit des Vorläufers I wurde auf eine Ausdehnung dieser Versuche verzichtet.

Die Fluorierungsausbeuten wurden für Edukt-zu-Fluor-Verhältnisse von 1 : 1, 2 : 1 und 5 : 1 untersucht (Tab. 23). Innerhalb dieses untersuchten Bereichs waren die Fluorierungsausbeuten für alle drei Experimente innerhalb der Fehlergrenzen identisch. Der durchschnittliche Wert der Ausbeuten betrug $36,7 \pm 2,0 \%$. Offensichtlich ist dieser Wert die maximale Ausbeute, die mit der in Tab. 23 angegebenen Reaktionsführung erreicht werden kann. Es ist in zweierlei

4.4 Darstellung von 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosin und 6-[¹⁸F]Fluor-L-dopa

Hinsicht von Vorteil, daß ein Edukt : Fluor-Verhältnis von 1 : 1 für die Synthese des 2-Fluor-L-tyrosins ausgehend von dem Vorläufer I offensichtlich ausreicht. Zum einen ist es wirtschaftlich, wenn eine minimale Menge der Vorläufersubstanz eingesetzt werden kann. Zum anderen werden Komplikationen bei der präparativen HPL-chromatographischen Abtrennung des 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosins vom L-Tyrosin vermieden. Mit einem größeren Überschuß des Edukts entstehen zwangsläufig auch größere Mengen L-Tyrosin und da beide Verbindungen ähnliche Retentionszeiten aufweisen, bestünde die Problematik, daß sich die beiden Substanzen nicht sauber voneinander trennen ließen.

Ausbeuten der Hydrolyse der Schutzgruppen

Die Durchführung dieser Versuche ist in Abschnitt 3.4.2 beschrieben. Die den verschiedenen experimentellen Bedingungen entsprechenden chemischen Ausbeuten sind in Tab. 24 aufgelistet. Die Abhängigkeiten der Ausbeuten von der Reaktionsdauer lassen sich in Abb. 47 ablesen.

Die Anwendung der wäßrigen Mineralsäuren HBr, w = 48 %, und HI, w = 57 %, bei 100°C führte innerhalb von 30 min zu einer vollständigen Hydrolyse. Unter Berücksichtigung des ¹⁸F-Zerfalls beträgt die optimale Reaktionszeit etwa 20 min.

Im Vergleich dazu war die Hydrolysegeschwindigkeit deutlich langsamer, wenn wäßrige HBr bei Raumtemperatur verwendet wurde und wenn wäßrige HCl, c (HCl) = 6 mol/L, bei 100°C zum Einsatz kamen. Nach Ablauf von etwa 60 bis 70 min, was bereits mehr als einer halben Halbwertszeit des Fluor-18 entspricht, waren nur 7 % bzw. 15 % des fluorierten Zwischenprodukts vollständig hydrolysiert. Dies ist im Hinblick auf die Anforderungen einer Radiosynthese an eine schnelle Reaktionsführung nicht akzeptabel.

Bei der Abspaltung der Schutzgruppen in zwei Schritten zeigte sich zwar, daß die Geschwindigkeit der basischen Hydrolyse tatsächlich größer war, leider sank aber auch die Gesamtausbeute. Denkbar ist, daß das 2-Fluor-L-tyrosin im zweiten Reaktionsschritt bei pH-Werten > 7 oxidativ zersetzt wurde, wie es für 6-Fluor-dopa bekannt ist (Luxen *et al.* (1990)). Gegen diese Vermutung spricht allerdings, daß die Ausbeute über einen Zeitraum von mehr als 60 min konstant blieb. Bei einer Oxidation des 2-Fluor-L-tyrosins sollte die Ausbeute eigentlich absinken. Daher ist eine unvollständige Abspaltung der Boc-Gruppe im ersten Hydrolyseschritt in Erwägung zu ziehen, obwohl die Hydrolyse dieser Funktion mit Trifluoressigsäure als sehr schnell beschrieben wurde (Lundt *et al.* (1978)).

4. Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

Tab. 24: Chemische Ausbeuten für die Abspaltung der Schutzgruppen der Verbindung **I** in Abhängigkeit von verschiedenen Reaktionsbedingungen

Bedingungen zur Abspaltung der Schutzgruppen (vgl. Abschnitt 3.4.2)		Ausbeute [%]	Zahl der Versuche
1	wäßrige HI w = 57 %, 100°C	99,9 ± 1,8 nach 30 min	2
2	wäßrige HBr w = 48 %, 100°C	97,5 ± 5,7 nach 30 min	6
3	wäßrige HBr w = 48 %, Raumtemperatur	15,1 nach 70 min	1
4	wäßrige HCl c = 6 mol/L, 100°C	7,3 nach 40 min	1
5	1. CF ₃ COOH 5 min, Raumtemp., dann abgeblasen 2. Natronlauge c = 1 mol/L, 100°C	72,0 ± 1,8 nach 10 min	2

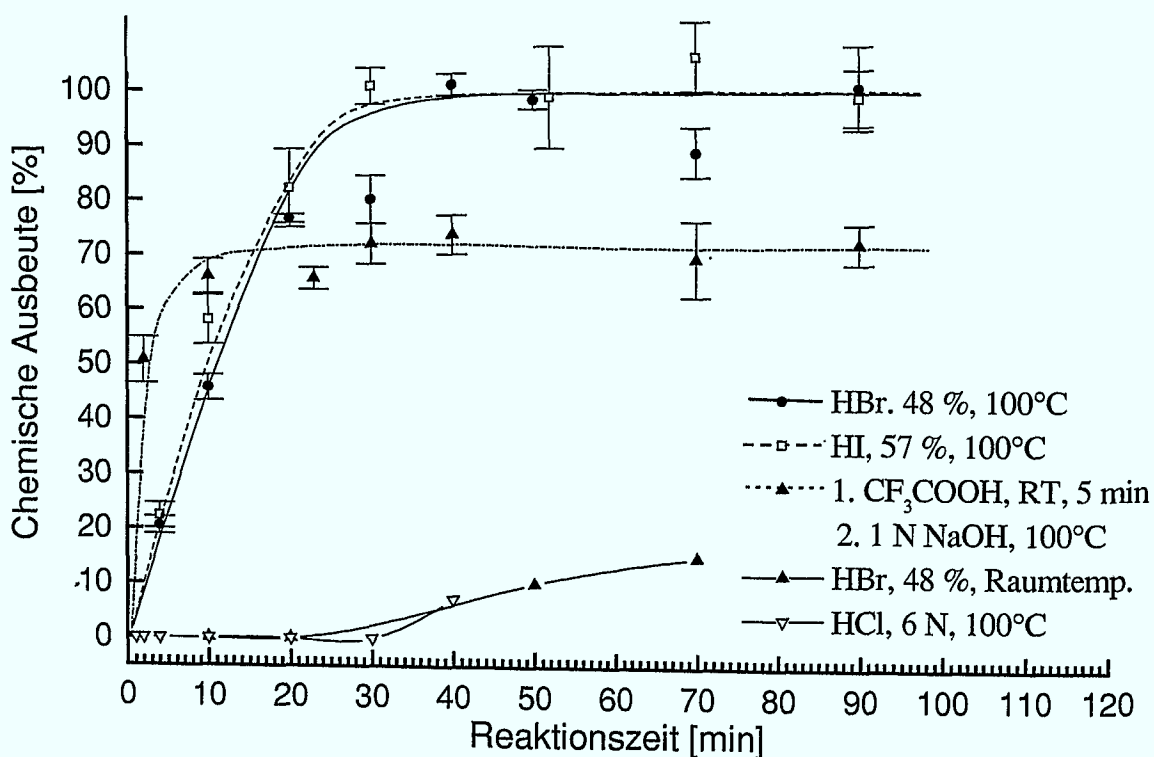


Abb. 47: Chemischen Ausbeuten für die Hydrolyse der Schutzgruppen der Verbindung **I** bei verschiedenen Reaktionsbedingungen als Funktion der Reaktionszeit

4.4 Darstellung von 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosin und 6-[¹⁸F]Fluor-L-dopa

Chemische Ausbeuten an 2-Fluor-L-tyrosin bei Verwendung der Vorläufer **II** und **III**

Die Fluorierung und die Hydrolyse wurde entsprechend der in Tab. 25 angegebenen Reaktionsbedingungen durchgeführt.

Die mittels HPLC / UV-Detektion durchgeführten Untersuchungen ergeben nur sehr geringe Ausbeuten an 2-Fluor-L-tyrosin. Dies gilt für beide Vorläufer **II** und **III**. In den entsprechenden HPL-Chromatogrammen waren lediglich die Verbindungen 2-Amino-3-(4-methoxy-2-fluorphenyl)-propionsäure (**IIa/IIIa**) und 2-Amino-3-(4-methoxyphenyl)-propionsäure (**IIb/IIIb**) nachweisbar, die massenspektrometrisch anhand ihrer Molekülmassen identifiziert wurden (vgl. Abschnitt 3.4.2).

Dies zeigte, daß die phenolische Methyletherfunktion unter den oben angegebenen Hydrolysebedingungen nicht bzw. nur in sehr geringem Maße gespalten wurde. Selbst nach einer vierstündigen Hydrolyse mit wäßriger HI, w = 57 %, bei 100°C betrugen die 2-Fluor-L-tyrosin-Ausbeuten weniger als 2 % bezogen auf das eingesetzte Fluor. Die SEEBACH-geschützte Aminosäurefunktion wird offensichtlich schneller hydrolysiert, so daß dieses Auxiliar grundsätzlich eine geeignete Schutzgruppe für die Aminosäurefunktion ist. Über die exakte Ausbeute der Hydrolyse der SEEBACH-geschützten Funktion läßt sich anhand dieser Untersuchungen keine Aussage machen, da zur Kalibrierung der UV-Detektion keine definierten Standardverbindungen der O-methylierten Tyrosine zur Verfügung standen.

Die komplette Hydrolyse, insbesondere die des phenolischen Methylethers, gelang somit nicht mit wäßriger HI, w = 57 %, bei 100°C in einem für eine ¹⁸F-Radiosynthese akzeptablen

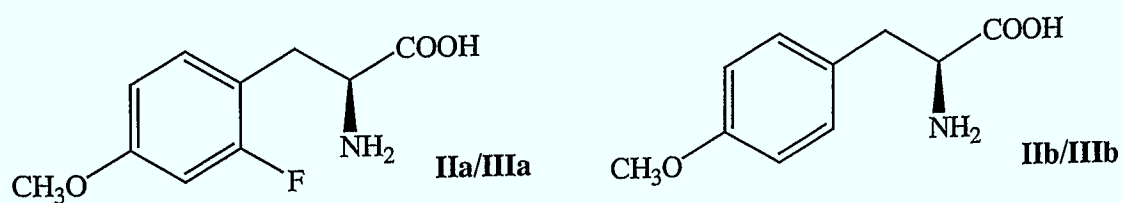


Abb. 48: Die nicht vollständig entschlützten Aminosäuren **IIa/IIIa** und **IIb/IIIb**

Tab. 25: Reaktionsbedingungen für die Fluorierung und die Hydrolyse der 2-Fluor-L-tyrosin-Vorläufer **II** und **III**

Fluorierung	Hydrolyse der Schutzgruppen
5 mL CCl ₃ F, 0°C, Edukt : F ₂ = 1 : 1 c (Edukt) = 0,02 mol/L	wäßrige HI, w = 57 %, 100°C

4. Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

Zeitraum. Da die SEEBACH-geschützte Aminosäurefunktion allerdings nur mit wäßrigen Mineralsäuren gespalten werden kann (Fitzi und Seebach (1988), Seebach *et al.* (1996)), müßte zum Zweck der vollständigen Hydrolyse ein zweiter Reaktionsschritt durchgeführt werden. Hier böte sich die in jüngerer Zeit veröffentlichte Methode einer Umsetzung mit *in situ* gebildetem Bortriiodid an (Brooks *et al.* (1999)). Entsprechend dieser Veröffentlichung sollen sich phenolische Methylether innerhalb von 30 min quantitativ hydrolysieren lassen. Dies erscheint allerdings im Hinblick auf die Ein-Topf-Synthese, die die quantitative Hydrolyse der Schutzgruppen des Vorläufers **I** innerhalb von 30 min ermöglicht, von Nachteil zu sein. Die beiden Vorläufer **II** und **III** sind demnach für die Herstellung von 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosin weniger geeignet als die Verbindung **I**.

