

Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM)
Nuklearchemie (INM-5)

Produktion von Bromisotopen und ihre Anwendung zur Entwicklung radio- bromierter Adenosin-Rezeptorliganden

Katharina Breunig

Produktion von Bromisotopen und ihre Anwendung zur Entwicklung radio- bromierter Adenosin-Rezeptorliganden

Katharina Breunig

Berichte des Forschungszentrums Jülich; 4378
ISSN 0944-2952
Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM)
Nuklearchemie (INM-5)
Jül-4378

Vollständig frei verfügbar im Internet auf dem Jülicher Open Access Server (JUWEL)
unter <http://www.fz-juelich.de/zb/juwel>

D 38 (Diss., Köln, Univ., 2014)

Zu beziehen durch:
Forschungszentrum Jülich GmbH
Zentralbibliothek, Verlag
52425 Jülich
Tel.: +49 2461 61-5220
Fax: +49 2461 61-6103
E-Mail: zb-publikation@fz-juelich.de
www.fz-juelich.de/zb

Kurzzusammenfassung

Zur Neubewertung der Produktionsmöglichkeiten der medizinisch interessanten Bromisotope ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br und ^{82}Br wurden Wirkungsquerschnitte deutroneninduzierter Kernreaktionen an natürlichem Selen im Energiebereich bis zu 41 MeV gemessen sowie deren integralen Produktionsausbeuten berechnet. Die Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen zur Bildung der neutronenarmen Isotope wurden dabei erstmalig an $^{\text{nat}}\text{Se}$ bestimmt. Anhand der experimentellen Daten der Reaktion $^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn)^{75}\text{Br}$ konnte unter Anderem gezeigt werden, dass die Produktion des für die PET äußerst interessanten Isotops ^{75}Br über die $^{74}\text{Se}(d,n)$ -Reaktion im Gegensatz zur bislang gängigen $^{76}\text{Se}(p,2n)$ -Route bereits ab Projektilenergien von 10 MeV und ohne Verunreinigung durch längerlebigeres ^{76}Br möglich ist. Bei einem theoretischen Anreicherungsgrad von 100% ^{74}Se sind dabei im Energiebereich von 15 → 2 MeV Produktionsausbeuten von etwa 1 GBq/μAh ^{75}Br zu erwarten.

Zur Aufklärung der Unsicherheiten der Literaturdaten α -Teilchen induzierter Reaktionen an Arsen wurden Wirkungsquerschnitte der Kernprozesse $^{75}\text{As}(\alpha,xn)^{76,77,78}\text{Br}$ und $^{75}\text{As}(\alpha,x)^{74}\text{As}$ im Energiebereich von 8 bis 38 MeV bestimmt und ebenfalls die Produktionsausbeuten berechnet. Durch die Nutzung des Monitornuklidverhältnisses $^{67}\text{Ga}/^{66}\text{Ga}$ wurde hier eine wesentliche Verbesserung der Datenlage erreicht, da dies die experimentelle Bestimmung der Energien der α -Teilchen sowie des daraus resultierenden Teilchenflusses erlaubte.

In Hinblick auf die Routineproduktion von n.c.a. Radiobrom wurde ein neues, hochstromtaugliches Selentarget entwickelt sowie das bekannte Trockendestillationsverfahren zur Isolierung von n.c.a. [$^*\text{Br}$]Brom aus dem Targetmaterial optimiert. Im Vergleich zum momentan gängigen Cu_2Se weist das neue Targetmaterial NiSe einen um den Faktor 1,5 höheren Stoffmengenanteil an Selen auf, so dass signifikant höhere Radionuklidausbeuten zu erwarten sind. Mittels der optimierten Destillationsapparatur lassen sich hohe reproduzierbare Ausbeuten von 76 - 86% erzielen, wobei durch den Einsatz einer Quarzkapillare die Möglichkeit zur (Semi-)Automatisierung gegeben wird. Das n.c.a. [$^*\text{Br}$]Bromid konnte hierdurch zudem in einem, verglichen mit früheren Verfahren, signifikant geringeren Volumen von weniger als 100 μl und mit hoher radiochemischer Reinheit gewonnen werden.

Mit dem so erhaltenen n.c.a. [$^*\text{Br}$]Bromid wurde weiterhin die trägerarme Radiosynthese des ersten radiobromierten A_1 -Adenosin-Rezeptorliganden, [$^*\text{Br}$]CPBPX (8-Cyclopentyl-3-[(E)-3- $^*\text{Br}$]bromprop-2-en-1-yl]-1-propylxanthin), hinsichtlich der wichtigsten Reaktionsparameter optimiert und somit die Lücke der Lipophilie in der Reihe der bereits bekannten Cyclopentylxanthine [^{18}F]CPFPX und [^{131}I]CPIPX geschlossen. Unter optimalen Bedingungen wurde der Radioligand [$^*\text{Br}$]CPBPX nach 0,5 min in radiochemischen Ausbeuten von $43 \pm 7\%$ und mit einer spezifischen Aktivität von 8,6 GBq/μmol erhalten. Im *in vitro* Konkurrenzexperiment wurde für CPBPX ein K_i -Wert von 26 nM bestimmt, was auf eine recht gute Affinität zum Targetrezeptor hinweist. Autoradiographische Studien an Rattenhirnschnitten lassen zudem eine vermehrte Anreicherung des [$^*\text{Br}$]CPBPX in den Zielregionen erkennen mit einem Anteil an spezifischer Bindung von ca. 20%. Somit steht mit [$^*\text{Br}$]CPBPX ein weiterer Radioligand zur systematischen präklinischen Evaluierung zur Verfügung.

Abstract

For a re-evaluation of production routes of the medically interesting radioisotopes ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br and ^{82}Br , cross sections of deuteron induced reactions on natural selenium were measured in the energy range up to 41 MeV. Here, measurements of nuclear reactions on $^{\text{nat}}\text{Se}$ leading to the formation of the neutron deficient isotopes were done for the first time. The new data of the $^{\text{nat}}\text{Se}(\text{d},\text{xn})^{75}\text{Br}$ process indicate that the promising PET nuclide ^{75}Br can be produced via the $^{74}\text{Se}(\text{d},\text{n})$ -reaction in isotopically pure form using deuterons from 10 MeV upwards. Assuming an enrichment of 100% ^{74}Se , a sufficient production yield of ca. 1 GBq/ μAh ^{75}Br is to be expected by covering the energy range 15 \rightarrow 2 MeV. In comparison to the commonly used $^{76}\text{Se}(\text{p},2\text{n})$ -route, the (d,n)-reaction proceeds at markedly lower projectile energies and the isotopic contamination of longer-lived ^{76}Br could be avoided.

For removing discrepancies in the literature data of α -particle induced reactions on arsenic, reaction cross section measurements concerning the nuclear processes $^{75}\text{As}(\alpha,\text{xn})^{76,77,78}\text{Br}$ and $^{75}\text{As}(\alpha,\text{x})^{74}\text{As}$ were performed in the energy range of 8 to 38 MeV and integral production yields were calculated. Here, the ratio of monitor nuclides $^{67}\text{Ga}/^{66}\text{Ga}$ permitted an improved determination of the α -particle energies as well as the resulting beam current, and thus of the experimental data.

Aiming at routine production of radiobromine, a new high-current selenium based target was designed and the already known dry distillation procedure for the isolation of n.c.a. [$^*\text{Br}$]bromine from the target material was optimized. Compared to the conventionally used Cu_2Se , the new target material NiSe contains a 1.5 times higher amount of selenium, hence resulting in significantly higher production yields. The optimized dry distillation method enables high, reproducible yields of 76 - 86%. By using a quartz capillary for trapping the radiobromine, the handling of this method was improved and the possibility for (semi-) automation was given. Moreover the volume of the radioactivity solution was significantly reduced to less than 100 μl compared to previous approaches. The obtained n.c.a. [$^*\text{Br}$]bromide of high radiochemical purity is immediately available for subsequent radio-syntheses.

Using this n.c.a. [$^*\text{Br}$]bromide solution the radiosynthesis of the first radiobrominated A_1 -adenosine receptor ligand [$^*\text{Br}$]CPBPX (8-cyclopentyl-3-[(E)-3-[($^*\text{Br}$]bromoprop-2-en-1-yl)-1-propylxanthine) was optimized with respect to the most important reaction parameters. Since the ^{131}I -analogue [^{131}I]CPIPX as well as the ^{18}F -labelled [^{18}F]CPFPX already exist, [$^*\text{Br}$]CPBPX closes the gap of lipophilicity in this cyclopentylxanthine series. Under optimum reaction conditions [$^*\text{Br}$]CPBPX was obtained in radiochemical yields of $43 \pm 7\%$ with a specific activity of 8.6 GBq/ μmol . By *in vitro* competition experiments for CPBPX a K_1 -value of 26 nM was determined that indicates a quite good affinity to the target receptor. In autoradiographic binding studies on rat brain slices the radioligand [$^*\text{Br}$]CPBPX showed an increased accumulation in brain areas of high $A_1\text{AR}$ density with a specific binding of ca. 20%. So, with [$^*\text{Br}$]CPBPX a new radioligand is available for systematic pre-clinical evaluation.

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 Die Radiotracermethode	1
1.2 Bedeutung nuklearer Daten für die Nuklearmedizin	3
1.3 Produktion von Radionukliden am Zyklotron	4
1.3.1 Energetik von Kernreaktionen.....	5
1.3.2 Reaktionswirkungsquerschnitt und Aktivierungsgleichung	7
1.3.3 Radionuklidausbeuten	8
1.4 Radioaktive Bromisotope für die Diagnostik und Therapie	8
1.4.1 Anforderungen an Radionuklide für die Bildgebung und Therapie.....	8
1.4.2 Zerfallseigenschaften und potentielle Anwendungsgebiete radioaktiver Bromisotope.....	10
1.5 Produktion radioaktiver Bromisotope	14
1.5.1 Mögliche Kernreaktionen zur Produktion von $^{75,76,77,82}\text{Br}$	15
1.5.2 Targets und radiochemische Trennmethoden zur Produktion von trägerarmem Radiobrom	16
1.6 Grundlegende Eigenschaften des Broms und chemische Markierungsverfahren zur n.c.a. Radiobromierung	19
1.6.1 Trägerarme Radiosynthesen und spezifische Aktivität	19
1.6.2 Physikochemische und chemische Eigenschaften des Broms.....	21
1.6.3 Radiobromierungsmethoden	24
1.7 A₁-Adenosinrezeptoren als biologische Targets	27
1.8 Bindungsstudien zur <i>in vitro</i> Evaluierung von Radioliganden	30
1.8.1 Sättigungsstudien.....	30
1.8.2 Kompetitionsstudien	32
2. PROBLEMSTELLUNG	35

3. EXPERIMENTELLER TEIL	37
3.1 Bestimmung von Reaktionswirkungsquerschnitten zur Produktion von Radiobromisotopen über (d,xn)- und (α,xn)-Kernreaktionen	37
3.1.1 Stacked-Foil Technik und Bestimmung des Energieverlusts im Target	37
3.1.2 Bestrahlungseinrichtungen und -parameter.....	39
3.1.3 Targetpräparation.....	41
3.1.4 Bestimmung des Teilchenflusses und Korrektur der Projektilenergie	45
3.1.5 Bestimmung der Radioaktivität mittels γ-Spektrometrie	48
3.1.6 Analyse komplexer Zerfallskurven zur Bestimmung der ⁷⁸ Br-Aktivität aus ^{nat} Se(d,xn)-Reaktionen	51
3.1.7 Berechnung der Reaktionswirkungsquerschnitte.....	53
3.1.8 Berechnung der differentiellen und integralen Ausbeuten	54
3.1.9 Abschätzung der Unsicherheiten der Wirkungsquerschnitte, Radionuklidausbeuten und Projektilenergien	56
3.2 Entwicklung eines Produktionsverfahrens zur Isolierung von n.c.a. [*Br]Bromid aus dem Target	59
3.2.1 Präparation des Produktionstargets zur Herstellung von Radiobrom.....	59
3.2.2 Bestrahlungen zur Produktion von Radiobrom.....	61
3.2.3 Entwicklung einer Trockendestillation zur Isolierung von n.c.a. [*Br]Bromid aus dem Targetmaterial	62
3.2.4 Qualitätskontrolle des abgetrennten n.c.a. Radiobroms.....	63
3.3 Bromierung von CPBPX und [*Br]CPBPX.....	64
3.3.1 Verwendete Chemikalien und Generelles.....	64
3.3.2 Referenzverbindung und Markierungsvorläufer	64
3.3.3 Bestimmung der experimentellen Nachweisgrenze	65
3.3.4 Optimierung der Reaktionsparameter zur Synthese von CPBPX mit Bromid	66
3.3.5 Optimierung der Reaktionsparameter zur Radiobromierung von [*Br]CPBPX	68
3.3.6 Überprüfung der Trägerabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute	69
3.3.7 Bestimmung der (radiochemischen) Ausbeute und der spezifischen Aktivität	69
3.3.8 Radioaktive Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (Radio-HPLC)	70
3.4 Charakterisierung des Rezeptorliganden CPBPX	71
3.4.1 Bestimmung des K _I -Wertes von CPBPX mittels Kompetitionsassay.....	71
3.4.2 Autoradiographie mit [*Br]CPBPX.....	72
3.4.3 Berechnung des clogP _{OW} -Wertes von CPBPX.....	73

4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION	75
4.1 Erzeugung von Bromisotopen über (d,xn)-Reaktionen an natürlichem Selen	75
4.2 Erzeugung von Bromisotopen über (α,xn)-Reaktionen an Arsen	90
4.2.1 Korrektur des Teilchenflusses und der Projektilenergien	91
4.2.2 Wirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(\alpha,\text{xn})$ -Kernreaktionen	92
4.3 Produktion radioaktiver Bromisotope für die medizinische Anwendung.....	100
4.3.1 Berechnete Produktionsausbeuten und optimale Produktionsrouten der Bromisotope ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br und ^{82}Br	100
4.3.2 Entwicklung eines Selentargets zur Produktion von trägerarmem Radiobrom	105
4.3.3 Aufbau der Apparatur zur Trockendestillation von n.c.a. Radiobrom.....	110
4.4 Radiobromierung des A_1-Adenosin-Rezeptorliganden [$^*\text{Br}$]CPBPX	116
4.4.1 Optimierung der Reaktionsparameter	117
4.4.2 Spezifische Aktivität des [$^*\text{Br}$]CPBPX.....	129
4.5 Bindungspotential des CPBPX und [$^*\text{Br}$]CPBPX.....	130
4.6 Untersuchungen zur Lipophilie des CPBPX.....	134
5. ZUSAMMENFASSUNG	137
6. LITERATUR	143
7. ANHANG (VERWENDETE MONITORREAKTIONEN)	157

1. Einleitung

1.1 Die Radiotracermethode

Als Begründer der Tracertechnik gelten der 1885 in Ungarn geborene Physiko-Chemiker George de Hevesy (1885 - 1966) und sein Kollege und guter Freund Friedrich Adolf Paneth (1887 - 1958). In gemeinsamen Experimenten entwickelten sie das ursprünglich von de Hevesy stammende Konzept der Radioindikatormethode (damals „Isotopenmethode“) unter Verwendung natürlicher Radionuklide. Anfänglich nutzten sie es zu analytischen Zwecken wie der Bestimmung der Löslichkeit von Bleisulfid und Bleichromat mittels RaD (^{210}Pb) [1] oder der Beobachtung von Diffusionsvorgängen in Kristallen [2-3]. Zu Beginn der 1920er Jahre wendete de Hevesy das Tracerprinzip erstmals auch auf biologische Systeme an, zunächst indem er ThB (^{212}Pb) zur Erforschung der Absorptions- und Transportprozesse von Blei in Pflanzen einsetzte [4]; später dann beispielsweise zur Untersuchung des Phosphorstoffwechsels von Ratten mittels ^{32}P [5]. Damit schaffte er die Basis für die moderne Nuklearmedizin und gilt daher als deren Begründer. Für seine Arbeiten zur „Anwendung radioaktiver Isotope als Indikatoren bei der Erforschung chemischer Prozesse“ erhielt de Hevesy 1943 den Nobelpreis für Chemie.

Radioaktive Nuklide werden heute, entsprechend ihrer Zerfallseigenschaften, in vielen Bereichen der Lebenswissenschaften, insbesondere *in vitro* radioanalytisch in der Arzneimittelentwicklung, der pharmakologischen Forschung sowie *in vivo* in der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie, genutzt [6]. Da radioaktive Tracer aufgrund der hohen Sensitivität der verwendeten Messgeräte gegenüber der emittierten Strahlung in trägerarmen (no-carrier-added, n.c.a.) Mengen, das heißt in subnanomolaren Konzentrationen eingesetzt werden können, werden toxikologische und pharmakologische Effekte normalerweise vermieden und die natürlichen physiologischen Funktionen im Idealfall nicht beeinflusst.

Bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und die Einzel-Photonen-Emissions-Tomographie (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) haben die Entwicklung im Bereich der Nuklearmedizin sowie der radiopharmazeutischen Forschung in den letzten Jahrzehnten regelrecht revolutioniert, da sie auf Basis geeigneter physiologischer Konzepte und Verbindungen sowie bei Verwendung entsprechender Radionuklide die Möglichkeit bieten, physiologische Parameter und Funktionen wie beispielsweise Stoffwechselprozesse, enzymatische Reaktionen, Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen oder Antigen-Antikörperreaktionen im lebenden Organismus minimal-invasiv und prinzipiell quantitativ zu erfassen [7]. Anhand der spezifischen Anreicherung eines Radiopharmakons im betrachteten Zielgewebe können Aussagen hinsichtlich Funktion

oder Dysfunktion getroffen werden, mit deren Hilfe sich gegebenenfalls geeignete und effiziente Therapieverfahren entwickeln lassen.

Zur vollständigen Erhaltung der biologischen Aktivität und Pharmakokinetik eines Moleküls sowie zur Vermeidung einer Beeinflussung der betrachteten physiologischen Funktion, wird bei der Radiomarkierung im Idealfall ein ursprünglich im betrachteten Molekül vorhandenes Atom durch sein Radioisotop ersetzt (isotope Markierung). Die Auswahl an Radionukliden zur isotopen Markierung von Biomolekülen für die *in vivo* Bildgebung ist dabei jedoch fast immer auf die sogenannten, am Zyklotron produzierten, „organischen“ Positronenemitter ^{11}C ($T_{1/2} = 20,39 \text{ min}$), ^{13}N ($T_{1/2} = 9,965 \text{ min}$), ^{15}O ($T_{1/2} = 122,24 \text{ s}$) und ^{30}P ($T_{1/2} = 2,498 \text{ min}$) begrenzt [8]. In Anbetracht der kurzen Halbwertszeiten ist die Anwendung der genannten Nuklide sowohl hinsichtlich der Markierungschemie und der logistischen Zugänglichkeit limitiert, als auch auf die Untersuchung schneller physiologischer Prozesse beschränkt. Weiterhin lassen sich aufgrund der ubiquitären Präsenz dieser Elemente in der Biosphäre zum Teil nur schwer ausreichend hohe spezifische Aktivitäten erreichen, wie sie beispielsweise bei Rezeptorstudien unabdingbar sind. In der molekularen Bildgebung mittels PET und SPECT hat in Folge dessen vermehrt der Einsatz (längerlebiger) analoger Radionuklide an Bedeutung gewonnen.

Eine besondere Rolle spielen hierbei die monovalenten Halogene. Da sie aufgrund ihrer Fähigkeit, stabile kovalente Bindungen zu Kohlenstoff auszubilden, im Prinzip als „organische“ Radionuklide betrachtet werden können [9], bieten sie sich zur Synthese strukturanaloger Radiotracer hoher spezifischer Aktivität an. Das ebenfalls am Zyklotron erzeugte Halogenisotop ^{18}F ($T_{1/2} = 110 \text{ min}$) ist aufgrund seiner günstigen Zerfalleigenschaften und guten Verfügbarkeit daher heute eines der wichtigsten und meist angewendeten PET-Nuklide überhaupt und zählt mittlerweile gemeinsam mit ^{11}C usw. zu den sogenannten „konventionellen“ Positronenemittern. Neben der Tatsache, dass die Anwendungsbreite aufgrund der immer noch relativ kurzen Halbwertszeit des ^{18}F weiterhin begrenzt bleibt, erweist sich auch die Markierungschemie aufgrund der hohen Elektronegativität des Fluors, insbesondere im trägerarmen Bereich, unter Umständen als problematisch.

Die Radioisotope des Broms bieten sich an dieser Stelle daher häufig als Alternative an, wobei im Gegensatz zum Fluor sowohl β^+ - bzw. γ -aktive Isotope zur Bildgebung mittels PET und SPECT als auch Auger- bzw. β^- -Emitter für die therapeutische Anwendung zur Verfügung stehen. Die verschiedenen Isotope sowie die (physiko-)chemischen Vorteile des Broms gegenüber seinen niederen und höheren Homologen werden an späterer Stelle noch näher thematisiert (siehe Kapitel 1.4 und Kapitel 1.6.2).

1.2 Bedeutung nuklearer Daten für die Nuklearmedizin

Die Kenntnis nuklearer Daten ist sowohl im Bereich der Radiodiagnostik als auch der Radiotherapie von großer Relevanz, wobei prinzipiell zwischen *Kernstruktur-*, *Kernzerfalls-* sowie *Kernreaktionsdaten* unterschieden werden kann [10]. Im Folgenden werden einige Parameter der Kernzerfalls- und Kernreaktionsdaten hinsichtlich ihrer Bedeutung für die nuklearmedizinische Anwendung näher erläutert. Kernstrukturdaten beinhalten Informationen über die Eigenschaften angeregter Kernzustände, sind im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht von entscheidender Bedeutung und werden daher hier nicht eingehender behandelt.

Kernzerfallsdaten wie Halbwertszeit, Zerfallsart usw. ermöglichen die Wahl eines potentiell geeigneten Radionuklids hinsichtlich einer gegebenen Fragestellung, wie z.B. Diagnose oder Therapie, und / oder der Art des verwendeten Messsystems. Für die Radiodiagnostik werden β^+ - und γ -Strahler bevorzugt [11], die sich für die funktionelle Bildgebung mittels PET oder SPECT eignen, wohingegen im Bereich der internen Radiotherapie (Endotherapie) insbesondere Radionuklide Anwendung finden, die korpuskulare Strahlung in Form von α - bzw. β^- -Teilchen oder, infolge eines Elektroneneinfangs (EC) oder innerer Konversion (IC), Auger-Elektronen emittieren [12]. In beiden Fällen ist die Kenntnis von Positronen- und Gammaenergien sowie Positronen- und Gammaintensitäten der betreffenden Radionuklide für eine adäquate Dosimetrie unabdingbar, da sie die Abschätzung der durch die applizierte Radioaktivität verursachten Strahlendosis für den Patienten anhand des MIRD-Formalismus erlaubt [13].

Kernreaktionsdaten wie Wirkungsquerschnitte, Schwellenenergien usw. sind zur Optimierung von Produktionsrouten medizinisch interessanter Radionuklide von großer Relevanz. Erst anhand experimentell bestimmter Wirkungsquerschnitte kann die Wahl einer passenden Kernreaktion und eines geeigneten Energiebereiches zur Produktion des Zielnuklids unter Berücksichtigung unerwünschter Nebenprodukte sowie die Berechnung von Produktionsausbeuten erfolgen. Da die Energie des Projektilestrahls innerhalb des Targetmaterials schnell degradiert wird und daher einen breiten Energiebereich abdeckt, kann hier kein mittlerer Wirkungsquerschnitt für diesen Energiebereich angenommen werden [13]. Bei der Wahl des optimalen Energiebereiches sowie zur akkuraten Berechnung von Radionuklidausbeuten ist es somit unabdingbar, die gesamte Anregungsfunktion einer angestrebten Kernreaktion zu kennen.

Dabei ist die Betrachtung konkurrierender Reaktionskanäle bei der Wahl des Energiebereiches gleichermaßen notwendig, um die Bildung isotoper und / oder nichtisotoper Verunreinigungen zu vermeiden bzw. zu minimieren.

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der für die Produktion medizinisch interessanter Radionuklide relevanten nuklearen Daten. Hierbei sind sowohl Aspekte der Radionuklidproduktion am Zyklotron als auch durch neutroneninduzierte Kernreaktionen am Reaktor angegeben.

Tabelle 1: Übersicht relevanter Zerfalls- und Reaktionsparameter (in Anlehnung an [13]).

	Parameter	Anwendungsgebiete
Kern-Zerfallsdaten	<ul style="list-style-type: none"> • Halbwertszeiten • α-, β- und γ-Energien und Intensitäten • EC / β^+- Anteil • IT-Übergangswahrscheinlichkeiten • Röntgen- und Augerelektronenintensitäten • Zerfallsschemata 	<ul style="list-style-type: none"> • Wahl eines geeigneten Radionuklids (Diagnose / Therapie) • Quantifizierung und Berechnung von Strahlendosen
Kern-Reaktionsdaten	<p><i>Neutronen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Streu- und Einfangsquerschnitte • Resonanzintegrale • Wirkungsquerschnitte • Spaltausbeuten <p><i>Geladene Teilchen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Q-Werte / Reaktionsschwellen • Wirkungsquerschnitte / Anregungsfunktionen • Differentielle und integrale Ausbeuten • Ausbeuten dünner und dicker Targets 	<ul style="list-style-type: none"> • Produktion von Radionukliden am Reaktor • Produktion von Radionukliden am Zyklotron

1.3 Produktion von Radionukliden am Zyklotron

Wirkungsquerschnitte von Kernreaktionen spielen, wie in Kapitel 1.2 erwähnt, bei der Produktion medizinisch relevanter Radionuklide eine entscheidende Rolle. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Reaktionswirkungsquerschnitte deutroneninduzierter sowie durch α -Teilchen initiiertes Kernprozesse an natürlichem Selen bzw. Arsen zur Produktion radioaktiver Bromisotope als alternative Produktionsrouten zu protoneninduzierten Reaktionen

gemessen. Im Folgenden werden einige grundlegende Begriffe bezüglich der Energetik von Kernreaktionen sowie zur Messung von Reaktionswirkungsquerschnitten näher betrachtet.

1.3.1 Energetik von Kernreaktionen

Die Reaktionsgleichung einer binuklearen Reaktion



wird häufig in der Kurzschreibweise



angegeben. Dabei ist A der Targetkern, x das einfallende Teilchen (Projektil), B der Produktkern und y das emittierte Teilchen (Ejektil), wobei der Targetkern A sowie der Produktkern B stabil oder radioaktiv sein können. Der Energiebetrag ΔE wird als Q-Wert der Reaktion bezeichnet, in Analogie zur Reaktionsenthalpie chemischer Reaktionen. Nach Einstein ergibt sich der Q-Wert aus dem Energie-Masse-Äquivalent:

$$\Delta E = [(M_A + M_x) - (M_B + M_y)]c^2 \quad (3)$$

Dabei sind M_i die Nuklidmassen der betreffenden Teilchen. Kernreaktionen mit positivem Q-Wert werden exoergisch genannt, das heißt es wird die Energiemenge ΔE frei. Ist der Q-Wert negativ spricht man von endoergischen Reaktionen, wonach das Projektil x eine Mindestenergie mitbringen muss, damit die Kernreaktion stattfinden kann.

Im Bereich niederenergetischer Kernreaktionen mit Projektilenergien bis etwa 30 MeV finden meist Compoundkernprozesse, auch Equilibriumsprozesse genannt, statt. Dabei wird angenommen, dass sich die Energie des einfallenden Teilchens mehr oder weniger gleichmäßig auf alle Nukleonen des Targetkerns verteilt und sich intermediär ein hochangeregter Zwischenkern mit einer Lebensdauer von 10^{-16} bis 10^{-13} s bildet. Dieser sogenannte Compoundkern C erhält nach dem Impulserhaltungssatz einen Teil der kinetischen Energie des Projektils als Anregungsenergie E^* :

$$E^* = E_{kin,x} \left(1 - \frac{M_x}{M_C}\right) \quad (4)$$

Dabei sind $E_{kin,x}$ die kinetische Energie des Projektils x und M_x bzw. M_C die Nuklidmassen des Projektils bzw. des Compoundkerns C.

Nach Gleichung (4) wird nur ein Teil der kinetischen Energie des Projektilteilchens als Anregungsenergie E^* übertragen, so dass die Differenz als kinetische Energie des Compoundkerns verbleibt. Dieser „Verlust“ an kinetischer Energie muss also zusätzlich aufgebracht werden, um die Kernreaktion auszulösen. Substituiert man in Gleichung (4) die Anregungsenergie E^* durch den Q-Wert der betrachteten Kernreaktion (Gleichung (3)), so entspricht $E_{kin,x}$ der Schwellenenergie E_{thr} (englisch: threshold), ab der die betreffende Reaktion initiiert werden kann. Die Schwellenenergie einer Kernreaktion berechnet sich dann nach Gleichung (5) aus dem Q-Wert sowie den Nuklidmassen des Projektils M_x und des Targetkerns M_A :

$$E_{thr} = -Q \left(1 + \frac{M_x}{M_A} \right) \quad (5)$$

Handelt es sich bei dem Projektil um ein geladenes Teilchen muss zudem eine Energie E_{Coul} zur Überwindung der Coulombschwelle aufgewendet werden, die nach Gleichung (6) berechnet bzw. näherungsweise abgeschätzt werden kann:

$$E_{Coul} \approx \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{Z_A \cdot Z_x \cdot e^2}{r} \approx \frac{Z_A \cdot Z_x}{A_A^{1/3} \cdot A_x^{1/3}} \text{ MeV} \quad (6)$$

Hierbei sind Z_A und Z_x bzw. A_A und A_x die Kernladungszahlen bzw. Massenzahlen von Targetkern und Projektil, e die Elementarladung, ϵ_0 die elektrische Feldkonstante und r der Abstand, in dem die Kernkräfte wirksam werden. Für den Fall eines nichtzentralen Zusammenstoßes zwischen Projektil und Targetkern muss hier zudem der Bahndrehimpuls berücksichtigt werden, so dass mit der sogenannten Zentrifugalschwelle eine zusätzliche Barriere auftritt. Die Energie, ab welcher unter Berücksichtigung all dieser Potentialbarrieren die betreffende Kernreaktion stattfinden kann, wird als Reaktionsschwelle bezeichnet.

Bei Kernreaktionen im Bereich mittlerer Projektilenergien ($\approx 30 - 100$ MeV) dominieren zunehmend vorwärts gerichtete Direktprozesse, wobei die Energie des einfallenden Teilchens nur auf einzelne oder wenige Nukleonen übertragen wird. Direktprozesse laufen, je nachdem ob sie an der Oberfläche oder im Inneren des Targetkerns stattfinden, in einer Zeitspanne von etwa 10^{-23} bis 10^{-21} s und damit wesentlich schneller ab als Compoundkernprozesse. Man unterscheidet bei Direktprozessen zudem zwischen Stoßreaktionen (knock-on reactions) und Transferreaktionen. Stoßreaktionen können beispielsweise inelastische Stöße zwischen Projektil und Nukleonen sein, wohingegen bei Transferreaktionen eine tatsächliche Übertragung eines oder mehrerer Nukleonen vom Projektil auf den Targetkern (stripping reactions) bzw. umgekehrt (pick-up reactions) stattfindet.

1.3.2 Reaktionswirkungsquerschnitt und Aktivierungsgleichung

Der Wirkungsquerschnitt σ repräsentiert ein Maß für die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Kernreaktion und wird in einer speziellen Maßeinheit, dem *barn* [b], angegeben, wobei 1 barn einer Fläche von 10^{-24} cm^2 entspricht. Er ergibt sich rechnerisch aus der Bildungsrate dN_B/dt des Produktkerns B nach:

$$\frac{dN_B}{dt} = \sigma \cdot \Phi \cdot H \cdot N_A \quad (7)$$

Hier sind Φ die Flussdichte des Projektils und H bzw. N_A die Isotopenhäufigkeit und Anzahl der Targetkerne A. Für den Fall, dass der Produktkern radioaktiv ist, muss zudem dessen Zerfall berücksichtigt werden:

$$\frac{dN_B}{dt} = \sigma \cdot \Phi \cdot H \cdot N_A - \lambda \cdot N_B \quad (8)$$

Dabei ist λ die Zerfallskonstante und N_B die Anzahl der Produktkerne. Da die Aktivität A_B des Produktnuklids durch seine Zerfallsrate gegeben ist, ergibt sich nach Integration über das Zeitintervall $t = 0$ bis t die sogenannte Aktivierungsgleichung:

$$A_B = \lambda \cdot N_{B(t)} = \sigma \cdot \Phi \cdot H \cdot N_A \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t}) \quad (9)$$

Die Aktivität sowie der Teilchenfluss können experimentell gemessen und der Wirkungsquerschnitt durch Umformung der Aktivierungsgleichung berechnet werden (siehe Kapitel 3.1.7). Hierbei ist zu beachten, dass Gleichung (9) stets unter der Annahme einer konstanten Energie und Flussdichte innerhalb des Targets gilt. Zur Messung von Reaktionswirkungsquerschnitten ist es daher notwendig, möglichst dünne Bestrahlungsproben (sog. dünne Targets) zu verwenden, so dass die Energieverteilung der Projektilteilchen sowie die Änderung der Flussdichte im Target annähernd vernachlässigt werden können.

Der Wirkungsquerschnitt einer Kernreaktion ist, wie in Kapitel 1.2 bereits erwähnt, keine Konstante, sondern in starkem Maße von der Energie des einfallenden Teilchens abhängig. Die Funktion des Wirkungsquerschnitts einer Reaktion in Abhängigkeit der Projektilenergie wird als Anregungsfunktion bezeichnet. Detailliertere Informationen bezüglich experimenteller Techniken und Anforderungen zur Messung von Reaktionswirkungsquerschnitten, darunter auch die Bestimmung von Projektilenergien und Teilchenflüssen, werden in Kapitel 3.1 gegeben.

1.3.3 Radionuklidausbeuten

Die Ausbeute charakterisiert die über eine Kernreaktion produzierte Menge eines Radionuklids, wobei prinzipiell zwischen der *differentiellen* und der *integralen* Ausbeute unterschieden wird. Die differentielle Ausbeute ist die Ausbeute eines dünnen Targets und wird mittels des experimentell gemessenen Wirkungsquerschnitts bei der entsprechenden Energie und unter Verwendung der Aktivierungsgleichung (9) bestimmt. Während in einem dünnen Target die Projektilenergie sowie der Teilchenfluss als näherungsweise konstant betrachtet werden können, ändern sich die Energieverteilung sowie die Teilchendichte des Projektils bei Beschuss eines dicken Targets, wie es im Falle einer Produktionsbestrahlung eingesetzt wird, merklich. Um die mögliche Radionuklidausbeute eines dicken Targets zu berechnen, kann dieses als Summe mehrerer dünner Targets betrachtet werden. Die Anregungsfunktion der betreffenden Kernreaktion wird dann in kleine Energieintervalle von typischerweise 1 MeV „zerlegt“ und unter Verwendung der entsprechenden mittleren Wirkungsquerschnitte die jeweiligen differentiellen Ausbeuten berechnet. Zur Bestimmung der integralen Ausbeute eines dicken Targets können dann die im entscheidenden Energiebereich relevanten differentiellen Ausbeuten integriert werden. In Kapitel 3.1.8 werden weitere Details bezüglich der Bestimmung von Radionuklidausbeuten erläutert.

1.4 Radioaktive Bromisotope für die Diagnostik und Therapie

Die Radiohalogene können, wie in Kapitel 1.1 bereits erwähnt, im Prinzip als sogenannte „organische“ Radionuklide betrachtet werden und nehmen daher im Bereich der Analog-tracer eine besondere Rolle ein. Nach einer kurzen Einführung bezüglich der allgemeinen Anforderungen an Radionuklide für die Diagnostik bzw. Therapie, werden die für die funktionelle Bildgebung sowie die Radiotherapie geeigneten Radioisotope des Broms vorgestellt.

1.4.1 Anforderungen an Radionuklide für die Bildgebung und Therapie

Die Auswahlkriterien für PET-, SPECT- oder therapierelevante Radionuklide ergeben sich gleichermaßen aus physikalischen wie chemischen Gesichtspunkten. Neben geeigneten Zerfallseigenschaften, wie z. B. Halbwertszeit und Energie der emittierten Strahlung, sind die generelle Verfügbarkeit sowie die Möglichkeit einer geeigneten Markierungschemie von großer Relevanz. Die Vermeidung unnötiger Strahlenexposition für den Patienten steht darüber hinaus bei sämtlichen Aspekten im Vordergrund.

In der molekularen Bildgebung mittels PET werden meist kurzlebige β^+ -Emitter verwendet. Das Interesse an längerlebigen, sogenannten „non-standard“ PET-Nukliden zur Untersuchung langsamer metabolischer Prozesse bzw. zur Quantifizierung der Patientendosis im Rahmen der Endoradiotherapie hat mittlerweile jedoch kontinuierlich zugenommen [14]. Da die PET die aus dem Positronenzerfall resultierende Annihilationsstrahlung nutzt, werden hier Radionuklide mit möglichst hohem β^+ -Anteil benötigt. Die Positronenenergie hingegen sollte idealerweise niedrig sein, damit durch eine schnelle Thermalisierung des Positrons eine möglichst hohe Ortsauflösung erreicht und damit der Ursprung des Positronenzerfalls bzw. die *in vivo* Verteilung eines Radiopharmakons möglichst exakt lokalisiert werden kann. Zur Minimierung des Strahlen-Untergrundes ist es zudem wünschenswert, wenn keine hochenergetische begleitende γ -Strahlung (hoher Emissionswahrscheinlichkeit) auftritt. Die durch den β^+ -Zerfall auftretende Strahlenbelastung wird dabei in Kauf genommen, da die PET in Kombination mit selektiven Radiotracer und mit Hilfe geeigneter biomathematischer Modelle, im Gegensatz zu vielen anderen bildgebenden Diagnoseverfahren, eine minimal-invasive Analyse biochemischer Prozesse am intakten Organismus sowie die Quantifizierung regionaler (patho-)physiologischer Funktionen ermöglicht [8].

Bei SPECT-Untersuchungen kommen Photonenstrahler zum Einsatz, die durch Elektroneneinfang oder Isomerenübergang zerfallen. Diese sollten zur Vermeidung unnötiger Strahlenbelastung für den Patienten idealerweise keine bzw. möglichst wenig zusätzliche korpuskulare Strahlung aussenden. Die Energie der emittierten γ -Strahlung sollte zwischen 70 und 250 keV liegen [6], damit sie zum Einen die Körperbarriere durchdringen und zum Anderen im Bereich hoher Ansprechwahrscheinlichkeit der meist eingesetzten NaI-Detektoren registriert werden kann. Aufgrund der hervorragenden Zerfallseigenschaften sowie der über das Generatorsystem $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99\text{m}}\text{Tc}$ sehr guten Verfügbarkeit ist $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2} = 6 \text{ h}$; $E_{\gamma} = 140,5 \text{ keV}$ (89%)) das mit Abstand am häufigsten genutzte Radionuklid in der nuklearmedizinischen Diagnostik (SPECT, Szintigraphie).