4.4.2 Chemische Ausbeute der Synthese von 6-Fluor-L-dopa ausgehend von einem Zinnvorläufer

Der Vorläufer von 6-Fluor-L-dopa (**IV**) ähnelt in seinem Schutzgruppen sehr stark der Vorläuferverbindung **I** von 2-Fluor-L-tyrosin. Die Untersuchungen der Ausbeuten wurden unter den in Tab. 26 Reaktions- und Analysebedingungen durchgeführt.

Bestimmung der Reaktionsausbeuten

Im Gegensatz zur Darstellung des 2-Fluor-L-tyrosins war die Wiederfindung (vgl. Abschnitt 3.4.2, Gleichung (23)) für die Darstellung von 6-Fluor-L-dopa deutlich kleiner als 100 %. Die Summe der Stoffmengen der beiden Produkte L-Dopa und 6-Fluor-L-dopa betrugen nur 69 ± 4 % der eingesetzten Stoffmenge des Vorläufers **IV**. Möglicherweise läßt sich dies auf die recht große Oxidationsempfindlichkeit von Dopa zurückführen. Eine unvollständige Abspaltung der Formyl-Gruppe erscheint unwahrscheinlich, da diese sehr säurelabil ist. Da aufgrund der verminderten Wiederfindung eine exakte Ausbeutebestimmung separat für den Fluorierungsschritt nicht möglich ist, werden die Gesamtausbeuten für die komplette Synthese, also für die Fluorierung und die Hydrolyse angegeben.

Die Abspaltung der Schutzgruppen wurde mit wäßriger HBr, $w = 48$ %, bei 100°C durchge-

Tab. 26: Reaktionsbedingungen für die Fluorierung und die Hydrolyse des 6-Fluor-L-dopa-Vorläufers **IV**

Fluorierung	Hydrolyse der Schutzgruppen
5 mL CCl ₃ F, 0°C, Edukt : F ₂ = 1 : 1 c (Edukt) = 0,02 mol/L	wäßrige HBr, $w = 48$ %, 100°C

4.4 Darstellung von 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosin und 6-[¹⁸F]Fluor-L-dopa

führt. Aus den im Abschnitt 4.4.1 beschriebenen Tyrosinexperimenten war bekannt, daß die Abspaltung der Boc-Gruppe und die säurekatalysierte Verseifung des Esters unter diesen Bedingungen quantitativ verläuft. Die chemische Gesamtausbeute für beide Reaktionsschritte betrug für die Synthese des 6-Fluor-L-dopa ausgehend von dem Vorläufer IV $59,4 \pm 4,6 \%$. Dieser Wert wurde innerhalb von 30 min erreicht (vgl. Abb. 7). Aus der chemischen Ausbeute ließ sich eine radiochemischen Ausbeute von 29,7 % ableiten. Ähnliche Werte wurden auch von Namavari *et al.* (1992) mit 25 % und deVries *et al.* (1999) mit 33 % berichtet.

4.4.3 Vergleich der chemischen Ausbeuten für die Synthesen von 2-Fluor-L-tyrosin und 6-Fluor-L-dopa

Aufgrund der großen Ähnlichkeit dieser beiden Aminosäuren bzw. der entsprechenden Vorläufermoleküle I und IV erschien ein Vergleich der chemischen Reaktionsausbeuten sinnvoll. Die jeweiligen experimentellen Bedingungen und die ermittelten chemischen Gesamtausbeuten sind in Tab. 27 angegeben. Der zeitliche Hydrolyseverlauf ist in Abb. 49 dargestellt.

Die chemische Gesamtausbeute für beide Reaktionsschritte betrug bei der Synthese des 6-Fluor-L-dopa $59,4 \pm 4,6 \%$ und für die Synthese des 2-Fluor-L-tyrosin $42,4 \pm 0,7 \%$. Der zeitliche Verlauf der Hydrolyse war sehr ähnlich (vgl. Abb. 49).

Tab. 27: Experimentelle Bedingungen und Vergleich der Fluorierungs- und der Hydrolyseausbeute im Vergleich für die Synthese von 6-Fluor-L-dopa und 2-Fluor-L-tyrosin ausgehend von den Vorläufern I und IV

	2-Fluor-L-tyrosin	6-Fluor-L-dopa
<i>Fluorierungsbedingungen</i>		
Lösungsmittel, Temperatur	5 mL CFCl ₃ , 0°C	5 mL CFCl ₃ , 0°C
c (Edukt) [mol/L]	0,02	0,02
Edukt : F ₂	1 : 1	1 : 1
<i>Hydrolysebedingungen</i>		
Hydrolysereagenz, Temperatur	wäßrige HBr, w = 48 %, 100°C	wäßrige HBr, w = 48 %, 100°C
<i>Chemische Ausbeute</i>		
Wiederfindung [%]	94 ± 1	69 ± 4
Chemische Gesamtausbeute für beide Reaktionsschritte [%]	41,7 ± 0,6 nach 30 min Hydrolyse	59,4 ± 4,6 nach 30 min Hydrolyse
Zahl der Versuche	2	2

4. Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

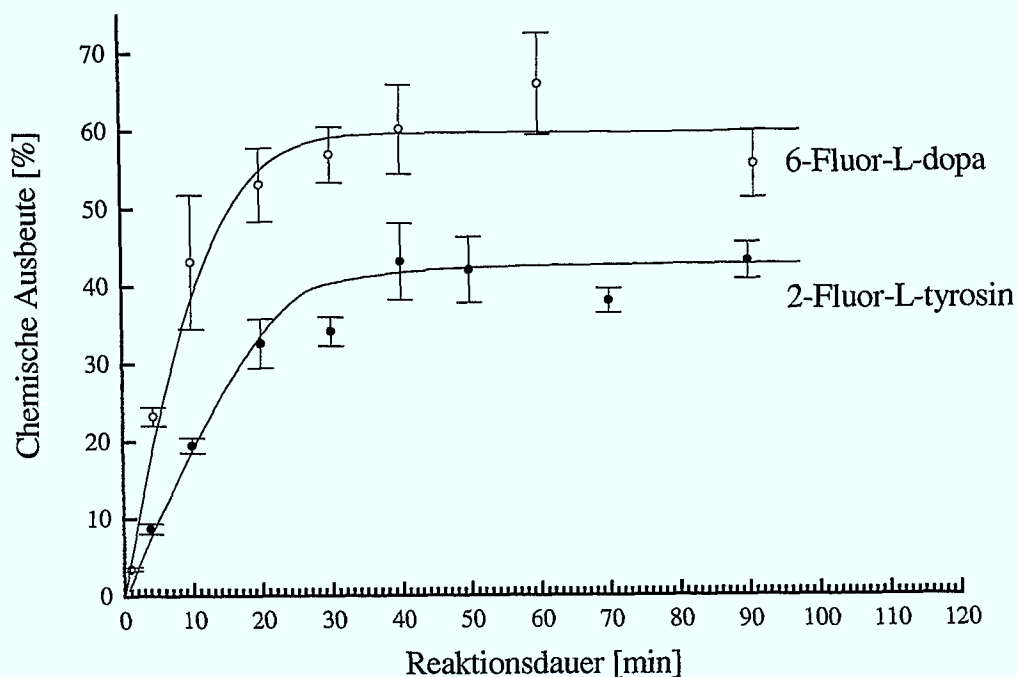


Abb. 49: Vergleich der Reaktionsausbeuten für die Fluorierung und die Hydrolyse für die Synthese von 6-Fluor-L-dopa und 2-Fluor-L-tyrosin ausgehend von den Vorläufern **I** und **IV**

Es ist deutlich, daß die isolierte Fluorierungsausbeute bei der Umsetzung des 6-Fluor-L-dopa-Vorläufers **IV** höher ist als die entsprechende Ausbeute für 2-Fluor-L-tyrosin. Demnach zeigt die Fluorierung der geschützten Zinnderivate der beiden Aminosäuren unter den gegebenen Bedingungen einen stark elektrophilen Charakter. Die Boc-Funktion übt einen (+)-M-Effekt auf den Ring aus, so daß die *ortho*- und die *para*-Positionen bezüglich einer elektrophilen aromatischen Substitution aktiviert sind. Die *ipso*-Substitution der Trimethylzinngruppe durch Fluor ist dadurch beim 6-Fluor-L-dopa-Vorläufer **IV** wesentlich stärker begünstigt, als beim 2-Fluor-L-tyrosin Vorläufer **I**. Im letzteren Fall befindet sich die Trimethylzinn-Gruppe in *meta*-Stellung zur Boc-Funktion, so daß der (+)-M-Effekt sich weniger stark aktivierend auswirkt.

Elektrophile Reaktionen sind durch den Angriff eines positiven oder positiv polarisierten Agenzes auf ein elektronenreiches Zentrum gekennzeichnet. Daher stehen elektrophile Reaktionen mit Fluor eigentlich im Widerspruch zu der hohen Elektronegativität dieses Elements. Die Existenz eines positiv polarisierten Fluormoleküls unter „normalen“ Bedingungen erscheint sehr unwahrscheinlich. Aus diesem Grund wurde in dieser Diskussion lediglich von einem „elektrophilen Charakter“ der Fluorierung gesprochen. Möglicherweise sind die unterschiedlich hohen Fluorierungsausbeuten auf die hohe Elektronenaffinität des Fluors zurückzuführen. Eine erhöhte Elektronendichte in der *para*-Position des Boc-geschützten 6-Fluor-L-

dopa-Vorläufers (IV) im Vergleich zum entsprechenden 2-Fluor-L-tyrosin-Vorläufer (I) sollten dann einen Angriff auf diese Position begünstigen und damit in höheren Ausbeuten resultieren. In Kombination mit der erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit der Substitution an der im Vergleich zur C-H-Bindung labileren C-Sn-Bindung werden dann regiospezifische Produkte in entsprechend hohen Ausbeuten erhalten.

4.4.4 Synthese und Isolierung von 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosin und 6-[¹⁸F]Fluor-L-dopa ausgehend von hohen [¹⁸F]F₂-Aktivitäten

Radiosynthesen

Die Synthesen von 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosin und 6-[¹⁸F]Fluor-L-dopa ausgehend von hohen [¹⁸F]F₂-Aktivitäten ließen sich beide in der selben fernbedienbaren Apparatur durchführen. Diese Apparatur ist detailliert im Abschnitt 3.4.3 des experimentellen Teiles beschrieben. Beide Reaktionsschritte, die Fluorierung und die Hydrolyse der Schutzgruppen, wurden in einem Reaktionsgefäß vorgenommen. Dadurch wurden die nötigen Manipulationsschritte auf ein Minimum reduziert, was von Vorteil für die Konzipierung und zuverlässigen Handhabung einer fernbedienbaren Apparatur war. Die Abtrennung der ¹⁸F-markierten Zielprodukte von den übrigen Reaktionsprodukten erfolgte in beiden Fällen via HPLC mittels einer semipräparativen Säule (Bedingungen in Abschnitt 3.4.3). Hierdurch konnte ein verhältnismäßig geringer Fluß des Eluens (2,00 mL/min) eingestellt werden, so daß die Endprodukte in einem relativ kleinen Gesamtvolumen anfielen.

Die Ergebnisse von jeweils zwei Synthesen von 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosin und 6-[¹⁸F]Fluor-L-dopa sind in der Tab. 28 zusammengefaßt. Bei der zweiten Synthese von 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosin traten während der Radiosynthese Verluste der Reaktionslösung auf, weshalb die Aktivität des Produkts und damit auch die Ausbeute geringer waren.

Bei einer Aktivierungsbestrahlung von 2 h mit 20 µA und den optimierten Bedingungen der Isotopenaustauschbestrahlung stehen entsprechend Abb. 41 etwa 31 GBq [¹⁸F]F₂ für die Radiosynthese zur Verfügung. Ausgehend von dieser Radioaktivität, bzw. von 18 GBq nach einer einstündigen Aktivierungsbestrahlung, ergeben die gemessenen Aktivitäten der abgetrennten Produkte radiochemische Ausbeuten von 8 % im Fall des 2-[¹⁸F]Fluor-L-tyrosins bzw. 11 % für 6-[¹⁸F]Fluor-L-dopa. Entsprechend der Abschnitte 4.4.1 und 4.4.3 betragen die HPLC-chromatographisch bestimmten chemischen Ausbeuten nach einer kompletten Abspaltung der Schutzgruppen 41,7 ± 0,6 % für die Synthese von 2-Fluor-L-tyrosin bzw. 59,4 ± 4,6 % für 6-Fluor-L-dopa. Die jeweiligen radiochemischen Ausbeuten sollten halb so groß sein, also etwa 21 % bzw. 30 %. Unter den Bedingungen, bei denen die Synthese der beiden Radiopharmaka

4. Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

durchgeführt wurden, ließ sich also in beiden Fällen nur etwa 37 % der maximal möglichen Ausbeute erzielen. Diese Diskrepanz ist darauf zurückzuführen, daß bedingt durch die semi-präparative Abtrennung der Reaktionsprodukte und deren Isolierung Verluste auftreten. In diesem Zusammenhang spielen vor allem Absorptions- und Kohäsionseffekte an den verschiedenen Komponenten der fernbedienbaren Syntheseapparatur eine Rolle, wie z.B. an dem verwendeten Reaktionsgefäß, der Spritze zum Transferieren der Reaktionslösung vom Reaktionsgefäß in das Probenaufgabeventil, den zugehörigen Schlauchverbindungen und der HPLC-Säule.

Tab. 28: Ergebnisse der Synthesen von 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin und 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa ausgehend von hohen [^{18}F]F₂-Aktivitäten

	2-[¹⁸ F]Fluor-L-tyrosin		6-[¹⁸ F]Fluor-L-dopa	
<i>Erzeugung des [¹⁸F]F₂</i>				
Fluor-Stoffmenge	100 µmol	100 µmol	100 µmol	100 µmol
Aktivierungs- bestrahlung	2 h, 20 µA	2 h, 20 µA	2 h, 20 µA	1 h, 20 µA
Aktivität (lt. Abb. 41)	31 GBq, 30 min n. EOB		31 GBq, 30 min n. EOB	18 GBq, 30 min n. EOB
Spez. Aktivität (lt. Abb. 41)	340 GBq/mmol 30 min n. EOB		340 GBq/mmol 30 min n. EOB	200 GBq/mmol 30 min n. EOB
<i>Radiosynthese</i>				
Fluorierung	5 mL CFCl ₃ , 100 µmol Edukt, c (Edukt) = 0,02 mol/L, 0°C		5 mL CFCl ₃ , 100 µmol Edukt, c (Edukt) = 0,02 mol/L, 0°C	
Hydrolyse	wäßrige HBr, w = 48 %, 100°C, 10 min		wäßrige HBr, w = 48 %, 100°C, 10 min	
Ende der Synthese (EOS)	90 min nach EOB		75 min nach EOB	
Aktivität bei EOS	1,70 GBq	1,04 GBq	2,59 GBq	1,44 GBq
Praktische radiochem. Ausbeute	8 %	5 %	11 %	11 %
Spez. Aktivität bei EOS	75,0 GBq/mmol	73,3 GBq/mmol	85,3 GBq/mmol	45,0 GBq/mmol

Qualitätskontrolle

Von der nach der HPL-chromatographischen Trennung vorliegenden 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin-Lösung wurden Aliquote entnommen und auf ihre radiochemische Reinheit hin überprüft. Im Fall des 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosins waren 1,2 % 3-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin bezogen auf die Gesamtaktivität des Aliquots nachweisbar (vgl. Abb. 50). Die D-Form des Radiopharmakons war nicht nachweisbar (Abb. 51). Das isolierte Produkt wies somit eine radiochemische Reinheit von 98,8 % auf.

Im Fall von 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin betrugen die gemessenen spezifische Radioaktivitäten 75,0 GBq/mmol bzw. 73,3 GBq/mmol (experimentelle Durchführung in Abschnitt 3.4.3). Die Ausgangsaktivitäten bzw. die eingesetzten spezifischen Radioaktivitäten an [^{18}F]F₂ betrugen hierbei in beiden Fällen 31 GBq bzw. 340 GBq/mmol.

Entsprechend der unterschiedlich hohen Ausgangsaktivitäten wurden auch unterschiedliche spezifische Aktivitäten des 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa gemessen. Sie betrugen 85,3 GBq/mmol bzw. 45,0 GBq/mmol (vgl. Tab. 28).

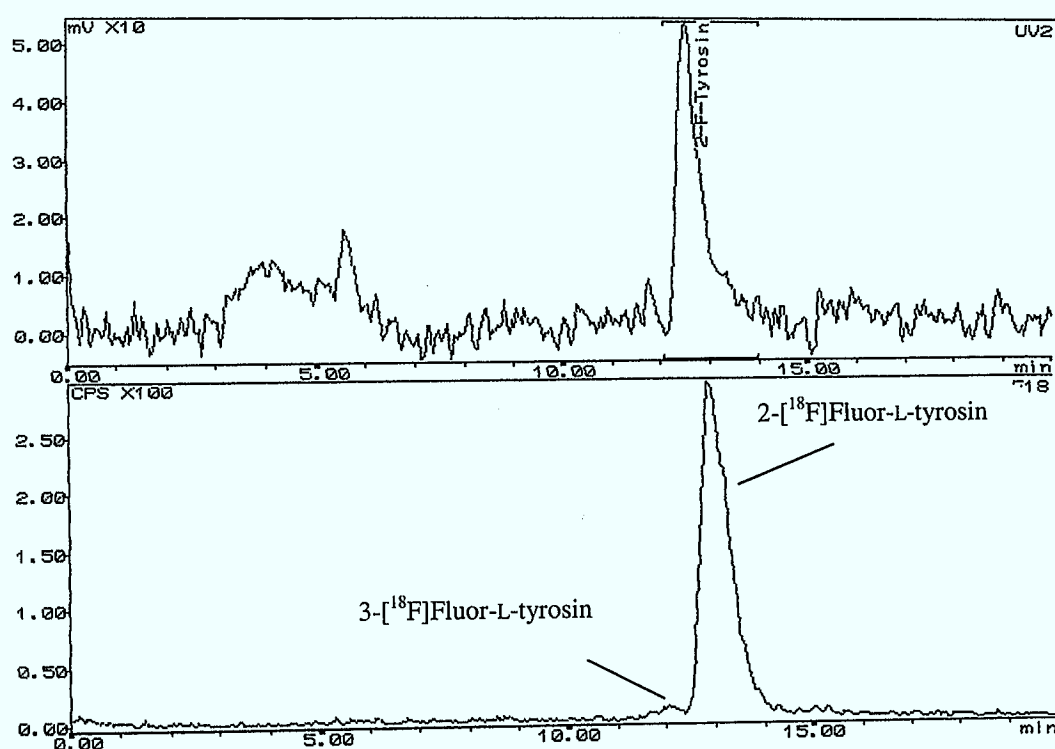


Abb. 50: Prüfung der Isomerenreinheit: Chromatogramm des isolierten 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosins; 3-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin war nur zu 1,2 % bezogen auf die Gesamtaktivität der Probe nachweisbar; Chromatographiebedingungen in Abschnitt 3.5.2, Tab. 11

4. Darstellung und Diskussion der Ergebnisse

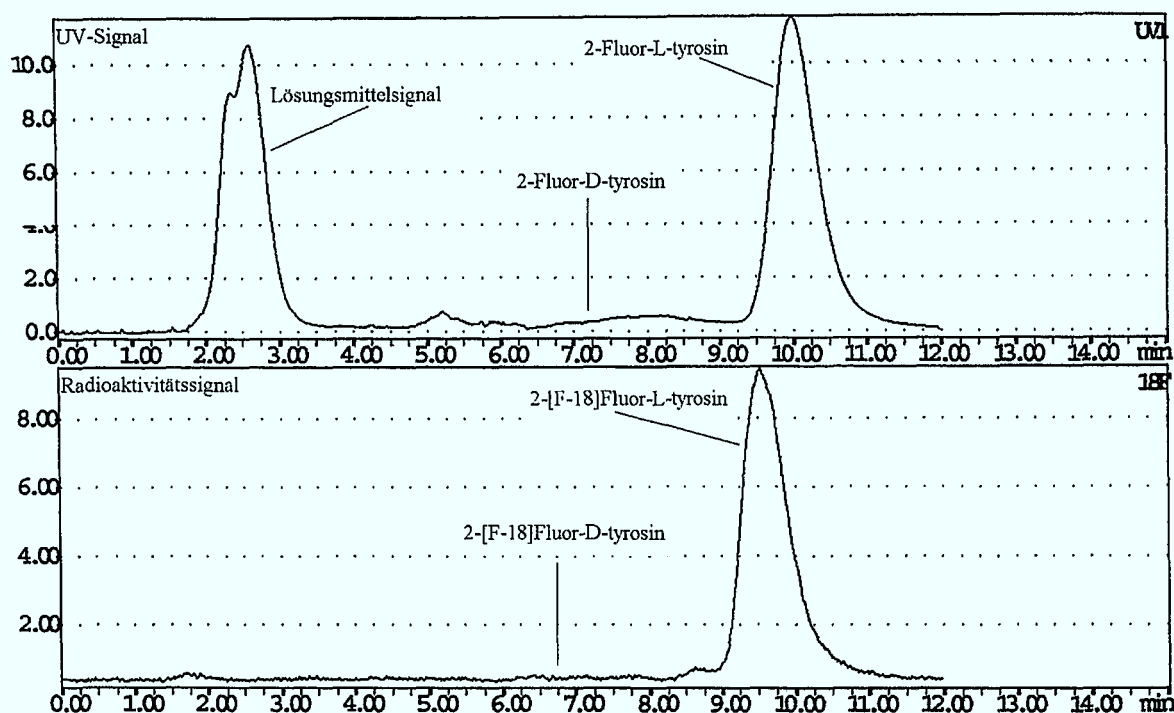


Abb. 51: Prüfung der Enantiomerenreinheit: HPL-Chromatogramm des isolierten 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosins; das D-Enantiomere war nicht nachweisbar; Chromatographiebedingungen im Abschnitt 3.5.2, Tab. 12

Vergleich mit Literaturdaten

Ausgehend von 31 GBq [^{18}F]F₂ lagen nach einer Synthesedauer von etwa 45 min 2,6 GBq 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa mit einer spezifischen Aktivität von 85,3 GBq/mmol in einer medizinisch applizierbaren Form vor. Die erhaltene Aktivität entsprach einer zerfallskorrigierten praktischen radiochemischen Ausbeute von 11 %. Dieser Wert ist vergleichbar mit den von anderen Arbeitsgruppen berichteten Ergebnissen (vgl. Abschnitt 1.5, Tab. 5, Namavari *et al.* (1992), deVries *et al.* (1999)). Ähnlich hohe Produktaktivitäten wurden allerdings nur dann erzielt, wenn das [^{18}F]F₂ ebenfalls über den $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernprozeß erzeugt wurde. So stellten beispielsweise Namavari *et al.* (1992) ausgehend von 37 GBq [^{18}F]F₂ innerhalb einer Syntheszeit von 60 min 3,1 GBq 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa her. Von höheren 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa-Aktivitäten ist bisher in der Literatur nicht berichtet worden.