Im Bereich der Radiotherapie wird die zytotoxische Wirkung ionisierender Strahlung genutzt, um malignes Gewebe gezielt zu zerstören. Die sogenannte Endoradiotherapie (ERT) ist eine Form der internen Radiotherapie, welche die selektive Anreicherung markierter Radiotherapeutika im kranken Zielgewebe auf biochemischem Wege nutzt und bevorzugt im Bereich der Onkologie angewendet wird. Wünschenswerterweise „sucht“ das Radiopharmakon den Tumor dabei gezielt („targeted therapy“) und deponiert die nötige Strahlendosis lokal im malignen Gewebe, wobei eine hohe und selektive Aufnahme sowie eine lange Verweilzeit des Radiopharmakons im Tumor die Basis einer erfolgreichen Therapie bilden [15].

Bei der ERT kommen entsprechend Radionuklide zum Einsatz, die korpuskulare Strahlung von mittlerem (weiche bzw. harte β -Teilchen) bis hohem (α -Teilchen, Auger-Elektronen) linearen Energietransfer (LET) emittieren, wobei physikalische Halbwertszeiten zwischen

etwa 6 Stunden und 7 Tagen wünschenswert sind [12]. Aufgrund der im Vergleich zur Diagnostik höheren Verweildauer der Radiopharmaka im Körper ist es zur Verhinderung unnötiger Strahlenbelastung für den Patienten weiterhin von Vorteil, wenn das eingesetzte Radionuklid zu einem kurzlebigen bzw. stabilen Tochternuklid zerfällt.

Die Art der emittierten Strahlung der eingesetzten Radionuklide richtet sich hier stark nach der Art und Größe des Tumors. Um die Beschädigung von gesundem Gewebe zu vermeiden, sollten zur Behandlung kleinerer Tumore oder Metastasen vornehmlich weiche β^- -Strahler, α - oder Auger-Elektronen-Emitter verwendet werden, während sich bei großen, schwach perfundierten Tumoren eher harte β^- -Strahler mit höherer Reichweite anbieten [16]. Bezüglich der Auger-Therapie ist hier außerdem zu betonen, dass die angestrebte therapeutische Wirkung des hohen LETs der Auger-Elektronen aufgrund ihrer geringen Reichweite in Gewebe (ca. 10 μm [12]) nur optimal genutzt werden kann, wenn das entsprechende Radionuklid direkt in den kranken Zellkern bzw. an das Genom der DNA gebracht wird [17].

1.4.2 Zerfallseigenschaften und potentielle Anwendungsgebiete radioaktiver Bromisotope

Unter den Halogenen finden sich mehrere Radioisotope, die sich aufgrund ihrer Zerfallseigenschaften entweder für die *in vivo* Diagnostik oder für die Radiotherapie anbieten. Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der wichtigsten Halogenisotope und ihrer Zerfallseigenschaften sowie (potentiellen) Anwendungsbereiche. Die radioaktiven Bromisotope werden im Folgenden näher betrachtet, wobei anhand des ^{75}Br zudem einige Herausforderungen bei PET-Messungen mit „non-standard“ PET-Nukliden aufgezeigt werden.

Brom-75

Das leichteste und mit einer Halbwertszeit von etwa 1,6 h gleichzeitig kurzlebigste der betrachteten Bromisotope, ^{75}Br , besitzt angesichts des hohen β^+ -Anteils von 75,5% sowie der moderaten maximalen Positronenenergie von 1,7 MeV günstige Zerfallseigenschaften für die Bildgebung mittels PET. ^{75}Br emittiert diverse γ -Quanten, die stärksten davon bei 141 keV ($I_\gamma = 6,6\%$) und 287 keV ($I_\gamma = 88\%$). Die Registrierung zufälliger Koinzidenzen bei der PET-Messung aufgrund dieser beiden γ -Linien kann jedoch über eine geeignete Einstellung des Energiefensters unterbunden werden. Aus chemischer Perspektive bietet sich ^{75}Br bei vergleichbarer Halbwertszeit als Alternative zum konventionell genutzten ^{18}F an (vergleiche hierzu Kapitel 1.6.2).

Tabelle 2: Zerfallseigenschaften medizinisch relevanter Halogenisotope [18].

Nuklid	HWZ	Zerfallsart (Anteil %)	β^+/β^-_{\max} [MeV]	Haupt- γ -Linien [keV] (% Häufigkeit)	(potentielle) Anwendung
^{18}F	109,77 min	β^+ (97) EC (3)	0,6	-	PET
$^{34\text{m}}\text{Cl}$	32 min	β^+ (53) IT (47)	2,5 4,5*	146 (40,5) 2127 (42,8)	PET
^{75}Br	96,7 min	β^+ (75,5) EC (24,5)	1,7	141 (6,6) 287 (88)	PET
^{76}Br	16,2 h	β^+ (57) EC (43)	3,4	559 (74) 657 (15,9) 1854 (14,7)	PET / Therapie
^{77}Br	57,036 h	β^+ (0,7) EC (99,3)	0,3	239 (23) 521 (22,4)	Auger- Therapie / SPECT
$^{80\text{m}}\text{Br}$	4,4205 h	IT (100)	-	37 (39,1)	Auger- Therapie
^{82}Br	35,3 h	β^- (100)	0,4	554 (70,8) 619 (43,4) 777 (83,5)	Therapie
^{123}I	13,27 h	EC (100)	-	159 (83)	SPECT Auger- Therapie
^{124}I	4,176 d	β^+ (27) EC (73)	2,1	603 (63)	PET / Therapie
^{125}I	59,408 d	EC (100)	-	35 (6,68)	<i>in vitro</i>
^{131}I	8,0207 d	β^- (100)	-	364 (81,7)	Therapie SPECT
^{211}At	7,214 h	α (41,8)** EC (58,2)	5,9 (α)	687 (0,261)	Therapie

* aus dem β^+ -Zerfall der Tochter ^{34}Cl ($T_{1/2} = 1,5264$ s)

** 100% Häufigkeit inklusive des α -Zerfalls der Tochter ^{211}Po ($T_{1/2} = 0,516$ s)

Aufgrund der limitierten Verfügbarkeit von radioisotopenreinem ^{75}Br an kleinen Zyklotronen war die Anwendung ^{75}Br -markierter Tracer bislang eher begrenzt. Bei der momentan gängigen Produktion über die $^{76}\text{Se}(p,2n)$ -Reaktion werden recht hohe Projektilenergien benötigt, wobei zudem über den $^{76}\text{Se}(p,n)$ -Prozess trotz geeigneter Wahl des Energiebereichs stets das längerlebige ^{76}Br mitproduziert wird. Allerdings ist hier auf einen Nachteil des ^{75}Br , das radioaktive, langlebige Tochternuklid ^{75}Se ($T_{1/2} = 120$ d; 100% EC), hinzuweisen, welches zusätzlich zur Strahlenbelastung des Patienten beiträgt. Bei Betrachtung des Halbwertszeitverhältnisses von ^{75}Br und ^{75}Se wird jedoch klar, dass die Halbwertszeit des ^{75}Br lediglich etwa 0,056% der des ^{75}Se beträgt. Die aus dem Zerfall des ^{75}Br resultierende Aktivität an ^{75}Se würde demnach lediglich ca. 0,056% der ursprünglich applizierten Aktivitätsmenge des ^{75}Br entsprechen.

Brom-76

Das Radioisotop ^{76}Br zerfällt zu 57% durch Positronenzerfall und zu 43% durch Elektroneneinfang zum stabilen Selenisotop ^{76}Se und ist damit ebenfalls für die PET geeignet. Die maximale Positronenenergie beträgt 3,4 MeV und es treten diverse begleitende γ -Linien auf, die intensivsten davon bei 559 keV ($I_\gamma = 74\%$), 657 keV ($I_\gamma = 16\%$) und 1854 keV ($I_\gamma = 15\%$). Mit einer Halbwertszeit von 16 h ermöglicht ^{76}Br PET-Messungen über den zeitlichen Rahmen konventioneller, kurzlebiger Positronenemitter wie ^{18}F oder ^{11}C hinaus und bietet daher die Chance, langsame Stoffwechselfvorgänge sowie Prozesse mit langsamer Clearance der unspezifischen Bindung untersuchen zu können [19]. Radiomarkierte monoklonale Antikörper (MAbs) beispielsweise zeigen eine sehr langsame Auswaschung aus dem Blut [20], weshalb zur Bildgebung längerlebige Radionuklide benötigt werden. ^{76}Br erweist sich in diesem Fall als besonders vielversprechend, da seine Halbwertszeit in derselben Größenordnung liegt wie die Halbwertszeit der Clearance der meisten MAbs [21]. Auch im Bereich der Arzneimittelentwicklung bietet sich der Einsatz von ^{76}Br an. So kann anhand ^{76}Br -markierter Radiotracer die Pharmakodynamik eines neuen Medikamentes *in vivo* untersucht und damit Aufschluss über dessen Wechselwirkung mit dem Organismus gegeben werden [22].

Die hohe Positronenenergie des ^{76}Br sowie die energiereichen γ -Quanten (> 500 keV) stellen zwar bezüglich der räumlichen Auflösung bzw. der daraus resultierenden Bildqualität tendenziell einen limitierenden Faktor dar [23], jedoch kann dieser Effekt mittels geeigneter Korrekturen im Rekonstruktionsalgorithmus reduziert werden [24]. Weiterhin verringert sich die Positronenreichweite unter dem Einfluss starker Magnetfelder [25], was sich im Zuge der voranschreitenden Entwicklung im Bereich der Hybrid-Bildgebung mittels PET/MR als nützlich erweisen könnte.

Eine weitere Herausforderung bei der Quantifizierung ^{76}Br -markierter Radiotracer stellen, wie bei den meisten „non-standard“ PET-Nukliden, die zahlreichen hochenergetischen γ -Linien dar, die aufgrund ihrer Energie direkt bzw. indirekt nach Streuung im Energiefenster des PET-Scanners registriert werden [26]. Diese in Kaskade zu den 511 keV Annihilationsphotonen emittierten γ -Strahlen können zum Auftreten zufälliger und somit „falscher“ Koinzidenzen („prompt / cascade γ -coincidences“) führen sowie maßgeblich zum Untergrund sowie zur Totzeit beitragen, jedoch mittels der standardmäßigen Korrekturalgorithmen nicht exakt erfasst werden [24, 27-28]. Die bei γ -Energien oberhalb 1022 keV auftretende Paarbildung ist zwar wesentlich unwahrscheinlicher, jedoch ebenfalls zu erwähnen.

Hinblick auf die Erhöhung der Genauigkeit bei der Quantifizierung sowie zur Verbesserung des Bildkontrastes ^{76}Br -markierter Tracer wurden mittlerweile diverse modifizierte nuklid-spezifische Korrekturalgorithmen vorgeschlagen und in Phantommessungen erfolgreich getestet [24, 29-30]. Zu berücksichtigen ist hier jedoch weiterhin der aus der hohen Positronenenergie sowie der begleitenden γ -Strahlung resultierende Beitrag zur effektiven Strahlendosis des Patienten. Laforest *et al.* sehen in ^{76}Br aufgrund seiner hohen Positronenenergie zudem ein therapeutisches Potential im Bereich der Tumorthapie [24].

Brom-77

Mit einer Halbwertszeit von 57 h zerfällt ^{77}Br fast ausschließlich (99,3%) über Elektroneneinfang zur stabilen Tochter ^{77}Se . Die dabei emittierten Auger-Elektronen sowie die nicht zu kurze Halbwertszeit machen dieses Isotop attraktiv für die Auger-Therapie. In Hinblick darauf haben Kassis *et al.* bereits 1982 eine Studie zur Auger-Toxizität des ^{77}Br in Säugetierzellen anhand von ^{77}Br -Bromdesoxyuridin [^{77}Br]BrUdR durchgeführt [31]. Ein wesentlicher Aspekt bei sämtlichen Formen der Endoradiotherapie ist zudem stets eine verlässliche Dosis-Wirkungsbeziehung [32]. Für eine optimale Dosisplanung ist es demnach wichtig, Patientenspezifische *in vivo* Informationen über Pharmakokinetik und metabolische Verteilungsmuster des jeweiligen Radionuklids sowie dessen Anreicherung im tumorösen Gewebe zu ermitteln. Die γ -Linie bei 239 keV ($I_{\gamma} = 23\%$) des ^{77}Br liegt im Bereich hoher Ansprechwahrscheinlichkeit des NaI-Detektors (vgl. Kapitel 1.4.1), weshalb es sich für die funktionelle Bildgebung mittels SPECT und damit als sogenanntes *theragnostisches* Radionuklid anbietet. Die Quantifizierung und dosimetrische Erfassung ^{77}Br -markierter Radiotherapeutika kann demnach über SPECT-Messungen des identischen Radiopharmakons und daher unter Gewährleistung eines kongruenten *in vivo* Verhaltens erfolgen. Die Situation, dass Diagnose und Therapie anhand desselben Radionuklids durchgeführt werden können, repräsentiert den Idealfall im Bereich der Theragnostik [33].

Brom-80m

Der metastabile Kern ^{80m}Br zerfällt mit einer Halbwertszeit von 4,42 h ausschließlich über Isomerenübergang in seinen ebenfalls radioaktiven Grundzustand ^{80g}Br ($T_{1/2} = 17,68$ min; 91,7% β^- , 8,3% $\beta^+ + \text{EC}$). Infolge der inneren Konversion werden dabei im Schnitt 6 - 7 Elektronen (Konversions- und Auger-Elektronen) emittiert [34], was ^{80m}Br für die Therapie interessant macht. Besonders attraktiv erscheint ^{80m}Br in Hinblick auf die Behandlung Steroidhormonrezeptor-positiver Karzinome, da seine Halbwertszeit gut mit der Biologie der Steroidrezeptoren korrespondiert [35-36]. Da ^{80m}Br jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht wurde, liegt der Fokus in den folgenden Kapiteln auf den neutronenarmen Isotopen ^{75}Br , ^{76}Br und ^{77}Br sowie dem β^- -aktiven ^{82}Br (siehe unten).

Brom-82

Das neutronenreiche Isotop ^{82}Br zerfällt zu 100% durch β^- -Zerfall zum primordialen, natürlichen Selenisotop ^{82}Se . ^{82}Br wurde bislang meist als typisches „Reaktornuklid“ betrachtet und infolge der, über den (n,γ) -Prozess am natürlichem Bromisotop ^{81}Br erreichbaren, schlechten spezifischen Aktivität eher selten in Zusammenhang mit einer potentiellen medizinischen Anwendung diskutiert. Mit einer Halbwertszeit von 35,3 h bietet sich dieser weiche β^- -Strahler ($\beta^-_{\text{max}} = 0,4$ MeV) jedoch für die Endoradiotherapie, vornehmlich zur Behandlung kleinerer Tumore oder Metastasen, an. Hinsichtlich einer möglichen Zyklotron-basierten Produktionsroute des ^{82}Br zur Realisierung höherer spezifischer Aktivitäten wurde im Rahmen dieser Arbeit, wie weiter unten beschrieben, die deutroneninduzierte Kernreaktion $^{82}\text{Se}(d,2n)^{82}\text{Br}$ anhand von $^{\text{nat}}\text{Se}$ untersucht.

1.5 Produktion radioaktiver Bromisotope

Die Produktion eines Radionuklids erfordert, wie in Kapitel 1.2 bereits beschrieben, die genaue Kenntnis der Reaktionswirkungsquerschnitte der jeweils involvierten Kernprozesse, so dass anhand der gemessenen Daten die Berechnung der Ausbeuten sowie des Anteils an isotonen und nicht-isotonen Verunreinigungen erfolgen kann. In Hinblick auf die Produktion radioaktiver Bromisotope bieten sich prinzipiell mehrere mögliche Reaktionskanäle an. Im Folgenden werden einige Zyklotron-basierte Produktionsrouten mit geladenen Teilchen beschrieben. Auf die Reaktor-gestützte Produktion wird nicht näher eingegangen, da über den (n,γ) -Prozess Radionuklide in geträgerter Form (carrier-added, c.a.) erhalten werden und daher hinreichend hohe spezifische Aktivitäten nicht erreicht werden können.

1.5.1 Mögliche Kernreaktionen zur Produktion von $^{75,76,77,82}\text{Br}$

Die Produktion kann im Falle der neutronenarmen Isotope $^{75,76,77}\text{Br}$ auf indirektem Wege über den β^+ -Zerfall bzw. Elektroneneinfang radioaktiver Kryptonvorläufer oder auf direktem Wege über die Bestrahlung von Selen-, Arsen- oder Kryptontargets mit geladenen Teilchen erfolgen. Die Generierung der Kryptonvorläufer ^{75}Kr ($T_{1/2} = 4,4$ min), ^{76}Kr ($T_{1/2} = 14,8$ h) und ^{77}Kr ($T_{1/2} = 74,4$ min) durch die Bestrahlung von Brom mit Protonen [37-39], Deuteronen [40-41] oder α -Teilchen [42] bzw. die Bestrahlung von Selen mit ^3He -Kernen [43] oder α -Teilchen [44] wurde bereits untersucht, wobei jedoch insbesondere im Falle des ^{75}Br die Ausbeuten aufgrund der kurzen Halbwertszeit des ^{75}Kr stark limitiert sind [45].

Da die hier betrachteten $^{79}\text{Br}(p/d/\alpha, xn)$ -Prozesse außerdem die Emission von mindestens 3 Neutronen beinhalten und damit recht hohe Schwellenenergien aufweisen, ist die Produktion auf Zyklotrone mit mittel- bis hochenergetischen Teilchen begrenzt. Kernreaktionen in der Gasphase, wie z. B. $^{78}\text{Kr}(p, \alpha)^{75}\text{Br}$ [46-49], $^{78}\text{Kr}(d, n\alpha)^{75}\text{Br}$ [50], $^{78}\text{Kr}(d, \alpha)^{76}\text{Br}$ [51], $^{80}\text{Kr}(p, \alpha n)^{76}\text{Br}$ oder $^{80}\text{Kr}(p, \alpha)^{77}\text{Br}$ [46] führen zwar zu hoher radionuklidischer Reinheit, liefern jedoch ebenfalls nur unzureichende Aktivitätsmengen und stellen weiterhin hohe Herausforderungen hinsichtlich der Handhabung und Rückgewinnung des extrem teuren, hochangereicherten Kryptongases.

Der Fokus liegt daher mittlerweile eher auf Produktionsrouten über α - und ^3He -induzierten Reaktionen an Arsen sowie protonen- und deuteroneninduzierten Reaktionen an Selen. Hinsichtlich der Produktion von radioisotopenreinem ^{75}Br erscheint insbesondere die $^{74}\text{Se}(d, n)$ -Reaktion vielversprechend, da bei der Produktion über den $^{76}\text{Se}(p, 2n)$ -Prozess zum einen wesentlich höhere Projektilenergien notwendig sind und zum anderen stets das längerlebige ^{76}Br über den $^{76}\text{Se}(p, n)$ -Prozess mitproduziert wird (siehe [52]).

Deuteroneninduzierte Kernreaktionen an Selen wurden in diesem Zusammenhang bislang jedoch nur vereinzelt untersucht [53-54]. Qaim *et al.* veröffentlichten 1993 zwar erste Wirkungsquerschnitte für die Kernreaktionen $^{74}\text{Se}(d, xn)^{74m,75}\text{Br}$ [53], jedoch werden keine Daten zur Bildung nicht-isotoper Nebenprodukte, wie beispielsweise ^{75}Se ($T_{1/2} = 120$ d, 100% EC) angegeben. Auch für Reaktionen an natürlichem Selen stehen bislang keine entsprechenden Kernreaktionsdaten in der Literatur zur Verfügung.

Das für die Therapie geeignete ^{82}Br stellt, wie zuvor bereits erwähnt, ein typisches neutronereiches „Reaktornuklid“ dar. Allerdings bieten die (p,n)- sowie die (d,2n)-Reaktion an ^{82}Se die Möglichkeit, ^{82}Br in höheren spezifischen Aktivitäten am Zyklotron zu erzeugen. Auch hier sind für die deuteroneninduzierte Variante nur sehr lückenhafte und wenig belastbare experimentelle Daten in der Literatur beschrieben (siehe [55]). Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher die Wirkungsquerschnitte für deuteroneninduzierte Reaktionen an Selen sowie entsprechende Ausbeuten anhand des natürlichen Targetmaterials gemessen.

Da natürliches Selen aus 6 stabilen Isotopen besteht, ist hier jedoch zu betonen, dass im Falle einer Produktion für die medizinische Anwendung mit hochangereicherten Targetmaterialien gearbeitet werden muss.

Tabelle 3: Einige bislang untersuchte Reaktionen zur Produktion von $^{75,76,77,82}\text{Br}$ am Zyklotron und ihre Schwellenenergien [56].

Radioisotop	Reaktionskanal	Schwellenenergie [MeV]	Referenz
^{75}Br	$^{76}\text{Se}(p,2n)$	15,2	[52, 54, 57]
	$^{77}\text{Se}(p,3n)$	22,7	[58-59]
	$^{74}\text{Se}(d,n)$	0	[53]
	$^{76}\text{Se}(d,3n)$	17,7	[54]
	$^{75}\text{As}(^3\text{He},3n)$	13,7	[54, 60]
^{76}Br	$^{76}\text{Se}(p,n)$	5,8	[52, 54, 61]
	$^{77}\text{Se}(p,2n)$	13,3	[57-58, 61]
	$^{75}\text{As}(\alpha,3n)$	25,8	[38, 54, 60]
	$^{75}\text{As}(^3\text{He},2n)$	4,1	[54, 60, 62]
^{77}Br	$^{77}\text{Se}(p,n)$	2,2	[57, 61, 63]
	$^{78}\text{Se}(p,2n)$	12,8	[61, 63]
	$^{75}\text{As}(\alpha,2n)$	14,2	[38, 60, 64-65]
	$^{75}\text{As}(^3\text{He},n)$	0	[60, 62]
^{82}Br	$^{82}\text{Se}(p,n)$	0,9	[38, 55, 57, 59, 66-67]
	$^{82}\text{Se}(d,2n)$	3,2	[55]

Tabelle 3 gibt einen Überblick der wichtigsten bislang untersuchten Zyklotron-basierten Produktionsrouten für die medizinisch interessanten Bromisotope $^{75,76,77,82}\text{Br}$. Es sind hier ausschließlich Kernreaktionen mit Schwellenenergien unter 26 MeV angegeben, da mit steigender Projektilenergie die Anzahl teilnehmender Reaktionskanäle und damit die Co-Produktion unerwünschter Nebenprodukte zunimmt und zudem Hochenergie-Zyklotrone nicht sehr weit verbreitet sind.

1.5.2 Targets und radiochemische Trennmethode zur Produktion von trägerarmem Radiobrom

Die Entwicklung eines geeigneten Targets sowie die Etablierung einer selektiven und schnellen radiochemischen Trennmethode zur Isolierung des gewünschten Radionuklids aus

dem Targetmaterial sowie zur Entfernung nicht-isotoper Nebenprodukte sind bei der Produktion trägerarmer Radionuklide von enormer Relevanz. Für die radiochemische Isolierung des trägerarmen Radionuklids aus dem bestrahlten Target bieten sich prinzipiell, abhängig von den physikalischen und chemischen Eigenschaften des Targetmaterials und der radioaktiven Spezies (Schmelzpunkt, Löslichkeit, Flüchtigkeit bzw. Dampfdruck usw.), verschiedene Techniken, darunter chromatographische Verfahren wie Ionenaustauschchromatographie und Thermochromatographie, aber auch klassische nasschemische Methoden wie Flüssig-Flüssig-Extraktion, Destillation, Mitfällung usw. an.

Wie in Kapitel 1.3.3 bereits angedeutet, werden bei einer Produktionsbestrahlung, im Gegensatz zur Datenmessung, sogenannte *dicke Targets* und zudem deutlich höhere Strahlströme im Bereich einiger μA , zum Teil auch mA , eingesetzt. Das Target soll hier den Strahlstrom gezielt im gewünschten Energiebereich degradieren und somit möglichst hohe Produktionsausbeuten liefern. Da im Falle einfach geladener Projektile bereits ein Strahlstrom von $1 \mu\text{A}$ bei einer Teilchenenergie von 1 MeV eine Leistung von 1 W mit sich bringt, kommt es bei einer solchen Bestrahlung zu einer starken Wärmeentwicklung, so dass die hier verwendeten Targetmaterialien hohen physikalischen Anforderungen standhalten müssen. Hinsichtlich dieser Belastung sind weder elementares Arsen, noch elementares Selen als Targetmaterialien für die Routineproduktion geeignet, da Selen bereits bei 221°C schmilzt und Arsen ab 613°C zu sublimieren beginnt. Hinsichtlich ihrer Eignung als hochstromtaugliche Targetmaterialien sind daher bereits verschiedene Arsen- und Selenverbindungen in Kombination mit unterschiedlichen Trennsystemen zur Produktion von n.c.a. Radiobrom untersucht worden.

Zur Produktion von $^{76,77}\text{Br}$ über entsprechende Kryptonvorläufer haben beispielsweise De Jong *et al.* [68] und Lundqvist *et al.* [39] KBr und Na_2Se mit ^3He -Kernen bzw. NaBr mit Protonen bestrahlt, das produzierte $^{76,77}\text{Kr}$ dann jeweils durch Erhitzen bzw. über *in situ* generierten Wasserstoff ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Zn}$) als Trägergas über die Gasphase ausgetrieben und in einer Kühlfalle getrappt.

Ausgehend von festen Arsen- und Selentargets wurden bislang vier wesentliche Techniken zur Isolierung von n.c.a. Radiobrom beschrieben: die nasschemische Destillation, die Mitfällung als $\text{AgCl}[*\text{Br}]$ mit anschließendem Kationenaustausch, die Trennung über Anionenaustauschchromatographie sowie die trockene Destillation bzw. Thermochromatographie. Für die nasschemischen Destillation wird bei Verwendung von Arsen das radioaktive Brom unter oxidativen Bedingungen durch Zugabe von H_2SO_4 und $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ abdestilliert und in einer NH_4OH -Lösung aufgefangen [19, 69-72]. Diese Lösung muss anschließend zur Trockne eingedampft und in einem für die Markierungsreaktion geeigneten Medium aufgenommen werden. Im Falle eines Selentargets ist diese $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ -Methode jedoch nicht erfolgreich [73]. Iofa *et al.* [74], Alfassi *et al.* [75] und Nozaki *et al.* [38]

beschreiben hierzu alternative Destillationsmethoden zur Produktion von ^{77}Br . Norton *et al.* [73] und Madhusudhan *et al.* [76] schildern die Produktion von ^{77}Br aus angereicherterem ^{77}Se bzw. ^{78}Se über die Mitfällung als $\text{AgCl}[*\text{Br}]$. Zur Entfernung der Silberkationen folgt hier nach Abfiltrieren und Auflösen des $\text{AgCl}[*\text{Br}]$ -Niederschlags eine Kationenaustauschchromatographie sowie eine entsprechende Aufarbeitung zur Rückgewinnung des angereicherten Targetmaterials. Die Abtrennung von n.c.a. Radiobrom über eine Anionenaustauschchromatographie berichten erstmalig Shehata *et al.* [77]. Nach Auflösen des ZnSe -Targets in 10 M heißer KOH wird hier das trägerarme Brom zunächst auf einer Anionentauschersäule fixiert und nach Entfernen von Zink, Selen, und Radiogallium mit 0,2 M H_2SO_4 eluiert.

Zur Gewinnung von n.c.a. Radiobrom über Trockendestillation bzw. Thermochromatographie sind ausgehend von verschiedenen Arsen- [78-80] und Selentargets [52, 61, 81-83] ebenfalls diverse Methoden in der Literatur beschrieben. Blessing *et al.* entwickelten und optimierten beispielsweise eine spezielle Cu_3As -Legierung zur Anwendung als hochstromtaugliches Targetmaterial sowie eine automatisierte Apparatur zur trockenen Destillation von ^{75}Br und ^{77}Br [78-80]. Dabei wird das gasförmige Radiobrom über einen Heliumstrom transportiert, außerhalb des Ofens in einem dünnen Quarzrohr abgeschieden und schließlich mit Wasser ausgespült. Aufgrund der besseren Verfügbarkeit von Protonen und Deuteronen im Vergleich zu α - oder ^3He -Teilchen, liegt das Hauptaugenmerk der Forschung jedoch auf den Selen-basierten Varianten. Janssen *et al.* [61] setzten die Trockendestillation in Anlehnung an ihre ^{123}I -Apparatur [84] erstmals zur Produktion von n.c.a. Radiobrom unter Verwendung eines Selentargets ($\text{Na}_2\text{SeO}_{3,88} \cdot 0,38 \text{Na}_2\text{O}$) ein. Vaalburg *et al.* [81] testeten Cu_2Se sowie diverse andere Metallselenide zur Produktion von ^{75}Br und entwickelten eine Trockendestillation bei der n.c.a. Radiobrom an einer mit CaCl_2 vorbehandelten Pt-Wolle abgeschieden wird. Kovacs *et al.* [52], Tolmachev *et al.* [82], Rowland *et al.* [83] und Tang [85] präsentierten Methoden zur Trockendestillation, zum Teil mit anschließender Thermochromatographie, wobei das radioaktive Brom, ähnlich wie bei Blessing *et al.* [78], außerhalb des Ofens abgeschieden und dann ausgespült wird. Rowland *et al.* verglichen in diesem Zusammenhang zusätzlich den Einsatz eines Induktionsofens gegenüber einem konventionellen Ofen [83].

Die oben genannten Methoden weisen jedoch, wie an späterer Stelle noch näher betrachtet, teilweise hinsichtlich Targeting und Handhabbarkeit, teilweise Ausbeute, radiochemische Reinheit, Aktivitätsvolumen oder Automatisierbarkeit betreffend, durchaus noch Optimierungspotential auf. Ziel dieser Arbeit war es daher, insbesondere in Hinblick auf die nachfolgende Radiosynthese, ein geeignetes Target sowie eine optimierte, schnelle Methode zur Produktion von n.c.a. $[*\text{Br}]$ Bromid zu etablieren.

1.6 Grundlegende Eigenschaften des Broms und chemische Markierungsverfahren zur n.c.a. Radiobromierung

Die Stärken des Broms lassen sich am anschaulichsten im Vergleich mit seinen niederen und höheren Homologen herausstellen. Da es sich bei den mit Abstand meist genutzten Halogenen im Bereich der nuklearmedizinischen Diagnostik und Therapie um Radioisotope des Fluors und Iods handelt, werden hier die Vorteile des Broms gegenüber diesen beiden Elementen diskutiert. Die dabei behandelten (physiko-)chemischen Eigenschaften des Broms dienen weiterhin als Grundlage für dessen Markierungschemie. Die verschiedenen Radiobromierungsmethoden sind Gegenstand diverser Übersichtsartikel [9, 86-90]. Die wichtigsten Verfahren werden an dieser Stelle in Anlehnung an [86, 88-91] kurz vorgestellt, wobei zunächst auf einige grundlegende Aspekte bezüglich trägerarmer Radiosynthesen eingegangen wird.

1.6.1 Trägerarme Radiosynthesen und spezifische Aktivität

Die Besonderheit im Falle kurzlebiger Nuklide ist die bei der trägerarmen Radiosynthese eingesetzte, extrem geringe Stoffmenge. Da es aufgrund der ubiquitären Präsenz natürlicher Elemente stets zur Verdünnung mit stabilen Isotopen, das heißt zur Beimengung von Träger kommt, stellt die sogenannte spezifische Aktivität A_S eine wichtige Bezugsgröße dar. Die A_S ist die auf die Summe der Massen an radioaktiven und nicht radioaktiven Isotopen bezogene Aktivität, wobei es meist zweckmäßig ist, die molare Aktivität, das heißt die Aktivität pro Stoffmenge n des betreffenden Elementes bzw. der betreffenden chemischen Verbindung zu betrachten. Im Folgenden wird daher mit dem Begriff der spezifischen Aktivität stets die molare Aktivität bezeichnet.

$$A_S = \frac{A}{n} \left[\frac{\text{Bq}}{\text{mol}} \right] \quad (10)$$

Die theoretisch mögliche maximale spezifische Aktivität eines trägerfrei vorliegenden Radionuklids bzw. einer es enthaltende Verbindung kann einfach aus der Definition der Aktivität hergeleitet werden.

$$A_{S,max} = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \cdot N_{Av} = \lambda \cdot N_{Av} \left[\frac{\text{Bq}}{\text{mol}} \right] \quad (11)$$

Hieraus wird deutlich, dass die A_S eines trägerfreien Radionuklids bzw. einer trägerfreien Verbindung konstant ist. Metastabile Kernzustände, die durch Isomerenübergang zerfallen

(z. B. ^{99m}Tc) bilden hier allerdings die Ausnahme, da durch den Isomerenzerfall naturgemäß der Grundzustand des betreffenden Radionuklids angereichert wird; das heißt die A_S nimmt hier mit der Halbwertszeit ab.

Hohe spezifische Aktivitäten sind insbesondere dann unabdingbar, wenn das zu untersuchende biologische Target selbst in nur sehr geringen Konzentrationen vorliegt, wie beispielsweise im Falle von Rezeptoren oder Enzymen, oder der Radiotracer toxisch bzw. pharmakologisch hoch wirksam ist.

Anhand ihres Trägergehaltes lassen sich Radiosynthesen prinzipiell in drei unterschiedliche Kategorien einordnen:

- trägerfreie Radiosynthesen (carrier-free, c.f.)
- trägerarme Radiosynthesen (no-carrier-added, n.c.a.)
- geträgerte Radiosynthesen (carrier-added, c.a.)

Ideale trägerfreie Bedingungen lassen sich meist nur bei künstlichen Radioelementen, wie beispielweise Astat oder Technetium, realisieren, bei denen die Präsenz stabiler oder sehr langlebiger Isotope ausgeschlossen werden kann. Wie oben bereits erwähnt, ist bei der Verwendung von Isotopen natürlicher Elemente ein gewisses Maß an Trägerbeimengung, trotz sorgfältiger Arbeitsweise und Verwendung hochreiner Chemikalien, nie vollständig zu vermeiden. Da dieser Träger jedoch nicht gezielt zugesetzt wird und es sich hier generell um extrem geringe Stoffmengen im nano- bis pikomolaren Bereich handelt, spricht man von sogenannten trägerarmen Radiosynthesen bzw. Radiosynthesen ohne Trägerzusatz (no-carrier-added, n.c.a.). Da bei diesen n.c.a. Bedingungen der Markierungsvorläufer im Vergleich zum Radionuklid automatisch in großem Überschuss eingesetzt wird und dessen Konzentration damit als konstant angenommen werden kann, verlaufen diese Reaktionen nach einer Kinetik „pseudo erster Ordnung“ und können gegebenenfalls erheblich von der Chemie klassischer organischer Synthesen abweichen.

Nach Gleichung (12) lässt sich für den idealen Grenzfall eines trägerfreien Radionuklids die Masse aus der gemessenen Aktivität A , der Nuklidmasse M_{Nuk} bzw. unter der Voraussetzung, dass nur ein radioaktives Atom enthalten ist, der entsprechenden Molekülmasse M_{Mol} , der Avogadrokonstanten N_{Av} sowie der entsprechenden Halbwertszeit $T_{1/2}$ berechnen.

$$m = \frac{A \cdot M_{\text{Nuk/Mol}}}{N_{\text{Av}} \cdot \ln 2} \cdot T_{1/2} \quad (12)$$

Eine Aktivität von beispielsweise 100 MBq ^{76}Br , wie typischerweise im Labor gehandhabt wird, entspräche dann unter der hypothetischen Annahme trägerfreier Bedingungen einer Masse von etwa 1 ng bzw. einer Stoffmenge von etwa 13 pmol.

1.6.2 Physikochemische und chemische Eigenschaften des Broms

Hinsichtlich seiner (physiko-)chemischen Eigenschaften sowie seiner Reaktivität ist Brom entsprechend seiner Stellung im PSE zwischen Fluor und Iod einzuordnen, bietet jedoch einige vorteilhafte Eigenschaften. Die Halogene weisen prinzipiell ein ähnliches chemisches Verhalten auf, jedoch nimmt Fluor aufgrund seiner hohen Elektronegativität oft eine Sonderstellung ein [92]. Wie aus Tabelle 4 ersichtlich, kann Fluor aufgrund seines ähnlichen van-der-Waals-Radius in nahezu allen Verbindungen in räumlicher Hinsicht ein Wasserstoffatom substituieren, wohingegen Brom und Iod aus sterischer Sicht eine Methylgruppe ersetzen können [88].

Tabelle 4: Van-der-Waals Radien und Elektronegativitätswerte der Halogene im Vergleich mit Wasserstoff und der Methylgruppe [93].

X	Van-der-Waals Radius [Å]	Elektronegativität
H	1,40	2,20
F	1,50	4,10
Cl	1,80	2,83
Br	1,90	2,74
CH ₃	2,00*	-
I	2,10	2,21
At	-	1,96

* Referenz [94]

Die Analogverbindungen unterscheiden sich dann zwar hinsichtlich ihrer strukturellen Beschaffenheit kaum von den Originalmolekülen, können jedoch angesichts der Änderung ihrer elektronischen Eigenschaften ein gegebenenfalls signifikant abweichendes biochemisches Verhalten aufweisen [86]. Die Spezifität und Selektivität bezüglich eines biologischen Targets bzw. einer physiologischen Funktion müssen demnach für jede dieser Verbindungen mittels *in vitro* Versuchen erneut evaluiert werden (vergleiche Kapitel 1.8).

Dieser elektronische Einfluss wirkt sich im Falle des Fluors besonders stark aus. Aufgrund der extrem hohen Elektronegativität des Fluors bei gleichzeitig kleinem Atomradius (Tabelle 4) kommt es zu einer starken Polarisierung der Bindung mit elektropositiveren Bindungs-

partnern wie Kohlenstoff, resultierend in einem starkem Dipolmoment und hohem ionischen Charakter. Die C-F Bindung in Fluorbenzol beispielsweise ist um 48 kJ/mol stärker als die entsprechende C-H Bindung in Benzol (Tabelle 5). Dieser Einfluss auf die Bindungsenergie kann sich gegebenenfalls positiv auf die *in vivo* bzw. *in vitro* Stabilität radiofluorierter Tracer auswirken. Weiterhin resultiert die hohe Elektronegativität des Fluors in einer hohen Tendenz zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken.

Wie oben bereits erwähnt, können Änderungen der Polarität bzw. Polarisierbarkeit auch signifikante Abweichungen vom ursprünglich gewünschten physiologischen Verhalten nach sich ziehen. Ist dieses abweichende Verhalten genau bekannt, kann es zum Teil genutzt werden, wie beispielsweise beim blockierten Stoffwechsel („metabolic trapping“) der 2-Desoxy-2-[¹⁸F]fluor-D-glukose ([¹⁸F]FDG) [95]. Ist dies nicht der Fall, kann es unter Umständen zielführend sein, eine weniger polare Bromverbindung einzusetzen, wobei sich aufgrund der ähnlichen Halbwertszeiten ein ⁷⁵Br-markiertes Analogon anbieten würde (vergleiche Kapitel 1.4.2).

Tabelle 5: Homolytische Bindungsdissoziationsenergien der C-X-Bindung in den Phenyl-, Vinyl- und Alkylhalogeniden in [kJ/mol] (entnommen aus [86]).