In der Literatur wird von spezifischen Radioaktivitäten des 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa von 4,4 GBq/mmol (Dolle *et al.* (1998)) und von $10,6 \pm 2,3$ GBq/mmol (deVries *et al.* (1999)) berichtet, was etwa 5 % bzw. 13 % der in dieser Arbeit gemessenen spezifischen Radioaktivität entspricht. Bei beiden Arbeiten wurde das [^{18}F]F₂ mittels der $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion erzeugt. Nähere Angaben über die Höhe der Ausgangsaktivität des [^{18}F]F₂ bzw. Angaben über die

4.4 Darstellung von 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin und 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa

verwendeten Produktionsparameter, insbesondere der eingesetzten F_2 -Stoffmenge, fehlen allerdings, so daß ein kritischer Vergleich nur bedingt möglich ist.

Die Radiosynthese von 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosin ließ sich bei Verwendung des Vorläufers **I** mit einer praktischen radiochemischen Ausbeute von 8 % durchführen. Ausgehend von 31 GBq [^{18}F]F₂ ließen sich nach 60 min 1,7 GB Produkt isolieren. Die spezifische Aktivität betrug 75,0 GBq/mmol. Elektrophile Synthesen des 2-[^{18}F]Fluor-L-tyrosins erfolgten bisher nur durch Fluordeprotonierung von L-Tyrosin, wobei das [^{18}F]F₂ über die $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Reaktion erzeugt wurde. Die radiochemischen Ausbeuten bezogen auf [^{18}F]F₂ betrugen dabei maximal 2,4 % (Coenen *et al.* (1988)) und die EOS-Aktivitäten des isolierten Tracers bis zu 0,4 GBq (Schüller (2000)). Nukleophile Synthesen des Radiotracers über die Boc-BMI-Methode führten zwar ebenfalls zu Produktaktivitäten in der Größenordnung von 1,5 GBq (Lemaire *et al.* (1993a)). Allerdings ist die Radiosynthese zeitaufwendiger und schwieriger zu automatisieren, so daß die elektrophile Route diesbezüglich deutliche Vorteile hinsichtlich einer Routineproduktion aufweist.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Aspekte der Produktion des elektrophilen ^{18}F -Markierungs-Reagenzes $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ mittels der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Kernreaktion untersucht. Besonderer Wert wurde dabei auf die Ergänzung des Datensatzes der Anregungsfunktion der Kernreaktion, die Optimierung der Bestrahlungstechnik und die Charakterisierung der Reaktionsprodukte gelegt. Das erzeugte $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ wurde auf die Synthese der elektronenreichen aromatischen Aminosäuren 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-dopa}$ und 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-tyrosin}$ ausgehend von zinnorganischen Vorläufermolekülen angewendet.

Die Bestimmung der Wirkungsquerschnitte der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion erfolgte mittels der Folienstapel-Technik. Die Bestrahlungen erfolgten an drei Zyklotronen ($E_p = 4 - 30 \text{ MeV}$) und einer VAN-DE-GRAAFF-Maschine ($E_p \leq 4 \text{ MeV}$). Flußmessungen wurden mit Hilfe von Monitorreaktionen und mit FARADAY-Cups durchgeführt. Als dünne Targets dienten kommerziell erhältliches $^{18}\text{O}_2$ und Si^{18}O_2 sowie elektrochemisch hergestelltes $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$. Zur Präparation der $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ -Targets wurde ein elektrochemisches Verfahren entwickelt, bei dem als Elektrolyt eine verdünnte Schwefelsäure-Lösung auf Basis von H_2^{18}O verwendet wurde. Der ^{18}O -Anreicherungsgrad der $\text{Al}_2^{18}\text{O}_3$ -Targets wurde via Sekundär-Ionen-Massenspektrometrie (SIMS) bestimmt. Die Aktivitätsmessung der bestrahlten Targets erfolgte durch γ -Spektroskopie und Zerfallskurvenanalyse.

Mit den in dieser Arbeit ermittelten Wirkungsquerschnitten wurde der Datensatz des für die Produktion des wichtigen verwendeten PET-Nuklids Fluor-18 erweitert, so daß nun zuverlässigere Wirkungsquerschnitte im Energiebereich unterhalb von 5 MeV und oberhalb von 14 MeV zur Verfügung stehen. Die Resonanzen der Anregungsfunktion unterhalb von 5 MeV können mit den in dieser Arbeit bestimmten Wirkungsquerschnitten nicht wiedergegeben werden, da die verwendeten Targets eine zu hohe Energieabsorption aufwiesen. Bis zu einer Energie von 9 MeV zeigt sich eine gute Übereinstimmung der Daten mit denen von Ruth und Wolf (1979). Von 9 MeV bis 14 MeV verläuft die Anregungsfunktion jedoch etwa 20 % oberhalb der von Ruth und Wolf ermittelten Werte. Oberhalb von 20 MeV sind die Daten konsistent mit den Wirkungsquerschnitten von Kitwanga *et al.* (1990).

Entsprechend der höheren Wirkungsquerschnitte sind auch die auf Grundlage der Anregungsfunktion berechneten integralen Sättigungsausbeuten bei höheren Energien bis zu 15 % größer als die von Ruth und Wolf. Bei einer für die Produktion von Fluor-18 typischen Protonenenergie von 12 MeV läßt sich nach den in dieser Arbeit ermittelten Daten eine Sättigungsausbeute von 9,2 GBq/ μA erzielen. Erstmals sind zuverlässige Sättigungsausbeuten für Energien unterhalb von 4 MeV zugänglich.

Die Produktion des $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ erfolgte mittels der bekannten Zwei-Schritt-Bestrahlungsmethode (Nickles *et al.* (1984)) in einem neu konstruierten, zuverlässig zu betreibenden, aus Aluminium gefertigten Gastarget. Optimierungen des Produktionsprozesses konzentrierten sich vor allem auf die Parameter der Isotopenaustauschbestrahlung, wobei der Einfluß von Bestrahlungsdauer und Strahlstrom, der auf das Target übertragenen Ladungsmenge sowie die Höhe der zugesetzten F_2 -Stoffmenge betrachtet wurden. Weiterhin wurde die radiochemische Reinheit des Krypton / $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Gemisches mittels Radio-GC untersucht.

Die für das verwendete Targetsystem optimalen Bestrahlungsparameter lagen für die Aktivierungsbestrahlung bei 12,7 bar $^{18}\text{O}_2$, 20 μA , 120 min; für die Isotopenaustauschbestrahlung bei 10,4 bar Krypton / F_2 , 20 bis 100 $\mu\text{mol F}_2$, 20 μA , 20 min. Unter diesen Bedingungen wurden bei der Verwendung von 100 $\mu\text{mol F}_2$ maximale $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Aktivitäten von 31 GBq mit einer spezifischen Aktivität von 340 GBq/mmol erzeugt (beide Werte bezogen auf 30 min nach EOB). Höhere spezifische Aktivitäten bis zu 800 GBq/mmol ließen sich mit weniger F_2 -Träger erreichen, wobei allerdings die Gesamtaktivität geringer wurde. Allgemein gilt für das verwendete Targetsystem, daß bei einer insgesamt auf das Gas übertragenen Ladungsmenge von mindestens 400 $\mu\text{A} \cdot \text{h}$ (24 mC) eine maximale $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Ausbeute von $41,5 \pm 4,2 \%$ der theoretisch erzielbaren ^{18}F -Aktivität (EOB) erhalten wurde. Die produzierten $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Aktivitäten sind vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen (Nickles *et al.* (1984), Roberts *et al.* (1995)). Die radiochemische Reinheit des Targetgases ist jedoch mit 99,65 % in der hier beschriebenen Studie viel besser.

Ein Vergleich mit dem auf Grundlage des $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ -Prozesses erzeugten $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ (Blessing *et al.* (1986)) zeigt, daß bei Verwendung der $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion die Gesamtaktivität des c.a. $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ drei mal größer ist und die spezifische Aktivität etwa vier mal größer.

Verglichen mit der von Bergman und Solin (1997), entwickelten Methode zur Erzeugung von c.a. $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ ausgehend von n.c.a. $[^{18}\text{F}]\text{Fluorid}$ sind die spezifischen Aktivitäten des in dieser Arbeit hergestellten c.a. $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ zwar um etwa zwei Größenordnungen kleiner, die Gesamtaktivität ist allerdings vier mal größer. Die spezifischen Aktivitäten des in dieser Arbeit erzeugten c.a. $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ reichen nicht aus, Rezeptorliganden oder zentral wirksame Substrate zu markieren. Die Absolutaktivitäten lassen es aber im Gegensatz zur Methode von Bergman und Solin (1997) zu, bei genügend hohen radiochemischen Ausbeuten der Markierungssynthesen Radiotracer in hohen Aktivitäten bereit zu stellen.

Versuche das potentiell interessanten ^{18}F -Fluorierungsmittels $[^{18}\text{F}]\text{OF}_2$ durch strahleninduzierte Reaktionen aus den Elementen im Target herzustellen erwiesen sich als wenig vorteilhaft. Bei einem Zusatz von Sauerstoff ist die Höhe der ^{18}F -Aktivität des entnommenen Gasgemisches deutlich geringer ist als die eines $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ / Krypton-Gemisches, das mit den glei-

chen Bestrahlungsparametern ohne Sauerstoffzusatz erzeugt wurde. Über die tatsächliche Existenz der Verbindung $[^{18}\text{F}]\text{OF}_2$ im Targetgas konnte aufgrund der Ermangelung geeigneter Nachweistechiken keine Aussage gemacht werden kann.

Die erstmalige Synthese von 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-tyrosin}$ durch ^{18}F -Fluordestannylierung erfolgte mit dem zinnorganische Vorläufer 2-*tert*-Butyloxycarbonylamino-3-(4-*tert*-butyloxycarbonyloxy-2-trimethylstannylphenyl)-propionsäureethylester (**I**). Für diesen Vorläufer wurden hohe chemische Ausbeuten von $41,7 \pm 0,6 \%$ (RCA 21 %) unter folgenden Reaktionsbedingungen erzielt: 0,02 mol/L Vorläufer vorgelegt in 5 mL CCl_3F , 0°C , Substrat zu F_2 Verhältnis 1 : 1. Die Hydrolyse der Schutzgruppen ließ sich vollständig innerhalb von 30 min mit den wäßrigen Säuren HBr , $w = 48 \%$, und HI , $w = 57 \%$, durchführen. Die Synthese von 2- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-tyrosin}$ ausgehend von 31 GBq $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ lieferte 1,7 GBq enantiomeren- und isomerenreines Produkt (spezifische Aktivität 75,0 GBq/mmol).

Die Synthese von 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-dopa}$ durch ^{18}F -Fluordestannylierung ausgehend von dem Zinnvorläufer 2-Formylamino-3-(3,4-*tert*-butyloxycarbonyloxy-2-trimethylstannylphenyl)-propionsäure-ethylester (**IV**, Abb. 20) führte zu einer Produktaktivität von 2,6 GBq (spezifische Aktivität 85,3 GBq/mmol), wobei 31 GBq $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ eingesetzt wurden. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Namavari *et al.* (1992). Die chemische Ausbeute für die komplette Synthese von 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluor-L-dopa}$ ausgehend von dem Vorläufer **IV** wurde zu $59,4 \pm 4,6 \%$ (RCA 34,5 %) bestimmt.

Die Radioaktivitäten beider Tracer sind ausreichend für die Durchführung mehrerer Untersuchungen und auch für die Versendung der Radiopharmaka über eine größere Entfernung.

Höhere Aktivitäten des $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ und damit auch höhere spezifische Aktivitäten sowie höhere Produktaktivitäten der Radiotracer sollten möglich sein, wenn in der Aktivierungsbestrahlung höhere Strahlströme angewendet werden. Hierbei muß allerdings die zunehmende Dichtereduktion des $^{18}\text{O}_2$ -Gases durch die Anwendung höherer Drucke kompensiert werden. Dadurch und durch die höheren Strahlströme wird der Gasdruck während der Bestrahlung ansteigen. Der erhöhte Druck stellt eine zusätzliche Belastung der druckempfindlichen Komponenten des Targets, namentlich des Fensters und der Ventile dar. Das Fenster würde weiterhin durch eine erhöhte Wärmezufuhr belastet. Die Produktion höherer $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ -Aktivitäten muß somit Maßnahmen zur intensiveren Kühlung des Targets beinhalten, um eine effektive Wärmeabfuhr zu gewährleisten. Dies sollte technisch möglich sein, wie Erfahrungen mit anderen Hochstrom- und Hochdrucktargets zeigen.

6 Literatur

Allgemeine Werke

- Atkins P.W., Physikalische Chemie. 2. korrigierter Nachdruck der 1. Auflage 1987, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, Deutschland (1990)
- Choppin G.R., Rydberg J., Nuclear chemistry – Theory and applications. 1. Auflage, Pergamon Press (1980)
- Lieser K.H., Einführung in die Kernchemie. 3. neubearbeitete Auflage, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, Deutschland (1991)
- Musiol G., Ranft J., Reif., Seeliger D., Kern- und Elementarteilchenphysik. Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1988)
- Stöcklin G., Pike V.W. (Hrsg.), Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography. Methodological Aspects. *Kluwer Academic Publishers* (1993)

Spezielle Literatur

- Adam M.J., Berry J.M., Hall L.D., Pate B.D., Ruth T.J., The cleavage of aryl-metal bonds by elemental fluorine: synthesis of aryl-fluorides. *Can. J. Chem.* **61**, 658 (1983)
- Adam M.J., The demetallation reaction in radiohalogen labelling: synthesis of bromine and fluorine labelled compounds. *Appl. Radiat. Isot.* **37**, 811 (1986)
- Adam M.J., Grierson J.R., Ruth T.J., Jivan S., Reaction of [^{18}F]acetylhypofluorite with derivatives of dihydroxyphenylalanine: synthesis of 6- ^{18}F Fluor-L-dopa. *Appl. Radiat. Isot.* **37**, 877 (1986)
- Adam M.J., Ruth T.J., Grierson J.R., Abeysekera B., Pate B.D., routine synthesis of 6- ^{18}F Fluor-L-dopa with fluorine-18 acetylhypofluorite. *J. Nucl. Med.* **27**, 1462 (1986)
- Adam M.J., Jivan S., Synthesis and purification of 6- ^{18}F Fluor-L-dopa. *Appl. Radiat. Isot.* **39**, 1203 (1988)
- Adams D.J., Clark J.H., Nucleophilic routes to selectively fluorinated aromatics. *Chem. Soc. Rev.* **28**, 225 (1999)
- Alvord C.W., Glover A.L., Satyamurthy N., Bida G., Surface-sensitive analysis of materials used in [^{18}F]electrophilic fluorine production. *Proc. VIth Workshop on Targetry and Target Chemistry*, Vancouver, S. 167 (1995)
- Alvord C.W., Cristy S., Meyer H., Satyamurthy N., Bida G.T., Surface-sensitive analysis of materials used in [^{18}F]electrophilic fluorine production II Effects of post-passivation exposure. *Proc. VIIth Workshop on Targetry and Target Chemistry*, Heidelberg, S. 92 (1997)
- Anderson J.D., Bloom S.D., Wong C., Hornyak W.F., Madsen V.A., Effective two-body force inferred from the (p,n) reaction on ^{17}O , ^{18}O , ^{27}Al and other light nuclei. *Phys. Rev.* **177**, 1416 (1969)
- Bair J.K., Jones C.M., Willard H.B., Neutrons from the proton bombardment of ^6Li , ^7Li , ^9Be , ^{11}B and ^{18}O . *Nucl. Phys.* **53**, 209 (1964)
- Bair J.K., Total neutron yields from the proton bombardment of $^{17,18}\text{O}$. *Phys. Rev.* **C8**, 120 (1973)

- Bair J.K., Miller P.D., Wieland B.W., Neutron yields from the 4 – 12 MeV proton bombardment of ^{11}B , ^{13}C and ^{18}O as related to the production of ^{11}C , ^{13}N and ^{18}F . *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **32**, 389 (1981)
- Beck J.R., Nucleophilic displacement of aromatic nitro groups. *J. Org. Chem.* **34**, 2057 (1978)
- Bergman J., Johnström P., Haaparanta M., Solin O., Duelfer T., Stone-Elander S., Radiolabelling of 2-Oxoquazepam with electrophilic ^{18}F prepared from ^{18}F fluoride. *Appl. Radiat. Isot.* **46**, 1027 (1995)
- Bergman J., Solin O., Fluorine-18-labelled Fluorine gas for synthesis of tracer molecules. *Nucl. Med. Biol.* **24**, 677 (1997)
- Berridge M.S., Tewson T., Effects of target design on the production and utilization of ^{18}F fluoride from ^{18}O water. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **23**, 1177 (1986)
- Berridge M.S., Kjellstrom R., Fluorine-18 production: new designs for O-18 water targets. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **26**, 188 (1989)
- Bethe H., Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie. *Ann. Phys.* **5**, 325 (1930)
- Bida G.T., Ehrenkaufer R.L., Wolf A.P., Fowler J.S., MacGregor R.R., Ruth T.J., The effect of target gas purity on the chemical form of ^{18}F during $^{18}\text{F}\text{-F}_2$ production using the neon/fluorine target. *J. Nucl. Med.* **21**, 758 (1980)
- Biersack J.B., Ziegler J.F., TRIM - The Stopping and Range of Ions and Solids. Pergamon Press, New York (1985)
- Bishop A., Satyamurthy N., Bida G., Phelps M., Barrio J.G., Metals suitable for fluorine gas target bodies - First use of aluminium for the production of ^{18}F Fluor. *Nucl. Med. Biol.* **23**, 181 (1996a)
- Bishop A., Satyamurthy N., Bida G., Phelps M., Barrio J.G., Identification and quantitation of gaseous compounds of fluorine generated in ^{18}F Fluor target bodies. *Nucl. Med. Biol.* **23**, 391 (1996)
- Bishop A., Satyamurthy N., Bida G., Barrio J.G., Chemical reactivity of the ^{18}F electrophilic reagents from the $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ gas target system. *Nucl. Med. Biol.* **23**, 559 (1996)
- Blaser J.P., Boehm F., Marmier P., Preiswerk P., Scherrer P., Fonctions d'excitation de la réaction $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$. *Helv. Phys. Acta* **22**, 598 (1949)
- Blaser J.P., Boehm F., Marmier P., Scherrer P., Fonctions d'excitation de la réaction (p,n) (III) éléments légers. *Helv. Chim. Acta* **24**, 465 (1952)
- Blair J.M., Leigh J.J., Total cross sections of the $^{18}\text{O}(\text{p},\alpha)^{15}\text{N}$ and $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ reactions. *Phys. Rev.* **118**, 495 (1960)
- Blessing G., Weinreich R., Qaim S. M., Stöcklin G., Production of ^{75}Br and ^{77}Br via the $^{75}\text{As}(^3\text{He},3\text{n})^{75}\text{Br}$ and $^{75}\text{As}(\alpha,2\text{n})^{77}\text{Br}$ reactions using Cu_3As -alloy as a high-current target material. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **33**, 333 (1982)
- Blessing G., Coenen H.H., Franken K., Qaim S.M., Production of ^{18}F using the $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ process. *Appl. Radiat. Isot.* **37**, 1135 (1986)
- Blessing G., Bräutigam W., Böge H.G., Gad N., Scholten B., Qaim S.M., Internal irradiation system for excitation measurement via the stacked-foil technique. *Appl. Radiat. Isot.* **46**, 955 (1995)
- Bloch F., Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie. *Ann. Phys.* **16**, 285 (1933)