X	Phenyl-X	Vinyl-X	Alkyl-X
H	460	452	398 ± 12
F	523	492	444 ± 12
Cl	398	381	339 ± 8
Br	335	343	285 ± 8
I	268	297	222 ± 12
At	197 ± 20	-	163 ± 12

Ein großer Vorteil des Broms ist dabei insbesondere die Markierungschemie. Das bei der Nuklidproduktion bevorzugt in leicht basischer, wässriger Lösung gewonnene [*Br]Bromid reagiert direkt als starkes Nukleophil, während das [¹⁸F]Fluorid-Anion angesichts seiner hohen Ladungsdichte in wässriger Lösung stark hydratisiert vorliegt und daher für die nukleophile Fluorierung zunächst aktiviert werden muss (weiches Kation, aprotisch-polares Solvens, mehrfaches Trocknen usw. [96]). Eine große Rolle hinsichtlich der Radiosynthese spielen zudem die Redoxpotentiale der beiden Elemente (Tabelle 6). Infolge des deutlich geringeren Normpotentials kann das [*Br]Bromid im Gegensatz zum [¹⁸F]Fluorid leicht *in situ* oxidiert werden, wobei eine elektrophil agierende Bromspezies generiert wird. Über diese

in situ Oxidation können elektronenreiche aromatische Verbindungen aus wässriger Lösung heraus schnell und mit guten Ausbeuten direkt und ohne Trägerzusatz radiobromiert werden (vergleiche Kapitel 1.6.3), während radiofluorierte elektronenreiche Aromaten auf direktem, trägerarmem Wege, ausgehend von n.c.a [¹⁸F]Fluorid, nur schwer bzw. begrenzt zugänglich sind.

Tabelle 6: Vergleich der Redoxpotentiale der Halogene (pH = 1) [93].

Redoxgleichung	ϵ_0 [V]
$2 \text{F}^- \rightleftharpoons \text{F}_2 + 2 \text{e}^-$	+ 3,05
$2 \text{Cl}^- \rightleftharpoons \text{Cl}_2 + 2 \text{e}^-$	+ 1,3583
$2 \text{Br}^- \rightleftharpoons \text{Br}_2 + 2 \text{e}^-$	+ 1,065
$2 \text{I}^- \rightleftharpoons \text{I}_2 + 2 \text{e}^-$	+ 0,54
$2 \text{At}^- \rightleftharpoons \text{At}_2 + 2 \text{e}^-$	+ 0,25

Im Vergleich zum Iod besitzt Brom eine etwas höhere Elektronegativität sowie einen um 0,2 Å geringeren van-der-Waals-Radius (Tabelle 4). Hieraus resultiert, dass beispielsweise die aromatische C-Br Bindung um 67 kJ/mol stärker ist, als die entsprechende C-I Bindung (Tabelle 5). Die schwache C-I Bindung ist generell ein Nachteil radioiodierter Verbindungen, da sie häufig die Dehalogenierung des markierten Tracers *in vivo* nach sich zieht. Zudem wird die Dehalogenierung radioiodierter Tracer durch im Körper vorhandene Enzyme, sogenannte Deiodasen, herbeigeführt. Das freie [^{*}I]Iodid führt zu einer Erhöhung des Untergrundes im Blut und wird schnell in der Schilddrüse akkumuliert, was in einer erheblichen Beeinträchtigung der Bildqualität sowie einer unnötigen Strahlenbelastung resultiert [86]. Radiobromierte Derivate können hier von Vorteil sein, da aufgrund der stärkeren C-Br Bindung eine höhere *in vivo* Stabilität zu erwarten ist.

Hinsichtlich der Markierungschemie können fast alle Radioiodierungsmethoden [97-98] im Prinzip auch auf die Radiobromierung angewendet werden [91]. Beispielsweise wäre vorstellbar, dass sich das von Coenen *et al.* [86] aufgezeigte Schema verschiedener Verfahren zur Radioiodierung aliphatischer Fettsäuren analog auf die entsprechenden Bromierungen übertragen ließe. Angesichts der höheren Bindungsstärken und des etwas höheren Oxidationspotentials des Broms (Tabelle 6) ist jedoch damit zu rechnen, dass bei der Radiobromierung gegebenenfalls höhere Temperaturen bzw. im Falle einer elektrophilen Substitution zur *in situ* Oxidation größere Mengen an Oxidationsmittel aufgewendet werden

müssen (vergleiche Kapitel 1.6.3). Angesichts der im Vergleich zu aliphatischen C-Br Bindungen wesentlich höheren Dissoziationsenergien bei Bindungen zu sp^2 -hybridisiertem Kohlenstoff, bietet sich zur Radiobromierung, wie auch zur Radioiodierung, insbesondere die Markierung in arylischer oder vinylischer Position an.

Tabelle 7: Vergleich der $\text{LogD}_{7,4}$ -Werte der Phenylhalogenide, Benzol und Toluol (berechnet mit *MarvinSketch* [99]).

$\text{C}_6\text{H}_5\text{-X}$	$\text{LogD}_{7,4}$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-H}$	1,97
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_3$	2,49
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-F}$	2,12
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-Cl}$	2,58
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-Br}$	2,74
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-I}$	2,90

Einen weiteren essentiellen physiko-chemischen Aspekt, beeinflusst durch die elektronische Situation im Molekül, stellt die Lipophilie einer Verbindung dar. Die Lipophilie spielt insbesondere bei Radiotracern für die Bildgebung des zentralen Nervensystems (ZNS) eine Rolle, da sie zusammen mit diversen anderen Faktoren die Fähigkeit eines Moleküls die Blut-Hirn-Schranke (BHS) überqueren zu können bestimmt. In Anbetracht der hohen Lipophilie iodierter Verbindungen kann es sich demnach als Vorteil erweisen, ein etwas weniger lipophiles Bromanalogon einzusetzen, da sich einerseits gezeigt hat, dass die Schrankengängigkeit oft mit moderaten Lipophilien, indiziert durch $\text{logD}_{7,4}$ -Werte im Bereich 2,0 - 3,5, kongruiert und sich andererseits das Maß an unerwünschter unspezifischer Bindung zu Fetten und Proteinen im Blutplasma bei weniger lipophilen Tracern reduziert [100]. Tabelle 7 zeigt hierzu exemplarisch die $\text{logD}_{7,4}$ -Werte der Phenylhalogenide im Vergleich zu Benzol und Toluol.

1.6.3 Radiobromierungsmethoden

Nukleophile Substitution

Unter Verwendung von $[\text{*Br}]$ Bromid können aliphatische Verbindungen durch Substitution organischer Abgangsgruppen oder durch einen nicht-isotopen Brom-für-Iod-Austausch trägerarm radiobromiert werden. Kloster *et al.* synthetisierten, ausgehend vom Triflat-Vorläufer, über eine Austauschreaktion die 3-Desoxy-3- $[\text{*Br}]$ brom-D-glukose als potentiellen Tracer für den Glukoseverbrauch in Herz und Gehirn mit radiochemischen

Ausbeuten von 10-20% [101-102]. Zur ^{77}Br -Markierung von Fettsäureestern verwendeten Kilbourn *et al.* den entsprechenden Alkohol als Vorläufer sowie eine Mischung aus CCl_4 und PPh_3 , wobei über die intermediäre Chlorverbindung das gewünschte bromierte Produkt entsteht [103]. Der nicht-isotope Halogenaustausch wurde insbesondere zur Radiobromierung von Fettsäuren verwendet. Machulla *et al.* markierten auf diese Art α -Brom-Stearinsäure und ω -Brom-Heptadekansäure mit ^{77}Br in Ausbeuten von 40 bzw. 62% [104]. Beide Varianten eignen sich in dieser Form nicht zur Radiobromierung aromatischer Verbindungen, allerdings lässt sich die Radiobrom-Deiodierung durch die Zugabe von Cu(I) -Salz katalysieren und ermöglicht dann die regiospezifische Bromierung von aktivierten und nicht-aktivierten Aromaten in guten Ausbeuten (siehe Moerlein *et al.* [105]). Als möglicherweise nachteilig können sich hierbei jedoch die hohen notwendigen Reaktions-temperaturen von zum Teil bis zu 170°C sowie die im Vergleich zur elektrophilen Substitution deutlich längeren Reaktionszeiten erweisen. Valette *et al.* und Loc'h *et al.* synthetisierten über eine Cu(I) -gestützte Halogen-Austauschreaktion $[^{76}\text{Br}]\text{meta}$ -Brom-Benzylguanidin ($[^{76}\text{Br}]\text{MBBG}$) aus dem entsprechenden Iod-Derivat MIBG, einem bekannten funktionellen Analogon des Neurotransmitters Norepinephrin (NE), mit radiochemischen Ausbeuten von 60-65% und einer spezifischen Aktivität von 10-20 MBq/nmol [106-107]. $[^{76}\text{Br}]\text{MBBG}$ zählt momentan zu den pharmakologisch am besten evaluierten radiobromierten Verbindungen. Als potentieller PET-Tracer für den NE-Transporter (NET) im Herzen zeigt $[^{76}\text{Br}]\text{MBBG}$ im Tierversuch einen mit NE vergleichbaren myokardialen Uptake, eine lange Retention sowie hohe *in vivo* Stabilität im Zielorgan [106-109] und wurde bereits in präklinischen Studien im Menschen eingesetzt [109]. Ein weiterer Aspekt ist die Anwendung von $[^{76}\text{Br}]\text{MBBG}$ zur Bildgebung und Quantifizierung NET-positiver, endokriner Tumore mittels PET [110-111]. Dabei zeigt $[^{76}\text{Br}]\text{MBBG}$ in entsprechenden Tier-PET-Studien beispielsweise ein hervorragendes Tumor-zu-Blut Verhältnis sowie einen im Vergleich zum $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ deutlich besseren Bildkontrast [111].

Elektrophile Radiobromierungsmethoden

Elektrophile Methoden sind die am häufigsten angewandten Radiobromierungstechniken. Dabei kann das radioaktive Bromisotop in einer Eintopfsynthese entweder direkt durch Spaltung einer C-H Bindung bzw. Addition an eine Doppelbindung oder über eine Demetallierungsreaktion in das betreffende Molekül eingebracht werden. Bei allen Varianten erfolgt die Markierung über eine *in situ* Oxidation von $[^*\text{Br}]\text{Bromid}$, wobei eine elektrophile, reaktive Bromspezies generiert wird. Als Oxidationsmittel kommen hier meist organische N-Chlorverbindungen wie N-Chlortoluolsulfonamide (Chloramin-T oder Dichloramin-T) oder N-Chlorsuccinimide (N-Chlorsuccinimid, NCS) bzw. ihre Tetrafluor-Derivate (N-Chlortetrafluor-

succinimid, NCTFS), zum Teil aber auch anorganische Oxidationsmittel wie Hypohalite oder (*in situ* erzeugte) Persäuren zu Einsatz [88].

Die direkte elektrophile Radiobromierung eignet sich ausschließlich zur Markierung aktivierter Aromaten sowie elektronenreicher Olefine. So synthetisierten beispielsweise Senderhoff *et al.* und Katzenellenbogen *et al.*, ausgehend von einem Enolat-Vorläufer und unter Verwendung von H_2O_2 in Kombination mit Essigsäure bzw. Eisessig, in einer elektrophilen Additionsreaktion die beiden Estrogenrezeptorliganden 16α - ^{77}Br Bromestradiol- 17β [112-113] und 16α - ^{77}Br Brom- 11β -methoxyestradiol- 17β [113-114] mit Reaktionszeiten von 20 bzw. 60 min in hohen Ausbeuten und mit guter Stereoselektivität. Dabei wird aus H_2O_2 und Essigsäure *in situ* Peressigsäure generiert, die, ebenfalls *in situ*, aus Na^{77}Br Hypobromige Säure als reaktive elektrophile Spezies erzeugt. Unter Verwendung von Trifluormethylsulfonyl-hypochlorit ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Cl}$) als Oxidationsmittel stellten Coenen *et al.* die ^{75}Br -markierte ω -Halophenyl-Fettsäure 15-(*p*- ^{75}Br Bromphenyl)pentadecansäure mit einer radiochemischen Ausbeute von 55%, hoher Regioselektivität (93% *para*) sowie einer spezifischen Aktivität von $> 1000 \text{ Ci/mmol}$ her [115].

Im Falle besonders oxidationsempfindlicher Moleküle erweisen sich als Oxidationsmittel jedoch eher die oben genannten und im Vergleich zu den anorganischen Hypohaliten und Persäuren wesentlich milderen N-Chlorverbindungen von Vorteil. Zur direkten Radiobromierung stark aktivierter Aromaten in wässriger Lösung bietet sich insbesondere Chloramin-T (CAT), das Natriumsalz des N-Chlor-*p*-toluolsulfonamids, an. Petzold *et al.* radiobromierten auf diese Weise z. B. die elektronenreichen Aminosäuren Tyrosin und α -Methyltyrosin sowie die Nukleinbase Uracil mit Ausbeuten von 80-85% [116]. Dichloramin-T (N,N-Dichlor-*p*-toluolsulfonamid, DCT) stellt das komplementäre Oxidans zur Synthese in rein organischen Medien dar. Unter Verwendung geeigneter Lösungsmittel wie Di- oder Tetrachlormethan lassen sich hier radiochemische Ausbeuten vergleichbar mit denen von CAT in wässrigem Medium erreichen [117].

Beide Reagenzien zeichnen sich dadurch aus, dass sie bei extrem kurzen Reaktionszeiten (Sekunden bis maximal einige Minuten), moderaten Temperaturen und geringen notwendigen Konzentration des Oxidationsmittels (10^{-3} M) zu guten bis sehr guten radiochemischen Ausbeuten führen. Ein genereller Nachteil der direkten elektrophilen aromatischen Bromierung ist jedoch, dass sie meist nicht regioselektiv verläuft und zudem, wie bereits erwähnt, ausschließlich für stark aktivierte Systeme funktioniert.

An dieser Stelle bietet die elektrophile Radiobrom-Demetallierung diverse Vorteile. Aufgrund der schwachen Kohlenstoff-Metall Bindung findet der elektrophile Angriff bei der Demetallierungsreaktion sehr schnell und mit hohen radiochemischen Ausbeuten auch an nicht aktivierten Aromaten, sowie angesichts der im Vergleich zur C-H-Bindung höheren Bindungspolarität zudem regiospezifisch, statt. Zur trägerarmen aromatischen Radio-

bromierung mittels Organometallverbindungen wurden bereits verschiedene Metalle, darunter Bor, Thallium und Quecksilber, besonders intensiv jedoch die Metalle der 4. Hauptgruppe Silizium, Germanium und Zinn, untersucht (Übersichtsartikel siehe [118-119]). Die Organozinnverbindungen haben dabei mittlerweile die größte Bedeutung erlangt. Aufgrund der äußerst labilen Bindung des Zinns zu sp^2 -hybridisiertem Kohlenstoff, eignen sich Trimethyl- bzw. Tributylzinnverbindungen insbesondere zur regioselektiven Radiobromierung in arylischer und vinyli-scher Position. Über eine Radiobrom-Destannylierung unter Verwendung von CAT als Oxidationsmittel synthetisierten Lu *et al.* beispielsweise das Thymidin-Analogon 5- $[^{76}\text{Br}]$ Brom-2'-fluor-2'-desoxyuridin ($[^{76}\text{Br}]$ BFU) in Ausbeuten von etwa 80% und einer radiochemischen Reinheit größer 99% [120]. Radiomarkiertes Thymidin und seine Derivate gelten als vielversprechende Stoffklasse zur Messung der lokalen DNA-Syntheserate *in vivo*, da Thymidin das einzige Nukleosid ist, das zwar in die DNA, aber nicht in die RNA eingebaut wird.

Da das für diese Arbeit relevante Xanthin-Grundgerüst keine Möglichkeit zur aromatischen Markierung bietet (siehe Kapitel 1.7), erscheint hier die Radiobrom-Destannylierung in vinyli-scher Position an der Seitenkette als Methode der Wahl. Dies bringt zwei wesentliche Vorteile mit sich: Während die vinyli-sche C-Sn Bindung im Vergleich zur aliphatischen wesentlich labiler ist, verhält es sich bei der entsprechenden C-Br Bindung genau gegenteilig. Die vinyli-sche Tributylzinngruppe des Vorläufers repräsentiert damit eine hervorragende Abgangsgruppe für die elektrophile Substitution, während die vinyli-sche C-Br Bindung maßgeblich zur Stabilität des markierten Endproduktes beiträgt.

1.7 A_1 -Adenosinrezeptoren als biologische Targets

Das endogene Nukleosid Adenosin **1** (Abb. 1), aufgebaut aus der Nukleinbase Adenin und dem Zucker β -D-Ribose, ist kein klassischer Neurotransmitter, da es nicht, wie beispielsweise Dopamin oder Serotonin, vesikulär gespeichert und in Folge eines neuronalen Reizes ausgeschüttet wird, sondern ubiquitär im Körper präsent ist [121]. Als Bestandteil und Abbauprodukt des wichtigsten Energielieferanten ATP (Adenosintriphosphat) ist Adenosin unmittelbar mit der Regulierung und Stabilisierung zahlreicher Zellfunktionen, wie des Sauerstoffverbrauchs, verbunden, während es im kardiovaskulären System beispielsweise für die Dilatation der Blutgefäße und somit die Regulierung des Blutdrucks verantwortlich ist. Über seine Funktion im Purinstoffwechsel hinaus kann Adenosin neben Hormonen und Neurotransmittern regulativ in physiologische Prozesse eingreifen [122] und dabei die Freisetzung peripherer und zentraler Neurotransmitter hemmen oder stimulieren. Eine besondere Rolle spielt Adenosin entsprechend in erregbaren Geweben wie dem ZNS oder

dem Herzen [123]. Angesichts seines multifunktionalen und im Vergleich zu „konventionellen“ Neurotransmittern deutlich breiteren Wirkungsbereiches wird Adenosin als *Neuromodulator* bezeichnet.

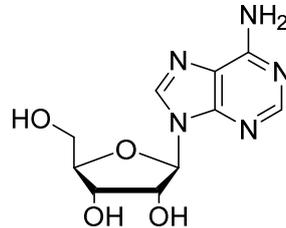


Abb. 1: Molekülstruktur des Adenosins 1.

Die meisten seiner physiologische Effekte vermittelt Adenosin dabei über extrazelluläre Adenosinrezeptoren (AR), von denen bislang vier Subtypen, bezeichnet als A_1 , A_{2A} , A_{2B} und A_3 , bekannt sowie pharmakologisch, strukturell und funktionell charakterisiert sind [124]. Bei allen vier Subtypen handelt es sich um G-Protein-gekoppelte, metabotrope Transmembranrezeptoren, die mit verschiedenen spezifischen Transduktionsmechanismen verknüpft sind. Anhand der Affinität von Adenosin bezüglich der verschiedenen Subtypen findet jeweils eine Klassifizierung nach *high-affinity* (A_1 und A_{2A} , ~70 bzw. 150 nM [123]) und *low-affinity* (A_{2B} und A_3 , ~5,1 bzw. 6,5 μ M [123]) Rezeptoren statt [125]. AR sind in fast allen Gewebearten exprimiert, wobei Verteilung und Rezeptordichte Subtyp-spezifisch sind.

Der für diese Arbeit relevante A_1 -Subtyp ist sowohl im peripheren Gewebe als auch zentral zu finden. In der Peripherie wird er hauptsächlich im Herz und im Fettgewebe, sowie in Nieren und Lunge exprimiert. Die größte Rezeptordichte weist der A_1 AR jedoch im ZNS auf, insbesondere in Hippocampus, Cerebellum, Thalamus, Cortex sowie in den Basalganglien [126]. Angesichts ihrer weiten Verteilung und hohen Rezeptordichte sind die A_1 AR in hohem Maße für die Modulierung der neuronalen Aktivität des ZNS verantwortlich, wobei sie unter anderem die Hemmung anregender Neurotransmitter vermitteln und damit in die neuroprotektive Wirkung des Adenosins involviert sind [127].

Hinweise auf einen eventuellen Zusammenhang zwischen dem Auftreten verschiedener neurologischer bzw. neurodegenerativer Erkrankungen, wie beispielsweise Epilepsie [128] oder Alzheimer [129], und damit verbundenen Änderungen in der Rezeptordichte machen den A_1 AR zu einem potentiellen therapeutischen Target (Übersichtsartikel siehe z. B. [121, 130]). Für die Diagnose neurologischer bzw. neurodegenerativer Erkrankungen bietet die Bildgebung mittels PET in Kombination mit hochselektiven und hochaffinen radiomarkierten Rezeptorliganden die einzigartige Chance, den physiologischen und pathophysiologischen Rezeptorstatus *in vivo* visualisieren und quantifizieren zu können [131]. Mit dem Ziel,

möglicherweise die pathophysiologische Änderung des Rezeptorstatus mit dem Verlauf der betreffenden Erkrankung korrelieren zu können, wurden bereits diverse radiomarkierte A₁AR-Antagonisten entwickelt und präklinisch evaluiert (Übersichtsartikel siehe z. B. [131-136]).

Die Xanthin-Grundstruktur spielt hierbei eine besonders große Rolle, da sich Derivate der natürlich vorkommenden Adenosinantagonisten Koffein und Theophyllin als äußerst potente Antagonisten für den A₁AR erwiesen haben [137]. Als Prototyp der A₁-Antagonisten gilt heute das hochaffine und hochselektive Xanthin-Derivat DPCPX (8-Cyclopentyl-1,3-dipropylxanthin, **2**, siehe Abb. 2) [138-139]. In tritiiertem Form stellt [³H]DPCPX [³H]**2** den „Goldstandard“ für *in vitro* Studien dar, da es aufgrund seiner hohen erreichbaren spezifischen Aktivität und ebenfalls hohen Selektivität und Affinität hervorragend für die Rezeptoranalytik geeignet ist. In Hinblick auf die *in vivo* Bildgebung wurde basierend auf der Struktur des DPCPX **2** in unserem Hause eine Reihe von Xanthin-Derivaten entwickelt und charakterisiert [140]. Das hieraus hervorgegangene, hochpotente radiofluorierte Analogon [¹⁸F]CPFPX (8-Cyclopentyl-3-(3-[¹⁸F]fluorpropyl)-1-propylxanthin, [¹⁸F]**3**, siehe Abb. 2) [141] wird mittlerweile routinemäßig produziert und sowohl in der Klinik [142-148] wie in der Schlaf-forschung [149-150] angewendet.

Ebenfalls in unserem Institut entwickelt und pharmakologisch charakterisiert wurde das ¹³¹I-markierte Iod-Derivat [¹³¹I]CPIPX (8-Cyclopentyl-3-[(E)-3-[¹³¹I]iodprop-2-en-1-yl]-1-propylxanthin, [¹³¹I]**4**, siehe Abb. 2) [151]. Aufgrund der im Vergleich zu aliphatischen I-C Bindungen deutlich höheren Stabilität vinyli-scher I-C Bindungen, wurde hier der Propylrest des DPCPX in 3-Position entsprechend durch eine Propylengruppe substituiert (vergleiche Kapitel 1.3.3).

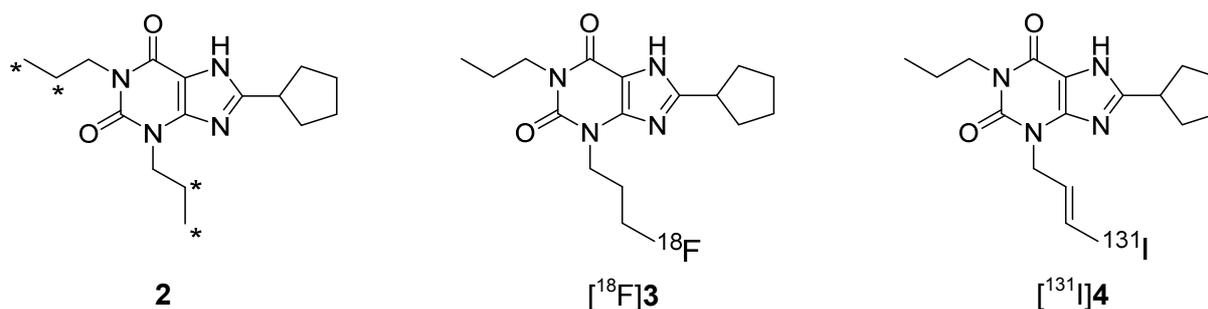


Abb. 2: Molekülstrukturen von DPCPX **2** (* im Falle von [³H]**2** jeweils zweifach tritiiert), [¹⁸F]CPFPX [¹⁸F]**3** und [¹³¹I]CPIPX [¹³¹I]**4**.

Da bislang noch kein radiobromierter A₁-Rezeptorantagonist in der Literatur beschrieben wurde, hat es sich an dieser Stelle angeboten, das Brom-Analogon [^{*}Br]CPBPX (8-Cyclopentyl-3-[(E)-3-[^{*}Br]bromprop-2-en-1-yl]-1-propylxanthin, [^{*}Br]**5**) zu synthetisieren und damit das Lipophiliefenster in der Reihe dieser Halogenderivate zu schließen. Im Rahmen dieser

Arbeit wurde daher ausgehend von n.c.a. [⁷⁵Br]Bromid die elektrophile Radiobromierung des [⁷⁵Br]CPBPX [⁷⁵Br]**5** durchgeführt und der bromierte Ligand bezüglich seines Bindungspotentials anhand von *in vitro* Studien pharmakologisch untersucht.

1.8 Bindungsstudien zur *in vitro* Evaluierung von Radioliganden

Die Selektivität und Spezifität hinsichtlich eines bestimmten biologischen Targets kann, wie in Kapitel 1.6.2 bereits erläutert, für jede neue Verbindung zunächst über *in vitro* Studien überprüft und validiert werden. Bindungsstudien an bzw. mit Homogenaten aus Zellen, die den Zielrezeptor, in diesem Falle den humanen A₁-Adenosinrezeptor, exprimieren, ermöglichen die Evaluierung potentieller Rezeptorliganden bezüglich ihrer Affinität und Selektivität zu einem betrachteten Rezeptortyp *in vitro* und erlauben die Quantifizierung der entsprechenden Bindungsparameter. Im Folgenden werden Sättigungs- sowie Kompetitionsstudien zur Bestimmung des Bindungsprofils von Rezeptorliganden vorgestellt.

1.8.1 Sättigungsstudien

Sämtlichen Bindungsstudien liegt die Betrachtung einer reversiblen und sich im chemischen Gleichgewicht befindenden Ligand-Rezeptor-Wechselwirkung zugrunde.



Dabei ist [L] die Konzentration an freiem Ligand, [R] die Konzentration freier, d. h. unbesetzter, Rezeptoren und [RL] die Konzentration des Ligand-Rezeptor-Komplexes (spezifische Bindung). Über Sättigungsstudien lässt sich somit die Gleichgewichtsdissoziationskonstante K_D eines radioaktiv markierten Liganden bestimmen, für die nach dem Massenwirkungsgesetz bei Betrachtung der Assoziation gilt:

$$K_D = \frac{[L] \cdot [R]}{[RL]} \quad (14)$$

Das Maß an spezifischer Bindung bei einer gegebenen Temperatur wird hier bei konstanter Rezeptorkonzentration unter Variation der Konzentration des Radioliganden bestimmt. Da jedoch die Anzahl der im Gleichgewicht vorliegenden freien Rezeptoren [R] in der Regel nicht zugänglich und auch nicht relevant ist, ist es zweckmäßig an dieser Stelle die maximal zur Verfügung stehende Anzahl an Bindungsstellen B_{max} einzuführen.

$$B_{max} = [R] + [RL] \quad (15)$$

Durch Kombination von Gleichung (14) und (15) ergibt sich nach Umformen für [RL]:

$$[RL] = \frac{B_{max} \cdot [L]}{K_D + [L]} \quad (16)$$

Erreicht nun die Konzentration des freien Liganden den Wert von K_D gilt entsprechend:

$$[RL] = \frac{1}{2} B_{max} \quad (17)$$

Damit entspricht K_D der Konzentration an freiem Liganden im Gleichgewicht, bei der die Hälfte aller Bindungsstellen besetzt ist, und stellt damit ein direktes Maß für die Affinität des Radioliganden zum Rezeptor dar. Abb. 3 zeigt schematisch die typischen Kurvenverläufe eines Sättigungsexperimentes.

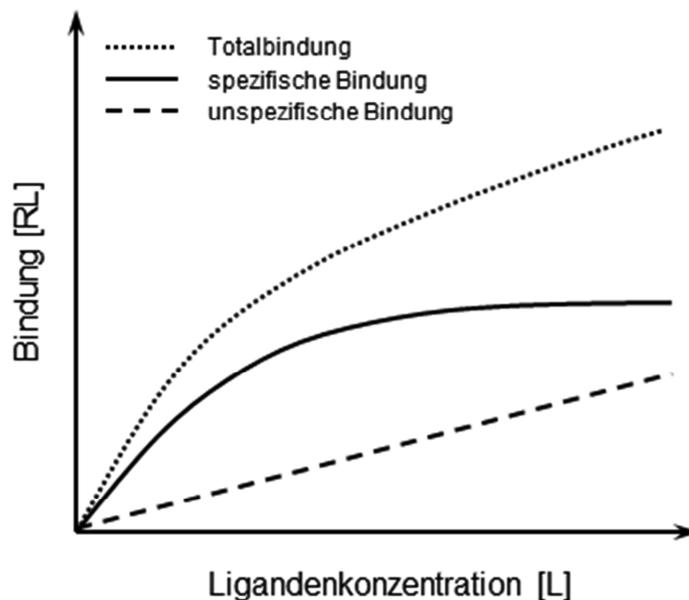


Abb. 3: Schematischer Verlauf der Kurven aus dem Sättigungsexperiment.

Im Sättigungsexperiment wird zunächst die Totalbindung bestimmt, die sich aus der spezifischen und der unspezifischen Bindung zusammensetzt. Da die Anzahl an zur Verfügung stehenden Rezeptoren begrenzt ist (B_{max}) nähert sich die spezifische Bindung asymptotisch dem entsprechenden Sättigungswert. Die unspezifische Bindung hingegen steigt mit zunehmender Ligandenkonzentration meist linear an und kann anhand der Bindung des Radioliganden in Gegenwart eines um die gleichen Bindungsstellen konkurrier-

renden, hinreichend charakterisierten sowie in hohem Überschuss zugegebenen, nicht markierten Liganden gemessen werden. Der Anteil an spezifischer Bindung ergibt sich dann folglich aus der Differenz von Totalbindung und unspezifischer Bindung (siehe Abb. 3). Aufgrund des mit der Ligandenkonzentration kontinuierlich ansteigenden Anteils an nicht sättigbarer unspezifischer Bindung spielt bei radiomarkierten Rezeptorliganden die spezifische Aktivität eine besonders große Rolle.

Die quantitative Analyse der Bindungsparameter kann durch Linearisierung der Bindungsgleichung und deren Auftragung in Form eines sogenannten Scatchard-Plots erfolgen [152]. Hierbei wird der Quotient der Konzentrationen von gebundenem und freiem Ligand als Funktion der Konzentration des freien Liganden dargestellt und K_D aus der Steigung der Geraden und B_{max} aus deren Schnittpunkt mit der x-Achse auf graphischem Wege ermittelt. Heute werden K_D und B_{max} jedoch eher unter Verwendung spezieller Computerprogramme mittels nicht-linearer Regression berechnet.

1.8.2 Kompetitionsstudien

Kompetitionsexperimente ermöglichen die Bestimmung der Gleichgewichtsinhibitions-konstanten K_I eines nicht markierten Liganden in Gegenwart eines bereits charakterisierten Radioliganden, der um die gleichen Bindungsstellen konkurriert und dessen K_D bekannt ist. Bei konstanter Konzentration des Radioliganden wird hier die Bindung mit zunehmender Konzentration des zu untersuchenden nicht-radioaktiven Liganden gemessen. Ist dieser in der Lage, den Radioliganden kompetitiv aus seiner Bindung zu „verdrängen“, spricht man von einem kompetitiven Inhibitor und es ergibt sich in halblogarithmischer Auftragung eine typische sigmoide Dosis-Wirkungs-Kurve (vergleiche Abb. 4).

Das Plateau bei niedrigen Konzentrationen des nicht-radioaktiven Liganden repräsentiert die Totalbindung des Radioliganden. Mit steigender Konzentration des Inhibitors wird die kompetitive Wirkung um die betreffenden Bindungsstellen jedoch zunehmend stärker und nähert sich schließlich einem unteren Grenzwert, der mit dem Maß an unspezifischer Bindung korrespondiert. Der Wendepunkt der Kurve entspricht dabei dem sogenannten IC_{50} -Wert, das heißt der Inhibitorkonzentration, bei der 50% der spezifischen Bindung des Radioliganden kompetitiv „verdrängt“ wurden [153].

Nach Cheng und Prusoff [154] lässt sich die Inhibitionskonstante K_I des kalten Liganden näherungsweise aus dem IC_{50} -Wert, sowie der eingesetzten Konzentration $[L]$ und dem K_D des Radioliganden nach Gleichung (18) berechnen.

$$K_I = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_D}} \quad (18)$$

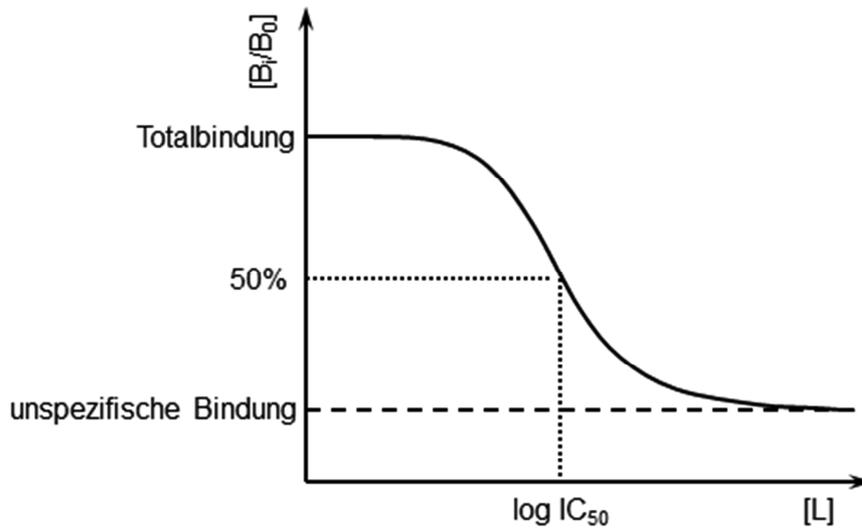


Abb. 4: Schematischer Verlauf einer IC_{50} -Kurve aus dem Kompetitions-experiment.

Im Idealfall gilt für einen Liganden hinsichtlich eines definierten Rezeptorsystems $K_D = K_I$. Je kleiner also die notwendige Inhibitorkonzentration ist, desto kleiner sind IC_{50} und K_I bzw. desto größer ist die Affinität des zu untersuchenden Liganden zum Rezeptor. Aufgrund dieser Konnektivität ermöglichen Wettbewerbsstudien die pharmakologische Bewertung eines neuen Liganden hinsichtlich seines Bindungspotentials, ohne ihn vorher markieren zu müssen.

2. Problemstellung

Von den bekannten Radioisotopen des Broms sind einige entsprechend ihrer Zerfallseigenschaften entweder für die Radiodiagnostik oder für therapeutische Anwendungen in der Nuklearmedizin von Interesse. Die Positronenemitter ^{75}Br ($T_{1/2} = 97$ min) und ^{76}Br ($T_{1/2} = 16$ h) eignen sich z. B. für die molekulare Bildgebung mittels PET, während ^{77}Br ($T_{1/2} = 57$ h), $^{80\text{m}}\text{Br}$ ($T_{1/2} = 4,4$ h) und ^{82}Br ($T_{1/2} = 35$ h) passende Zerfallseigenschaften für die Endoradiotherapie besitzen. Die vielseitige Chemie sowie die physiko-chemischen Eigenschaften des Broms können sich zudem bei der Entwicklung neuer Radiotracer von Vorteil erweisen.

Beginnend mit der Herstellung des radioaktiven Broms am Zyklotron sowie dessen radiochemischer Abtrennung in Form von trägerarmem [$^*\text{Br}$]Bromid soll im Rahmen dieser Dissertation der vollständige Markierungsweg des radiobromierten A_1 -Adenosin-Rezeptorliganden [$^*\text{Br}$]CPBPX (8-Cyclopentyl-3-[(E)-3- $^*\text{Br}$]bromprop-2-en-1-yl]-1-propylxanthin) bis hin zu dessen präklinischer Evaluierung entwickelt werden. Zur Neubewertung optimaler Produktionsrouten der medizinisch interessanten Bromisotope sollen zudem Wirkungsquerschnitte deutronen- sowie α -Teilchen induzierter Kernreaktionen gemessen werden.

Die momentan übliche, Zyklotron-basierte Methode zur Produktion des sich als Alternative zum konventionell genutzten ^{18}F ($T_{1/2} = 110$ min) anbietenden ^{75}Br ist die (p,2n)-Reaktion an angereichertem ^{76}Se , wobei jedoch stets das längerlebige ^{76}Br über den (p,n)-Prozess mitproduziert wird und zudem Projektilenergien von mindestens 25 MeV benötigt werden. Da deutroneninduzierte Reaktionen an Selen bislang nur vereinzelt an angereichertem Material untersucht wurden, sollen im Rahmen dieser Arbeit die Wirkungsquerschnitte der $^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn)$ - sowie $^{\text{nat}}\text{Se}(d,x)$ -Reaktionen gemessen werden. In diesem Zusammenhang soll die hinsichtlich radioisotopischer Reinheit vielversprechend erscheinende Produktionsroute für ^{75}Br über die Kernreaktion $^{74}\text{Se}(d,n)^{75}\text{Br}$ neu bewerten werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Produktion der neutronenarmen Bromisotope bietet sich über α -Teilchen induzierte Reaktionen an Arsen, wobei angesichts der Tatsache, dass es sich bei Arsen um ein Reinelement handelt, die Notwendigkeit von angereichertem Targetmaterial entfällt. Die momentan verfügbaren experimentellen Daten α -Teilchen induzierter Kernreaktionen weisen in weiten Teilen noch recht große Unsicherheiten sowie Abweichungen einzelner Datenreihen untereinander auf. Im Zuge dessen soll in dieser Arbeit die Datenlage durch die Messung von Reaktionswirkungsquerschnitten der $^{75}\text{As}(\alpha,xn)$ -Reaktionen verbessert werden.

Einen weiteren Kernpunkt der Arbeit stellt die Entwicklung eines geeigneten Produktionsverfahrens dar, welches in Hinblick auf eine mögliche spätere Routineproduktion von Radiobrom am Zyklotron als zuverlässiges Standardverfahren etabliert werden kann. Das momentan gängigste Targetmaterial zur Bromproduktion, Cu_2Se , weist zwar eine hohe thermische Stabilität auf, allerdings beträgt der Stoffmengenanteil an Selen lediglich 33,3%. Zur Abtrennung des trägerarmen Radiobroms in Form von $[\text{*Br}]\text{Bromid}$ aus dem Target hat sich bislang die sogenannte Trockendestillation erwiesen, wobei die in der Literatur beschriebenen Verfahren hinsichtlich Handhabbarkeit sowie Aktivitätsvolumen durchaus noch Optimierungspotential aufweisen. In Anbetracht dessen haben die geplanten Untersuchungen sowohl die Etablierung eines neuen hochstromtauglichen Targetmaterials mit höherem Selenanteil als auch die Optimierung der Trockendestillation zur Isolierung von n.c.a. Radiobrom aus dem Targetmaterial zum Ziel. Dabei soll, insbesondere hinsichtlich nachfolgender Radiosynthesen, ein spezieller Fokus auf der Verbesserung der Handhabbarkeit, der Verringerung des Aktivitätsvolumens sowie der radiochemischen Reinheit des trägerarmen $[\text{*Br}]\text{Bromids}$ liegen.