- Block D., Klatte B., Knöchel A., Beckmann R., Holm U., N.c.a. [^{18}F]labelling of aliphatic compounds in high yields via aminopolyether-supported nucleophilic substitution. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **23**, 467 (1986)
- Block D., Coenen H.H., Stöcklin G., N.c.a. ^{18}F -fluoroacylation via fluorocarboxylic acid esters. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **25**, 185 (1988a)
- Block D., Coenen H.H., Stöcklin G., N.c.a. ^{18}F -fluoroalkylation of H-acidic compounds. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **25**, 201 (1988b)
- Bloom S.D., Anderson J.D., Hornyak W.F., Wong C., Spin-spin interaction and the reaction $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$. *Phys. Rev. Lett.* **15**, 364 (1965)
- Bolte G., Haas A., Fluorierungen von Adamantanderivaten mit Sauerstoffdifluorid. *Chem. Ber.* **117**, 1982 (1984)
- Bremer K.H., Anwendungen von Radionukliden in der Medizin. In: Ullmans Encyclopädie der technischen Chemie, Bd. 20, Radionuklide, S. 59, 4. neubearbeitete und erweiterte Auflage, Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1981)
- Brooks P.R., Wirtz M.C., Vetelino M.G., Rescek, Woodworth G.F., Morgan B.P., Coe J.W., Boron trichloride – tetra-n-butylammoniumiodide, a mild selective combination reagent for cleavage of primary alkyl aryl ethers. *J. Org. Chem.* **64**, 9719 (1999)
- Brucer M., A chronology of nuclear medicine. Mallinckrodt Medical Heritage Publications, Inc., St. Louis (1990)
- Cacace F., Giacomello P., Wolf A.P., Substrate selectivity and orientation in aromatic substitution by molecular fluorine. *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 3511 (1980)
- Casella V., Ido T., Wolf A.P., Fowler J.S., Macgregor R.R., Ruth T.J., Anhydrous F-18 labeled elemental fluorine for radiopharmaceutical preparation. *J. Nucl. Med.* **21**, 750 (1980)
- Chambers R.D., Skinner C.J., Thomson J., Hutchinson J., Electrophilic fluorination using elemental fluorine. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **17** (1995)
- Chaly T., Diksic M., High yield synthesis of 6- ^{18}F Fluor-L-dopa by regioselective fluorination of protected L-dopa with ^{18}F acetylhypofluorite. *J. Nucl. Med.* **27**, 1896 (1986)
- Chirakal R., Firna G., Schrobilgen G.J., McKay J., Garnett E.S., The synthesis of ^{18}F Xenon difluoride from ^{18}F fluorine gas. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **35**, 401 (1984a)
- Chirakal R., Firna G., Couse J., Garnett E.S., Radiofluorination with ^{18}F -labelled acetyl hypofluorite: 6- ^{18}F Fluor-L-dopa. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **35**, 651 (1984)
- Chirakal R., Firna G., Garnett E.S., High yield synthesis of 6- ^{18}F Fluor-L-dopa. *J. Nucl. Med.* **27**, 417 (1986)
- Chirakal R., Firna G., Garnett E.S., A positron emitting inhibitor of aromatic L-amino acid decarboxylase: α -fluormethyl-6- ^{18}F fluor-L-dopa. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **26**, 228 (1989)
- Chirakal R., Adams R.M., Firna G., Schrobilgen G.J., Coates G., Garnett E.S., Electrophilic F-18 from a Siemens 11 MeV proton-only cyclotron. *Nucl. Med. Biol.* **22**, 111 (1995)
- Comprehensive Inorganic Chemistry, Vol. 2, S. 748 (1973)
- Coenen H.H., Franken K., Metwally S., Stöcklin G., Electrophilic radiofluorination of aromatic compounds with ^{18}F F_2 and ^{18}F $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{F}$ and regioselective preparation of L-p- ^{18}F fluorophenylalanine. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **23**, 1179 (1986a)
- Coenen H.H., New Radiohalogenation: an overview. In: Progress in radiopharmacy, Martinus Nijhoff Publishers, Dordrecht, S. 196 (1986b)

- Coenen H.H., Moerlein S.M., Regiospecific aromatic fluorodemetalation of group IVb metalloarenes using elemental fluorine or hypofluorite. *J. Fluorine Chem.* **36**, 63 (1987)
- Coenen H.H., No carrier-added ^{18}F -chemistry of radiopharmaceuticals. In: Synthesis and applications of isotopically labelled compounds. Elsevier Publishers, Amsterdam S. 443 (1989)
- Coenen H.H., Franken K., Kling P., Stöcklin G., Direct electrophilic radiofluorination of phenylalanine, tyrosine and dopa. *Appl. Radiat. Isot.* **39**, 1243 (1988)
- Coenen H.H., Kling P., Stöcklin G., Cerebral metabolism of L-[2- ^{18}F]fluoro-tyrosine, a new PET tracer of protein synthesis. *J. Nucl. Med.* **30**, 1367 (1989)
- Coenen H.H., Biochemistry and evaluation of fluoroaminoacids. In: PET studies on amino acid metabolism and protein synthesis, S.109, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1993)
- Collé R., Kishore R., Cumming J.B., Excitation functions for (p,n) reactions to 25 MeV on ^{63}Cu , ^{65}Cu and ^{107}Ag . *Phys. Rev.* **C9**, 1829 (1974)
- Creveling C.R., Kirk K.L., The effect of ring-fluorination on the rate of O-methylation of dihydroxyphenylalanine (dopa) by catechol-O-methyltransferase: significance in the development of ^{18}F -PETT scanning. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **130**, 1123 (1985)
- Dahl J. R., Lee R., Bigler R.E., Schmall B., Aber J.E., A new target system for the preparation of no-carrier-added ^{18}F -fluorinating compounds. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **34**, 693 (1983)
- Damhaut P., Lemaire C., Plenevaux A., Christiaens L., Comar D., N.c.a. asymmetric synthesis of α -methyl and β -hydroxy α -amino acids labelled with fluorine-18 for probing enzymatic function. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **35**, 178 (1994)
- DeJesus O.T., Martin J.A., Yasillo N.J., Gatley S.J., Cooper M.D., [^{18}F]Fluoride from a small cyclotron for the routine synthesis of [^{18}F]2-fluoro-2-deoxy-glucose. *Appl. Radiat. Isot.* **37**, 397 (1986)
- DeJesus O.T., Mujkherjee L., Radiobrominated m-tyrosine analog as potential CNS L-dopa PET-tracer. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **150**, 1027 (1988)
- DeJesus O.T., Mujkherjee L., Appleman E.H., Synthesis of o- and m-tyrosine analogs as potential tracers for CNS dopamine. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **26**, 133 (1989)
- Diksic M., Farrokhasad S., New synthesis of fluorine-18-labeled β , 6-fluoro-L-dopa by cleaving the carbon-silicon bond with fluorine. *J. Nucl. Med.* **26**, 1314 (1985)
- Dollé F., Demphel S., Hinnen F., Fournier D., Vaufrey F., Crouzel C., 6-[^{18}F]Fluor-L-dopa by radiofluorodestannylation: a short and simple synthesis of a new labelling precursor. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **51**, 105 (1998)
- Eaborn C., Cleavage of aryl-silicon and related bonds by electrophiles. *J. Organomet. Chem.* **100**, 43 (1975)
- Ehrenkaufer R.E., MacGregor R.R., F-18 perchloryl fluoride: synthesis and reactions. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **19**, 1637 (1982)
- Ehrenkaufer R.E., MacGregor R.R., Wolf A.P., Fowler J.S., Ruth T.J., Schleyer D.J., Wieland B.W., Production of H^{18}F by deuteron irradiation of a neon hydrogen target. *Radiochim. Acta*, **33**, 49 (1983)
- Ermert J., Gail R., Coenen H.H., Halogen activation of the aromatic ring. A new approach for the synthesis of 2- and 3-[^{18}F]fluoroalkylarenes? *J. Label. Compd. Radiopharm.* **37**, 581 (1995)

- Firna G., Chirakal R., Sood S., Garnett S., Aromatic fluorination with xenon difluoride: L-3,4-dihydroxy-6-fluoro-phenylalanine. *Can. J. Chem.* **58**, 1449 (1980)
- Firna G., Chirakal R., Garnett E.S., Aromatic radiofluorination with [^{18}F]fluorine gas: 6-[^{18}F]Fluorodopa. *J. Nucl. Med.* **25**, 1228 (1984)
- Firna G., Garnett E.S., Chirakal R., Sood S., Nahmias C., Schrobilgen G., 6-[^{18}F]fluoro-L-dopa for *in vivo* study of intracerebral dopamine. *Appl. Radiat. Isot.* **37**, 669 (1986)
- Firestone R. B., Table of Isotopes, 8th Edition, Wiley, New York (1996).
- Fitzi R., Seebach D., Resolution and use in α -amino acid synthesis of imidazolidinone glycine derivatives. *Tetrahedron* **44**, 5277 (1988)
- Fowler J.S., Shiue C.Y., Wolf A.P., Salvadori P.A., MacGregor R.R. Synthesis of ^{18}F -labelled acety hypofluorite for raditracer synthesis. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **19**, 1634 (1982)
- Franken K., Entwicklung und Optimierung von Verfahren zur Radiofluorierung aromatischer Verbindungen mit Fluor-18 hoher spezifischer Aktivität. Dissertation, Universität zu Köln, Juel-Bericht JUEL 2137 (1987)
- Gail R., Coenen H.H., A one step preparation of the n.c.a. fluorine-18 labelled synthons 4-fluorobrombenzene and 4-fluoroiodbenzene. *Appl. Radiat. Isot.* **45**, 105 (1993)
- Gail R., Hocke C., Coenen H.H., Diphenyliodonium salts as precursor for direct n.c.a. F-18-fluorination of halo- and alkyl-substituted arenes. *Nucl. Med.* **38**, 43P (1997)
- Garnett E.S., Firna G., Nahmias C., Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* **305**, 137 (1983)
- Gerstenberger M.R.C., Haas A., Fluorierungsmethoden in der organischen Chemie. *Angew. Chem.* **93**, 659 (1981)
- Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry, Fluorine, Supplement Volume 4, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo (1986)
- Grütter A., Excitation functions for radioactive isotopes produced by proton bombardment of Cu and Al in the range of 16 to 70 MeV. *Nucl. Phys.* **A383**, 98 (1982)
- Guhlke S., Coenen H.H., Stöcklin G., Fluoroacylation agents based on small n.c.a. [^{18}F]fluorocarboxylic acids. *Appl. Radiat. Isot.* **45**, 715 (1994)
- Guillaume M., Luxen A., Nebeling B., Argentini M., Clark J.C., Pike V.W., Recommendations for fluorine-18 production. *Appl. Rad. Isot.* **42**, 749 (1991)
- Haas A., Fluorination reactions with fluorine, sulfur tetra fluoride and its derivatives. *Rouv. Chem. Quart. Rev.* **6**, 175 (1998)
- Haka M.S., Kilbourn M.R., Watkins G.L., Aryl trimethylammoniumtrifluoromethanesulfonates as precursors to aryl [^{18}F]fluorides. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **26**, 17 (1989)
- Hamacher K., Blessing G., Nebeling B., Computer aided synthesis (CAS) of no carrier added 2-[^{18}F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose: an efficient automated system for the aminopolyether support nucleophilic fluorination. *Appl. Radiat. Isot.* **41**, 49 (1990)
- Hamacher K., Blessing G., Efficient electrochemical recovery of [^{18}F]fluoride from water. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **37**, 739 (1995)
- Hamacher K., Synthesis of n.c.a. cis- and trans-4-[^{18}F]fluoro-L-proline, radiotracers for PET-investigation of disordered matrix protein synthesis. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **42**, 1135 (1999)
- Helus F. Radionuclides Production, Vol. I. CRC Press Inc., Boca Raton, Florida (1983)

- Heß E., Radiochemische Untersuchungen an einem Gastarget zur Produktion von [^{18}F]Fluor über die $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ -Reaktion. Diplomarbeit, Universität zu Köln (1997)
- Heselius S.J., Malmborg P., Solin O., Långström B., Studies of proton beam penetration in nitrogen-gas targets with respect to production and specific radioactivity of carbon-11. *Appl. Radiat. Isot.* **38**, 49 (1987)
- Hevesy G. in: Adventures in Radiation Research. The collected papers of Georg Hevesy. Pergamon Press, Oxford, S. 11 (1962)
- Hirschfelder T., Hamacher K., Coenen H.H., Possibilities of nucleophilic and electrophilic n.c.a. ^{18}F -fluorination in an electrochemical cell. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **42**, 327 (1999)
- Hohn A., Kernchemische Untersuchungen zur Produktion der medizinisch relevanten längerlebigen Positronenstrahler Iod-120 und Iod-124. Dissertation, Universität zu Köln, Juel-Bericht JUEL-xxxx (2000)
- Hohn A., Herzog H., Qaim S.M., Tellmann L., Coenen H.H., Comparative studies on the production of $^{120\text{g}}\text{I}$ and phantom measurements with PET., *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* **42**, 25 (1999)
- Inoue T., Shibasaki T., Oriuchi N., Aoyagi K., Tomiyoshi K., Higuichi T., Amano S., Mikuni M., Ida I., Aoki J., Endo K., ^{18}F -alpha-methyl tyrosine PET studies in patients with brain tumors. *J. Nucl. Med.* **40**, 399 (1999)
- Ishiwata K., Ishii S.I., Senda M., Tsuchiya Y., Tomimoto K., Electrophilic synthesis of 6- ^{18}F fluoro-L-dopa: use of a 4-O-pivaloyl-L-Dopa as a suitable precursor for routine production. *Appl. Radiat. Isot.* **44**, 755 (1993)
- Iwata R., Ido T., Brady F., Takahashi T., Ujiie A., [^{18}F]fluoride production with a circulating [^{18}O]water target. *Appl. Radiat. Isot.* **38**, 979 (1987)
- Kaneko S., Ishiwata K., Hatano K., Omura H., Ito K., Senda M., Enzymatic synthesis of no-carrier-added 6- ^{18}F fluoro-L-dopa with b-tyrosinase. *Appl. Radiat. Isot.* **50**, 1025 (1999)
- Keinonen J., Fontell A., Kaireto A.-L., Effective small volume [^{18}O]water target for the production of [^{18}F]fluoride. *Appl. Radiat. Isot.* **37**, 361 (1986)
- Keller C., Geschichte der Radioaktivität, in: Ullmans Encyclopädie der technischen Chemie, Bd. 20, Radionuklide, S. 2, 4. neubearbeitete und erweiterte Auflage, Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1981)
- Kilbourn M.R., Hood J.T., Welch M.J., A simple ^{18}O water target for ^{18}F production. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **35**, 599 (1984)
- Kilbourn M.R., Jerabek P.A., Welch M.J., An improved [^{18}O]water target for [^{18}F]fluoride production. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **36**, 327 (1985)
- Kilbourn M.R., Dence C.S., Welch M.J., Mathias C.J., Fluorine-18 labeling of proteins. *J. Nucl. Med.* **28**, 462 (1987)
- Kitwanga S., Leleux P., Lipnik P., Production of $^{14,15}\text{O}$, ^{18}F and ^{19}Ne radioactive nuclei from (p,n) reactions up to 30 MeV. *Phys. Rev.* **C42**, 748 (1990)
- Kodukulla R., Satyamurthy N., Namavari M., Phelps M.E., Barrio J.R., A new no carrier added synthesis of 6- ^{18}F fluoro-L-dopa. *J. Nucl. Med.* **38**, 43P (1997)
- Kopecký P., Proton beam monitoring via the $\text{Cu}(\text{p},\text{x})^{58}\text{Co}$, $^{63}\text{Cu}(\text{p},2\text{n})^{62}\text{Zn}$ and $^{65}\text{Cu}(\text{p},\text{n})^{65}\text{Zn}$ reactions in copper. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **36**, 657 (1985)
- Kopecký P., Scelecsényi F., Molnár., Mikecz P., Tárkányi F., Excitation functions of (p,xn) reactions on ^{nat}Ti : monitoring of bombarding proton beams. *Appl. Rad. Isot.* **44**, 687 (1993)

- Lagunas-Solar M.C., Carvacho O.F., Cima R.R., Cyclotron production of PET radionuclides: ^{18}F (109,77 min; β^+ 96.9 %; EC 3.1 %) from high-energy protons on metallic aluminium targets. *Appl. Radiat. Isot.* **39**, 41 (1988)
- Lagunas-Solar M.C., Carvacho O.F., Cyclotron production of PET radionuclides: ^{18}F (109,77 min; β^+ 96.9 %; EC 3.1 %) from high-energy protons on natural magnesium targets. *Appl. Radiat. Isot.* **41**, 349 (1990)
- Lagunas-Solar M.C., Carvacho O.F., Smith-Jones P.M., Cyclotron production of PET radionuclides: ^{18}F (109,77 min; β^+ 96.9 %; EC 3.1 %) from high-energy protons on sodium targets. *Appl. Radiat. Isot.* **43**, 1011 (1992)
- Lambrecht R.M., Neirinckx R., Wolf A.P., Cyclotron isotopes and Radiopharmaceuticals-XXIII. - Novel anhydrous ^{18}F -fluorinating intermediates. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **29**, 175 (1978)
- Lemaire C., Guillaume M., Cantineau R., Plenevaux A., Christiaens L., An approach to the asymmetric synthesis of L-6- ^{18}F Fluorodopa via n.c.a. nucleophilic fluorination. *Appl. Radiat. Isot.* **42**, 629 (1991)
- Lemaire C., Damhaut P., Plenevaux A., Cantineau R., Christiaens L., Guillaume M., Synthesis of fluorine-18 substituted aromatic aldehyds and benzyl bromides, New intermediates for n.c.a. ^{18}F fluorination. *Appl. Radiat. Isot.* **43**, 485 (1992a)
- Lemaire C., Plenevaux A., Damhaut P., Guillaume M., Christiaens L., Comar D., N.c.a. asymmetric synthesis of 2- ^{18}F fluoro-L-tyrosine. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **33**, 139 (1992b)
- Lemaire C., Production of L- ^{18}F fluoro amino acids for protein synthesis: overview and recent developments in nucleophilic synthesis. In: PET studies on amini acid metabolism and protein synthesis, S.89, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1993a)
- Lemaire C., Plenevaux A., Cantineau R., Christiaens L., Guillaume M., Comar D., Nucleophilic enantioselective synthesis of 6- ^{18}F fluoro-L-dopa via two chiral auxiliares. *Appl. Radiat. Isot.* **44**, 737 (1993b)
- Lemaire C., Damhaut P., Plenevaux A., Comar D., Enantioselective synthesis of 6-[fluorine-18]-fluoro-L-dopa from no-carrier-added fluorine-18-fluoride. *J. Nucl. Med.*, **35**, 1996 (1994)
- Lerman O., Tor Y., Rozen S., Acetyl hypofluorite as a taming carrier of elemental fluorine for novel electrophilic fluorination of activated aromatic ring. *J. Org. Chem.* **46**, 4629 (1981)
- Lerman O., Tor Y., Hebel D., Rozen S., A novel electrophilic fluorination of activated aromatic rings using acetyl hypofluorite, suitable also for introducing ^{18}F into benzene nuclei. *J. Org. Chem.* **49**, 806 (1984)
- Livingston M.S., Bethe H., Nuclear dynamics, experimental. *Rev. Mod. Phys.* **9**, 245 (1937)
- Lundt B.F., Johansen N.L., Vølund A., Markussen, Removal of t-Butoxycarbonyl protecting groups with trifluoroacetic acid. *Int. J. Peptide Protein Res.*, **12**, 258 (1978)
- Luxen A., Barrio J.R., Bida G.T., Satyamurthy, Regioselective Radiofluorodemercuration: a simple, high yield synthesis of 6-[F-18]Fluordopa. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **23**, 1066 (1986)
- Luxen A., Barrio J.R., Fluorination of substituted veratroles via regioselective demercuration. *Tetrahedron Lett.* **29**, 1501 (1988)
- Luxen A., Perlmutter M., Bida G.T., van Moffaert G., Cook S., Satyamurthy N., Phelps M., Barrio J.R., Remote, semiautomated production of 6- ^{18}F fluoro-L-dopa for human studies with PET. *Appl. Radiat. Isot.* **41**, 275 (1990)

- Michel R., Brinkmann G., Weigel H., Herr W., Proton induced reactions on titanium with energies between 13 and 45 MeV. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **40**, 1845 (1978)
- Mills S.J., Steyn G.F., Nortier F.M., Experimental and theoretical excitation functions of radionuclides produced in proton bombardment of copper up to 200 MeV. *Appl. Radiat. Isotop.* **43**, 1019 (1992)
- Mohanty S., Bernstein H.J., Medium effects in NMR. VIII. Temperature and pressure dependence of ^{19}F chemical shifts in pure CF_4 , SiF_4 and SF_6 gases and gaseous mixtures. *J. Chem. Phys.* **54**, 2254 (1971)
- Mushtaq A., Qaim S.M., Excitation function of α - and ^3He -induced nuclear reactions on natural germanium: evaluation of production routes for ^{73}Se . *Radiochim. Acta* **50**, 27 (1990)
- Naggiar V., Roclawski-Conjeaud M., Szteinszneider D., Thirion J., Reaction $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ et niveaux du fluor 18., *Compt. Rend.* **242**, 1443 (1956)
- Namavari M., Bishop A., Satyamurthy N., Bida G., Barrio J.R., Regioselective radiofluorodestannylation with $^{18}\text{F}]\text{F}_2$ and $^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$: a high yield synthesis of 6- $^{18}\text{F}]\text{F}$ -L-Dopa *Appl. Radiat. Isot.* **43**, 989 (1994)
- Nickles R.J., Daube M.E, Ruth T.J., An $^{18}\text{O}_2$ target for the production of $^{18}\text{F}]\text{F}_2$. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **35**, 117-122 (1984)
- Nickles R.J., Gatley S.J., Votaw J.R., Kornguth M.L., Production of reactive fluorine-18. *Appl. Radiat. Isot.* **37**, 649 (1986)
- Nozaki T., Tanaka Y., Shimamura A., Karasawa T., The preparation of anhydrous H^{18}F ., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **19**, 27 (1968)
- Nozaki T., Iwamoto M., Ido T., Yield of ^{18}F for various reactions from oxygen and neon. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **25**, 393 (1974)
- Olah G.A., Hartz N., Rasul G., Wang Q., Surya Prakash G.K., Casanova J., Christe K., Electrophilic fluorination of methane with „ F^+ “ equivalent N_2F^+ and NF_4^+ Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 5671 (1995)
- Petrakis L., Bernstein H.J., Medium effects in NMR. III. Fluorine resonances in gases. *J. Chem. Phys.* **38**, 1562 (1963)
- Pike V.W., Aigbirhio F.I., Reactions of $^{18}\text{F}]\text{Fluoride}$ with arylodonium salts – a novel route to no-carrier-added aryl $^{18}\text{F}]\text{fluorides}$. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **37**, 120 (1995)
- Purrington S.T., Kagen B., S., The application of elemental fluorine in organic synthesis. *Chem. Rev.* **86**, 997 (1986)
- Qaim S.M., Nuclear data relevant to cyclotron produced short-lived medical radioisotopes. *Radiochim. Acta* **30**, 147 (1982)
- Qaim S.M., Stöcklin G., Production of some medically important short-lived neutron-deficient radioisotopes of halogens. *Radiochim. Acta* **34**, 25 (1983)
- Qaim S.M., Recent developments in the production of ^{18}F , 75 , 76 , ^{77}Br and ^{123}I . *Appl. Radiat. Isot.* **37**, 803 (1986a)
- Qaim S.M., Production of positron emitting radionuclides using cyclotrons, in: Progress in Radiopharmacy. Eds. P. H. Cox, S. J. Mather, C. B. Samson, C. R. Lazarus, Martinus Nijhoff Publishers, Dordrecht, S. 85 (1986b)
- Qaim S.M., Cyclotron production of generator nuclides. *Radiochim. Acta* **41**, 111 (1987a)