Die im Vergleich zum Iod etwas geringere Lipophilie des Broms kann sich beispielsweise bei Radiotracern für die Bildgebung des zentralen Nervensystems (ZNS) von Vorteil erweisen, da sie unter Anderem die Fähigkeit eines Moleküls die Blut-Hirn-Schranke zu überqueren stark beeinflusst. So wurde für die Erfassung des A_1 -Adenosinrezeptors, der eine hohe Rezeptordichte im ZNS aufweist und im Zusammenhang mit dem Auftreten verschiedener neurologischer bzw. neurodegenerativer Erkrankungen steht, im Institut das hochselektive und hochaffine $[\text{¹⁸F}]\text{CPFPX}$ (8-Cyclopentyl-3-(3- $[\text{¹⁸F}]\text{fluorpropyl}$)-1-propylxanthin) entwickelt und in der klinischen Forschung angewendet. Auch die entsprechende Iod-Verbindung $[\text{¹³¹I}]\text{CPIPX}$ (8-Cyclopentyl-3-[(E)-3- $[\text{¹³¹I}]\text{iodprop-2-en-1-yl}$]-1-propylxanthin) wurde bereits synthetisiert und hinsichtlich ihres Bindungspotentials evaluiert. Durch die Radiosynthese des Brom-Analogons $[\text{*Br}]\text{CPBPX}$ (8-Cyclopentyl-3-[(E)-3- $[\text{*Br}]\text{bromprop-2-en-1-yl}$]-1-propylxanthin) soll die Lücke der Lipophilie in der Reihe dieser Cyclopentyl-Xanthine geschlossen werden. Unter Verwendung des gewonnenen n.c.a. $[\text{*Br}]\text{Bromids}$ ist daher der Markierungsweg zum potentiellen A_1 -Adenosin-Rezeptorliganden $[\text{*Br}]\text{CPBPX}$ über eine elektrophile Radiobrom-Destannylierung zu entwickeln. Abschließend soll anhand von *in vitro* Bindungsstudien eine erste pharmakologische Charakterisierung des neuen radiobromierten Liganden stattfinden.

3. Experimenteller Teil

3.1 Bestimmung von Reaktionswirkungsquerschnitten zur Produktion von Radiobromisotopen über (d,xn)- und (α ,xn)-Kernreaktionen

Radioaktive Bromisotope lassen sich über eine Vielzahl von Produktionsrouten und unter Verwendung verschiedener Targetmaterialien herstellen, wobei für deutroneninduzierte Kernreaktionen an natürlichem Selen bislang keine Kernreaktionsdaten in der Literatur zur Verfügung standen (vgl. Kapitel 1.5). Auch die Wirkungsquerschnitte α -Teilchen induzierter Prozesse an Arsen wiesen noch einige Lücken auf, weshalb der Fokus im ersten Teil dieser Arbeit darauf lag, die entsprechenden Daten zu bestimmen bzw. zu ergänzen.

3.1.1 Stacked-Foil Technik und Bestimmung des Energieverlusts im Target

Die Bestimmung der Reaktionswirkungsquerschnitte erfolgte mittels der etablierten Folienstapeltechnik (Stacked-Foil Technik). Die jeweiligen Target-Proben wurden demnach zusammen mit Absorberfolien zur gezielten Degradierung der Projektilenergie sowie geeigneten Monitorfolien als Folienstapel (sog. Stacked-Foils oder Stacks) bestrahlt, wobei die Monitorfolien der Kontrolle und Korrektur des nominellen Teilchenflusses sowie der Energiebestimmung dienen (vgl. Kapitel 3.1.4). Der Energieverlust innerhalb des Folienstapels wurde mittels des Computercodes *STACK* berechnet. Dieser Code basiert auf einem iterativen Formalismus der von Williamson *et al.* modifizierten Bethe-Gleichung (19) in Form einer EXCEL-Matrix [155].

$$\frac{dE}{d(\rho x)} = 0,30711 \frac{Z}{W} \frac{Z_i^2(E)}{\beta} \left[\log \left(\frac{A(E)}{[1 - \exp(-A^{1/\rho}(E))]^\rho} \right) - \beta^2 - \frac{\delta}{2} \right] \quad (19)$$

Dabei sind:

- Z_i = Ordnungszahl des Projektils
- Z = Kernladung des Targetmaterials
- W = Masse des Targetmaterials
- β = Projektilgeschwindigkeit dividiert durch Lichtgeschwindigkeit
- E = Projektilenergie
- ρ = $1 + 0,035 (Z_i^{1,5} + Z^{0,5})$
- δ = Dichtekorrektur nach Sternheimer [156]

$$A(E) = \sqrt{\frac{1,022\beta^2 Q_{max}}{1-\beta^2}} \frac{1}{I}$$

wobei Q_{max} = maximaler Energietransfer des Projektils auf die Elektronen des Targetmaterials

I = mittleres Ionisationspotential des Targetmaterials

Da mittels *STACK* die Energieabsorption und somit die Eintritts- und Austrittsenergie des Teilchenstrahls in jeder einzelnen Folie berechnet werden kann, ist die Bestimmung von Wirkungsquerschnitten bei mehreren Teilchenenergien in einem Bestrahlungsexperiment möglich.

Tabelle 8: Exemplarische Berechnung der Energieabsorption von 20,5 MeV Deuteronen innerhalb eines Folienstapels mittels des Computercodes *STACK*.

Projektdaten			Startenergie		Präzision	
Name	Protonen	Molare Masse				
	opr	upr				
d	1	2.014	20.5		100	

Target-Daten													
Nr.	Target	Protonen Target	Molmasse	Gewicht	Durchmesser	Beschreibung		Flächenbelegung	Durchschnittsenergie	Eingangsenergie	Ausgangsenergie	Energieabsorption	
							Foliennr.						[g/cm ²]
			[g/mol]	[g]	[mm]								
1	Cu	29	63.546	0.02420	13.0	Degrader 20 µm	28	1.823E-02	20.25	20.50	20.01	0.49	
2	Cu	29	63.546	0.02423	13.0	Degrader 20 µm	12	1.825E-02	19.76	20.01	19.51	0.50	
3	Ti	22	47.9	0.00764	13.0	Monitor 12.5µm	4	5.756E-03	19.42	19.51	19.34	0.17	
4	Al	13	26.98154	0.00455	15.0	Cover 10µm	21	2.575E-03	19.29	19.34	19.25	0.09	
5	Se	34	78.96	0.00964	10.0	20		1.227E-02	19.09	19.25	18.94	0.31	
6	Al	13	26.98154	0.01777	13.0	Backing 50µm	20	1.339E-02	18.70	18.94	18.46	0.48	
7	Cu	29	63.546	0.06126	13.0	Degrader 50 µm	9	4.615E-02	17.77	18.46	17.09	1.37	
8	Cu	29	63.546	0.06092	13.0	Degrader 50 µm	45	4.589E-02	16.37	17.09	15.65	1.44	
9	Ti	22	47.9	0.00770	13.0	Monitor 12.5µm	20	5.801E-03	15.55	15.65	15.45	0.20	
10	Al	13	26.98154	0.00454	15.0	Cover 10µm	60	2.566E-03	15.39	15.45	15.34	0.11	
11	Se	34	78.96	0.01377	10.0	5		1.753E-02	15.08	15.34	14.81	0.53	
12	Al	13	26.98154	0.01779	13.0	Backing 50µm	5	1.340E-02	14.52	14.81	14.23	0.58	
13	Cu	29	63.546	0.01315	13.0	Degrader 10µm	20	9.903E-03	14.06	14.23	13.88	0.35	
14	Cu	29	63.546	0.01327	13.0	Degrader 10µm	21	9.998E-03	13.70	13.88	13.52	0.36	
15	Ti	22	47.9	0.00765	13.0	Monitor 12.5µm	18	5.763E-03	13.41	13.52	13.30	0.23	
16	Al	13	26.98154	0.00457	15.0	Cover 10µm	39	2.586E-03	13.24	13.30	13.18	0.12	
17	Se	34	78.96	0.00709	10.0	31		9.021E-03	13.03	13.18	12.88	0.30	
18	Al	13	26.98154	0.01767	13.0	Backing 50µm	31	1.331E-02	12.55	12.88	12.23	0.65	
19	Cu	29	63.546	0.06078	13.0	Degrader 50 µm	7	4.579E-02	11.29	12.23	10.35	1.88	
20	Cu	29	63.546	0.06095	13.0	Degrader 50 µm	40	4.592E-02	9.28	10.35	8.20	2.16	
21	Cu	29	63.546	0.01317	13.0	Degrader 10µm	5	9.922E-03	7.94	8.20	7.68	0.52	
22	Ti	22	47.9	0.00764	13.0	Monitor 12.5µm	23	5.756E-03	7.51	7.68	7.34	0.34	
23	Al	13	26.98154	0.01776	13.0	Backing 50µm	53	1.338E-02	6.83	7.34	6.32	1.02	
24	Se	34	78.96	0.00723	10.0	53		9.206E-03	6.06	6.32	5.80	0.51	
25	Al	13	26.98154	0.00452	15.0	Cover 10µm	47	2.555E-03	5.69	5.80	5.58	0.22	
26	Ti	22	47.9	0.00769	13.0	Monitor 12.5µm	21	5.794E-03	5.37	5.58	5.15	0.43	

Tabelle 8 zeigt exemplarisch die Berechnung der Energiedegradierung innerhalb eines Folienstapels mittels des Computercodes *STACK*. Eine analoge Anordnung wurde zur Messung der Kernreaktionsdaten von deuteroneninduzierten Prozessen an ^{nat}Se mit 20,5 MeV Deuteronen an der Vrije Universiteit Brussel VUB (vgl. unten) bestrahlt.

Tabelle 9 gibt zudem einen Überblick über die zur Messung der Wirkungsquerschnitte verwendeten Chemikalien und Folien.

Tabelle 9: Zur Messung der Reaktionswirkungsquerschnitte verwendete Chemikalien und Metallfolien.

Chemikalie / Folie	Reinheit	Hersteller
As-Pulver	99,999 %	Aldrich
^{nat} Se-Pulver	99,99 %	Aldrich
EtOH	p.a.	Merck
Al-Folie	99 %	Goodfellow
Cu-Folie	99,9 %	Goodfellow
Ni-Folie	99,95 %	Goodfellow
Ti-Folie	99,96 %	Goodfellow

3.1.2 Bestrahlungseinrichtungen und -parameter

Reaktionswirkungsquerschnitte der Kernprozesse ^{nat}Se(d,xn)^{75,76,77,82}Br sowie der ^{nat}Se(d,x)-Reaktionen zu den ko-produzierten Radionukliden ⁷³Se, ⁷⁵Se, ⁸³Se, ⁷⁴As und ⁷⁸As wurden im Energiebereich bis zu 41 MeV bestimmt, Wirkungsquerschnitte des kurzlebigen ⁷⁸Br (T_{1/2} = 6,46 min; E_γ = 614 keV) im Energiebereich 17 bis 41 MeV. Insgesamt wurden hierzu 13 Bestrahlungen durchgeführt.

Die Bestrahlungen zur Messung der Reaktionswirkungsquerschnitte im Energiebereich 17 bis 41 MeV wurden an der internen Targetstation (Südtarget) des Jülich Isochronous Cyclotron (JULIC) am Institut für Kernphysik (IKP) des Forschungszentrum Jülich durchgeführt, welches Deuteronen bis zu 76 MeV liefert. Der hier verwendete Targethalter (siehe Abb. 5) [157] verfügte über eine variable Halterung zur Fixierung des Folienstapels, wobei zur Fokussierung des Strahls zusätzlich eine Blende von 9 mm Durchmesser eingesetzt wurde. Der Targetkopf wurde von unten in 2π-Geometrie mittels eines zirkulierenden Wasserstrahls gekühlt, um die bei der Bestrahlung entstehende Wärme abzuführen und ein Schmelzen des Targets zu verhindern. Die Bestrahlungen am JULIC erfolgten bei einem nominellen Teilchenfluss von 100 nA und einer Strahlzeit von jeweils 30 Minuten.

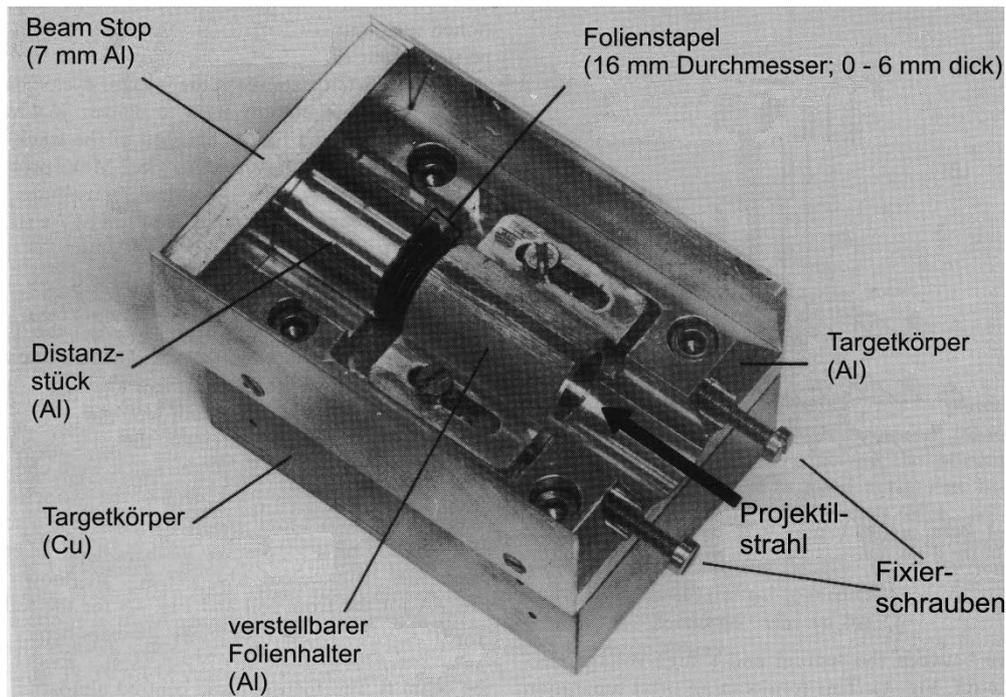


Abb. 5: Targethalter für die Bestrahlungen am JULIC des FZJ.

Da die Genauigkeit der Energieberechnung mit zunehmender Degradierung des Teilchenstrahls abnimmt, wurde zur Bestimmung der Wirkungsquerschnitte im unteren Energiebereich ein Zyklotron mit niedrigerer Eingangsenergie gewählt. Bestrahlungen für den Energiebereich < 20 MeV erfolgten daher am externen Strahlrohr des CGR-560 der Vrije Universiteit Brussel (VUB) in Belgien mit einer maximalen Eingangsenergie der Deuteronen von 20,5 MeV und unter permanenter 2π -Wasserkühlung. Die am JULIC sowie am CGR erhaltenen Daten konnten hinsichtlich Übereinstimmung und Energiebestimmung anhand der Überschneidung im Energiebereich 17 bis 20 MeV verglichen werden. Abb. 6 zeigt den am CGR verwendeten Targethalter, der gleichzeitig als Faraday-Cup zur Messung des Teilchenflusses fungierte. Die Targets zur Bestimmung der langlebigeren Nuklide $^{76,77,82}\text{Br}$ sowie $^{73,75}\text{Se}$ und ^{74}As wurden jeweils 45 - 60 Minuten bei 100 nA bestrahlt. Zur Messung der vergleichsweise kurzlebigen Nuklide ^{75}Br , ^{83}Se und ^{78}As wurde eine Bestrahlungsdauer von 10 Minuten bei ebenfalls 100 nA gewählt.

Die Kernreaktionen $^{75}\text{As}(\alpha, xn)^{76,77,78}\text{Br}$ sowie die Bildung des ko-produzierten ^{74}As wurden im Energiebereich 8 bis 40 MeV untersucht, wozu insgesamt 30 Bestrahlungen durchgeführt wurden. Da die Schwellenenergie für den $^{75}\text{As}(\alpha, n)^{78}\text{Br}$ Prozess bei 5,5 MeV [56] liegt, wurde bei der Bestrahlungsplanung darauf verzichtet, den Energiebereich weiter nach unten auszudehnen. Die Bestrahlungen erfolgten extern am CGR-560 der VUB mit 40 MeV α -Teilchen, wobei der in Abb. 6 gezeigte Targethalter verwendet wurde. Für die langlebigeren Nuklide $^{76,77}\text{Br}$ und ^{74}As wurde eine Strahlzeit von 30 Minuten festgesetzt; die Targets zur

Messung des kurzlebigen ^{78}Br wurden jeweils 6 Minuten bestrahlt. In beiden Fällen wurde ein nomineller Strahlstrom von 70 nA gewählt.



Abb. 6: Targethalter für die Bestrahlungen am CGR-560 der VUB.

3.1.3 Targetpräparation

Bei der Messung von Reaktionswirkungsquerschnitten ist es von großer Relevanz dünne Bestrahlungsproben herzustellen, damit die Energiedegradierung des Projektils innerhalb des Targetmaterials weitgehend vernachlässigt werden kann. Im Idealfall wird daher das Targetmaterial in seiner elementaren Form verwendet, da es bei chemischen Verbindungen zu einer zusätzlichen Energieabsorption durch die Bindungspartner kommt und somit die Berechnung der Energiedegradierung bzw. die spätere Energiezuordnung beliebig kompliziert und ungenau werden kann. Dabei können auch Elemente bzw. Verbindungen zum Einsatz kommen, die aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften für eine Produktionsbestrahlung ungeeignet sind, da zur Messung von Kernreaktionsdaten generell keine hohen Strahlströme benötigt werden.

Zur Messung der $^{nat}\text{Se}(d,xn)$ -Reaktionen wurde daher, trotz seines niedrigen Schmelzpunktes von 221°C , elementares Selen als Targetmaterial verwendet. Dünne Bestrahlungsproben ($m_{\text{Se}} = 4 - 15 \text{ mg/cm}^2$) wurden mittels Sedimentationstechnik hergestellt [158], indem hochreines Selenpulver natürlicher Isotopenzusammensetzung aus ethanolischer Suspension auf Aluminiumscheiben (sog. „Backings“) von 50 - 100 μm Dicke und 13 mm Durchmesser aufgebracht wurde. Abb. 7 zeigt eine schematische Darstellung der hierfür verwendeten Sedimentationszellen. Zum Schutz wurden die Sedimente sorgfältig mit 10 μm Aluminiumfolie umschlossen. Als Absorber zwischen den einzelnen Al-Se-Al Sandwiches wurden Kupferfolien (10 - 250 μm) verwendet, um eine gute Wärmeübertragung innerhalb des Folienstapels zu gewährleisten und somit ein Schmelzen des Targetmaterials zu verhindern. Lediglich zur Degradierung des 76 MeV Teilchenstrahls des JULIC wurden vereinzelt 300 μm dicke Al-Folien eingesetzt, um die Aktivierung des Targets und die daraus resultierende Strahlenbelastung zu vermindern. Zusammen mit den Absorberfolien sowie

den entsprechenden Monitorfolien (siehe Kapitel 3.1.4) wurden die Selentargets als Stacked-Foil Arrangements bestrahlt, wobei aufgrund der schlechten Wärmeleitfähigkeit des Selens innerhalb eines Stacks maximal vier Proben eingebracht wurden.

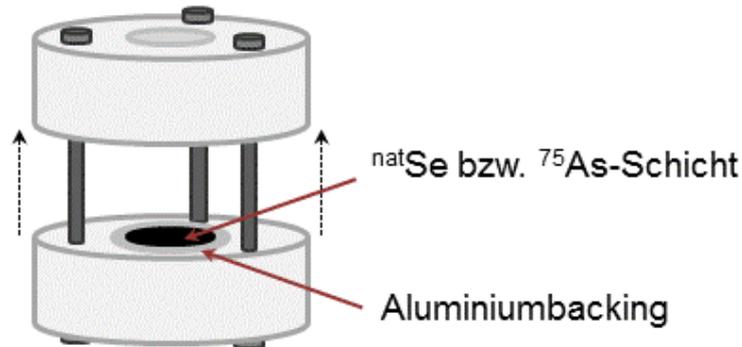
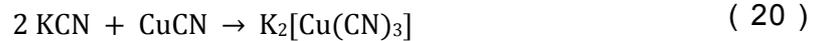


Abb. 7: Schematische Darstellung einer Sedimentationszelle zur Herstellung dünner Bestrahlungsproben (offene Ansicht).

Die Bestimmung der Wirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(\alpha, xn)$ -Reaktionen erfolgte unter Verwendung von elementarem Arsen (Sub = 613°C) als Targetmaterial. Da α -Teilchen einen wesentlich höheren linearen Energietransfer (LET) besitzen als Deuteronen oder Protonen und somit die Energiedegradierung innerhalb des Folienstapels deutlich stärker ist, wurde zunächst versucht, sehr dünne Bestrahlungsproben mittels elektrolytischer Abscheidung von Arsen auf Aluminiumfolien von $25\ \mu\text{m}$ Dicke herzustellen. Es wurde hier bewusst Aluminium als Backingmaterial gewählt, da es aufgrund seiner niedrigeren Ordnungszahl die α -Teilchen in deutlich geringerem Maße als Kupfer absorbiert und des Weiteren den großen Vorteil bietet, dass es bei α -Energien unter $40\ \text{MeV}$ praktisch nicht aktiviert wird und somit eine zerstörungsfreie γ -spektrometrische Messung erlaubt. Die Vermeidung zusätzlicher, zum Untergrund bzw. zur Totzeit des Detektors beitragender Nebenaktivitäten war insbesondere bei der Messung des kurzlebigen ^{78}Br relevant. Zudem konnten durch die Vermeidung von Kupferbackings eventuelle Interferenzen zwischen der $297\ \text{keV}$ γ -Linie des ^{77}Br und der $300\ \text{keV}$ γ -Linie des ^{67}Ga (vgl. Monitorreaktionen Tabelle 11) verhindert werden.

Zur Arsenelektrolyse wurde ein alkalisches Cyanidbad in Anlehnung an Qaim *et al.* [64] gewählt, wonach eine Cyanidlösung und eine Arsenitlösung im Verhältnis 3 : 2 gemischt werden. Die Badzusammensetzung findet ihren Ursprung in der Galvanotechnik, wo beispielsweise cyanidhaltige Kupfer-, Silber-, Zink- oder Goldelektrolyte zur Abscheidung dünner Metallschichten eingesetzt werden. Zur Herstellung der Cyanidlösung wurden zunächst unter Rühren $3\ \text{g}$ ($46\ \text{mmol}$) KCN in $100\ \text{ml}$ Wasser gegeben und anschließend langsam $2,1\ \text{g}$ ($23\ \text{mmol}$) CuCN zugefügt. Das in Wasser unlösliche Kupfer(I)-cyanid löst

sich dabei nach Gleichung (20) in alkalicyanidhaltigem Wasser zu einem Dikaliumtricyanocuprat(I)-Komplex [159].



Anschließend wurde die Arsenitlösung hergestellt, indem 6 g KOH, 3 g K₂CO₃, 1 g KCN und 10 g As₂O₃ in 100 ml Wasser gelöst wurden. Kaliumhydroxid und Kaliumcarbonat zählen zu den sogenannten Additiven und erhöhen die Stabilität bzw. die Leitfähigkeit des Elektrolyten. Weiterhin trägt die Kalilauge maßgeblich zur Löslichkeit von Arsenitoxid zum Arsenit bei [93].

Die Elektrolysen wurden mittels einer Minielektrolytzele unter Verwendung einer Platinanode sowie einer Kupferkathode durchgeführt (Abb. 8). Die Ober- und Unterseite dieser Zelle bestehen jeweils aus Teflon und sind in der Abbildung aus Gründen der Anschaulichkeit in semitransparenter Form dargestellt. Das dünne Aluminiumbacking wurde dabei flächig auf der Kupferkathode platziert, so dass sich bei Stromfluss das reduzierte elementare Arsen auf der Folie abscheiden kann. Anschließend wurde von der oben beschriebenen Elektrolytlösung jeweils 1 ml in die Zelle gefüllt und für 2 h eine Spannung von 2,5 V angelegt [64], wobei sich eine Stromstärke im Bereich von 3,9 bis 4,8 mA ergab. Es begann sich umgehend ein schwarzer, schlierenartiger Niederschlag in der Zelle zu bilden, so dass kein adäquates Ergebnis erzielt werden konnte. Durch Variierung der Elektrolysedauer sowie der angelegten Spannung wurde festgestellt, dass sich der schwarze Niederschlag nur bildet, wenn die Stromstärke auf über 1,5 mA steigt.

Es wurde vermutet, dass die Arsenmenge im Elektrolyten mit 40 mg/ml eventuell zu hoch sein könnte, woraufhin zunächst die Spannung entsprechend angepasst (1,8 - 1,9 V) und weiterhin Experimente mit geringeren Elektrolytkonzentrationen durchgeführt wurden. Die so erhaltenen Arsenschichten waren allerdings aufgrund ihrer durchweg schlechten und unebenen Oberflächenbeschaffenheit ebenfalls nicht als Targets für die Datenmessung geeignet.

Zur Eruiierung der Ursache für diese unzureichenden Resultate, wurden letztlich weitere Elektrolysen mit 20 µm dicker Kupferfolie als Backingmaterial und der ursprünglichen, nicht verdünnten, Elektrolytkonzentration durchgeführt. Bei 1,7 V und 2 h Elektrolysedauer wurde hierbei ein konstanter Stromfluss von 1 mA beobachtet und eine ideale, metallisch glänzende schwarze Arsenschicht erhalten. Dies lies darauf schließen, dass die im Vergleich zum Kupfer geringere Leitfähigkeit des Aluminiums in dieser Versuchsanordnung für die Arsenelektrolyse nicht ausreicht und/oder die Bildung einer gleichmäßigen Arsenschicht aufgrund der passivierenden Oxidschicht des Aluminiums verhindert bzw. erschwert wird.

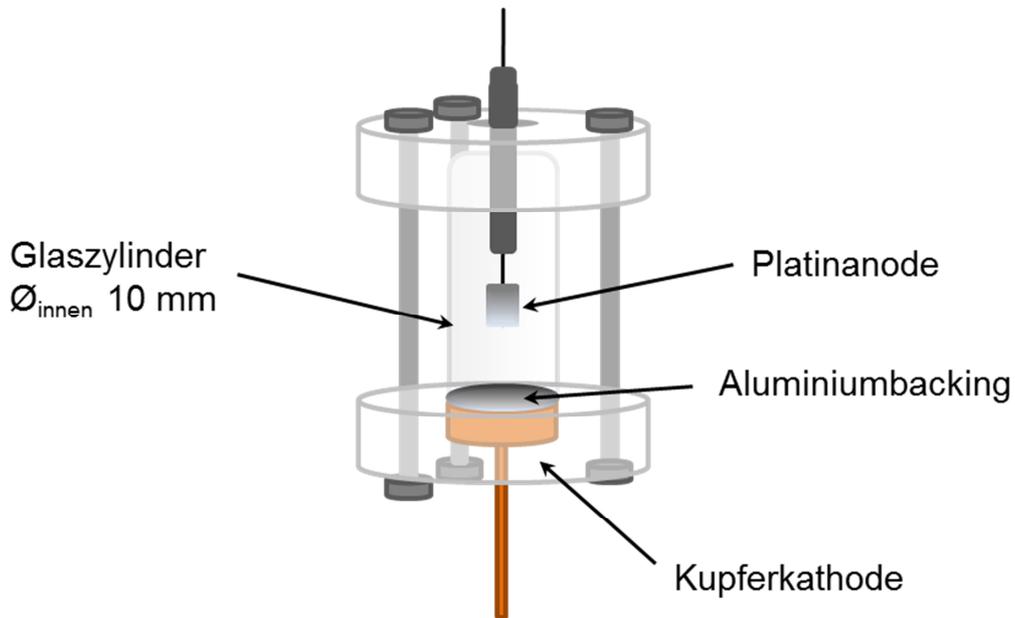


Abb. 8: Schematische Darstellung einer Minielektrolysezelle zur Targetpräparation (semitransparente Ansicht).

Da sich mittels der Elektrolysetechnik unter Verwendung von Aluminiumbackings keine geeigneten Arsentargets präparieren ließen, wurden die Bestrahlungsproben zur Messung der $^{75}\text{As}(\alpha, xn)$ -Reaktionen schließlich analog den Selentargets mittels Sedimentationstechnik unter Verwendung von hochreinem Arsenpulver hergestellt. Es wurden zunächst verschiedene Arsensuspensionen mit Cyclohexan, Toluol, Iso-propanol, Methanol und Ethanol als Lösungsmittelkomponenten getestet. Die stabilsten Sedimente mit der besten Oberflächenbeschaffenheit wurden jedoch auch hier aus ethanolischer Suspension erhalten. Die Haftung des Arsens auf dem Backing konnte zudem maximiert werden, indem die Aluminiumfolien zuvor mit halbkonzentrierter Salzsäure vorsichtig angeätzt wurden. Die dünnen Targets mit einem Arsengehalt von 5 - 11 mg/cm² wurden zum Schutz wiederum mit 10 µm dicker Aluminiumfolie umschlossen.

Als Absorber wurden ausschließlich Aluminiumfolien (25 - 300 µm) verwendet, da es eine geringere Ordnungszahl als Kupfer besitzt und sich somit die gewünschte Degradierung des α -Strahls innerhalb des Folienstapels feiner und genauer anpassen ließ. Zudem konnte so die Strahlenbelastung minimiert werden, da Aluminium, wie oben bereits erwähnt, durch α -Teilchen unter 40 MeV kaum aktiviert wird. Die Al-As-Al Sandwiches wurden dann zusammen mit den Absorbern sowie den entsprechenden Monitorfolien in Folienstapeltechnik bestrahlt. Auch hier wurden aufgrund der schlechten Wärmeleitfähigkeit des Arsens maximal vier Arsentargets in einem Stack bestrahlt.

Tabelle 10 zeigt eine Übersicht der verwendeten Targetmaterialien, Absorberfolien sowie der Bestrahlungsparameter zur Messung der jeweiligen Wirkungsquerschnitte.

Tabelle 10: Übersicht der Bestrahlungen zur Messung der Wirkungsquerschnitte der $^{nat}\text{Se}(d,xn)$ - und $^{75}\text{As}(\alpha,xn)$ -Kernreaktionen.

	Target	Backing ($\updownarrow \mu\text{m} / \text{\O} \text{mm}$)*	Absorber ($\updownarrow \mu\text{m} / \text{\O} \text{mm}$)*	Strahlzeit / Strahlstrom
$^{nat}\text{Se}(d,xn)$ JULIC / CGR-560	^{nat}Se -Pulver 4 - 15 mg/cm^2 $\text{\O} 10 \text{ mm}$	Al (50 - 100 / 13)	Al (300 / 15) Cu (10 - 250 / 15)	10 - 60 min / 100 nA $n = 13^\ddagger$
$^{75}\text{As}(\alpha,xn)$ CGR-560	As-Pulver 5 - 11 mg/cm^2 $\text{\O} 9 \text{ und } 10 \text{ mm}$	Al (25 / 12 und 13)	Al (25 - 300 / 12 und 13)	6 - 30 min / 70 nA $n = 30^\ddagger$

* \updownarrow = Dicke; \O = Durchmesser

‡ n = Anzahl der Bestrahlungen

3.1.4 Bestimmung des Teilchenflusses und Korrektur der Projektilenergie

Der Teilchenfluss wurde bei sämtlichen Bestrahlungen direkt am jeweiligen Zyklotron anhand von Stromintegration mittels Faraday-Cup gemessen. Wie bereits erwähnt werden zur Messung von Reaktionswirkungsquerschnitten generell recht kleine Strahlströme verwendet. Hierbei kann der tatsächliche Teilchenfluss im Target gegebenenfalls deutlich vom Messergebnis des Integrators abweichen. Daher wurde der Teilchenfluss zusätzlich anhand von sogenannten Monitorreaktionen kontrolliert, wobei es sich um Kernreaktionen an bestimmten Targetelementen handelt, deren Wirkungsquerschnitte in der Literatur hinreichend gut beschrieben sind [160].

Es wurden hierzu dünne Folien des jeweils geeigneten Elementes in seiner natürlichen Isotopenzusammensetzung in den Folienstapel eingebaut, wobei die jeweiligen Monitorfolien in Hinblick auf die Halbwertszeit der gebildeten Radionuklide sowie den betrachteten Energiebereich ausgewählt wurden. Die Aktivitäten der Monitorfolien wurden γ -spektrometrisch gemessen und der Teilchenfluss innerhalb einer Folie mittels der literaturbekannten Wirkungsquerschnitte und unter Verwendung der Aktivierungsgleichung (9) berechnet. Da innerhalb eines Folienstapels stets mehrere Monitorfolien eingebracht waren, wurde unter Annahme eines im statistischen Mittel konstanten Flusses für einen Folienstapel

jeweils der mittlere Teilchenfluss berechnet und dieser zur Bestimmung der entsprechenden Wirkungsquerschnitte verwendet.

$$A_B = \sigma \cdot \Phi \cdot H \cdot N_A \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t_{beam}}) \quad (9)$$

Dabei sind:

- A_B = Aktivität des Zielnuklids
- σ = Reaktionswirkungsquerschnitt
- Φ = Teilchenfluss
- H = Isotopenhäufigkeit des Targetkerns
- N_A = Anzahl der Targetkerne
- t_{beam} = Strahlzeit

Tabelle 11 fasst alle verwendeten Monitorreaktionen zusammen.

Tabelle 11: Übersicht verwendeter Monitorreaktionen sowie relevanter Zerfallsdaten der Zielnuklide (entnommen aus [18]).

	Monitorreaktion	HWZ	Analysierte γ -Linien [keV] (% Häufigkeit)	
$^{nat}\text{Se}(\text{d},\text{xn})$	$^{27}\text{Al}(\text{d},\text{x})^{24}\text{Na}$	14,959 h	1368,633	(100)
	$^{nat}\text{Ti}(\text{d},\text{x})^{48}\text{V}$	15,9735 d	944,104	(7,76)
			983,517	(99,98)
			1312,096	(97,5)
$^{nat}\text{Ni}(\text{d},\text{x})^{61}\text{Cu}$	3,333 h	282,956	(12,5)	
		656,008	(10,66)	
$^{75}\text{As}(\alpha,\text{xn})$	$^{nat}\text{Cu}(\alpha,\text{x})^{66}\text{Ga}$	9,49 h	833,537	(5,89)
	$^{nat}\text{Cu}(\alpha,\text{x})^{67}\text{Ga}$	3,2612 d	184,577	(21,2)
			300,219	(16,8)
	$^{nat}\text{Cu}(\alpha,\text{x})^{65}\text{Zn}$	244,26 d	1115,546	(50,6)
$^{nat}\text{Ti}(\alpha,\text{x})^{51}\text{Cr}$	27,7025 d	320,0824	(10)	

Der Deuteronenfluss wurde bei Energien > 20 MeV anhand der Kernreaktion $^{27}\text{Al}(\text{d},\text{x})^{24}\text{Na}$ gemessen; bei niedrigeren Energien unter 20 MeV hingegen wurde die Monitorreaktion $^{nat}\text{Ti}(\text{d},\text{x})^{48}\text{V}$ verwendet, da sie in diesem Energiebereich sehr gut bestimmt ist und sich bis

hinab zu Deuteronenenergien von 2,5 MeV eignet (vgl. Abb. 51 und Abb. 52, Anhang). Dabei wurde zur γ -spektrometrischen Messung des ^{48}V der vollständige Zerfall des ko-produzierten ^{48}Sc (HWZ = 43,67 h) abgewartet, da dieses die beiden γ -Linien hoher Emissionswahrscheinlichkeit (984 keV und 1312 keV) des ^{48}V ebenfalls emittiert. Im Falle kurzer Bestrahlungen im Energiebereich unter 20 MeV war die Kernreaktion $^{\text{nat}}\text{Ni}(d,x)^{61}\text{Cu}$ (Abb. 53, Anhang) von Vorteil, da sich aufgrund der vergleichsweise kurzen Halbwertszeit des ^{61}Cu (Tabelle 11) auch bei geringeren Strahlzeiten ausreichende Aktivitäten zur γ -Messung erzeugen ließen.

Oberhalb 10 MeV wurden zur Kontrolle des Teilchenflusses der α -Partikel Cu-Folien, im Energiebereich kleiner 10 MeV hingegen Ti-Folien in die Folienstapel eingebaut. Wie aus Abb. 54 (Anhang) ersichtlich, zeigen die Wirkungsquerschnitte der $^{\text{nat}}\text{Ti}(\alpha,x)^{51}\text{Cr}$ -Reaktion, insbesondere im Maximum der Anregungsfunktion, teilweise noch erhebliche Schwankungen untereinander bzw. Unsicherheiten bezüglich der empfohlenen Trendlinie. Da der über die $^{\text{nat}}\text{Ti}(\alpha,x)$ -Reaktion ermittelte Fluss etwa 70% unter dem des Integrators lag, wurde diese Reaktion bei der weiteren Flussberechnung nicht berücksichtigt. Die Flussbestimmung erfolgte somit ausschließlich anhand der Monitorreaktionen $^{\text{nat}}\text{Cu}(\alpha,x)^{66,67}\text{Ga} / ^{65}\text{Zn}$, wobei sich unterhalb 15 MeV lediglich die Reaktion zum ^{66}Ga eignet (vgl. Abb. 55, Abb. 56 und Abb. 57, Anhang).

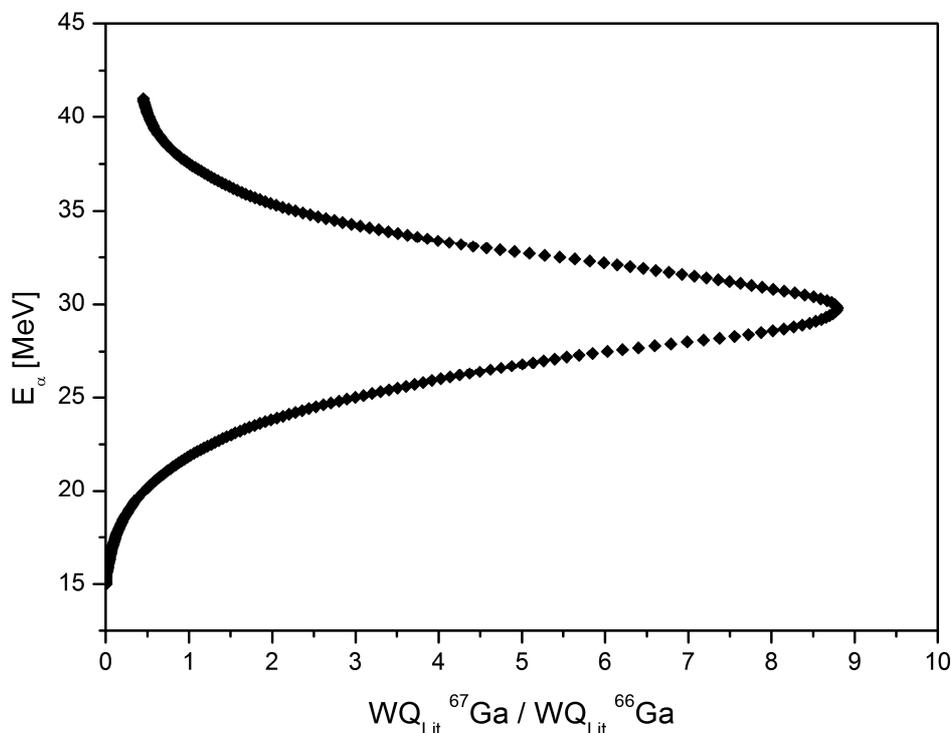


Abb. 9: Kurve zur Bestimmung der α -Energie anhand des Verhältnisses von gebildetem ^{67}Ga und ^{66}Ga .

Durch Vergleich der experimentell gemessenen Wirkungsquerschnitte der verwendeten Monitorreaktionen mit den entsprechenden Literaturdaten wurden unter Verwendung der mittels STACK berechneten Energie und des Integratorstroms im Falle der $^{75}\text{As}(\alpha, xn)$ -Reaktionen zum Teil erhebliche Abweichungen von den Literaturdaten festgestellt. Nach Piel *et al.* lässt sich die Teilchenenergie anhand der Funktion des Verhältnisses zweier in einer Monitorfolie erzeugter Radionuklide beschreiben [161]. Dementsprechend wurde hier eine Energiekorrektur anhand des Verhältnisses von gebildetem ^{67}Ga zu ^{66}Ga durchgeführt, wobei zunächst unter Verwendung des Integratorstroms die Wirkungsquerschnitte der Bildung dieser beiden Monitornuklide ermittelt und anschließend der Quotient gebildet wurde. Dieser wird durch die Projektilenergie bestimmt und ist vom Teilchenstrom *unabhängig*, so dass mittels des entsprechenden Verhältnisses der Literaturdaten (Abb. 9) die STACK-Energien korrigiert werden konnten. Die Berechnung des Teilchenflusses innerhalb einer Monitorfolie erfolgte dann unter Verwendung der jeweils *korrigierten* Energie.

3.1.5 Bestimmung der Radioaktivität mittels γ -Spektrometrie

Die Quantifizierung der erzeugten Radioaktivität zur Bestimmung der Reaktionswirkungsquerschnitte erfolgte mittels γ -Spektrometrie an HPGe-Detektoren (High Purity Germanium) anhand der charakteristischen γ -Quanten der betreffenden Radionuklide, da diese im Gegensatz zu korpuskularer Strahlung aufgrund ihrer größeren Reichweite und geringeren Absorption in Materie leichter zu erfassen und zerstörungsfrei zu messen sind.

Verwendete Detektoren und Auswertungsprogramme

Die γ -spektrometrischen Aktivitätsmessungen am FZJ erfolgten an HPGe-Detektoren der Firma EG&G Ortec, Oak Ridge, USA, die Messungen an der VUB wurden mittels HPGe-Detektoren von Canberra Industries Inc., Meriden, USA, durchgeführt. Alle Detektoren sind zur Minimierung der Untergrundstrahlung jeweils mit geeigneten Bleiabschirmungen ummantelt und von innen mit Schichten aus Kupfer bzw. Kupfer und Kunststoff ausgekleidet, um Rückstreuungseffekte zu reduzieren. Zur Verminderung des thermischen Rauschens werden die Detektoren permanent mit flüssigem Stickstoff gekühlt.

Die Aufzeichnung der γ -Spektren erfolgte jeweils über einen Vielkanalanalysator (Multi-Channel-Analyzer, MCA), der eine Häufigkeitsverteilung der statistisch eintreffenden Impulse erstellt, indem er sie anhand ihrer Spannungshöhe verschiedenen Kanälen zuordnet. Bei einer hinreichend guten Zählstatistik zeigen die so aufgezeichneten Peaks die Form einer Gauß'schen Normalverteilung, wobei die Fläche unter der Kurve der Anzahl der registrierten Impulse entspricht. Zur Darstellung und Analyse der Spektren am FZJ wurde die Computer-Software *GammaVision 6.01* (EG&G Ortec, Oak Ridge, USA) verwendet; an der VUB

wurden die Spektren mittels des Programms *Genie2000* (Canberra Industries Inc., Meriden, USA) aufgezeichnet und ausgewertet. Durch einen entsprechenden Algorithmus passen die Programme jeweils eine Gauß-Verteilung an die betreffenden Signale an. Im Falle des kurzlebigen ^{78}Br wurden für *GammaVision* sogenannte Job-Files zur Aufnahme der komplexen Zerfallskurven programmiert (vgl. Kapitel 3.1.6). Es handelt sich hierbei um ein in *GammaVision* implementiertes Computer Skript, welches die Möglichkeit bietet, der Software definierte Messzyklen vorzugeben und diese automatisch zu wiederholen. Aufgrund der schnellen Aktivitätsabnahme des ^{78}Br während einer Messung wurden hier zum Teil Peaks mit sehr schlechter Zählstatistik erhalten, die dann jeweils manuell durch Festlegung einer sogenannten „Region of Interest“ (ROI) ausgewertet wurden.

Kalibrierung der Detektoren

Die Kalibrierung der am FZJ eingesetzten Detektoren erfolgte mittels geeichter radioaktiver Standardpräparate der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB), Braunschweig, sowie der Firma Amersham Ltd, Großbritannien. Dabei konnte anhand der Aktivität A_0 eines Standardpräparates zu einem gegebenen Referenzdatum dessen aktuelle Aktivität A_t zum Zeitpunkt der Messung ermittelt werden.

Die Energiekalibrierung wurde jeweils mittels ^{226}Ra -Standardpräparaten durchgeführt, da ^{226}Ra bzw. seine Zerfallsprodukte eine Vielzahl charakteristischer γ -Linien über den gesamten Energiebereich des Spektrums emittieren und somit eine breit gefächerte Energie-Kanal-Zuordnung ermöglichen. Eine geeignete Halbwertsbreitenkalibrierung führt das Programm *GammaVision* simultan mit der Energiekalibrierung durch.

Zur Bestimmung der Ansprechwahrscheinlichkeit der Detektoren (Effizienz) wurden jeweils ^{152}Eu -, ^{226}Ra - und ^{133}Ba -Standardpräparate in den relevanten Abständen und mit hinreichender Zählstatistik gemessen und die experimentell bestimmten Zählraten in Relation zur bekannten Aktivität A_t gesetzt. Anschließend wurden die ermittelten Ansprechwahrscheinlichkeiten in Abhängigkeit der entsprechenden γ -Energien aufgetragen und mittels des Programms *TableCurve 2D*[®] eine interpolierte Kurvenfunktion angepasst, welche die Energie als Variable beinhaltet und somit die Effizienzkalibrierung für beliebige Energien ermöglicht. Die Kalibrierung der Detektoren an der VUB erfolgte analog.

Bestimmung der absoluten Radioaktivität

Die Bestimmung der absoluten Aktivität zum Zeitpunkt der Messung A_t erfolgte nach Gleichung (21) aus der Anzahl der gemessenen Impulse P (Peakfläche bzw. ROI) dividiert durch die Totzeit-korrigierte Messdauer t_{live} , die Ansprechwahrscheinlichkeit des Detektors ε sowie die absolute Emissionswahrscheinlichkeit (Häufigkeit) der betreffenden γ -Linie I_γ .

$$A_t = \frac{P}{\varepsilon \cdot I_\gamma \cdot t_{live}} \quad (21)$$

Zur Minimierung zufälliger Koinzidenzen („pulse pile-up“) wurde bei den γ -spektrometrischen Messungen darauf geachtet, Totzeiten von 10% nicht zu überschreiten. Bei Mehrfachmessung einer bestrahlten Probe wurde entsprechend auf die Auswertung von Spektren mit zu hoher Totzeit verzichtet. Da die Messzeiten meist im Bereich der Halbwertszeiten der zu untersuchenden Nuklide lagen, wurden die so erhaltenen Aktivitäten mittels Gleichung (22) zusätzlich um den Zerfall während der Messung korrigiert, wobei t_{real} die reale, nicht Totzeitkorrigierte Messdauer und λ die Zerfallskonstante des betrachteten Radionuklids sind [162].

$$A_{Mess} = A_t \cdot \frac{\lambda \cdot t_{real}}{1 - e^{-\lambda \cdot t_{real}}} \quad (22)$$

Die um die Messzeit korrigierten Aktivitäten wurden letztlich und ebenfalls unter Anwendung des radioaktiven Zerfallsgesetzes nach Gleichung (23) auf die ursprüngliche Aktivität am Ende der Bestrahlung (End of Bombardment, EOB) zurückgerechnet. Dabei ist t_{cool} die Abklingzeit zwischen EOB und Messzeitpunkt.

$$A_{EOB} = A_{Mess} \cdot e^{\lambda \cdot t_{cool}} \quad (23)$$

Im Falle der Kernreaktion $^{nat}\text{Se}(d,xn)^{78}\text{Br}$ erfolgte die Bestimmung der Wirkungsquerschnitte über die Auswertung der komplexen Zerfallskurven (siehe Kapitel 3.1.5.4). Tabelle 12 zeigt eine Übersicht aller gemessenen Radionuklide sowie die zur Auswertung verwendeten γ -Linien.

Die Aktivität des über den $^{74}\text{Se}(d,2n)$ bzw. den $^{76}\text{Se}(d,4n)$ -Prozess gebildeten metastabilen Kerns ^{74m}Br ($T_{1/2} = 46$ min) konnte nicht bestimmt werden, da dieser lediglich eine γ -Linie emittiert, die nicht gleichzeitig auch vom kurzlebigeren ^{74g}Br ($T_{1/2} = 25,4$ min) ausgesendet wird. Diese Linie besitzt jedoch eine Energie von 728,37 keV und interferiert wiederum mit den jeweils schwach intensiven γ -Linien bei 727,01 keV von ^{76}Br und ^{76}As .

Im Falle von ^{76}Br und ^{77}Br werden einige γ -Linien auch von den jeweils isobaren Radionukliden ^{76}As ($T_{1/2} = 1,0778$ d) und ^{77}As ($T_{1/2} = 38,83$ h) emittiert. Die Linien bei 1854 keV bzw. 297 keV resultieren jedoch ausschließlich aus dem Zerfall von ^{76}Br bzw. ^{77}Br . Es konnten hier dennoch alle Peaks zur Auswertung herangezogen und die Daten anschließend gemittelt werden, da ein Vergleich der einzelnen Linien zeigte, dass die Aktivitäten sowie die entsprechenden Wirkungsquerschnitte innerhalb der Fehlergrenzen sehr gut übereinstimmen. Linien, die vom jeweiligen Bromisotop sowie vom entsprechenden Isobar emittiert werden, wiesen sowohl Abweichungen zu leicht höheren als auch zu leicht

geringeren Wirkungsquerschnitten auf, so dass angenommen werden kann, dass die Bildungswahrscheinlichkeiten der oben genannten Isobaren im Verhältnis so klein sind, dass die entsprechenden Aktivitäten nicht maßgeblich zur Zählrate beigetragen haben.

Tabelle 12: Übersicht gemessener Radionuklide sowie relevanter Zerfallsdaten (entnommen aus [18]).

Radionuklid	HWZ	Analysierte γ -Linien [keV] (% Häufigkeit)	
^{75}Br	96,7 min	286,572	(88)
^{76}Br	16,2 h	559,101	(74)
		657,041	(15,9)
		1853,67	(14,7)
^{77}Br	57,04 h	238,996	(23)
		297,215	(4,16)
^{78}Br	6,46 min	613,725	(14)
^{82}Br	35,3 h	554,348	(70,8)
		619,106	(43,4)
		776,517	(83,5)
^{73}Se	7,15 h	360,8	(108)
^{75}Se	119,78 d	264,658	(58,9)
^{83}Se	22,3 min	224,8	(32,7)
		356,687	(70)
^{74}As	17,77 d	595,847	(59)
^{78}As	90,7 min	613,725	(54)
		694,916	(16,7)

3.1.6 Analyse komplexer Zerfallskurven zur Bestimmung der ^{78}Br -Aktivität aus $^{\text{nat}}\text{Se}(\text{d},\text{xn})$ -Reaktionen

Die Bestimmung der ^{78}Br -Aktivität konnte im Falle der $^{\text{nat}}\text{Se}(\text{d},\text{xn})$ -Reaktionen nicht mittels einfacher Peakflächenanalyse durchgeführt werden, da das über verschiedene $^{\text{nat}}\text{Se}(\text{d},\text{x})$ -Prozesse ko-produzierte Isobar ^{78}As ($T_{1/2} = 90,7$ min) die einzige γ -Linie hoher Emissions-

wahrscheinlichkeit des ^{78}Br ebenfalls emittiert (vgl. Tabelle 12) und die erzeugte ^{78}As -Aktivität hier nicht vernachlässigt werden konnte. Jedoch unterscheiden sich die Halbwertszeiten der beiden Nuklide hinreichend, so dass die ^{78}Br -Aktivitäten der bestrahlten Targets jeweils anhand der komplexen Zerfallskurven von $^{78}\text{Br}/^{78}\text{As}$ ermittelt werden konnten. Die Zerfallskurven wurden durch wiederholte Messung der Radioaktivität aufgenommen, wobei zunächst eine Messzeit von jeweils 6,5 min festgelegt wurde, was etwa einer Halbwertszeit von ^{78}Br entspricht. Nach dem vollständigen Zerfall von ^{78}Br wurde die Messzeit dann entsprechend erhöht, um den langsameren Zerfall des ^{78}As aufzuzeichnen. In Abb. 10 ist exemplarisch die komplexe Zerfallskurve eines mit 40,6 MeV Deuteronen bestrahlten Targets dargestellt, wobei die um die Ansprechwahrscheinlichkeit des Detektors korrigierte Aktivität logarithmisch als Funktion der Abklingzeit aufgetragen ist.

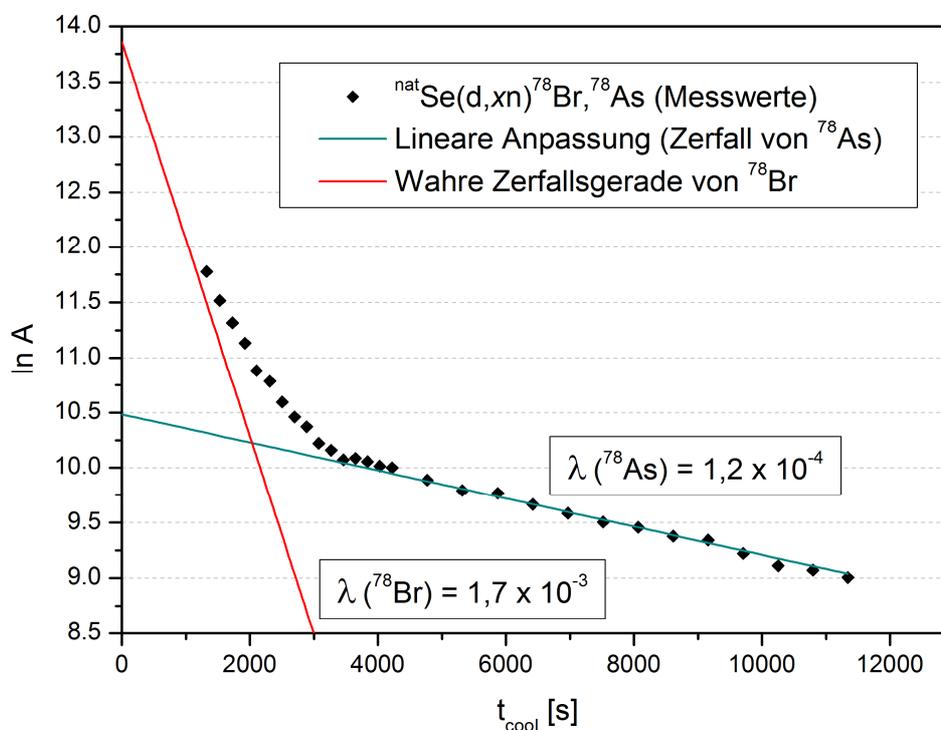


Abb. 10: Komplexe Zerfallskurve von $^{78}\text{Br} / ^{78}\text{As}$ eines mit 40,6 MeV Deuteronen bestrahlten ^{nat}Se -Targets.

Der steile Abfall der Kurve zu Beginn der Messung repräsentiert den gemeinsamen Zerfall von ^{78}Br und ^{78}As . Nach etwa zehn Halbwertszeiten des ^{78}Br (3876 s) wird der Kurvenverlauf dann ausschließlich durch den langsameren Zerfall von ^{78}As bestimmt. An diesen flachen Teil der Kurve wurde zunächst eine Gerade mit der Zerfallskonstanten von ^{78}As als Steigung angepasst (in Abb. 10 grün), wobei anschließend mittels der so erhaltenen Geradengleichung die Aktivitäten von ^{78}As zu den betreffenden Messzeitpunkten vor dem

vollständigen Zerfall von ^{78}Br und noch ohne Intensitäts- und Zerfallskorrektur bestimmt werden konnten. Durch Differenzbildung mit der Gesamtaktivität wurden dann die entsprechenden Aktivitäten von ^{78}Br berechnet und jeweils um die Emissionswahrscheinlichkeit der γ -Linie sowie den Zerfall während der Messzeit korrigiert. Mit der Zerfallskonstanten als Steigung konnte schließlich die wahre Zerfallsgerade von ^{78}Br bestimmt (in Abb. 10 rot) und durch Extrapolation auf den Zeitpunkt $t = 0$ die ursprüngliche Aktivität an ^{78}Br bei EOB ermittelt werden.

3.1.7 Berechnung der Reaktionswirkungsquerschnitte

Der Wirkungsquerschnitt σ einer Kernreaktion bei einer bestimmten Projektilenergie wurde jeweils anhand der in Kapitel 3.1.5 ermittelten absoluten Aktivität A_{EOB} der entsprechenden Bestrahlungprobe durch Umformung der Aktivierungsgleichung (9) nach (24) berechnet:

$$\sigma = A_{\text{EOB}} \cdot \left(\Phi \cdot H \cdot N_A \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t_{\text{beam}}}) \right)^{-1} \quad (24)$$

Der Teilchenfluss Φ wurde, wie in Kapitel 3.1.4 beschrieben, über die Integration des Teilchenstroms sowie den gemessenen Aktivitäten der Monitorfolien bestimmt, N_A ist die durch die Targetmasse bestimmte Anzahl an Targetkernen, λ die Zerfallskonstante des betrachteten Radionuklids und t_{beam} die Strahlzeit. Die absolute Isotopenhäufigkeit H wurde im Rahmen dieser Arbeit jeweils $H = 1$ gesetzt, da im Falle der $^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn)$ -Reaktionen die elementaren Wirkungsquerschnitte unter Berücksichtigung aller beitragenden Reaktionskanäle bestimmt wurden; für Arsen ist naturgemäß $H = 1$, da es sich um ein Reinelement handelt.

Im Falle von ^{76}Br , ^{77}Br und ^{82}Br wurden jeweils die kumulativen Wirkungsquerschnitte bestimmt, da die jeweiligen Aktivitäten erst nach dem Zerfall der entsprechenden, kurzlebigen Kernisomeren $^{76\text{m}}\text{Br}$ ($T_{1/2} = 1,31$ s), $^{77\text{m}}\text{Br}$ ($T_{1/2} = 4,28$ min) und $^{82\text{m}}\text{Br}$ ($T_{1/2} = 6,13$ min) gemessen wurden. Während $^{76\text{m}}\text{Br}$ aufgrund der extrem kurzen Halbwertszeit nicht erfasst werden konnte, war im Falle von $^{77\text{m}}\text{Br}$ und $^{82\text{m}}\text{Br}$ eine adäquate Auswertung aus messtechnischen Gründen nicht möglich. Die einzige γ -Linie des $^{77\text{m}}\text{Br}$ bei 105,87 keV liegt im „Knie“ der Effizienzkurve (Bereich maximaler Ansprechwahrscheinlichkeit) der verwendeten Detektoren, wobei keine geeigneten Standardpräparate für eine exakte Kalibrierung in diesem Energiebereich zur Verfügung standen bzw. ein speziell für den unteren Energiebereich geeigneter Low-Gamma-Detektor nicht zugänglich war. Gleiches gilt für $^{82\text{m}}\text{Br}$, dessen einzige γ -Linie, die nicht gleichzeitig von $^{82\text{g}}\text{Br}$ emittiert wird, bei 45,94 keV und damit außerhalb der Effizienzkalibrierung der Detektoren liegt. Eine Auswertung über die komplexe Zerfallskurve von $^{82\text{m}}\text{Br}/^{82\text{g}}\text{Br}$ wäre hier ebenfalls nicht zielführend gewesen, da

^{82m}Br sowohl durch Isomerenübergang in den Grundzustand als auch durch β^- -Emission direkt zum stabilen ^{82}Se zerfällt und somit die Aktivität von ^{82g}Br bei EOB nicht einwandfrei bestimmt werden kann.

3.1.8 Berechnung der differentiellen und integralen Ausbeuten

Die produzierte Menge eines Radionuklids wird durch dessen Ausbeute repräsentiert und kann anhand der experimentell bestimmten Wirkungsquerschnitte berechnet werden. Dabei berechnet sich die sogenannte differentielle Ausbeute anhand der Wirkungsquerschnitte eines dünnen Targets, in dem die Energieabsorption des Projektilstrahls als ein infinitesimales Energieintervall dE beschrieben werden kann.

Die Berechnung der differentiellen Ausbeute erfolgte mittels der Aktivierungsgleichung jeweils in Energieintervallen von 1 MeV, wobei die zur Degradierung des Projektilstrahls um 1 MeV notwendige Targetmasse bzw. Flächenbelegung unter Verwendung des Computer-codes *STACK* ermittelt wurde.

Tabelle 13 zeigt exemplarisch die Berechnung der Flächenbelegungen von ^{nat}Se mittels *STACK* im Energiebereich 19 bis 40 MeV Deuteronen. Aus den zuvor experimentell ermittelten Wirkungsquerschnitten wurde mittels *TableCurve 2D*[®] für jedes Radionuklid eine interpolierte Anregungsfunktion erstellt, so dass anhand der Kurvenfunktion die Wirkungsquerschnitte bei den jeweiligen Durchschnittsenergien berechnet werden konnten. Zur Bestimmung der integralen Ausbeute eines dicken Targets wurde dieses als Summe mehrerer dünner Targets betrachtet und die integrale Ausbeute Y_{int} durch Integration der zuvor berechneten differentialen Ausbeuten über den jeweils relevanten Energiebereich nach Gleichung (25) berechnet.

$$Y_{int} = \frac{N_{Av}}{M} \cdot H \cdot \Phi \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t_{beam}}) \int_{E_1}^{E_2} \left(\frac{dE}{d\rho x} \right)^{-1} \cdot \sigma(E) dE \quad (25)$$

Dabei stellen E_1 bzw. E_2 jeweils die Eingangs- bzw. Ausgangsenergien der Projektilteilchen dar. Der Term $(dE/d\rho x)^{-1}$ wird als Massenbremsvermögen bezeichnet und beschreibt die differentielle Reichweite des Projektils im Target, wobei ρ die Dichte des Targetmaterials und x die vom Geschossteilchen zurückgelegte Wegstrecke im Target repräsentieren. N_{Av} ist die Avogadro-Konstante und M die Molmasse des Targetelementes.

Tabelle 13: Exemplarische Berechnung der Flächenbelegungen von ^{nat}Se im Energiebereich 40 → 19 MeV Deuteronen zur Bestimmung der Radionuklidausbeuten.

Projekttil-Daten			Startenergie		Präzision	
Name	Protonen	Molmasse				
	opr	upr				
d	1	2.014	40.5	100		

Target-Daten												
Nr.:	Target	Protonen Target	Molmasse	Gewicht	Durchmesser	Beschreibung		Flächebelegung	Durchschnittsenergie	Eingangsenergie	Ausgangsenergie	Energieabsorption
			[g/mol]	[g]	[mm]			[g/cm ²]	[MeV]	[MeV]	[MeV]	[MeV]
1	Se	34	78.96	0.053007	10.0	natSe	1	6.749E-02	40.00	40.50	39.50	1.00
2	Se	34	78.96	0.052024	10.0	natSe	2	6.624E-02	39.00	39.50	38.50	1.00
3	Se	34	78.96	0.05107	10.0	natSe	3	6.503E-02	38.00	38.50	37.50	1.00
4	Se	34	78.96	0.05006	10.0	natSe	4	6.374E-02	37.00	37.50	36.50	1.00
5	Se	34	78.96	0.04905	10.0	natSe	5	6.245E-02	36.00	36.50	35.50	1.00
6	Se	34	78.96	0.04803	10.0	natSe	6	6.115E-02	35.00	35.50	34.50	1.00
7	Se	34	78.96	0.04704	10.0	natSe	7	5.990E-02	34.00	34.50	33.50	1.00
8	Se	34	78.96	0.04601	10.0	natSe	8	5.858E-02	33.00	33.50	32.50	1.00
9	Se	34	78.96	0.04496	10.0	natSe	9	5.725E-02	32.00	32.50	31.50	1.00
10	Se	34	78.96	0.04392	10.0	natSe	10	5.592E-02	31.00	31.50	30.50	1.00
11	Se	34	78.96	0.04288	10.0	natSe	11	5.460E-02	30.00	30.50	29.50	1.00
12	Se	34	78.96	0.04182	10.0	natSe	12	5.324E-02	29.00	29.50	28.50	1.00
13	Se	34	78.96	0.04074	10.0	natSe	13	5.188E-02	28.00	28.50	27.50	1.00
14	Se	34	78.96	0.03967	10.0	natSe	14	5.051E-02	27.00	27.50	26.50	1.00
15	Se	34	78.96	0.03859	10.0	natSe	15	4.913E-02	26.00	26.50	25.50	1.00
16	Se	34	78.96	0.03749	10.0	natSe	16	4.774E-02	25.00	25.50	24.50	1.00
17	Se	34	78.96	0.03639	10.0	natSe	17	4.634E-02	24.00	24.50	23.50	1.00
18	Se	34	78.96	0.03528	10.0	natSe	18	4.492E-02	23.00	23.50	22.50	1.00
19	Se	34	78.96	0.03416	10.0	natSe	19	4.350E-02	22.00	22.50	21.50	1.00
20	Se	34	78.96	0.03304	10.0	natSe	20	4.207E-02	21.00	21.50	20.50	1.00
21	Se	34	78.96	0.03186	10.0	natSe	21	4.057E-02	20.00	20.50	19.50	1.00
22	Se	34	78.96	0.03071	10.0	natSe	22	3.910E-02	19.00	19.50	18.50	1.00

Es wird hier weiterhin zwischen der integralen Produktionsausbeute Y_{prod} sowie der integralen Sättigungsausbeute Y_{sat} unterschieden. Die Produktionsausbeute (auch: Produktionsrate) ergibt sich durch Vorgabe eines Teilchenflusses Φ von 1 μA sowie einer Strahlzeit von 1 h und trägt demnach die Einheit [Bq/ μAh]. Ist die Strahlzeit deutlich länger als die Halbwertszeit des produzierten Nuklids erreicht die Anzahl radioaktiver Kerne im Target einen Sättigungswert und die produzierte Aktivität wird praktisch unabhängig von der Bestrahlungsdauer. Die Bestimmung dieser Sättigungsausbeute erfolgte ebenfalls unter Vorgabe von 1 μA für den Teilchenfluss; für die Strahlzeit wurden jeweils zehn Halbwertszeiten des betrachteten Radionuklids vorgegeben, wodurch sich entsprechend die Einheit [Bq/ μA] ergibt.

3.1.9 Abschätzung der Unsicherheiten der Wirkungsquerschnitte, Radionuklidausbeuten und Projektilenergien

Die Gesamtunsicherheiten der ermittelten Wirkungsquerschnitte und damit auch der Radionuklidausbeuten resultieren sowohl aus den Unsicherheiten der präparativen Prozesse als auch aus den Unsicherheiten der technischen bzw. analytischen Verfahren. Tabelle 14 zeigt eine Übersicht aller beitragenden Parameter sowie die Unsicherheiten der Energien der Deuteronen bzw. α -Teilchen. Im Falle der deuteroneninduzierten Reaktionen wird zudem zwischen Bromisotopen und nicht-isotopen Nebenprodukten unterschieden, da die relativen Unsicherheiten in letzterem Falle aufgrund sehr kleiner Wirkungsquerschnitte und somit zum Teil mäßiger Peakstatistiken deutlich größer ausfallen. Im Folgenden werden die Abschätzungen der Unsicherheiten der signifikantesten Parameter näher erläutert.

Unsicherheit bei der Targetpräparation

Die Unsicherheit bei der Präparation der Bestrahlungsproben wurde rechnerisch durch die Unsicherheit des Wägeprozesses erfasst. Sämtliche Foliengewichte wurden über Mehrfachwägung mittels einer Analysenwaage mit einer Ablesbarkeit von 0,01 mg bestimmt. Die Targetmassen wurden dann jeweils über Differenzbildung aus den Gesamtmassen der Al-Se/As-Al Sandwiches ermittelt. Die maximale Unsicherheit der Targetmasse ergibt sich zu $\pm 1,3\%$ für die dünnsten Targets.

Unsicherheiten bei der Bestimmung der Radioaktivität

Die Unsicherheit bei der Bestimmung der absoluten Radioaktivität wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. Dazu zählt zunächst die statistische Unsicherheit bei der Erfassung der Peakflächen. Um eine hinreichende Peakstatistik mit Unsicherheiten von weniger als 1% zu erreichen, wurden bei allen Messungen möglichst mehr als 10.000 Impulse gezählt. Bei einigen schwächeren Bestrahlungsproben im Bereich kleiner Wirkungsquerschnitte wurden jedoch für die nicht-isotopen Nebenprodukte vereinzelt Unsicherheiten bis zu 12% erhalten. Insgesamt variieren die Unsicherheiten der gemessenen Peakflächen im Bereich 0,06 - 12%.

Ein weiterer Beitrag ergibt sich aus der Unsicherheit der Ansprechwahrscheinlichkeit der verwendeten Detektoren. Diese resultiert aus der Ungenauigkeit der verwendeten Standardpräparate, der Bestimmung der betreffenden Peakflächen (siehe oben), der Kurvenanpassung mittels *TableCurve 2D*[®] (siehe Kapitel 3.1.5.2) sowie der Präzision der durchgeführten Energiekalibrierung. Da bei allen Messungen auf einen Mindestabstand von 10 cm zwischen Probe und Detektor geachtet wurde und eine identische Probengeometrie vorhanden war, entfiel eine Korrektur um entsprechende Geometriefaktoren. Zur Minimie-

Die Messung des Fehlers der Standardpräparate sowie der betreffenden Peakflächen wurden verschiedene Präparate unterschiedlicher Nuklide mit hinreichender Zählstatistik gemessen. Insgesamt wurden bei den Ansprechwahrscheinlichkeiten Unsicherheiten von 4 - 6% beobachtet.

Für die zur Berechnung der absoluten Aktivität verwendeten Halbwertszeiten und Emissionswahrscheinlichkeiten der γ -Linien wurden in den Literaturangaben Unsicherheiten von 0,01 - 5% gefunden [18].

Unsicherheit des Teilchenflusses

Der Teilchenfluss innerhalb eines Folienstapels wurde, wie in Kapitel 3.1.4 erläutert, durch Mittelung über alle Einzelflüsse in den Monitorfolien bestimmt, wobei die Unsicherheiten dieser Einzelflüsse nach der Gauß'schen Fehlerfortpflanzung berechnet wurden. Der aus der mathematischen Berechnung resultierende maßgebliche Beitrag zur Ungenauigkeit des Teilchenflusses ist daher, trotz ausnahmslos hinreichender Peakstatistik, durch die Unsicherheit der gemessenen Aktivitäten der Monitornuklide gegeben (vgl. oben). Die Unsicherheiten der aus der Literatur entnommenen Wirkungsquerschnitte für die betreffenden Monitorreaktionen ergeben sich an dieser Stelle aus der Abweichung der verwendeten Kurvenanpassung zu den in TECDOC-1211 [160] empfohlenen Daten, da für diese selbst keine Ungenauigkeiten angegeben werden. Die Energieunsicherheit der Wirkungsquerschnitte der Monitornuklide bedingt prinzipiell einen weiteren Beitrag zur Unsicherheit des resultierenden Teilchenflusses, wird hier jedoch mathematisch nicht erfasst. Für die Zerfallsdaten der Monitornuklide wurden Unsicherheiten im Bereich 0,008 - 2,4% angegeben. Die Unsicherheit der Masse der Monitorfolien besitzt mit etwa 0,06 - 0,2% einen nur unwesentlichen Anteil. Insgesamt belaufen sich die Unsicherheiten des Teilchenflusses auf 5 - 6% für die deutroneninduzierten bzw. auf 5 - 7% im Falle der durch α -Teilchen induzierten Bestrahlungen.

Unsicherheiten der Radionuklidausbeuten

Die Berechnung der Unsicherheiten der Radionuklidausbeuten erfolgte unter Verwendung der mittleren Ungenauigkeit der gemessenen Wirkungsquerschnitte der jeweils betrachteten Kernreaktion über den entsprechenden Energiebereich. Zusammen mit den Ungenauigkeiten der Zerfallsdaten ergeben sich damit Gesamtunsicherheiten von 8 - 9% bzw. 9 - 13% für die Bromisotope bzw. die nicht-isotopen Nebenprodukte im Falle der deutroneninduzierten Reaktionen; bei den Experimenten mit α -Teilchen wurden Unsicherheiten von 8 - 10% beobachtet.

Tabelle 14: Übersicht signifikanter Unsicherheiten bei der Bestimmung der Reaktionswirkungsquerschnitte und Radionuklidausbeuten sowie Unsicherheiten der Projektilenergien.

		Relative Unsicherheit [%]			
Targetmasse		0,3 - 1,3			
Ansprechwahrscheinlichkeit des Detektors		4 - 6			
Zerfallsdaten		0,01 - 5			
		Deuteronen		α -Teilchen	
Peakflächenanalyse	Br:	0,1 - 3		0,06 - 8,5	
	NP:	0,4 - 12			
Teilchenfluss (Monitore)		5 - 6		5 - 7	
Bestimmung der Radioaktivität	Br:	4 - 7		4 - 10	
	NP:	5 - 13			
Wirkungsquerschnitt	Br:	7 - 11		6 - 11	
	NP:	8 - 17			
Radionuklidausbeute	Br:	8 - 9		8 - 10	
	NP:	9 - 13			
Projektilenergie	*41 \rightarrow 17 MeV	0,2 - 0,8	38 \rightarrow 20 MeV	2 - 9	
	**20 \rightarrow 5 MeV	1 - 4	20 \rightarrow 15 MeV	6 - 12	
	**< 5 MeV	7 - 30	15 \rightarrow 9 MeV	7 - 19	

Br = Bromisotope, NP = nicht-isotope Nebenprodukte

*JULIC-Bestrahlungen (FZJ); **CGR-Bestrahlungen (VUB)

Unsicherheiten der Projektilenergien

Die Unsicherheiten der Projektilenergien wurden jeweils über die mittlere Abweichung der Degradierung des Teilchenstrahls im Target bestimmt. Sie steigen mit zunehmender Degradierung des Strahls, da die Wechselwirkung mit dem Targetmaterial steigt, je energieärmer

und somit langsamer die Geschossteilchen sind. Dieser Verlust an kinetischer Energie ist mit einer Aufweitung der Energiebreite des Teilchenstrahls verbunden („Energieaufweitung“). Aufgrund des größeren linearen Energietransfers (LET) der α -Teilchen in Materie werden im Vergleich zu den Deuteronen daher deutlich höhere Ungenauigkeiten erhalten.

3.2 Entwicklung eines Produktionsverfahrens zur Isolierung von n.c.a. [$^*\text{Br}$]Bromid aus dem Target

Die Konstruktion eines geeigneten und widerstandsfähigen Targetmaterials sowie die Entwicklung einer effektiven radiochemischen Trennmethode sind zur Routineproduktion trägerarmer, medizinisch relevanter Radionuklide von essenzieller Bedeutung. Im Rahmen dieser Arbeit wurden in Hinblick auf die Produktion trägerarmer Bromisotope über protonen- bzw. deuteroneninduzierte Kernreaktionen an Selen ein neues Target sowie eine optimierte Abtrennmethode entwickelt. Dabei wurden insbesondere Aspekte bezüglich nachfolgender Radiosynthesen berücksichtigt. Sämtliche radiochemischen Studien wurden mit Hilfe der längerlebigen Bromisotope ^{76}Br , ^{77}Br und ^{82}Br durchgeführt.

3.2.1 Präparation des Produktionstargets zur Herstellung von Radiobrom

Zur Produktion trägerarmer Radiobromisotope wurden im Rahmen dieser Arbeit verschiedene Selenverbindungen, darunter verschiedene Selenide und Selenate, hinsichtlich ihrer Eignung als hochstromtaugliche Targetmaterialien untersucht und bewertet (siehe Kapitel 4.3.2). Hierzu wurden verschiedene Faktoren betrachtet, die sowohl in Hinblick auf eine geplante nachfolgende Trockendestillation als auch für einen späteren Einsatz in der Routineproduktion relevant sind. Eine große Rolle spielten dabei Parameter wie Schmelzpunkt und Hygroskopie, das heißt die physikalische und chemische Beständigkeit des Materials, aber auch Aspekte wie der Selengehalt sowie die radioaktiven Nebenprodukte, die aufgrund eines Bindungspartners mitproduziert werden.

Angesichts dieser Kriterien hat sich aus den betrachteten Verbindungen Nickel(II)-Selenid (NiSe) als am besten geeignet herausgestellt. NiSe wurde in Form kristalliner Stücke (≤ 6 mm) und mit einer Reinheit von 99,9% in seiner natürlichen Isotopenzusammensetzung über die Firma Alfa Aesar, Karlsruhe, kommerziell erworben, da zur Optimierung des Trennprozesses sowie der nachfolgenden Markierung die radioisotopische Reinheit und damit die Verwendung von angereichertem Targetmaterial nicht maßgeblich war.

Die Targetpräparation erfolgte unter Verwendung speziell angefertigter Ni-Scheiben als Backings (Abb. 11), die sich hinsichtlich ihrer Maße zur Bestrahlung am Schrägtarget eignen.

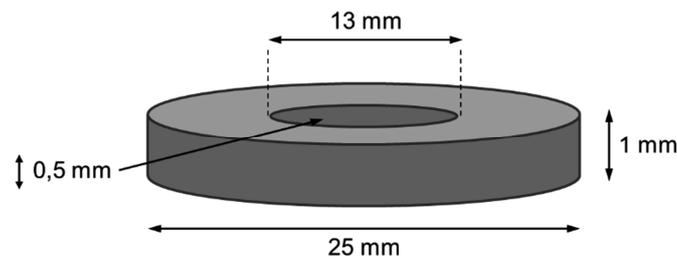


Abb. 11: Schematische Darstellung des Ni-Backings zur Bestrahlung am Schrägtarget.

Diese wurden zum Einschmelzen des Targetmaterials jeweils mit einer Aussparung von 0,5 mm Tiefe und 13 mm Durchmesser versehen, in welche zur Verbesserung der Haftung des NiSe zusätzlich ein Ni-Netz eingepasst und mittels eines Laserstrahls punktuell verschweißt wurde. Hierbei wurden Netze unterschiedlicher Feinheit hinsichtlich des Schmelzverhaltens der NiSe-Legierung sowie deren Beständigkeit nach mehrfacher Bestrahlung getestet (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Technische Daten der getesteten Ni-Netze.