- Qaim S.M., Blessing G., Stöcklin G., Routinely used cyclotron targets for radioisotope production at KFA Jülich. *Proc. IInd Int. Workshop on Target and Target Chemistry*, Heidelberg, S. 50 (1987b)
- Qaim S.M., Target development for medical radioisotope production at a cyclotron. *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. A* **282**, 289 (1989)
- Qaim S.M., Clark J.C., Crouzel C., Guillaume M., Helmke H.J., Nebeling B., Pike V.W., Stöcklin G., PET radionuclide production. In: *Radiopharmaceuticals in Positron Emission Tomography*, S. 1, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, (1993)
- Qaim S.M., Nuclear data for medical applications: an overview. *Radiochim. Acta*, im Druck (2000)
- Roberts A.D., Oakes T.R., Nickles R.J., Development of an improved target for [^{18}F]F $_2$ production. *Appl. Radiat. Isot.* **46**, 87 (1995)
- Roberts A.D., Constantinou M., Luthra S.K., Mackay B., Renton M., Steel N., High yield [^{18}F]F $_2$ targetry for 19 MeV protons. In: *Application of Accelerators in Research and Industry*, S. 1337, AIP Press, New York (1997)
- Rozen S., Lerman O., Kol., Acetyl hypofluorite, the first member of a new family of organic compounds. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 443 (1981)
- Rozen S., Selective fluorinations by reagents containing the OF group. *Chem. Rev.* **96**, 1717 (1996)
- Ruth T.J., Wolf A.P., Absolute cross sections for the production of ^{18}F via the $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ reaction. *Radiochim. Acta* **26**, 21 (1979); Erratum: *Radiochim. Acta* **42**, 219 (1987)
- Sankar Lal G., Pez G.P., Syvret G., electrophilic NF fluorinating agents. *Chem. Rev.* **96**, 1737 (1996)
- Shah A., Pike V.W., Widdowson D.A., The synthesis of [^{18}F]fluoroarenes from reaction of cyclotron-produced [^{18}F]fluoride ion with diaryliodonium salts. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans.*, 245 (1998)
- Shai Y., Kirk K.L., Channing M.A., Dunn B.B., Lesniak M.A., Eastman R.C., Finn R.D., Roth J., Jacobson K.A. ^{18}F -labelled insulin: a prosthetic group methodology for incorporation of a positron emitter into peptides and proteins. *Biochem.* **28**, 4801 (1989)
- Schüller M., Forschungszentrum Jülich GmbH, Institut für Nuklearchemie, persönliche Mitteilung
- Schlyer D.J., Bastos M.A.V., Alexoff D., Wolf A.P., Separation of [^{18}F]fluoride from [^{18}O]water using anion exchange resin. *Appl. Radiat. Isot.* **41**, 531 (1990)
- Schlyer D.J., Bastos M., Wolf A.P., A rapid quantitative separation of fluorine-18 fluoride from oxygen-18 water. *J. Nucl. Med.*, **28**, 764 (1987)
- Seebach D., Sting A.R., Hoffmann M., Die Selbstregeneration von Stereozentren (SRS) – Anwendungen, Grenzen und Preisgabe eines Synthesepinzips. *Angew. Chem.* **108**, 2881 (1996)
- Seltzer S.M., Berger M.J., Improved procedure for calculating the collision stopping power of elements and compounds for electrons and positrons. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **35**, 665 (1984)
- Solin O., Bergman J., Production of ^{18}F -F $_2$ from $^{18}\text{O}_2$. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **23**, 1202 (1986)
- Solin O., Bergman J., Haaparanta M., Reissel A., Production of ^{18}F from water targets. Specific radioactivity and contaminants. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **39**, 1065 (1988)

- Sternheimer R.M., Density effect for the ionisation loss in various materials. *Phys. Rev.* **145**, 247 (1966)
- Steinbach J., Guenther K., Loesel E., Grunwald G., Mikecz P., Andó L., Szelecsényi F., Beyer G.J., Temperature course in small volume [^{18}O]water targets for [^{18}F]F $^-$ production. *Appl. Radiat. Isot.* **41**, 753 (1990)
- Steinbach J., Fischer C., Neubert K., Johannsen, New approaches to electrophilic radifluorination. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **40**, 14 (1997)
- Stöcklin G., Erzeugung künstlicher Radionuklide. In: Ullmans Encyclopädie der technischen Chemie, Bd. 20, Radionuklide, S. 25, 4. neubearbeitete und erweiterte Auflage, Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1981)
- Stöcklin G., Emissions-Computertomographie mit kurzlebigen zyklotron-produzierten Radiopharmaka. In: Handbuch der medizinischen Radiologie. Band XV/1B, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1988)
- Stöcklin G., Qaim S.M., Rösch F., The impact of radioactivity on medicine. *Radiochim. Acta* **70/71**, 249 (1995)
- Streng A.G., The oxygen fluorides. *Chem. Rev.* **63**, 607 (1963)
- Sunderland J.J., De Jesus O.T., Martin C.C., Nickles R.J., Electrophilic F-18 from a small proton cyclotron. *J. Nucl. Med.* **30**, 900 (1989)
- Sunderland J.J., De Jesus O.T., Solin O., Nickles R.J., Radiolabelling of pre-synaptic dopaminergic tracers with electrophilic F-18 from an 11 MeV proton cyclotron. *J. Nucl. Med.* **31**, 901 (1990)
- Sunderland J.J., De Jesus O.T., Solin O., Nickles R.J., Electrophilic F-18 from an 11 MeV proton cyclotron for the radiolabelling of presynaptic dopaminergic tracers. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **30**, 92 (1991)
- Tárkányi F., Qaim S.M., Stöcklin G., Excitation function of ^3He particle induced nuclear reactions on natural krypton: production of ^{82}Sr at a compact cyclotron.. *Appl. Radiat. Isot.* **39**, 135 (1988a)
- Tárkányi F., Qaim S.M., Stöcklin G., Excitation functions of ^3He particle induced nuclear reactions on enriched ^{82}Kr and ^{83}Kr . *Radiochim. Acta* **43**, 186 (1988b)
- Tárkányi F., Takács S., Heselius S.-J., Solin O., Bergman J., Static and dynamic effects in gas targets used for medical isotope production. *Nucl. Instr. Meth. Phys. Res.* **A397**, 119 (1997)
- Taylor S.D., Kotoris C.C., Hum G., Recent advances in electrophilic fluorination. *Tetrahedron* **55**, 12431 (1999)
- Tius M.A., Xenon difluoride in synthesis. *Tetrahedron* **51**, 6605 (1995)
- Ullmanns Encyclopädie der technischen Chemie, 4. neubearbeitete und erweiterte Auflage, Band 12, Verlag Chemie, Weinheim, New York (1996).
- Varagnolo L., Stokkel M.P.M., Mazzi U., Pauwels E.K.J., ^{18}F -labeled radiopharmaceuticals for PET in oncology, excluding FDG. *Nucl. Med. Biol.* **27**, 103 (2000)
- Visser G.W.M., v. Halteren B.W., Herscheid J.D.M., Brinkman G.A. Hoekstra A., Reaction of acetyl hypofluorite with aromatic mercury compounds: a new selective fluorination method. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 655 (1984)
- Visser G.W.M., Bakker C.N.M., v. Halteren B.W., Herscheid J.D.M., Brinkman G.A. Hoekstra A., Fluorination and fluorodemercuration of aromatic compounds with acetyl hypofluorite. *J. Org. Chem.* **51**, 1886 (1986)

- Vogt M., Huszár I., Argentini M., Oehninger H., Weinreich R., Improved production of [^{18}F]fluoride via the [^{18}O]H₂O(p,n) ^{18}F reaction for no-carrier-added nucleophilic syntheses. *Appl. Radiat. Isot.* **37**, 448 (1986)
- De Vries E.F.J., Luurtsema G., Brüssermann M., Elsinga P.H., Vaalburg W., Fully automated synthesis module for high yield one-pot preparation of 6-[^{18}F]F-L-Dopa. *Appl. Radiat. Isot.* **51**, 389 (1999)
- Welch M.J., Lifton J.F., Gaspar P.P., Production of ^{18}F for bone scanning from the $^{20}\text{Ne}(\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$ reaction via fluorine-18 labelled nitrosyl fluoride, a selective fluorinating agent. *J. Nucl. Med.* **12**, 405 (1971)
- Wester H.J., Dittmar C., Herz M., Senekowitsch-Schmitke R., Schwaiger M., Stöcklin G., Synthesis and biological evaluation of O-(2-[^{18}F]Fluorethyl-L-tyrosine (FET): a potential PET tracer for amino acid transport. *J. Nucl. Med.* **38**, 175P (1997)
- Wester H.J., Herz M., Weber W., heiss P., Senekowitsch-Schmitke R., Schwaiger M., Stöcklin G., Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[^{18}F]Fluorethyl-L-tyrosine for tumor imaging. *J. Nucl. Med.* **40**, 205 (1999)
- Wienhard, Wagner R., Heiss W.-D., PET – Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie. Springer Verlag Berlin Heidelberg (1989)
- Wieland B.W., Wolf A.P., Large-scale production and recovery of aqueous [^{18}F]fluoride using proton bombardment of small-volume [^{18}O]water target. *J. Nucl. Med.* **24**, 122 (1983)
- Wieland B.W., Schlyer D.J., Wolf A.P., Charged particle penetration in gas targets designed for accelerator production of radionuclides in nuclear medicine. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **35**, 387 (1984)
- Wieland B.W., Henry G.O., Schmidt D.G., Bida G., Ruth T.J., Efficient small volume O-18 water targets for producing F-18 fluoride with low energy protons. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **23**, 1214 (1986)
- Williamson C.F., Boujot J.P., Picard J., Tables of ranges and stopping power of chemical elements for charged particles of energy 0.5 to 500 MeV. Rapport CEA-R 3042 (1966)
- Zeisler S.K., Becker D.W., Pavan R.A., Production of [^{18}F]fluoride in a water-cooled spherical niobium target. *Appl. Radiat. Isot.* **52**, 1520 (2000)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. S.M. Qaim gilt mein besonderer Dank für die Stellung des sehr interessanten Themas, welches auf seine Initiative hin von der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert wurde. Seine Tür stand jederzeit offen für fachliche Diskussionen sowie für persönliche Gespräche, was zu einem sehr angenehmen und vertrauensvollen Arbeitsklima beitrug.

Bei Herrn Prof. Dr. H.H. Coenen, dem Direktor des Instituts für Nuklearchemie, möchte ich mich für die Betreuung des radiopharmazeutischen Teils dieser Arbeit und für die Bereitstellung aller notwendigen Arbeitsmittel bedanken.

Herzlich danken möchte ich Herrn Dipl. Ing. G. Blessing. Seine Kreativität und beständige Hilfsbereitschaft waren immer sehr motivierend und von unschätzbarem Wert für die Durchführung dieser Arbeit.

Die Werkstatt in „unserem“ Institut war von besonderer Bedeutung für das Gelingen dieser Arbeit. Herrn L. Rütten schulde ich großen Dank, da er immer zu schnellen und fachgerechten Problemlösungen beitrug.

Herrn St. Spellerberg danke ich für seine vielfältige Unterstützung, die ich manches Mal auch nach Feierabend beanspruchte.

Bei Herrn Dr. F. Tárkányi und Herrn Dr. S. Takács bedanke ich mich für die fachliche Betreuung an der VAN-DE-GRAAFF-Maschine in Debrecen, Ungarn.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) danke ich für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Danken möchte ich den Operateuren an den Zyklotronen, an denen ich arbeiten durfte, insbesondere Herrn J. Hengesbach.

Last not least: Ich danke allen nicht genannten Kollegen, die ohne Ausnahme zu einem angenehmen Arbeitsklima beigetragen haben.

Forschungszentrum Jülich



Jül-3873
Juni 2001
ISSN 0944-2952