Ni-Netz	Reinheit [%]	Maschenweite [mesh/cm ²]	Drahtdurchmesser [mm]
„fein“	99,6	130	0,080
„grob“	99+	558	0,17

Die 1 mm dicke Ni-Folie (99,8%) zur Herstellung des Backings sowie die beiden Netzvarianten wurden von der Firma ChemPUR, Karlsruhe, bezogen und vom Zentralinstitut für Engineering, Elektronik und Analytik (ZEA-1) des FZJ verarbeitet. Abb. 12 zeigt zur Veranschaulichung die Backing-Scheiben inklusive der unterschiedlichen Ni-Netze.

Die Targets wurden dann schließlich durch Aufschmelzen von 315 - 492 mg NiSe mittels eines konventionellen 1-Zonen-Röhrenofens der Firma Carbolite, Neuhausen, mit $T_{\max} = 1200^{\circ}\text{C}$ und unter sukzessiver Steigerung der Ofentemperatur präpariert. Hierzu wurden Backing und Targetmaterial auf einem speziellen Halter platziert, in ein passgenaues Quarzrohr im Ofen eingebracht und anschließend das NiSe unter kontinuierlichem Argonstrom (15 ml/min) zur Vermeidung oxidativer Prozesse aufgeschmolzen. Zur Optimierung des Präparationsprozesses wurden verschiedene Temperaturprogramme mit unterschiedlichen Temperaturstufen und Haltezeiten untersucht.



Abb. 12: Ni-Backings mit eingearbeiteten Ni-Netzten; links: feines Netz (130 mesh/cm²), rechts: grobes Netz (558 mesh/cm²).

3.2.2 Bestrahlungen zur Produktion von Radiobrom

Die Produktion der Bromisotope ⁷⁶Br, ⁷⁷Br und ⁸²Br erfolgte über ^{nat}Se(p,xn)-Kernreaktionen durch Bestrahlung der oben genannten NiSe-Legierung mit Protonen mit einer Energie von 17 MeV am Strahlrohr des Babyzyklotrons BC 1710 des Forschungszentrum Jülich. Sämtliche Bestrahlungen wurden unter Verwendung des im Institut entwickelten Schrägtargethalters (Abb. 13) und unter permanenter 2π-Wasserkühlung durchgeführt. Dabei trifft der Projektilstrahl in einem Winkel von 20° auf die Targetfläche, wodurch eine bessere Verteilung der Strahlleistung über die Targetfläche und damit eine Verringerung der punktuellen thermischen Belastung des Targetmaterials erreicht wird.

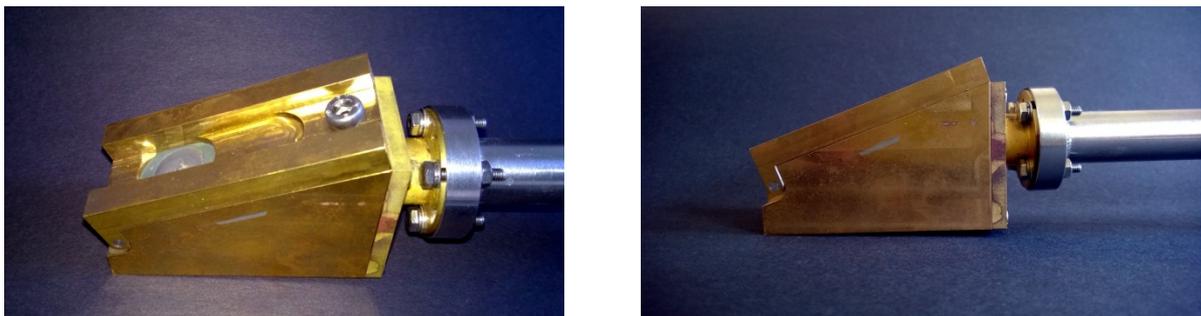


Abb. 13: Schrägtarget zur Bestrahlung am BC 1710.

Desweiteren durchläuft der Projektilstrahl, wie aus Abb. 14 ersichtlich, aufgrund des flacheren Winkels eine, im Vergleich zu einer Bestrahlung im 90° Winkel, wesentlich längere Strecke durch das Targetmaterial. Angesichts dieser vermehrten Wechselwirkung mit den

Targetkernen wird die Energie der einfallenden Teilchen über einen größeren Bereich degradiert und es lassen sich in der Regel höhere Produktionsausbeuten erzielen.

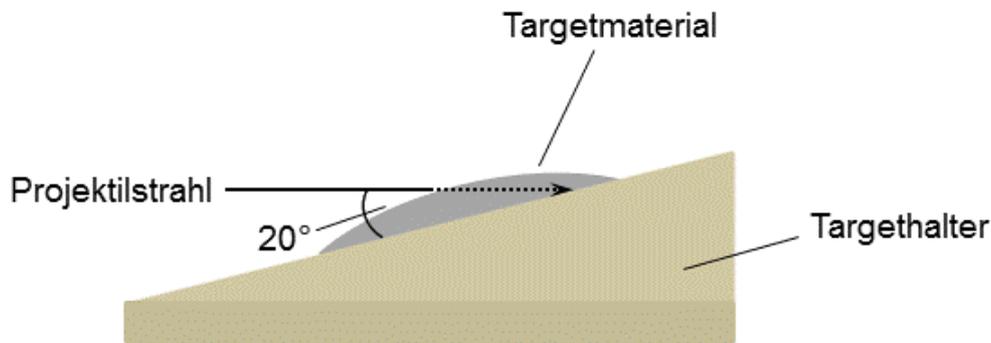


Abb. 14: Schematische Darstellung des Strahlverlaufs am Schrägtarget.

Um die maximal mögliche Energie der Projektilteilchen auszunutzen, wurde die Targetscheibe hierbei nicht zusätzlich versiegelt, so dass der Protonenstrahl ohne vorherige Degradierung auf die Targetfläche trifft. Testbestrahlungen zur Überprüfung der Beständigkeit des Targetmaterials wurden jeweils für 10 min im Bereich von 1 - 10 μA durchgeführt, während Produktionsbestrahlungen typischerweise bei 3 μA und einer Strahlzeit von 1 bis 1,5 h erfolgten. Hochstromtests bei Strahlströmen über 10 μA waren im Rahmen dieser Arbeit aus technischen Gründen nicht möglich.

3.2.3 Entwicklung einer Trockendestillation zur Isolierung von n.c.a. [$^{*}\text{Br}$]Bromid aus dem Targetmaterial

Die Isolierung von n.c.a. [$^{*}\text{Br}$]Bromid aus dem NiSe-Target erfolgte mittels einer im Rahmen dieser Arbeit optimierten Apparatur zur Trockendestillation unter Verwendung eines konventionellen 1-Zonen-Röhrenofens der Firma Carbolite, Neuhausen, mit $T_{\text{max}} = 1200^{\circ}\text{C}$. Im Gegensatz zu dem für die Targetpräparation verwendeten Gerät war dieser Ofen mit einem externen Steuerelement ausgestattet, so dass die Temperaturregelung außerhalb des Aktivabzuges stattfinden konnte. Bei sämtlichen Experimenten wurde Argon als Trägergas gewählt, um eine unerwünschte Oxidation des Targetmaterials bzw. der radioaktiven Bromspezies zu vermeiden. Neben Faktoren wie radiochemischer Reinheit und Vermeidung nicht-isotoper Verunreinigungen stand bei der Entwicklung der Apparatur hinsichtlich nachfolgender Markierungsreaktionen insbesondere die Minimierung des finalen Aktivitätsvolumens im Fokus, wobei gleichzeitig die prinzipielle Möglichkeit einer Automatisierung gegeben sein sollte.

In Anlehnung an eine in der Literatur beschriebenen Apparatur zur Ausheizung von [^{124}I]Iod [163] wurde ein Trennsystem entwickelt, bei dem das radioaktive Brom nach Übergang in die Gasphase mittels eines Argonstroms transportiert und in einer Kapillare außerhalb des Ofens aufgefangen wird. Diese Kapillare konnte dann mit einem für die Markierung geeigneten Lösungsmittel, in diesem Fall einer 0,1 M NaOH-Lösung, ausgespült werden, so dass das radioaktive Brom ohne weitere Aufarbeitung oder zusätzliches Eindampfen in Form von [$^*\text{Br}$]Bromid in einem geringen Volumen von ca. 100 μl für die Radiosynthese zur Verfügung steht. In Hinblick auf dieses Ziel wurden Platin-, Edelstahl- sowie Quarzglas Kapillaren unterschiedlicher Durchmesser und Längen getestet. Zur Minimierung des Totvolumens in der Apparatur sowie zur Gewährleistung eines möglichst gleichmäßigen Gasflusses wurden im Verlauf der Arbeit verschiedene Quarzglasstücke unterschiedlicher Geometrie angefertigt und modifiziert sowie die Durchflussrate des Argonstroms in geeigneter Weise angepasst. Der optimierte Aufbau der Destillationsapparatur sowie die entsprechenden optimierten Bedingungen werden im Detail in Kapitel 4.3.3 beschrieben und diskutiert.

3.2.4 Qualitätskontrolle des abgetrennten n.c.a. Radiobroms

Die radionuklidische Zusammensetzung sowie die entsprechenden Aktivitäten der abgetrennten Bromisotope wurden jeweils durch die γ -spektrometrische Messung eines Aliquots der hergestellten n.c.a. [$^*\text{Br}$]Bromid-Lösung bestimmt (zu γ -Spektrometrie siehe Kapitel 3.1.5). Die Kontrolle der radioisotopischen Reinheit entfiel hierbei, da Selen natürlicher Isotopenzusammensetzung bestrahlt wurde und folglich sämtliche Reaktionskanäle zur Bildung des Nuklidgemischs beitrugen. Die Spezifizierung der radiochemischen Reinheit wurde mittels Radio-Ionenchromatographie (Radio-IC) über die Detektion der Leitfähigkeit und Aktivität (NaI-Detektor) der vorliegenden nicht-radioaktiven und radioaktiven ionischen Spezies durchgeführt. Die Messungen erfolgten mittels des IC-Systems *882 Compact IC Plus* der Firma Metrohm, Filderstadt, und unter Verwendung einer Metrosep A Supp 5 250/4.0 Anionentauschersäule bei einer Eluentenzusammensetzung von 3,2 mM CO_3^{2-} / 1 mM HCO_3^- (0,7 ml/min). Zur Kalibrierung des Systems wurden geeignete IC-Standardlösungen verwendet. Die „Radioelement“-Reinheit, das heißt die Abwesenheit nicht-isotoper Verunreinigungen, wurde γ -spektrometrisch anhand der charakteristischen γ -Linien ermittelt. Im Falle längerlebiger Nuklide, wie beispielsweise ^{75}Se , wurden hierzu Langzeitmessungen durchgeführt, wobei zur Minimierung des Untergrundes zunächst der weitgehende Zerfall der Bromisotope abgewartet wurde.

3.3 Bromierung von CPBPX und [^{*}Br]CPBPX

3.3.1 Verwendete Chemikalien und Generelles

Sämtliche Chemikalien und Lösungsmittel wurden über die Firmen Sigma-Aldrich, St.Louis, USA, Fluka, Neu-Ulm, und Merck, Darmstadt, bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Tabelle 16 gibt hierzu einen Überblick. Bei allen Synthesen wurde Sterilwasser (Aqua ad iniectabilia Braun) der B. Braun Melsungen AG, Melsungen, verwendet.

Die Aufnahme der Massespektren erfolgte mittels des Systems Surveyor MSQ der Firma Thermoquest, Egelsbach. Die massenspektrometrische Analyse wurde dabei über Elektrosprayionisation (ESI) durchgeführt. Die Massespektren des CPCPX (**7**) wurden ebenfalls unter Verwendung von ESI am Zentralinstitut für Engineering, Elektronik und Analytik (Analytikabteilung: ZEA-3) des FZJ aufgenommen (vergleiche Kapitel 4.4.1).

UV/Vis-Spektren wurden an einem UV-Spektrometer des Typs UV-1601 der Firma Shimadzu, Kiōto, Japan, aufgenommen

Der Volumentransfer bei sämtlichen radioaktiven und nicht radioaktiven Synthesen erfolgte unter Verwendung von Mikropipetten der Firma Eppendorf, Hamburg.

Tabelle 16: Verwendete Chemikalien.

Chemikalie	Reinheitsgrad	Hersteller
Chloramin-T Hydrat	98 %	Sigma-Aldrich
EtOH	p.a.	Merck
HCl	p.a., 37 %	Merck
	TraceSELECT® Ultra, 30 %	Fluka
MeOH	p.a.	Merck
NaBr	≥ 99,995 %	Fluka
NaOH	≥ 98 %	Sigma-Aldrich
Trifluoressigsäure (TFA)	≥ 99,9 %	Sigma-Aldrich

3.3.2 Referenzverbindung und Markierungsvorläufer

Die nicht-radioaktive Referenzverbindung 8-Cyclopentyl-3-[(E)-3-bromprop-2-en-1-yl]-1-propylxanthin (CPBPX) **5** sowie der Markierungsvorläufer 8-Cyclopentyl-1-propyl-3-[(E)-3-tributylstannylprop-2-en-1-yl]-xanthin **6** [140] wurden in unserem Institut synthetisiert, charakterisiert und für diese Arbeit zur Verfügung gestellt.

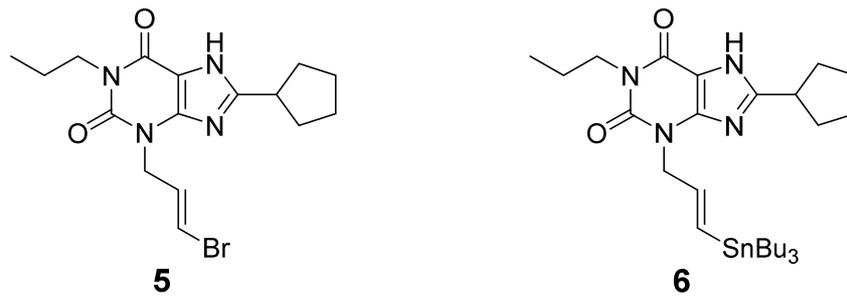


Abb. 15: Molekülstrukturen der Referenzverbindung **5** (CPBPX) und des Markierungsvorläufers **6**.

3.3.3 Bestimmung der experimentellen Nachweisgrenze

Zur Bestimmung der experimentellen Nachweisgrenze des verwendeten HPLC-Systems für **5** wurde zunächst mittels definiert aufgebener Stoffmengen der in MeOH gelösten, nicht radioaktiven Referenzverbindung **5** eine geeignete Kalibrationsgerade erstellt (Abb. 16). Das erhaltene UV-Signal verhält sich proportional zur eingesetzten Stoffmenge und ermöglichte dadurch die Bestimmung der Stoffmenge von **5** anhand der entsprechenden Geradengleichung durch Integration der gemessenen Peakfläche. Die Steigung der Geraden wurde dabei mittels linearer Regression berechnet.

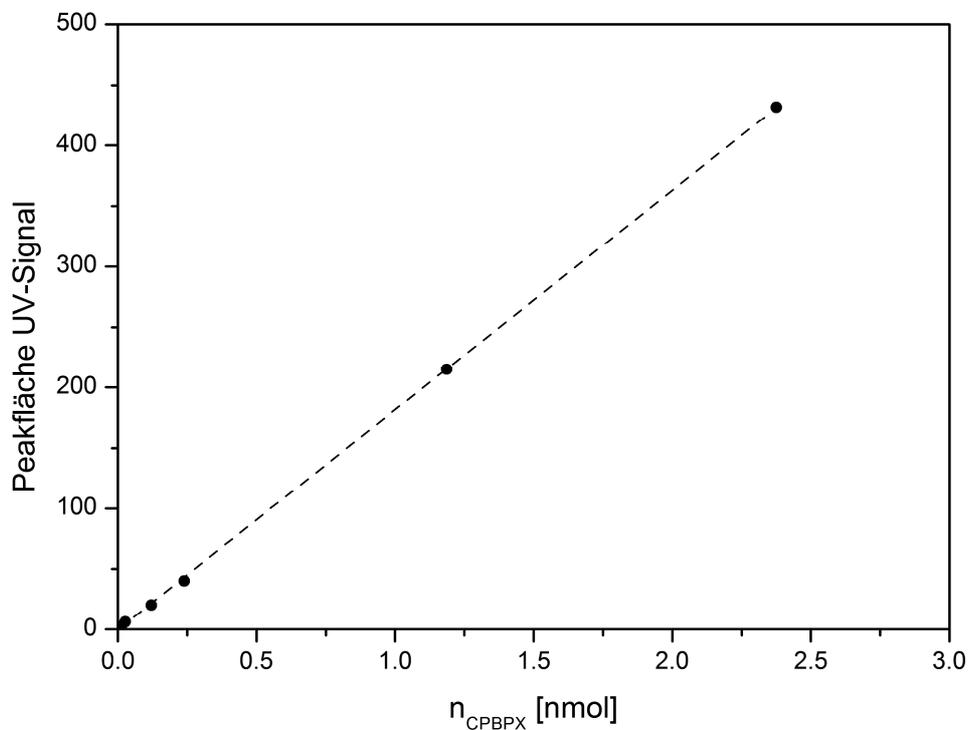


Abb. 16: Kalibrationsgerade für CPBPX **5** zur Korrelation von Stoffmenge und UV-Signal.

Anschließend wurde eine Verdünnungsreihe hergestellt und **5** in sukzessive kleiner werden Stoffmengen auf die HPLC gegeben. Dabei wurde als untere experimentelle Nachweisgrenze diejenige Stoffmenge erachtet, die einer Peakhöhe mit der dreifachen UV-Absorption des Untergrundes entspricht (Signal-Rausch-Verhältnis 3 : 1). Auf diesem Wege wurde für CPBPX (**5**) eine experimentelle Nachweisgrenze von 2,4 pmol bestimmt. Abb. 17 zeigt das entsprechende Chromatogramm. Die sogenannte Bestimmungsgrenze (auch: Quantifizierungsgrenze), das heißt die Konzentration oder Stoffmenge, ab der eine Verbindung „verlässlich“ quantitativ bestimmt werden kann, wird häufig näherungsweise dem 3-fachen Wert der Nachweisgrenze entsprechend angegeben. Im Falle von CPBPX ergäbe sich demnach eine Bestimmungsgrenze von 7,2 pmol.

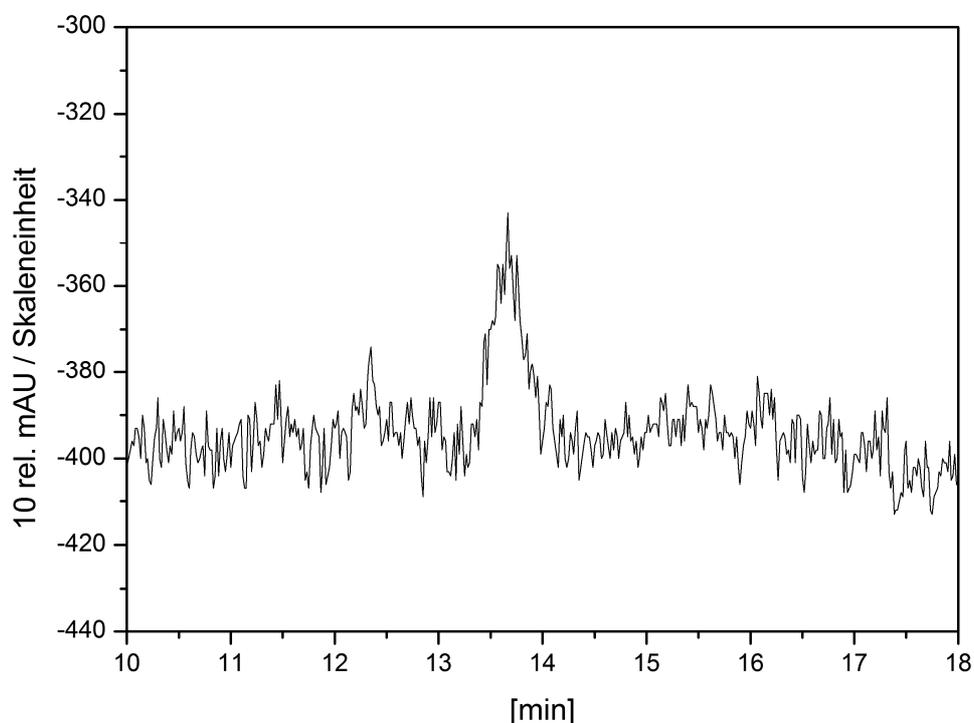


Abb. 17: Chromatogramm zur Bestimmung der experimentellen Nachweisgrenze von CPBPX **5**.

3.3.4 Optimierung der Reaktionsparameter zur Synthese von CPBPX mit Bromid

Die Radiosynthese des [$^{*}\text{Br}$]CPBPX ($^{*}\text{Br}$ **5**) wird über eine elektrophile Radiobrom-Destannylierung des Tributylzinnvorläufers **6** unter Verwendung von Chloramin-T (CAT) als Oxidationsmittel erfolgen. Die Reaktionsparameter dieser Destannylierungsreaktion wurden hier zunächst unter Verwendung von kaltem NaBr optimiert, da während der Entwicklungsphase der in Kapitel 4.3.3 beschriebenen Trennapparatur kein trägerarmes [$^{*}\text{Br}$]Bromid zur Verfügung stand. Um den trägerarmen Bedingungen bei der Radiosynthese möglichst nahe

zu kommen, wurde unter Berücksichtigung der zuvor experimentell ermittelten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen (siehe Kapitel 3.3.3) eine stark verdünnte, nicht-radioaktive NaBr-Lösung mit einer Konzentration von 11,8 μM hergestellt. Hierzu wurden zunächst 12,15 mg hochreines NaBr ($\geq 99,995\%$) eingewogen, in 100 ml 0,1 M NaOH gelöst und anschließend die Lösung im Verhältnis 1 : 99 mit ebenfalls 0,1 M NaOH verdünnt.

Zur Optimierung der Reaktionsparameter wurden jeweils 20 μl der so präparierten NaBr-Lösung (236 pmol) in einem 1,5 ml Eppendorfgefäß vorgelegt, was gut dem 30-fachen des Wertes der Bestimmungsgrenze entspricht. Anschließend wurden 20 μl des in EtOH gelösten Vorläufers in variierenden Konzentrationen zugegeben und zur Einstellung des pH-Wertes auf $\text{pH} \leq 1$ 5 μl 1 M HCl hinzugefügt. Daraufhin wurden 5 μl wässrige CAT-Lösung unterschiedlicher Konzentration hinzu pipettiert, und im Falle der Reaktionen bei Raumtemperatur (22°C) das so zusammengegebene Reaktionsgemisch bei variierender Reaktionszeit unter Verwendung eines Vortex-Mixers durchmischt.

Tabelle 17: Übersicht zur Optimierung der nicht-radioaktiven Synthese von CPBPX.

Variable	CAT-Konzentration	Zeit	Temperatur	Vorläufer-Konzentration
CAT-Konzentration	8,8 μM - 1,8 mM	1 min	22°C	680 μM
Zeit	440 μM	0,5 - 10 min	22°C	680 μM
Temperatur	440 μM	0,5 min	10 - 60°C	680 μM
Vorläufer-Konzentration	440 μM	0,5 min	30°C	8,5 μM - 6,8 mM

Zur Überprüfung der Temperaturabhängigkeit wurden sämtliche Reagenzien zunächst mittels eines Thermomixers *Comfort* der Firma Eppendorf auf den jeweils betrachteten Wert vortemperiert, anschließend die Reaktionspartner nach oben beschriebener Vorschrift zusammengegeben und im Thermomixer durchmischt.

Nach Ende der Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit 200 μl HPLC-Eluens (MeOH/H₂O/TFA 80/20/0,2 v/v/v) vermengt und über eine 200 μl Probenschleife auf die HPLC injiziert. Die Identifizierung des Produktes erfolgte anhand der Retentionszeit der

entsprechenden Referenzverbindung **5** und wurde nach HPLC-Abtrennung massenspektrometrisch verifiziert (MS (m/z): 381[M+H]⁺ 100%). Zur Generierung belastbarer Ergebnisse war es teilweise von besonderer Relevanz, die betreffenden Reaktionen vergleichsweise häufig durchzuführen (n > 10), da es sich hier um Stoffmengen im Rahmen der Bestimmungsgrenze, das heißt im pikomolaren Bereich, handelte. Tabelle 17 zeigt eine Übersicht der variierten Reaktionsparameter.

3.3.5 Optimierung der Reaktionsparameter zur Radiobromierung von [⁷⁵Br]CPBPX

Die Korrelierbarkeit der in Kapitel 3.3.4 ermittelten Reaktionsparameter mit den trägerarmen Bedingungen der entsprechenden Radiosynthese wurde punktuell an den signifikanten Bereichen der erhaltenen Kurvenverläufe überprüft. Hierzu wurden jeweils 20 µl des zuvor über die Trockendestillation gewonnenen n.c.a. [⁷⁵Br]Bromids (40 kBq - 1,5 MBq, typischerweise 200 kBq) in 0,1 M NaOH in einem 1,5 ml Eppendorfgefäß vorgelegt und 20 µl des in EtOH gelösten Vorläufers in unterschiedlichen Konzentrationen zugegeben. Anschließend wurden auch hier 5 µl 1 M HCl hinzugefügt und die Reaktion durch Zugabe von 5 µl wässriger CAT-Lösung variierender Konzentration initiiert.

Tabelle 18: Übersicht zur Optimierung der Radiosynthese von [⁷⁵Br]CPBPX.

Variable	CAT-Konzentration	Zeit	Temperatur	Vorläufer-Konzentration
CAT-Konzentration	44 µM - 1,3 mM	1 min	22°C	680 µM
Zeit	440 µM	0,5 - 10 min	22°C	680 µM
Temperatur	440 µM	0,5 min	20 - 60°C	680 µM
Vorläufer-Konzentration	440 µM	0,5 min	30°C	170 µM - 6,8 mM

Die Temperierung der verwendeten Reagenzien sowie die Durchmischung der Reaktionslösung erfolgten bei sämtlichen Radiosynthesen unter Verwendung des oben genannten Thermomixers. Bei Ende der Reaktionszeit wurde auch hier die Reaktionslösung mit 200 µl HPLC-Laufmittel (MeOH/H₂O/TFA 80/20/0,2 v/v/v) vermengt und über eine 200 µl Proben-schleife auf die HPLC injiziert. Die Identifizierung des radioaktiven Produktes erfolgte anhand

der Retentionszeit der entsprechenden Referenzverbindung **5**. Tabelle 18 gibt einen Überblick über die betrachteten Reaktionsparameter.

3.3.6 Überprüfung der Trägerabhängigkeit der radiochemischen Ausbeute

Die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Menge an nicht-radioaktivem Bromid wurde unter optimierten Reaktionsbedingungen durch definierten Trägerzusatz überprüft. Hierzu wurden 15 µl der n.c.a. [⁷⁵Br]Bromid-Lösung (typischerweise 200 - 300 kBq) vorgelegt und anschließend 5 µl NaBr-Träger, beginnend bei einer maximalen Stoffmenge von 28 nmol Br⁻, hinzugefügt, was einem leichten Überschuss gegenüber dem Oxidationsmittel CAT in der Reaktionslösung (22 nmol) entspricht. Daraufhin wurden 20 µl des in EtOH gelösten Vorläufers (34 nmol) beigegeben, zur Einstellung des pH-Wertes 5 µl 1 M HCl zugefügt und die Reaktion schließlich durch Zugabe von 5 µl CAT (22 nmol) initiiert. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 sek bei 30°C unter Verwendung eines Thermomixers gemischt, anschließend mit 200 µl HPLC-Laufmittel (MeOH/H₂O/TFA 80/20/0,2 v/v/v) vermengt und über eine 200 µl Probenschleife auf die HPLC injiziert. Sämtliche Reagenzien wurden zuvor im Thermomixer auf 30°C vortemperiert. Die Identifizierung des radioaktiven Produktes erfolgte auch hier anhand der Retentionszeit der entsprechenden Referenzverbindung **5**.

3.3.7 Bestimmung der (radiochemischen) Ausbeute und der spezifischen Aktivität

Zur Bestimmung der Ausbeute der nicht-radioaktiven Synthesen von **5** wurde jeweils die Peakfläche des UV-Signals anhand der in Kapitel 3.3.3 beschriebenen Kalibrationsgeraden mit der entsprechenden Stoffmenge korreliert und anschließend die Ausbeute berechnet.

Die radiochemische Ausbeute (RCA) von [⁷⁵Br]**5** wurde über die γ-spektrometrische Messung der Aktivitäten bestimmt (vergleiche Kapitel 3.1.5). Hierzu wurde zunächst die Ausgangsaktivität A_0 des eingesetzten n.c.a. [⁷⁵Br]Bromids ermittelt, anschließend die Radiosynthese durchgeführt und [⁷⁵Br]**5** über Radio-HPL-Chromatographie abgetrennt. Die Aktivität des isolierten radioaktiven Produktes A_P wurde ebenfalls mittels γ-Spektrometrie bestimmt und die Ausbeute über das Verhältnis der jeweils auf den gleichen Referenzzeitpunkt t korrigierten Aktivitäten $A_{0,t}$ und $A_{P,t}$ berechnet. Die Aktivitäten $A_{0,t}$ und $A_{P,t}$ ergeben sich, in Analogie zu Gleichung (23), wie folgt.

$$A_{0/P,t} = A_{Mess} \cdot e^{-\lambda \cdot t_{cool}} \quad (26)$$

Dabei ist A_{Mess} die Aktivität von A_0 bzw. A_P zum jeweiligen Messbeginn, λ die Zerfallskonstante des jeweiligen Bromisotopes und t_{cool} die Abklingzeit zwischen Messstart

und Referenzzeitpunkt t . Die Aktivitätsmessungen erfolgten jeweils anhand der charakteristischen γ -Quanten der Isotope ^{76}Br , ^{77}Br und ^{82}Br (siehe Tabelle 12). Zur Kontrolle wurden die sich aus der aufsummierten Gesamtaktivität von ^{76}Br , ^{77}Br und ^{82}Br ergebenden Ausbeuten punktuell anhand der sich aus den Aktivitäten der einzelnen Isotope ergebenden Ausbeuten abgeglichen. Eventuelle Zählverluste aufgrund der unterschiedlichen Messgeometrien der Probengefäße wurden über mehrfache Vergleichsmessungen mit definierten Aktivitäten jeweils für die betreffenden Gefäße und Detektorabstände überprüft und im Rahmen der Messgenauigkeit der verwendeten γ -Detektoren ausgeschlossen.

Die Bestimmung der spezifischen Aktivität von [^{76}Br]**5** erfolgte mittels Radio-HPL-Chromatographie in Kombination mit γ -Spektrometrie. Hierzu wurde nach durchgeführter Radiosynthese das Produkt [^{76}Br]**5** über die HPLC abgetrennt und die Aktivität γ -spektrometrisch ermittelt. Die Stoffmenge an „kaltem“ Produkt **5** wurde wiederum über die Integration der Peakfläche im UV-Kanal sowie die oben beschriebenen Kalibrationsgerade bestimmt. Die spezifische Aktivität ergibt sich dann entsprechend aus dem Quotienten von Aktivität und Stoffmenge (siehe Kapitel 1.6.1).

3.3.8 Radioaktive Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (Radio-HPLC)

Die Analyse und Abtrennung der radioaktiven und nicht-radioaktiven Produkte erfolgte mittels Radio-HPL-Chromatographie, im Falle der Radiosynthesen zur Bestimmung der radiochemischen Ausbeute und der spezifischen Aktivität in Kombination mit γ -Spektrometrie (siehe Kapitel 3.3.7). Das verwendete HPLC-System bestand aus einer Pumpe (MaxiStar K-1000, Knauer, Berlin), einem UV-Detektor (K-2500, Knauer, Berlin) mit variabler Wellenlänge, einem NaI(Tl)-Bohrlochkristall (EG&G Ortec, Oak Ridge, USA) sowie einer entsprechenden Verstärkereinheit (925-SCINT AceMate, EG&G Ortec, Oak Ridge, USA). Der UV-Detektor wurde mit einem 24bit-Analog/Digital-Wandler-Modul mit dem Messrechner verbunden, wobei das eingesetzte Interface über einen TTL-kompatiblen Eingang verfügt, der die Signale mit einem 24 bit Zähler registriert und an dem die Radiodetektoreinheit direkt angeschlossen werden konnte. Die Aufgabe der zu analysierenden Lösungen erfolgte mittels eines Rheodyne-Injektionsventils über eine 200 μl Probenschleife.

Sämtliche HPLC-Trennungen wurden unter isokratischen Bedingungen bei einem Eluentenfluss von 1 ml/min und unter Verwendung einer analytischen RP (reversed-phase) Phenyl-Hexyl-Säule (Luna 5 μ , 250 x 4,6 mm, Phenomenex, Torrance, USA) durchgeführt. Die Wellenlänge des UV-Detektors wurde bei allen Messungen auf 275 nm eingestellt, da **5** an dieser Stelle ein Absorptionsmaximum aufweist (UV/VIS: $\lambda_{\text{max}} = 275,6 \text{ nm}$, siehe Abb. 18). Die Eluentenzusammensetzung betrug jeweils MeOH/H₂O/TFA 80/20/0,2 (v/v/v; $k' = 3,78$), wobei sich zur semipräparativen Abtrennung des markierten Produktes [^{76}Br]**5** eine Lauf-

mittelzusammensetzung mit höherem Wasseranteil von MeOH/H₂O/TFA 75/25/0,2 (v/v/v; $k' = 5,83$) empfiehlt (siehe Kapitel 4.4.1).

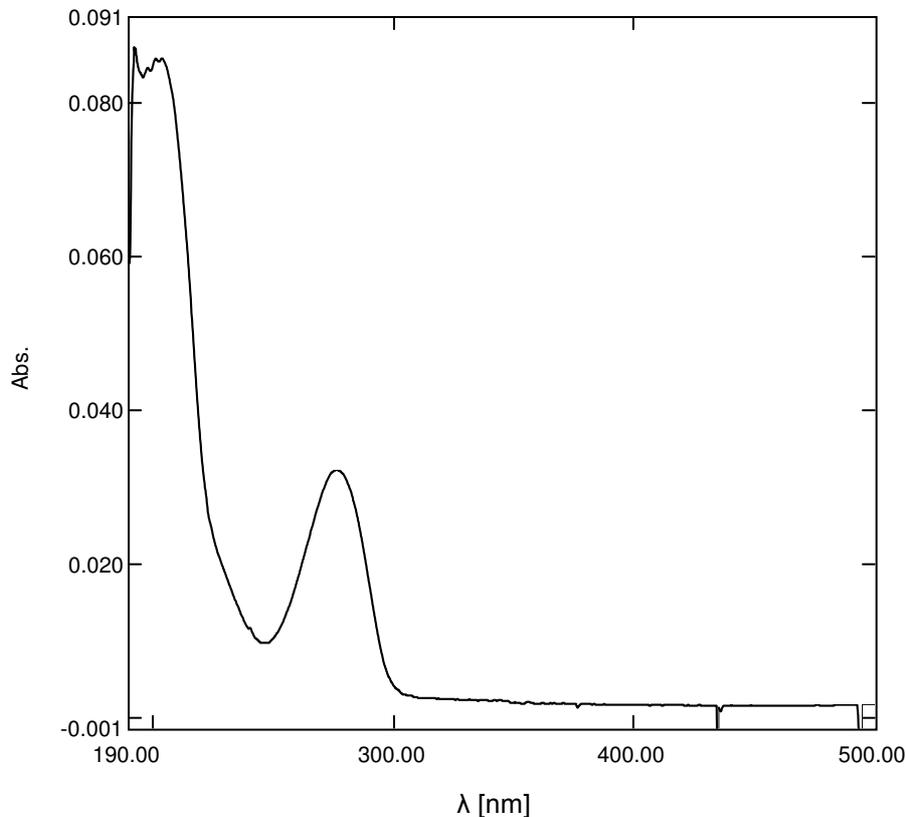


Abb. 18: UV/VIS-Spektrum von CPBPX 5.

3.4 Charakterisierung des Rezeptorliganden CPBPX

3.4.1 Bestimmung des K_i -Wertes von CPBPX mittels Wettbewerbsassay

Die Rezeptorbindungsstudien sowie die in Kapitel 3.4.2 beschriebenen Autoradiographien wurden von der Gruppe für Radiopharmakologie unseres Institutes durchgeführt und werden hier zur Nachvollziehbarkeit der experimentellen Ergebnisse kurz erläutert.

Die Durchführung der Wettbewerbsstudien zur Bestimmung des K_i -Wertes erfolgte mittels eines in unserem Hause entwickelten Streifenassays unter Verwendung von Homogenaten aus CHO-Zellen (Chinese Hamster Ovary), die den humanen A_1 -Adenosinrezeptor exprimieren. Dabei liegen die zuvor speziell aufgearbeiteten Zellmembransuspensionen immobilisiert als Membran-Agarose-Spots auf *Gel-Fix*[®] für Agarose-Streifen vor (für jede Ligandenkonzentration 1 Streifen à 3 Spots). Die Membrankonzentration betrug hier 8 mg/ml, entsprechend einer Proteinmenge von 40 µg pro Spot / Messung. Zur Überprüfung der Konzentrationsabhängigkeit der Ligandenbindung wurde eine Verdünnungsreihe des zu

untersuchenden, nicht-radioaktiven Liganden **5** mit 14 unterschiedlichen Konzentrationen im Bereich 0,06 - 500 nM hergestellt. Anschließend wurden jeweils 1,3 ml Assaypuffer, 100 µl der zuvor genannten Ligand-Lösung sowie 100 µl einer [³H]DPCPX-Lösung (0,34 nM) in 14 2,0 ml Eppendorfgefäße gefüllt und zusammen mit den vorbereiteten Gelstreifen für 1 h auf einem Vortex-Mixer inkubiert. Die Gelstreifen wurden daraufhin für 1 h im Wasserbad gewaschen, zerschnitten und jeweils ein Spot mit 3,5 ml Szintillator-Lösung (Ultima GoldTM, PerkinElmer, Waltham, USA) versetzt. Die in einem Spot vorhandene Tritiumaktivität wurde dann mit Hilfe eines Flüssigszintillationsdetektors (TriCarb 2300TR, Packard, Dreieich) gemessen und der K_i-Wert von **5** mittels nicht-linearer Regression (*GraphPad Prism, 4.00* für Windows, GraphPad Software Inc., La Jolla, USA) bestimmt.

3.4.2 Autoradiographie mit [⁷⁵Br]CPBPX

Die autoradiographischen Untersuchungen wurden an 20 µm dicken, horizontalen Rattenhirnschnitten durchgeführt. Hierzu wurden auf -20°C tiefgefrorene Rattenhirne mittels eines Mikrotoms (Leica Microsystems, Wetzlar) entsprechend horizontal in Scheiben geschnitten, auf speziell beschichtete Objektträger aufgebracht und bei -80°C aufbewahrt. Zur Durchführung der Autoradiographien wurden die Schnitte zunächst im Trockenschrank bei 37°C aufgetaut und getrocknet, und anschließend für 15 min bei Raumtemperatur in einer Tris-Pufferlösung (50 mM, pH = 7,4) vorinkubiert. Die Hauptinkubation mit der radioaktiven Substanz zur Darstellung der Totalbindung und der unspezifischen Bindung erfolgte dann parallel in zwei unterschiedlichen Pufferlösungen. Zur Darstellung der Totalbindung wurden 4 Hirnschnitte für 1 h in einer Tris-Pufferlösung, die 40 kBq des Radioliganden [⁷⁵Br]**5** enthielt, inkubiert. Zur Bestimmung der unspezifischen Bindung wurden 4 weitere Hirnschnitte in einer ebenfalls 40 kBq an [⁷⁵Br]**5**, sowie zusätzlich 1 µM DPCPX enthaltenden Tris-Pufferlösung für 1 h inkubiert. Nach der Inkubation wurden die Schnitte jeweils 2 Mal für 1 min mit reiner Tris-Pufferlösung gewaschen, kurz in entsalztes Wasser getaucht und anschließend für ca. 45 min bei 37°C getrocknet.

In analoger Weise wurden Autoradiographien an 8 weiteren Rattenhirnschnitten, jedoch unter Einsatz von jeweils nur 2 kBq von [⁷⁵Br]**5**, also einem 20tel der zuvor verwendeten Aktivität, durchgeführt.

Zur Bestimmung der Aktivitätsverteilung wurden die Präparate auf einem Träger fixiert und anschließend in einer Röntgenkassette für 1 h bzw. 20 h auf einer Phosphor-Bildplatte („phosphor image plate“, Fujifilm) platziert. Die Bildplatten wurden daraufhin mittels eines Laser Scanners (Phosphor Imager BAS 500, Fujifilm) ausgelesen und mit Hilfe geeigneter Software ausgewertet.

3.4.3 Berechnung des clogP_{OW} -Wertes von CPBPX

Zum Vergleich der Lipophilie des neuen bromierten Liganden CPBPX (**5**) mit denen der bereits bekannten Cyclopentyl-Xanthine CFPX (**3**) und CPIX (**4**) wurden die entsprechenden clogP_{OW} -Werte (computed logP_{OW}) unter Verwendung verschiedener Programme berechnet. Mit diesen wurden die clogP_{OW} -Werte jeweils auf Basis der betreffenden Molekülstruktur unter Zugrundelegung unterschiedlicher mathematischer Algorithmen ermittelt, wobei je nach Programm durchaus abweichende Ergebnisse erhalten werden können [100]. Die Berechnungen erfolgten mittels folgender Programme: *Marvin Sketch* [99], *Molinspiration* [164], *Osiris* [165] und *ChemBioDraw Ultra* (Version 11.0), CambridgeSoft, Cambridge, USA.

Da bei der elektrophilen *in situ* Bromierung mittels Chloramin-T die Chlorierung je nach Reaktionsbedingungen mehr oder minder stark als Konkurrenzreaktion auftritt [166] und auch im Rahmen dieser Arbeit die Bildung der analogen Chlorverbindung CPCPX (8-Cyclopentyl-3-[(E)-3-chlorprop-2-en-1-yl]-1-propylxanthin, **7**) bei den nicht-radioaktiven Synthesen beobachtet wurde (siehe Kapitel 4.4.1), wurden auch hierfür die clogP_{OW} -Werte berechnet und mit den oben genannten Xanthin-Derivaten verglichen.

4. Ergebnisse und Diskussion

Aufgrund ihrer unterschiedlichen Zerfallseigenschaften lassen sich unter den Radioisotopen des Broms sowohl für diagnostische als auch für therapeutische Anwendungen der Nuklearmedizin geeignete Isotope finden. Auch angesichts des vorteilhaften chemischen Verhaltens sowie der günstigen physiko-chemischen Eigenschaften von Brom sind die Radiobromisotope von anhaltendem Interesse für die Entwicklung neuer Radiotracer. Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher Reaktionswirkungsquerschnitte zur Produktion von Radiobromisotopen gemessen, sowie ein selektives Trennverfahren zur Herstellung von trägerarmem Radiobrom etabliert. Das so isolierte n.c.a. Radiobrom wurde weiterhin zur Durchführung und Optimierung der Radiosynthese des ersten radiobromierten A_1 -Adenosin-Rezeptorliganden und dessen pharmakologischer Untersuchung eingesetzt. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Untersuchungen und Entwicklungsarbeiten im Einzelnen vorgestellt und diskutiert.

4.1 Erzeugung von Bromisotopen über (d,xn)-Reaktionen an natürlichem Selen

Wie in Kapitel 1.5.1 beschrieben, bietet sich zur Produktion medizinisch interessanter Bromisotope prinzipiell eine Vielzahl an Produktionswegen an, wobei der Fokus aufgrund der guten Verfügbarkeit der Projektileilchen mittlerweile hauptsächlich auf protonenbasierten Reaktionen an angereichertem Selen liegt. Während sowohl protoneninduzierte als auch durch α - und ^3He -Teilchen induzierte Reaktionen an Selen bzw. Arsen bereits evaluiert bzw. im Vergleich mit entsprechenden Kernmodellrechnungen betrachtet wurden [167-168], wurden deutroneninduzierte Reaktionen an angereicherten Selenisotopen bislang nur vereinzelt und insbesondere ohne die Berücksichtigung nicht-isotoper Nebenprodukte untersucht. Generell betrachtet, weisen deutroneninduzierte Kernreaktionen, im Vergleich zur korrespondierenden protonengestützten Produktionsroute ((p,xn) vs. (d,x+1n)) zum Teil signifikant höhere Wirkungsquerschnitte auf und ermöglichen demnach höhere Radionuklid-ausbeuten. Die Schwellenenergie der jeweiligen (d,x+1n)-Reaktion liegt dabei im Schnitt lediglich 2 - 3 MeV höher als die Schwellenenergie des entsprechenden (p,xn)-Prozesses. Desweiteren ist im Gegensatz zur (p,n)-Reaktion über den (d,n)-Prozess das dem betreffenden Targetkern *isotone* Nuklid zugänglich, was unter Umständen in Hinblick auf die radionuklidische Reinheit des Zielnuklids von Vorteil sein kann. Aufgrund dessen scheint

insbesondere die Produktion des für die PET äußerst interessanten Bromisotops ^{75}Br (siehe Kapitel 1.4) über den $^{74}\text{Se}(d,n)$ -Prozess vielversprechend.

Wirkungsquerschnitte deutroneninduzierter Kernreaktionen an natürlichem Selen wurden, mit Ausnahme des ^{82}Br , im Rahmen dieser Arbeit erstmalig gemessen. Die Kernprozesse $^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn)^{75,76,77,82}\text{Br}$ sowie die $^{\text{nat}}\text{Se}(d,x)$ -Reaktionen zu den ko-produzierten Radionukliden ^{73}Se , ^{75}Se , ^{83}Se und ^{74}As wurden bis zu Deutronenenergien von 41 MeV bestimmt; die Wirkungsquerschnitte des kurzlebigen ^{78}Br ($T_{1/2} = 6,46$ min; $E_{\gamma} = 614$ keV) sowie seines Isobars ^{78}As ($T_{1/2} = 90,7$ min; $E_{\gamma} = 614$ keV) im Energiefenster von 17 - 41 MeV (siehe Analyse komplexer Zerfallskurven Kapitel 3.1.6).

In Anbetracht der Tatsache, dass natürliches Selen aus 6 stabilen Isotopen besteht, handelt es sich hier größtenteils um recht komplexe Kurvenverläufe mit mehreren Maxima. Zur qualitativen Betrachtung der gemessenen Ergebnisse erscheint es daher zweckmäßig, zunächst die involvierten Reaktionskanäle zusammen mit den jeweiligen Schwellenenergien aufzuführen (Tabelle 19), anhand derer die erhaltenen Anregungsfunktionen bzw. Trendlinien (siehe unten) näherungsweise nachvollzogen werden können.

Tabelle 19: Relevante Kernreaktionen und ihre Schwellenenergien [56].

Radionuklid	HWZ	Kernreaktion	Schwellenenergie [MeV]
^{75}Br	96,7 min	$^{74}\text{Se}(d,n)$	0
		$^{76}\text{Se}(d,3n)$	17,6
		$^{77}\text{Se}(d,4n)$	25,3
^{76}Br	16,2 h	$^{76}\text{Se}(d,2n)$	8,2
		$^{77}\text{Se}(d,3n)$	15,8
		$^{78}\text{Se}(d,4n)$	26,6
^{77}Br	57,04 h	$^{76}\text{Se}(d,n)$	0
		$^{77}\text{Se}(d,2n)$	4,5
		$^{78}\text{Se}(d,3n)$	15,3
^{78}Br	6,46 min	$^{78}\text{Se}(d,2n)$	6,8
		$^{80}\text{Se}(d,4n)$	24,0
^{82}Br	35,3 h	$^{82}\text{Se}(d,2n)$	3,2

Weiterhin ist zu erwähnen, dass es sich bei den in Abb. 19 bis Abb. 25 eingezeichneten Kurvenverläufen stets um Trendlinien und nicht um evaluierte Anregungsfunktionen handelt. Der Einfachheit halber werden diese im Verlauf der folgenden Ausführungen dennoch als

Anregungsfunktionen bezeichnet, da sie erstens die Energieabhängigkeit der gemessenen Wirkungsquerschnitte wiedergeben und zweitens zur Berechnung der Radionuklidausbeuten dem Verlauf der Trendlinien entsprechende Funktionen verwendet wurden. Sämtliche im Rahmen dieser Arbeit an ^{nat}Se gemessene Wirkungsquerschnitte wurden nicht korrigiert und beziehen sich demnach stets auf den natürlichen Isotopenanteil der jeweils involvierten Selenisotope (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Natürliche Häufigkeiten der verschiedenen Selenisotope.

	^{74}Se	^{76}Se	^{77}Se	^{78}Se	^{80}Se	^{82}Se
Natürliche Häufigkeit	0,89%	9,37%	7,63%	23,77%	49,61%	8,73%

Wirkungsquerschnitte der $^{nat}\text{Se}(d,xn)$ - und $^{nat}\text{Se}(d,x)$ -Kernreaktionen

Im Folgenden werden die experimentell bestimmten Wirkungsquerschnitte der $^{nat}\text{Se}(d,xn)$ - und $^{nat}\text{Se}(d,x)$ -Reaktionen zur Bildung der Bromisotope ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{78}Br und ^{82}Br bzw. der nicht-isotopen Nebenprodukte ^{74}As , ^{78}As , ^{73}Se , ^{75}Se und ^{83}Se betrachtet. Tabelle 21 fasst die gemessenen Daten für ^{75}Br , ^{76}Br und ^{77}Br und ihre Unsicherheiten zusammen. Tabelle 22 gibt einen Überblick über die entsprechenden Wirkungsquerschnitte zur Bildung der Bromisotope ^{78}Br und ^{82}Br . Die Reaktionswirkungsquerschnitte der Kernprozesse $^{nat}\text{Se}(d,x)^{74}\text{As}$ und $^{nat}\text{Se}(d,x)^{78}\text{As}$ sind in Tabelle 23 aufgelistet; die Daten zur Bildung der Selenisotope ^{73}Se , ^{75}Se und ^{83}Se in Tabelle 24.

$^{nat}\text{Se}(d,xn)^{75}\text{Br}$

Abb. 19 zeigt die Anregungsfunktion der $^{nat}\text{Se}(d,xn)^{75}\text{Br}$ Kernreaktionen im Vergleich zu den älteren Daten von Paans *et al.* [54] und Qaim und Stöcklin [53] von 1980 bzw. 1993. Die Literaturwerte wurden jeweils an angereicherten Selenisotopen gemessen und für die Gegenüberstellung mit den hier bestimmten Werten auf den natürlichen Isotopenanteil normalisiert. Der komplexe Verlauf der Anregungsfunktion verdeutlicht die Beiträge der verschiedenen Reaktionskanäle zur Bildung des ^{75}Br . Das Maximum bei 7 MeV kann hier eindeutig dem $^{74}\text{Se}(d,n)^{75}\text{Br}$ Prozess zugeordnet werden, wobei aufgrund des geringen Isotopenanteils des ^{74}Se von 0,89% lediglich Wirkungsquerschnitte von bis zu 3 mbarn erreicht werden. Da stabiles ^{75}Se nicht existiert und somit die $^{75}\text{Se}(d,2n)^{75}\text{Br}$ nicht stattfindet, ist bei 16 - 17 MeV ein ausgeprägtes Minimum zu beobachten. Der steile Anstieg ab etwa 18 MeV repräsentiert folglich den Beginn der $^{76}\text{Se}(d,3n)$ -Reaktion mit einem Maximum von 27 mbarn.

Tabelle 21: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen ${}^{\text{nat}}\text{Se}(d, xn)^{75,76,77}\text{Br}$.

E_d [MeV]	${}^{\text{nat}}\text{Se}(d, xn)^{75}\text{Br}$	${}^{\text{nat}}\text{Se}(d, xn)^{76}\text{Br}$	${}^{\text{nat}}\text{Se}(d, xn)^{77}\text{Br}$
40,6 ± 0,1	33,34 ± 2,88	89,74 ± 7,29	82,10 ± 6,59
38,6 ± 0,1	36,89 ± 3,62	88,18 ± 7,13	89,92 ± 7,20
37,0 ± 0,1	37,88 ± 3,83	81,01 ± 6,89	91,95 ± 7,75
35,3 ± 0,1	38,46 ± 3,81	76,03 ± 6,14	95,48 ± 7,64
32,0 ± 0,1	39,41 ± 3,23	72,16 ± 5,92	133,43 ± 10,81
29,5 ± 0,2	29,87 ± 2,43	59,44 ± 4,84	141,83 ± 11,41
24,1 ± 0,1	27,33 ± 2,35	57,98 ± 4,97	142,71 ± 12,17
21,7 ± 0,1	19,28 ± 1,57	56,71 ± 4,62	130,80 ± 10,58
21,5 ± 0,1	7,79 ± 0,65	61,72 ± 6,35	109,99 ± 8,80
20,1 ± 0,2	2,39 ± 0,16	61,77 ± 5,20	98,65 ± 7,95
19,4 ± 0,1	3,41 ± 0,33	61,18 ± 6,90	96,41 ± 8,12
19,1 ± 0,2	-	56,49 ± 4,99	77,87 ± 6,71
18,1 ± 0,1	0,89 ± 0,07	-	-
18,0 ± 0,1	-	57,44 ± 4,93	68,34 ± 5,74
17,4 ± 0,1	-	60,52 ± 7,17	74,44 ± 5,95
17,0 ± 0,1	-	60,95 ± 5,20	61,10 ± 4,87
16,0 ± 0,2	-	53,66 ± 4,48	58,70 ± 4,69
16,0 ± 0,1	0,78 ± 0,06	-	-
15,1 ± 0,3	-	50,50 ± 4,31	57,40 ± 4,77
14,0 ± 0,2	1,19 ± 0,08	-	-
14,0 ± 0,2	-	49,67 ± 4,11	61,22 ± 4,95
12,1 ± 0,3	1,39 ± 0,10	-	-
12,0 ± 0,2	-	39,33 ± 3,28	60,41 ± 4,81
10,9 ± 0,2	-	30,40 ± 2,58	64,23 ± 5,11
10,1 ± 0,4	2,11 ± 0,14	-	-
10,0 ± 0,2	-	23,64 ± 1,97	66,70 ± 5,44
8,9 ± 0,2	-	9,97 ± 0,89	69,11 ± 4,86
8,1 ± 0,4	2,66 ± 0,18	-	-
8,0 ± 0,2	-	5,39 ± 0,57	56,36 ± 4,47
6,9 ± 0,4	-	-	57,49 ± 4,69
6,1 ± 0,5	2,77 ± 0,20	-	-
6,1 ± 0,3	-	-	44,07 ± 3,69
5,0 ± 0,3	-	-	34,57 ± 2,91
4,1 ± 0,7	-	-	24,00 ± 2,06
4,0 ± 0,3	1,60 ± 0,11	-	-
1,9 ± 0,5	0,71 ± 0,05	-	-

Bei 25,5 MeV flacht die Anregungsfunktion dann leicht ab und erreicht angesichts der einsetzenden $^{77}\text{Se}(d,4n)$ -Reaktion ($E_{\text{thr}} = 25,3 \text{ MeV}$) ein weiteres Maximum bei etwa 34 MeV mit Wirkungsquerschnitten von bis zu 44 mbarn, die sich dann wahrscheinlich aus den Beiträgen beider Kernreaktionen, also des $^{76}\text{Se}(d,3n)$ - und des $^{77}\text{Se}(d,4n)$ -Prozesses, zusammensetzen. Die Daten der Bestrahlungen am JULIC und am CGR ließen sich nahtlos miteinander korrelieren, wobei der Verlauf der sich ergebenden Anregungsfunktion anhand der Schwellenenergien der einzelnen Reaktionskanäle sehr gut nachvollziehbar ist (vergleiche Tabelle 19).

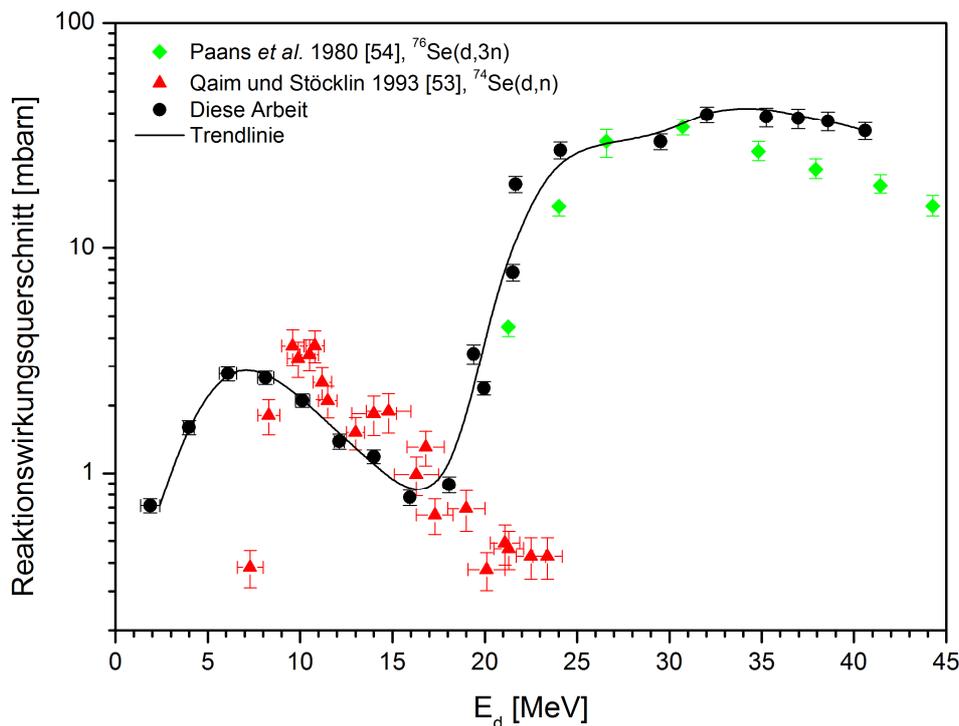


Abb. 19: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen $^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn)^{75}\text{Br}$ im Vergleich zu den Literaturdaten. Die Werte von Paans *et al.* [54] und Qaim und Stöcklin [53] wurden auf $^{\text{nat}}\text{Se}$ normalisiert.

Die von Qaim und Stöcklin [53] an 31,4% angereichertem ^{74}Se gemessenen Wirkungsquerschnitte der $^{74}\text{Se}(d,n)^{75}\text{Br}$ Reaktion stimmen im Energiebereich $17 \rightarrow 10 \text{ MeV}$ bezüglich der Höhe des Maximums sowie in ihrem qualitativen Verlauf im Rahmen der angegebenen Unsicherheiten recht gut mit den hier bestimmten Daten überein, liegen allerdings insgesamt etwas höher. Die Datenpunkte unter 10 MeV weichen allerdings zu niedrigeren Wirkungsquerschnitten ab, so dass es sich insgesamt auch um eine Energieverschiebung handeln könnte. Die hier bestimmte Anregungsfunktion weist demnach ein um etwa 3 MeV tiefer liegendes Maximum auf, wonach ^{75}Br bereits an Zyklotronen mit Deuteronenenergien ab

10 MeV zugänglich wäre. Die abweichenden Messwerte von Qaim und Stöcklin [53] oberhalb von 17 MeV repräsentieren den weiteren Verlauf der „reinen“ $^{74}\text{Se}(d,n)^{75}\text{Br}$ Kernreaktion und resultieren demnach aus der Verwendung des angereicherten Targetmaterials. Auch die an 92,4% angereichertem ^{76}Se gemessenen Wirkungsquerschnitte der $^{76}\text{Se}(d,3n)^{75}\text{Br}$ Reaktion von Paans *et al.* [54] zeigen von etwa 21 bis 31 MeV eine gute Übereinstimmung mit den im Rahmen dieser Arbeit ermittelten Daten. Oberhalb von 31 MeV ist bei den Literaturdaten wiederum eine, erwartungsgemäß mit der Teilchenenergie zunehmende, Tendenz zu niedrigeren Wirkungsquerschnitten zu beobachten, die mit dem abnehmenden Verlauf der Anregungsfunktion der $^{76}\text{Se}(d,3n)^{75}\text{Br}$ -Reaktion aufgrund des angereicherten Targetmaterials korrespondiert. Da Paans *et al.* jedoch keine Unsicherheiten für die Projektilenergie angeben, kann der Verlauf der Daten lediglich qualitativ betrachtet werden.

$^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn)^{76}\text{Br}$

In Abb. 20 sind die gemessenen Wirkungsquerschnitte der $^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn)^{76}\text{Br}$ Reaktionen in Abhängigkeit der Deuteronenenergie im Vergleich mit den auf $^{\text{nat}}\text{Se}$ normalisierten Daten von Paans *et al.* [54] dargestellt. Die Bildung des ^{76}Br über den $^{76}\text{Se}(d,2n)$ -Prozess beginnt bei einer Schwellenenergie von 8,2 MeV (Tabelle 19). Das Maximum bei 20 MeV mit Wirkungsquerschnitten von bis zu 62 mbarn resultiert wiederum aus zwei beitragenden Reaktionskanälen; dem zuvor erwähnten $^{76}\text{Se}(d,2n)$ -Prozess sowie der $^{77}\text{Se}(d,3n)$ -Reaktion, die durch die Schulter in der Anregungsfunktion bei etwa 17 MeV angedeutet ist. Der nachfolgende Anstieg ab etwa 29 MeV repräsentiert den Beginn der $^{78}\text{Se}(d,4n)$ -Reaktion, die im hier betrachteten Energiebereich jedoch nicht vollständig erfasst werden konnte. Angesichts des deutlich höheren Isotopenanteils des ^{78}Se im Vergleich zu ^{76}Se und ^{77}Se lässt sich hier allerdings bereits die Tendenz zu wesentlich höheren Wirkungsquerschnitten von über 90 mbarn erkennen. Auch für ^{76}Br weisen die Daten der Bestrahlungen am JULIC und am CGR sehr gute Übereinstimmungen auf. Die Schwellenenergien der beitragenden Reaktionskanäle sowie die berechneten Energien können gut anhand der gezeigten Anregungsfunktion nachvollzogen werden.

Ein Vergleich mit den an 92,4% angereichertem ^{76}Se gemessenen Literaturdaten von Paans *et al.* [54] ist an dieser Stelle nur bedingt zweckmäßig. Da, wie oben bereits beschrieben, aufgrund des im Rahmen dieser Arbeit verwendeten natürlichen Targetmaterials bereits ab 17 MeV die Bildung des ^{76}Br über den $^{77}\text{Se}(d,2n)$ -Prozess zu beobachten ist, können lediglich die beiden Messpunkte von Paans *et al.* bei 10,5 und 14,5 MeV mit den hier bestimmten Daten verglichen werden. Der Datenpunkt bei 10,5 MeV weist dabei eine sehr gute Übereinstimmung mit den hier bestimmten Wirkungsquerschnitten auf, während der Datenpunkt bei 14,5 MeV im Rahmen der Unsicherheiten um etwa 16% höhere

Wirkungsquerschnitte indiziert. Oberhalb von 20 MeV fällt der Verlauf der Literaturdaten dann entsprechend dem Ausklingen der $^{76}\text{Se}(d,2n)^{76}\text{Br}$ Reaktion sukzessive ab. Eine Betrachtung der Messpunkte unter Berücksichtigung ihrer Energielage kann hier nicht erfolgen, da Paans *et al.*, wie erwähnt, keine Fehlerbereiche für die Energie der Deuteronen angeben.

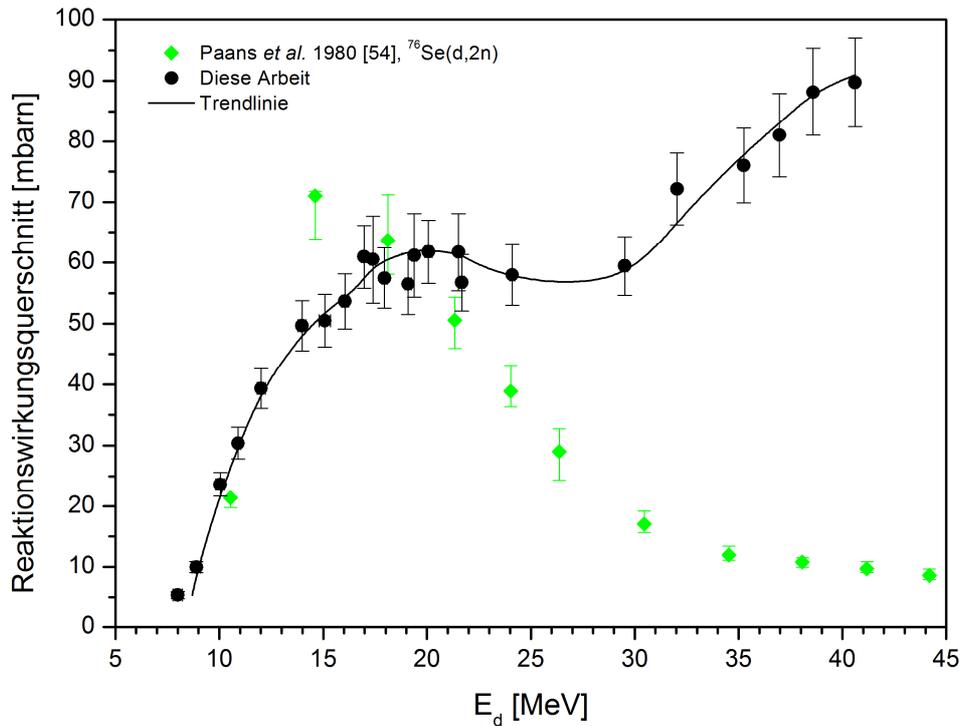


Abb. 20: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen $^{nat}\text{Se}(d,xn)^{76}\text{Br}$ im Vergleich zu den Literaturdaten. Die Werte von Paans *et al.* [54] wurden auf ^{nat}Se normalisiert.

$^{nat}\text{Se}(d,xn)^{77}\text{Br}$

Abb. 21 zeigt die ersten experimentell bestimmten Wirkungsquerschnitte deutronen-induzierter Kernreaktionen an Selen zur Bildung von ^{77}Br als Funktion der Projektilenergie. Nach Beginn der $^{76}\text{Se}(d,n)$ -Reaktion startet bereits bei einer Schwellenenergie von 4,5 MeV der $^{77}\text{Se}(d,2n)$ -Prozess, so dass sich das Maximum bei 10 MeV mit Wirkungsquerschnitten von bis zu 68 mbarn aus den Beiträgen dieser beiden Kernreaktionen zusammensetzt. Mit einer Schwellenenergie von 15,3 MeV lässt sich auch die $^{78}\text{Se}(d,3n)$ -Reaktion ziemlich sicher anhand der gezeigten Anregungsfunktion zuordnen. Das entsprechende Maximum konnte im hier gemessenen Energiebereich vollständig erfasst werden, wobei angesichts des höheren Isotopenanteils des ^{78}Se (23,77%) bei Deuteronenenergien von 27 MeV Wirkungsquerschnitte von bis zu 150 mbarn erreicht werden. Die Daten aus den verschie-

denen Bestrahlungseinrichtungen stimmen auch hier sehr gut mit den jeweiligen Energieberechnungen überein.

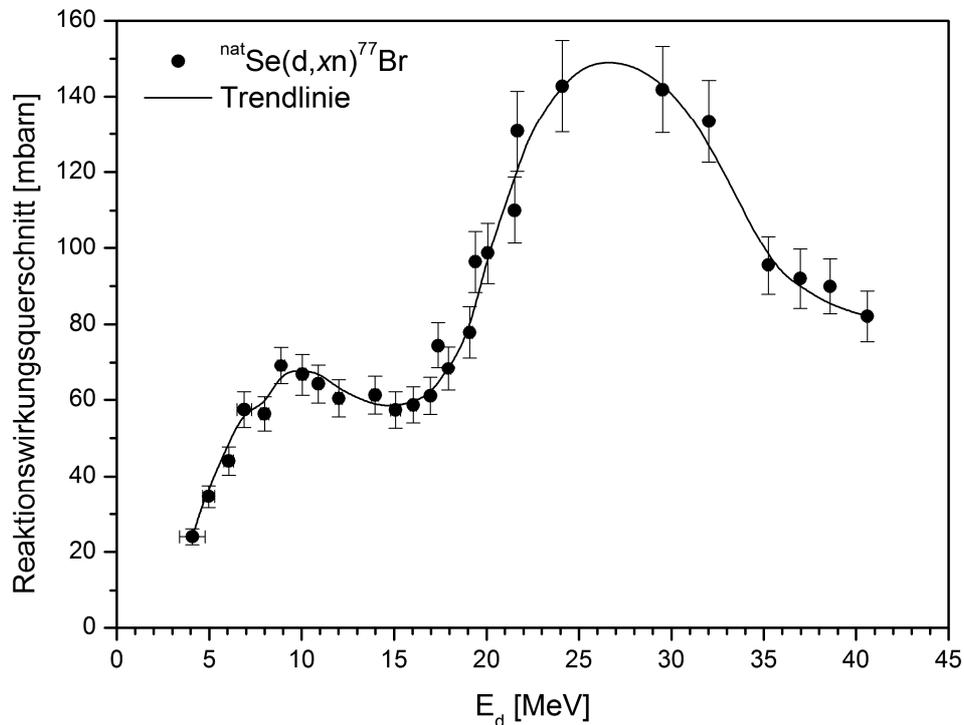


Abb. 21: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen ${}^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn){}^{77}\text{Br}$.

${}^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn){}^{78}\text{Br}$

Die in Abb. 22 dargestellten Wirkungsquerschnitte wurden jeweils über die aufwendige Analyse der entsprechenden komplexen Zerfallskurven des ${}^{78}\text{Br}$ und ${}^{78}\text{As}$ (siehe Kapitel 3.1.6) bestimmt und repräsentieren die ersten experimentellen Daten deuteroneninduzierter Reaktionen an Selen zur Bildung von ${}^{78}\text{Br}$. Wie oben bereits erwähnt, wurden die Wirkungsquerschnitte des kurzlebigen ${}^{78}\text{Br}$ (HWZ = 6,46 min; $E_\gamma = 614$ keV) im Energiebereich 17 bis 41 MeV gemessen. Da bei Deuteronenenergien unterhalb 20 MeV in zunehmendem Maße die Bromisotope ${}^{80}\text{Br}$ (HWZ = 17,6 min; $E_\gamma = 616$ keV) und ${}^{82}\text{Br}$ (HWZ = 35,34 h; $E_\gamma = 619$ keV) über den ${}^{80}\text{Se}(d,2n)$ - bzw. den ${}^{82}\text{Se}(d,2n)$ -Prozess gebildet werden, war aufgrund der enormen Überlagerung der drei γ -Linien eine Auswertung der Peakflächen im Energiebereich unter 17 MeV nicht möglich. Die im betrachteten Energiebereich zu erwartende Kernreaktion ${}^{79}\text{Se}(d,3n){}^{78}\text{Br}$ findet nicht statt, da kein stabiles ${}^{79}\text{Se}$ existiert. Entsprechend zeigt sich in Abb. 22 ein Minimum zwischen der ${}^{78}\text{Se}(d,2n)$ -Reaktion und dem steilen Anstieg infolge des beginnenden ${}^{80}\text{Se}(d,4n)$ -Prozesses.

Tabelle 22: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen ${}^{\text{nat}}\text{Se}(d, xn){}^{78,82}\text{Br}$.

E_d [MeV]	${}^{\text{nat}}\text{Se}(d, xn){}^{78}\text{Br}$	${}^{\text{nat}}\text{Se}(d, xn){}^{82}\text{Br}$
40,6 ± 0,1	277,91 ± 16,19	6,42 ± 0,56
38,6 ± 0,1	201,63 ± 15,21	7,34 ± 0,63
37,0 ± 0,1	195,51 ± 14,01	7,87 ± 0,70
35,3 ± 0,1	-	8,03 ± 0,66
32,0 ± 0,1	-	10,83 ± 0,92
29,5 ± 0,1	65,31 ± 5,67	11,61 ± 0,95
24,1 ± 0,1	44,33 ± 5,35	13,18 ± 1,17
21,7 ± 0,1	-	13,91 ± 1,14
21,5 ± 0,1	59,54 ± 6,07	20,55 ± 1,65
20,1 ± 0,2	-	31,22 ± 2,51
19,4 ± 0,1	92,38 ± 7,66	27,86 ± 2,35
19,1 ± 0,2	-	33,42 ± 2,88
18,0 ± 0,1	-	40,43 ± 3,40
17,4 ± 0,1	-	35,87 ± 2,87
17,0 ± 0,1	-	49,75 ± 3,97
16,0 ± 0,2	-	54,57 ± 4,36
15,1 ± 0,3	-	61,24 ± 5,09
14,0 ± 0,2	-	72,77 ± 5,88
12,0 ± 0,2	-	76,62 ± 6,10
10,9 ± 0,1	-	75,04 ± 5,96
10,0 ± 0,2	-	74,61 ± 6,08
8,9 ± 0,2	-	65,63 ± 5,53
8,0 ± 0,2	-	53,92 ± 4,27
6,9 ± 0,4	-	49,45 ± 4,04
6,1 ± 0,3	-	37,10 ± 3,10
5,0 ± 0,3	-	24,92 ± 2,10
4,1 ± 0,7	-	16,19 ± 1,39
2,1 ± 0,7	-	3,02 ± 0,25

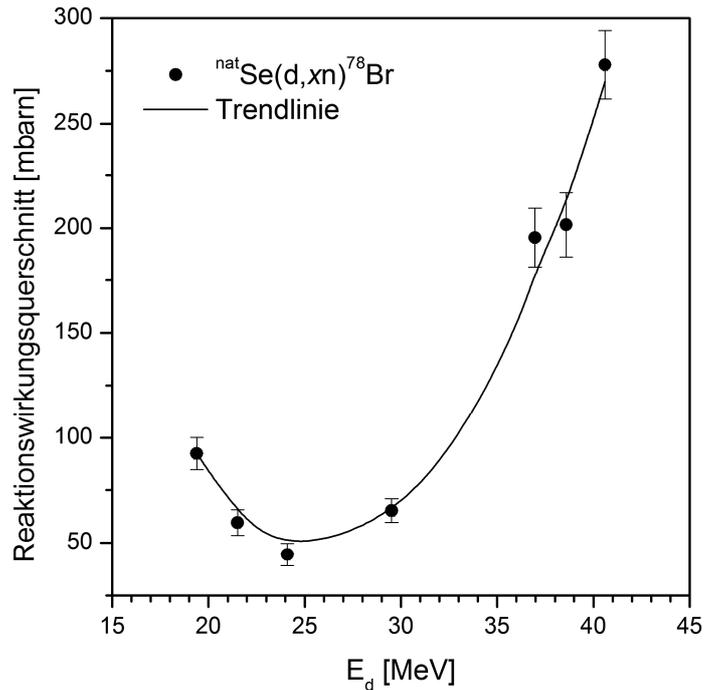


Abb. 22: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen ${}^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn){}^{78}\text{Br}$.

${}^{\text{nat}}\text{Se}(d,2n){}^{82}\text{Br}$

Das β^- -aktive Isotop ${}^{82}\text{Br}$ kann, unter Vernachlässigung der sehr unwahrscheinlichen ${}^{80}\text{Se}(d,\gamma)$ -Reaktion, ausschließlich über den (d,2n)-Prozess am schwersten Selenisotop, ${}^{82}\text{Se}$, gebildet werden. Die betreffende Anregungsfunktion entspricht daher zweifelsfrei dem ${}^{82}\text{Se}(d,2n){}^{82}\text{Br}$ Prozess und weist erwartungsgemäß lediglich ein Maximum auf, wobei maximale Wirkungsquerschnitte von 77 mbarn bei Deuteronenenergien von 12 MeV erreicht werden. Abb. 23 zeigt die graphische Darstellung der gemessenen Wirkungsquerschnitte in Abhängigkeit der Deuteronenenergie im Vergleich mit den Literaturdaten von Debuyst und Vander Stricht [55]. Die im Rahmen dieser Arbeit bestimmten Daten bilden den Verlauf der Kernreaktion ${}^{82}\text{Se}(d,2n){}^{82}\text{Br}$ erstmalig vollständig und aussagekräftig ab, wobei die Reaktionswirkungsquerschnitte oberhalb 12 MeV prinzipiell erstmals bestimmt wurden.

Die Wirkungsquerschnitte von Debuyst und Vander Stricht [55] wurden für die ${}^{82}\text{Se}(d,2n){}^{82}\text{Br}$ Reaktion veröffentlicht, jedoch bleibt unklar, ob die Daten an angereichertem, und wenn zu welchem Grad, oder an natürlichem Selen gemessen wurden. Die Angaben in der Publikation lassen lediglich vermuten, dass es sich um Selen natürlicher Isotopenzusammensetzung handelte. Dabei ist allerdings ebenfalls nicht zu erkennen, auf welchen Anreicherungsgrad die dargestellten Daten hochgerechnet wurden. Die Tatsache, dass sie im Vergleich zu entsprechenden theoretischen Wirkungsquerschnitten für die Compoundkernbildung betrachtet wurden, lässt auf eine standardmäßige Normalisierung auf 100% ${}^{82}\text{Se}$

schließen. Zur Gegenüberstellung mit den hier gemessenen Wirkungsquerschnitten wurden die Daten von Debuyst und Vander Stricht dementsprechend auf den natürlichen Isotopenanteil des ^{82}Se von 8,73% zurückgerechnet. Die beiden Wirkungsquerschnitte bei 9,5 und 12 MeV zeigen dann eine sehr gute Übereinstimmung mit den hier gemessenen Daten. Der Messpunkt bei 11 MeV hingegen weist einen im Rahmen der Unsicherheiten der in dieser Arbeit bestimmten Werte um etwa 13% höheren Wirkungsquerschnitt auf.

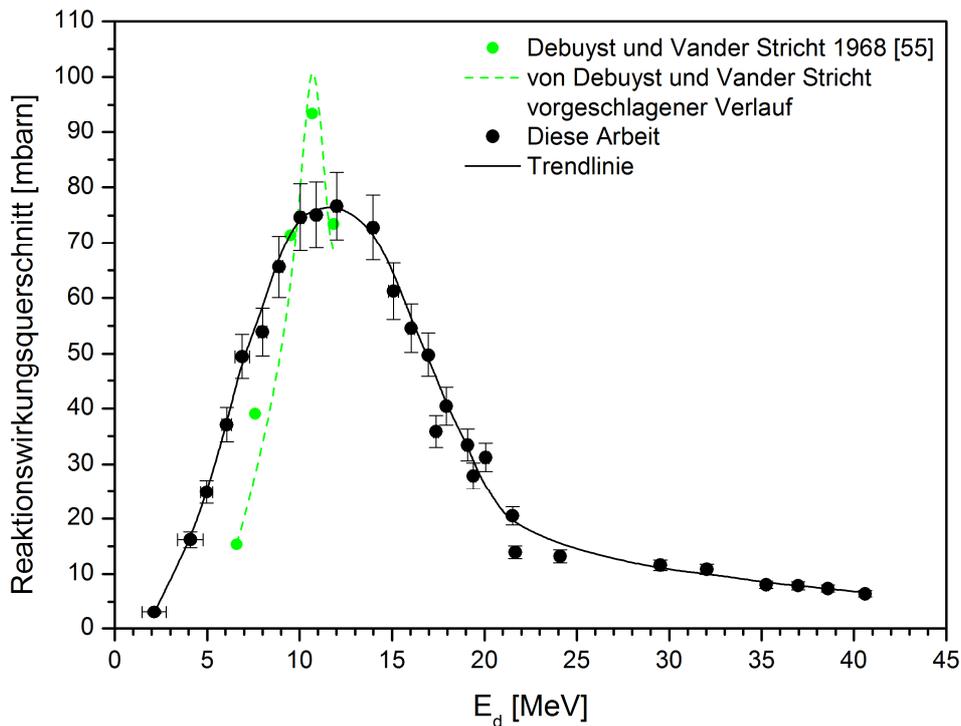


Abb. 23: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{82}\text{Se}(d,2n)^{82}\text{Br}$ im Vergleich zu den Daten von Debuyst und Vander Stricht [55], die auf ^{nat}Se normalisiert wurden.

Die beiden Datenpunkte unter 8 MeV weichen im Vergleich zu den hier bestimmten Wirkungsquerschnitten zu deutlich niedrigeren Werten ab, wobei es sich jedoch durchaus auch um eine Energieverschiebung zu höheren Deuteronenenergien handeln könnte. Der von Debuyst und Vander Stricht vorgeschlagene Verlauf der Anregungsfunktion suggeriert dabei ein extrem schmales Maximum (vergleiche Abb. 23), welches für Kernreaktionen in diesem Masse- und Energiebereich eher fragwürdig erscheint.

Bei Debuyst und Vander Stricht wurde der Teilchenfluss ausschließlich über die Integration der Ladungsträger mittels Faraday-Cup bestimmt. Die Aktivitätsmessung wurde unter Verwendung eines Geiger-Müller-Zählrohrs, also einer mittlerweile sehr veralteten Messtechnik durchgeführt, wobei die gesamte, auf das Zählrohr treffende Strahlung registriert wird und nicht ohne weiteres zwischen verschiedenen Nukliden differenziert werden kann.

Debuyst und Vander Stricht trennten das radioaktive Brom zwar chemisch durch Fällung und Abfiltrieren des mitproduzierten Radioselens und Radioarsens von den nicht-isotopen Verunreinigungen ab, allerdings wird nicht deutlich, auf welche Weise sie die Aktivitäten der restlichen, über (d,xn)-Reaktionen an den verschiedenen Selenisotopen produzierten, *isotopen* Nebenprodukte berücksichtigt haben. Weiterhin geben Debuyst und Vander Stricht weder Unsicherheiten für die Wirkungsquerschnitte noch für die Projektilenergien an.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Fluss zusätzlich anhand evaluierter Monitorreaktionen kontrolliert (siehe Kapitel 3.1.4). Die Aktivitätsmessung erfolgte hier, wie in Kapitel 3.1.5 beschrieben, zerstörungsfrei mittels γ -Spektrometrie an hochreinen und präzise kalibrierten HPGe-Detektoren, wobei die einzelnen Bromisotope anhand ihrer charakteristischen γ -Linien identifiziert und gemessen werden konnten, so dass insgesamt die in dieser Arbeit bestimmten experimentellen Wirkungsquerschnitte im Vergleich zu den Literaturdaten als wesentlich belastbarer bewertet werden.

$^{\text{nat}}\text{Se(d,x)}^{74,78}\text{As}$

Die Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen $^{\text{nat}}\text{Se(d,x)}^{74,78}\text{As}$ sind als Funktion der Projektilenergie in Abb. 24 graphisch dargestellt. Es handelt sich hierbei um die ersten experimentellen Wirkungsquerschnitte deutroneninduzierter Kernreaktionen an Selen zur Bildung von ^{74}As bzw. ^{78}As .

Die Anregungsfunktion des ^{74}As steigt mit zunehmender Deutronenenergie kontinuierlich an und erreicht im betrachteten Energiebereich maximale Wirkungsquerschnitte von 16,5 mbarn. Eine Zuordnung einzelner Reaktionskanäle ist in diesem Fall nicht möglich. ^{74}As wird hier über diverse, zum Teil die Emission mehrerer unterschiedlicher Ejektelteilchen beinhaltende Kernreaktionen gebildet, darunter die Kernprozesse $^{76}\text{Se(d,\alpha)}^{74}\text{As}$ ($E_{\text{thr}} = 0$ MeV), $^{77}\text{Se(d,\alpha+n)}^{74}\text{As}$ ($E_{\text{thr}} = 1,7$ MeV), $^{74}\text{Se(d,2p)}^{74}\text{As}$ ($E_{\text{thr}} = 2,9$ MeV) und $^{78}\text{Se(d,\alpha+2n)}^{74}\text{As}$ ($E_{\text{thr}} = 13,7$ MeV).

Für die aus der Analyse der komplexen Zerfallskurven des ^{78}Br und ^{78}As (siehe Kapitel 3.1.6) erhaltenen Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen $^{\text{nat}}\text{Se(d,x)}^{78}\text{As}$ werden im betrachteten Energiebereich (19 bis 41 MeV) Werte von ca. 2 mbarn erreicht. Eine Zuordnung bestimmter Kernprozesse kann hier nicht erfolgen. Die beobachtete Bildung von ^{78}As resultiert jedoch wahrscheinlich aus diversen niederenergetischeren Kernprozessen, wie z. B. $^{78}\text{Se(d,2p)}^{78}\text{As}$ ($E_{\text{thr}} = 5,8$ MeV) oder $^{82}\text{Se(d,\alpha+2n)}^{78}\text{As}$ ($E_{\text{thr}} = 10,5$ MeV). Da keine eindeutige Tendenz im Datenverlauf zu erkennen ist, wurde auf die Darstellung einer Trendlinie verzichtet.

Tabelle 23: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen ${}^{\text{nat}}\text{Se}(d,x){}^{74,78}\text{As}$.

E_d [MeV]	${}^{\text{nat}}\text{Se}(d,x){}^{74}\text{As}$	${}^{\text{nat}}\text{Se}(d,x){}^{78}\text{As}$
40,6 ± 0,1	16,09 ± 2,19	3,05 ± 0,35
38,6 ± 0,1	16,52 ± 2,39	2,11 ± 0,24
37,0 ± 0,1	16,30 ± 2,33	2,04 ± 0,24
35,3 ± 0,1	16,03 ± 1,67	-
32,0 ± 0,1	14,85 ± 2,35	-
29,5 ± 0,1	12,05 ± 2,19	1,70 ± 0,20
24,1 ± 0,1	7,54 ± 1,98	1,85 ± 0,21
21,7 ± 0,1	5,57 ± 1,25	-
21,5 ± 0,1	4,56 ± 0,45	1,22 ± 0,14
20,1 ± 0,2	4,65 ± 0,49	-
19,4 ± 0,1	5,61 ± 0,55	1,33 ± 0,15
19,1 ± 0,2	4,53 ± 0,52	-
18,0 ± 0,1	5,45 ± 0,65	-
17,4 ± 0,1	5,16 ± 0,49	-
17,0 ± 0,1	4,15 ± 0,40	-
16,0 ± 0,2	3,90 ± 0,45	-
15,1 ± 0,3	3,28 ± 0,37	-
14,0 ± 0,2	3,51 ± 0,43	-
12,0 ± 0,2	2,48 ± 0,30	-
10,9 ± 0,1	2,26 ± 0,23	-
10,0 ± 0,2	1,68 ± 0,24	-
8,9 ± 0,2	1,52 ± 0,18	-
8,0 ± 0,2	1,16 ± 0,12	-
6,9 ± 0,4	0,90 ± 0,09	-
6,1 ± 0,3	0,59 ± 0,07	-
5,0 ± 0,3	0,40 ± 0,06	-
4,1 ± 0,7	0,17 ± 0,03	-

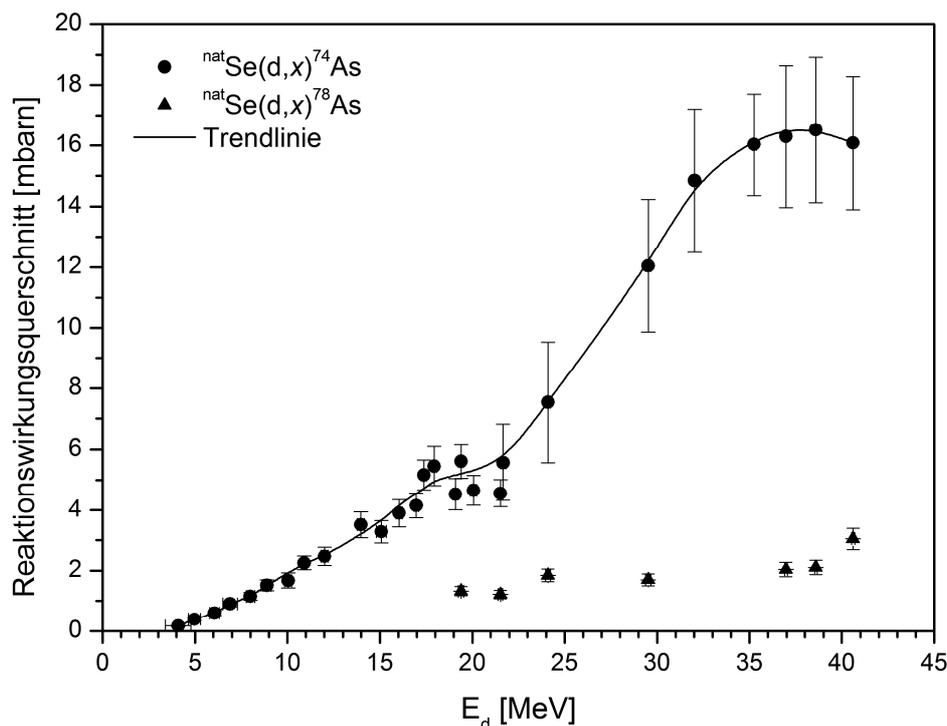


Abb. 24: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen $^{nat}\text{Se}(d,x)^{74,78}\text{As}$.

$^{nat}\text{Se}(d,x)^{73,75,83}\text{Se}$

Die Wirkungsquerschnitte zur deuteroneninduzierten Bildung der Selenisotope ^{73}Se , ^{75}Se und ^{83}Se sind in Abb. 25 als Funktion der Deuteronenenergie dargestellt, welche im Rahmen dieser Arbeit erstmalig gemessen wurden. Im Falle des ^{73}Se konnten die Wirkungsquerschnitte im Bereich 19 bis 41 MeV bestimmt werden. Oberhalb 19 MeV ist ein Anstieg hin zu Wirkungsquerschnitten von etwa 5 mbarn festzustellen, wobei die Anregungsfunktion innerhalb des betrachteten Energiebereichs eine Art Plateau erreicht. Eine Zuordnung spezieller Kernreaktionen ist hier nicht möglich, da mehrere überlagernde Reaktionskanäle, wie beispielsweise $^{74}\text{Se}(d,t)^{73}\text{Se}$ ($E_{\text{thr}} = 6$ MeV), $^{74}\text{Se}(d,p+2n)^{73}\text{Se}$ ($E_{\text{thr}} = 14,7$ MeV) oder $^{76}\text{Se}(d,t+2n)^{73}\text{Se}$ ($E_{\text{thr}} = 25,6$ MeV), zur Anregungsfunktion beitragen.

Die Anregungsfunktion des ^{75}Se weist zunächst ein lokales Maximum bei 7,5 MeV auf, wobei Wirkungsquerschnitte von 0,9 mbarn erreicht werden. Im Bereich um dieses Maximum sind vermutlich die $^{74}\text{Se}(d,p)$ - sowie die $^{76}\text{Se}(d,t)$ -Reaktion ($E_{\text{thr}} = 0$ bzw. 5 MeV) die vorherrschenden Kernprozesse. Ab ca. 17 MeV zeichnet sich infolge hinzukommender Reaktionskanäle, wie beispielsweise $^{76}\text{Se}(d,p+2n)^{75}\text{Se}$ ($E_{\text{thr}} = 13,7$ MeV), $^{77}\text{Se}(d,p+3n)^{75}\text{Se}$ ($E_{\text{thr}} = 21,3$ MeV) oder $^{78}\text{Se}(d,t+2n)^{75}\text{Se}$ ($E_{\text{thr}} = 23,4$ MeV), ein signifikanter Anstieg der Anregungsfunktion bis zu 140 mbarn ab.

Tabelle 24: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen
 ${}^{\text{nat}}\text{Se}(d,x){}^{73,75,83}\text{Se}$.

E_d [MeV]	${}^{\text{nat}}\text{Se}(d,x){}^{73}\text{Se}$	${}^{\text{nat}}\text{Se}(d,x){}^{75}\text{Se}$	${}^{82}\text{Se}(d,p){}^{83}\text{Se}$
40,6 ± 0,1	4,05 ± 0,34	-	-
38,6 ± 0,1	4,27 ± 0,35	132,48 ± 12,42	-
37,0 ± 0,1	4,20 ± 0,37	126,87 ± 12,71	2,17 ± 0,32
35,3 ± 0,1	4,20 ± 0,35	122,32 ± 10,48	1,90 ± 0,25
32,0 ± 0,1	5,01 ± 0,42	-	2,62 ± 0,31
29,5 ± 0,1	4,21 ± 0,35	108,55 ± 11,60	2,29 ± 0,24
24,1 ± 0,1	3,70 ± 0,33	85,65 ± 13,70	2,54 ± 0,33
21,7 ± 0,1	2,67 ± 0,25	42,00 ± 5,03	2,80 ± 0,26
21,5 ± 0,1	0,93 ± 0,12	22,47 ± 1,89	3,87 ± 0,43
20,0 ± 0,2	-	1,73 ± 0,14	4,67 ± 0,34
19,4 ± 0,1	0,50 ± 0,10	-	4,21 ± 0,45
19,1 ± 0,2	-	0,99 ± 0,08	-
18,0 ± 0,1	-	0,63 ± 0,06	-
17,0 ± 0,1	-	0,54 ± 0,05	-
16,0 ± 0,2	-	0,58 ± 0,05	6,29 ± 0,47
15,1 ± 0,3	-	0,55 ± 0,05	-
14,0 ± 0,2	-	0,56 ± 0,05	9,02 ± 0,66
12,1 ± 0,3	-	-	10,40 ± 1,26
12,0 ± 0,2	-	0,62 ± 0,05	-
10,9 ± 0,1	-	0,84 ± 0,07	-
10,1 ± 0,4	-	-	11,06 ± 0,89
10,0 ± 0,2	-	0,75 ± 0,06	-
8,9 ± 0,2	-	0,84 ± 0,07	-
8,1 ± 0,4	-	-	11,35 ± 0,84
8,0 ± 0,2	-	0,80 ± 0,07	-
6,9 ± 0,4	-	0,88 ± 0,07	-
6,09 ± 0,5	-	-	11,20 ± 0,78
6,06 ± 0,3	-	0,73 ± 0,06	-
5,0 ± 0,3	-	0,71 ± 0,06	-
4,1 ± 0,7	-	0,57 ± 0,05	-
4,0 ± 0,3	-	-	6,71 ± 0,71
2,1 ± 0,7	-	0,22 ± 0,02	-
1,9 ± 0,5	-	-	3,61 ± 0,25

Die Anregungsfunktion zur Bildung des ^{83}Se weist wiederum lediglich ein Maximum, mit Wirkungsquerschnitten von 12 mbarn bei etwa 9 MeV auf, da dieses Selenisotop ausschließlich durch den $^{82}\text{Se}(d,p)^{83}\text{Se}$ -Prozess entstehen kann.

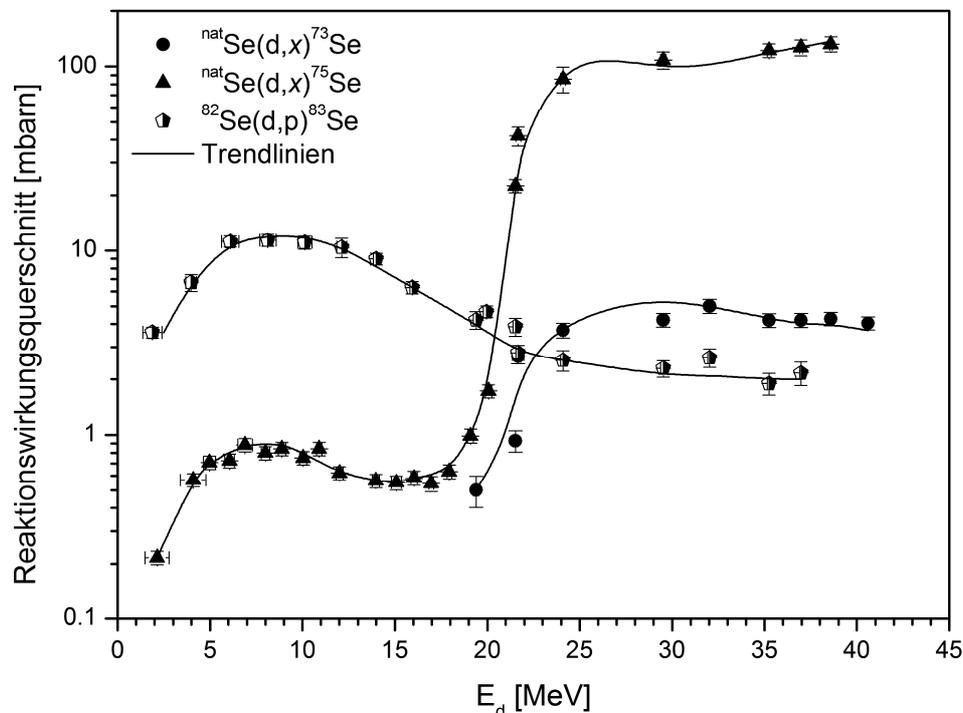


Abb. 25: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen $^{nat}\text{Se}(d,x)^{73,75,83}\text{Se}$.

4.2 Erzeugung von Bromisotopen über (α,xn) -Reaktionen an Arsen

Die Verfügbarkeit von α -Teilchen ist, wie bereits erwähnt, generell eher begrenzt. Zur radio-nuklidreinen Produktion der medizinisch interessanten Bromisotope ^{75}Br , ^{76}Br und ^{77}Br bieten durch α -Teilchen induzierte Kernreaktionen an Arsen jedoch prinzipiell den Vorteil, dass kein kostenintensives angereichertes Targetmaterial verwendet muss, da es sich bei Arsen um ein Reinelement handelt (100% ^{75}As). Die bislang in der Literatur zur Verfügung stehenden experimentellen Wirkungsquerschnitte α -induzierter Kernreaktionen an Arsen zur Bildung der Bromisotope ^{75}Br , ^{76}Br und ^{77}Br wurden von Aslam *et al.* [168] bzw. Hassan und Qaim [167] zwar bereits anhand theoretischer Kernmodellrechnungen evaluiert, allerdings weisen die hierfür zu Grunde liegenden wenigen Datenreihen noch einige Unsicherheiten und Abweichungen untereinander auf.

So wurden auch zur Bildung des nicht-isotopen Nebenproduktes ^{74}As in diesem Zusammenhang bislang keine belastbaren Wirkungsquerschnitte beschrieben, wobei es jedoch hinsichtlich strahlen- und arbeitsschutztechnischer Aspekte dringend erforderlich ist, auch das Ausmaß nicht-isotoper Nebenaktivitäten kalkulieren zu können. Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher die Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen $^{75}\text{As}(\alpha, xn)^{76,77,78}\text{Br}$ sowie $^{75}\text{As}(\alpha, x)^{74}\text{As}$ im Energiebereich 8 bis 38 MeV gemessen und mit den bereits verfügbaren Daten verglichen. Die Bildung des ^{75}Br über den $^{75}\text{As}(\alpha, 4n)$ -Prozess wurde nicht bestimmt, da diese Kernreaktion ($E_{\text{thr}} = 35,6 \text{ MeV}$) mit der am CGR-560 Zyklotron maximal zur Verfügung stehenden Energie von 38 MeV nicht erfasst werden konnte.

4.2.1 Korrektur des Teilchenflusses und der Projektilenergien

Der Vergleich der experimentell gemessenen Wirkungsquerschnitte der verwendeten Monitorreaktionen mit den entsprechenden Literaturdaten zeigte im Falle der (α, xn) -Reaktionen unter Verwendung der mittels *STACK* berechneten Energien und des Integratorstroms signifikante Abweichungen von den Literaturdaten.

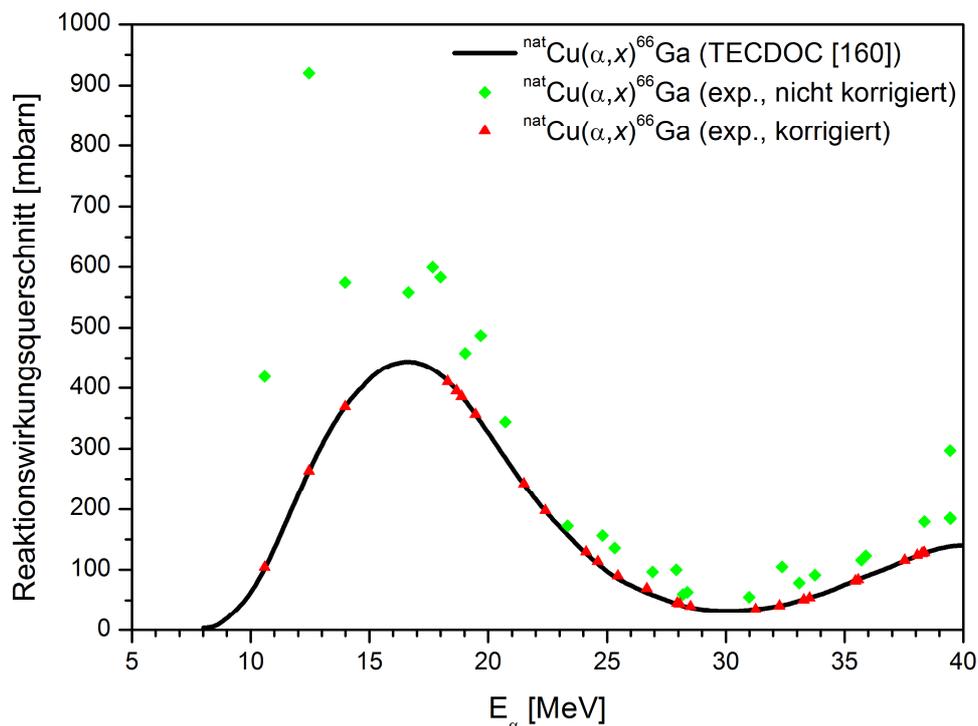


Abb. 26: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Monitorreaktion $^{nat}\text{Cu}(\alpha, x)^{66}\text{Ga}$ mit und ohne Energiekorrektur im Vergleich zur von TECDOC empfohlenen Anregungsfunktion.

Die Energie der α -Teilchen wurde daher, wie in Kapitel 3.1.4 beschrieben, anhand des Verhältnisses von gebildetem ^{67}Ga zu ^{66}Ga mittels der in Abb. 9 dargestellten Kurve korrigiert und anschließend der Teilchenflusses innerhalb einer Monitorfolie unter Verwendung dieser korrigierten Energie bestimmt. Abb. 26 verdeutlicht den signifikanten Effekt der Energiekorrektur anhand der Monitorreaktion $^{\text{nat}}\text{Cu}(\alpha, x)^{66}\text{Ga}$.

Die unter Verwendung des Integratorstroms gemessenen Wirkungsquerschnitte bei den mittels *STACK* berechneten Energien (nicht korrigiert) weisen erhebliche, mit zunehmender Degradierung des Teilchenstrahls steigende Abweichungen von den Literaturdaten auf. Nach der Energiekorrektur über das Monitornuklidverhältnis $^{67}\text{Ga}/^{66}\text{Ga}$ sowie der entsprechenden Flussbestimmung zeigen die betreffenden Daten eine hervorragende Übereinstimmung mit der evaluierten Anregungsfunktion. Da vor jeder As-Probe im Folienstapel eine Monitorfolie platziert wurde, ermöglichte das Monitornuklidverhältnis $^{67}\text{Ga}/^{66}\text{Ga}$ nicht nur die Ermittlung des tatsächlichen Teilchenflusses, sondern zudem die Bestimmung der „wahren“ Energie der α -Teilchen innerhalb des nachfolgenden Targets mittels des Computercodes *STACK*.

4.2.2 Wirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(\alpha, xn)$ -Kernreaktionen

Die im Energiebereich 8 bis 38 MeV gemessenen Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen $^{75}\text{As}(\alpha, xn)^{76,77}\text{Br}$ und $^{75}\text{As}(\alpha, x)^{74}\text{As}$ sind in Tabelle 25 numerisch aufgelistet; die experimentellen Daten des ^{78}Br in Tabelle 26.

$^{75}\text{As}(\alpha, 3n)^{76}\text{Br}$

Die gemessenen Wirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(\alpha, 3n)^{76}\text{Br}$ Reaktion sind im Vergleich mit den Literaturdaten in Abb. 27 graphisch dargestellt. Im betrachteten Energiebereich wurde der Anstieg der $^{75}\text{As}(\alpha, 3n)^{76}\text{Br}$ Reaktion ($E_{\text{thr}} = 25,8$ MeV) bis hin zu Energien von 37 MeV erfasst, wobei bei ca. 37 MeV Wirkungsquerschnitte von 478 mbarn erreicht werden. In der Literatur sind die Wirkungsquerschnitte des $^{75}\text{As}(\alpha, 3n)$ -Prozesses bis zu 106 MeV α -Teilchen beschrieben, wobei in Abb. 27 jedoch lediglich der für diese Arbeit relevante Bereich bis zu Energien von 50 MeV dargestellt ist.

Insgesamt zeigen die gemessenen Datenreihen untereinander leichte Abweichungen. Die beiden Messwerte von Nozaki *et al.* [38] unterstützen die hier bestimmten Wirkungsquerschnitte, während die Daten von Alfassi und Weinreich [60] eine Verschiebung zu höheren Energien aufweisen. Ein direkter Vergleich mit den Wirkungsquerschnitten von Paans *et al.* [54] kann an dieser Stelle nicht erfolgen, da die betreffenden Daten bei Energien unter 37 MeV nicht gemessen wurden.

Tabelle 25: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktionen $^{75}\text{As}(\alpha, xn)^{76,77}\text{Br}$ und $^{75}\text{As}(\alpha, x)^{74}\text{As}$.

E_α [MeV]	$^{75}\text{As}(\alpha, 3n)^{76}\text{Br}$	$^{75}\text{As}(\alpha, 2n)^{77}\text{Br}$	$^{75}\text{As}(\alpha, x)^{74}\text{As}$
13,6 ± 1,8	-	18,96 ± 1,20	-
15,9 ± 1,2	-	150,90 ± 13,61	-
16,3 ± 1,0	-	192,36 ± 16,04	0,12 ± 0,01
17,8 ± 2,0	-	284,94 ± 23,27	0,48 ± 0,14
17,9 ± 1,1	-	373,79 ± 32,12	0,52 ± 0,05
18,5 ± 1,9	-	497,00 ± 41,59	2,23 ± 0,22
19,5 ± 1,2	-	508,24 ± 37,80	5,63 ± 0,58
20,3 ± 1,8	-	571,66 ± 49,90	8,54 ± 0,87
21,0 ± 1,1	-	582,25 ± 51,77	11,71 ± 1,19
21,2 ± 1,3	-	580,18 ± 47,54	6,04 ± 0,62
21,7 ± 1,8	-	813,06 ± 67,95	22,33 ± 2,33
22,0 ± 1,3	-	611,48 ± 47,84	8,75 ± 0,87
22,2 ± 0,7	-	568,14 ± 48,22	6,94 ± 0,66
22,3 ± 1,1	-	590,76 ± 49,77	9,86 ± 0,93
22,7 ± 0,9	-	615,26 ± 52,67	17,01 ± 1,61
23,4 ± 1,4	-	749,69 ± 63,05	23,63 ± 2,27
24,6 ± 1,1	-	706,87 ± 59,64	36,62 ± 3,45
25,4 ± 1,5	-	810,48 ± 62,63	49,01 ± 4,75
26,0 ± 0,8	0,70 ± 0,05	636,90 ± 53,81	35,20 ± 3,30
26,4 ± 1,3	31,03 ± 2,98	693,79 ± 63,70	53,42 ± 5,37
26,6 ± 1,1	13,66 ± 1,12	667,73 ± 54,85	48,78 ± 4,48
27,1 ± 1,6	62,09 ± 4,92	686,46 ± 50,88	68,60 ± 6,29
28,4 ± 1,5	52,79 ± 4,44	680,38 ± 56,19	69,75 ± 6,98
29,2 ± 1,2	72,24 ± 5,76	566,65 ± 45,14	58,52 ± 5,24
29,8 ± 0,9	165,33 ± 13,78	634,92 ± 55,73	82,71 ± 7,99
31,0 ± 0,8	190,45 ± 15,15	571,57 ± 50,42	88,15 ± 8,16
31,3 ± 1,3	208,24 ± 19,92	464,31 ± 42,36	69,85 ± 6,97
31,8 ± 1,1	300,42 ± 23,38	533,72 ± 42,54	98,94 ± 8,84
33,7 ± 0,8	291,20 ± 24,03	341,71 ± 28,58	74,06 ± 6,87
34,9 ± 0,8	421,33 ± 40,63	296,19 ± 27,22	81,88 ± 8,23
35,1 ± 0,8	391,42 ± 30,84	316,29 ± 27,06	88,34 ± 8,36
35,7 ± 0,9	410,19 ± 32,96	210,83 ± 18,03	70,43 ± 6,62
36,9 ± 0,5	419,43 ± 32,47	164,86 ± 13,66	71,35 ± 6,59
36,9 ± 0,7	477,98 ± 37,89	180,58 ± 14,88	87,62 ± 8,24

Die von Hermanne *et al.* [169] gemessenen Wirkungsquerschnitte weichen, wenn auch weniger eindeutig als im Falle von Alfassi und Weinreich, zu etwas höheren Energien ab und lassen zudem im Bereich des Maximums etwas niedrigere Wirkungsquerschnitte vermuten. Allen Publikationen ist gemein, dass keine Energiebestimmung mittels Monitornuklidverhältnissen durchgeführt wurde. Unsicherheiten für die Energien der α -Teilchen werden von Nozaki *et al.* und Paans *et al.* nicht angegeben; die gefundenen Energie-Unsicherheiten bei Alfassi und Weinreich wurden aus den veröffentlichten Diagrammen abgelesen und scheinen angesichts einiger Aussagen in der Publikation lediglich geschätzt worden zu sein. Weiterhin ist zu erwähnen, dass Nozaki *et al.* die Unsicherheiten der Wirkungsquerschnitte mit einer allgemeinen Abweichung von 25% angeben, wobei es sich offensichtlich ebenfalls um Schätzwerte handelt. Hermanne *et al.* benennen bezüglich der Energie-Unsicherheiten lediglich einen allgemeinen Wert von 0,6 - 1 MeV. Dabei werden die Unsicherheiten der experimentellen Daten zwar in Bezug auf die beitragenden Faktoren erläutert, jedoch unabhängig von der Projektilenergie generell mit 10% angegeben.

Die bis dahin bekannten Literaturdaten wurden 2011 von Aslam *et al.* [168] anhand von Modellrechnungen mittels verschiedener Computercodes evaluiert. Auf Basis der gemessenen Werte sowie der theoretischen Rechnungen empfehlen Aslam *et al.* die in Abb. 27 dargestellte Anregungsfunktion, wobei die Daten von Alfassi und Weinreich unter 55 MeV und der Wirkungsquerschnitt von Nozaki *et al.* bei 35 MeV nicht miteinbezogen wurden. Im Wesentlichen gibt die empfohlene Kurve demnach den Verlauf der Wirkungsquerschnitte von Hermanne *et al.* und Paans *et al.* wieder.

Die Bestimmung der Wirkungsquerschnitte erfolgte im Rahmen dieser Arbeit über eine sorgfältige Energie- und Flusskorrektur anhand des Monitornuklidverhältnisses $^{67}\text{Ga}/^{66}\text{Ga}$, was aufgrund ihres hohen LETs insbesondere bei Bestrahlungen mit α -Teilchen essenziell ist (siehe Kapitel 4.2.1). Vermutlich resultieren demnach die Abweichungen von den Literaturdaten hauptsächlich aus einer Energieverschiebung aufgrund der durchgeführten Energiekorrektur. Das bei etwas höheren Wirkungsquerschnitten von etwa 444 mbarn liegende Maximum ließe sich demnach anhand der Anpassung des Teilchenflusses erklären, die sich aus der Energiekorrektur ergibt. Die hier präsentierten Wirkungsquerschnitte werden im Vergleich mit den bislang publizierten Daten somit insgesamt als belastbarer gewertet, so dass die Berücksichtigung des Kurvenverlaufs bei einer erneuten Evaluierung der $^{75}\text{As}(\alpha,3n)$ -Reaktion zu empfehlen wäre.

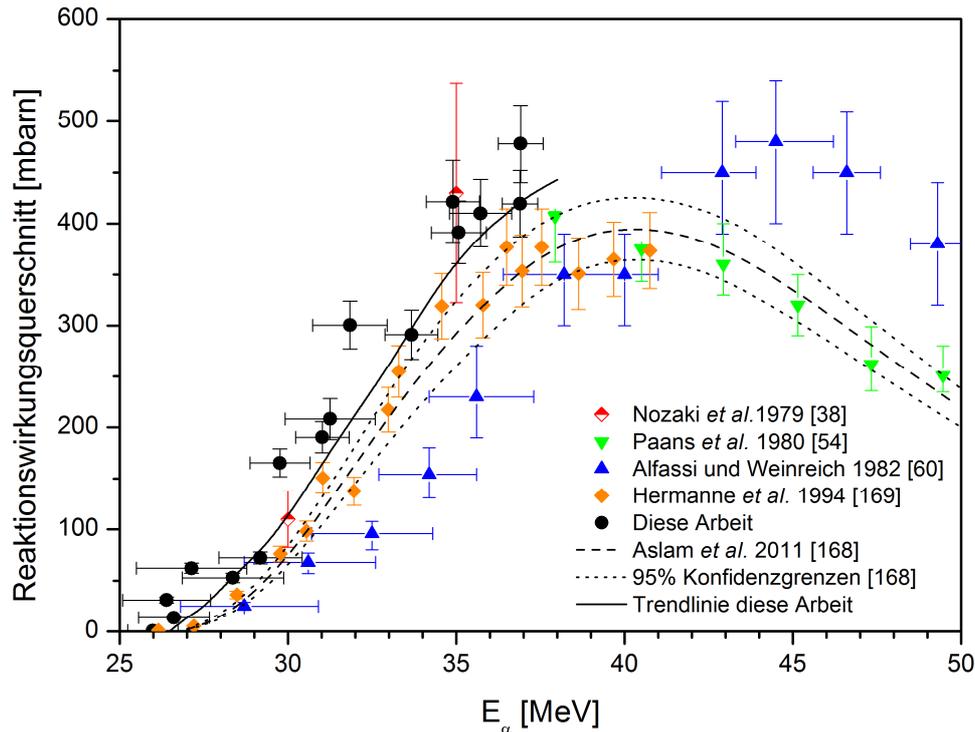


Abb. 27: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{75}\text{As}(\alpha,3n)^{76}\text{Br}$ im Vergleich mit den Literaturdaten.

$^{75}\text{As}(\alpha,2n)^{77}\text{Br}$

Die hier bestimmten Wirkungsquerschnitte des $^{75}\text{As}(\alpha,2n)$ -Prozesses ($E_{\text{thr}} = 14,2 \text{ MeV}$) zur Bildung des ^{77}Br (siehe Tabelle 25) erfassen die Anregungsfunktion vollständig bis zu Energien von 37 MeV (siehe Abb. 28). Im Maximum bei etwa 25 MeV werden dabei Wirkungsquerschnitte von bis zu 700 mbarn erreicht. Die Wirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{75}\text{As}(\alpha,2n)^{77}\text{Br}$ wurden bereits mehrfach gemessen und bis zu Energien von 125 MeV bestimmt. Auch hier wird lediglich der relevante Energiebereich bis 40 MeV dargestellt.

Insgesamt zeigen die bislang gemessenen Daten qualitativ zwar einen relativ gut übereinstimmenden Verlauf, allerdings eine recht große Streuung im Bereich des Maximums. Die Wirkungsquerschnitte von Waters und Nunn [65] weisen im Energiebereich oberhalb von 18 MeV sehr gute Übereinstimmungen mit den hier bestimmten Daten auf, tendieren jedoch im unteren Energiebereich zu höheren Wirkungsquerschnitten bzw. zu niedrigeren Energien infolge einer eventuellen Energieverschiebung. Die Daten von Nozaki *et al.* [38] weichen, mit Ausnahme des Messwertes bei 20 MeV, zu deutlich höheren Wirkungsquerschnitten ab. Die hohen Unsicherheiten von 25% wurden, wie oben bereits erwähnt, lediglich geschätzt und sind daher nicht als belastbar zu erachten. Alfassi und Weinreich [60] zeigen eine sehr gute Übereinstimmung mit den hier bestimmten Daten, während Qaim *et al.* [64] oberhalb von 20 MeV höhere Wirkungsquerschnitte berichten,

woraus sich bei 23 MeV ein um etwa 2 MeV zu niedrigeren Energien verschobenes Maximum andeutet. Die Wirkungsquerschnitte von Hermanne *et al.* [169] geben zwar den qualitativen Verlauf der hier gemessenen Daten wieder, liegen allerdings insgesamt bei etwas niedrigeren Werten. Die Unsicherheiten der experimentellen Daten von Hermanne *et al.* werden, wie ebenfalls bereits angemerkt, mit generell 10% angegeben, während die Energie-Unsicherheiten lediglich mit 0,6 - 1 MeV benannt werden. Auch hier sei betont, dass eine Korrektur der Projektilenergien bei keiner der hier diskutierten Veröffentlichungen stattgefunden hat.

Die unterbrochene Linie in Abb. 28 zeigt die von Hassan und Qaim [167] empfohlene Anregungsfunktion. Die zugehörige publizierte Funktionsgleichung basiert auf den bis 2011 veröffentlichten experimentellen Daten, wobei die Wirkungsquerschnitte von Hermanne *et al.* nicht bedacht wurden. Angesichts der neuen, in dieser Arbeit unter sorgfältiger Korrektur der Projektilenergien sowie des Teilchenflusses gemessenen Daten scheint jedoch eine etwas tiefer verlaufende Trendlinie sinnvoller (siehe Abb. 28).

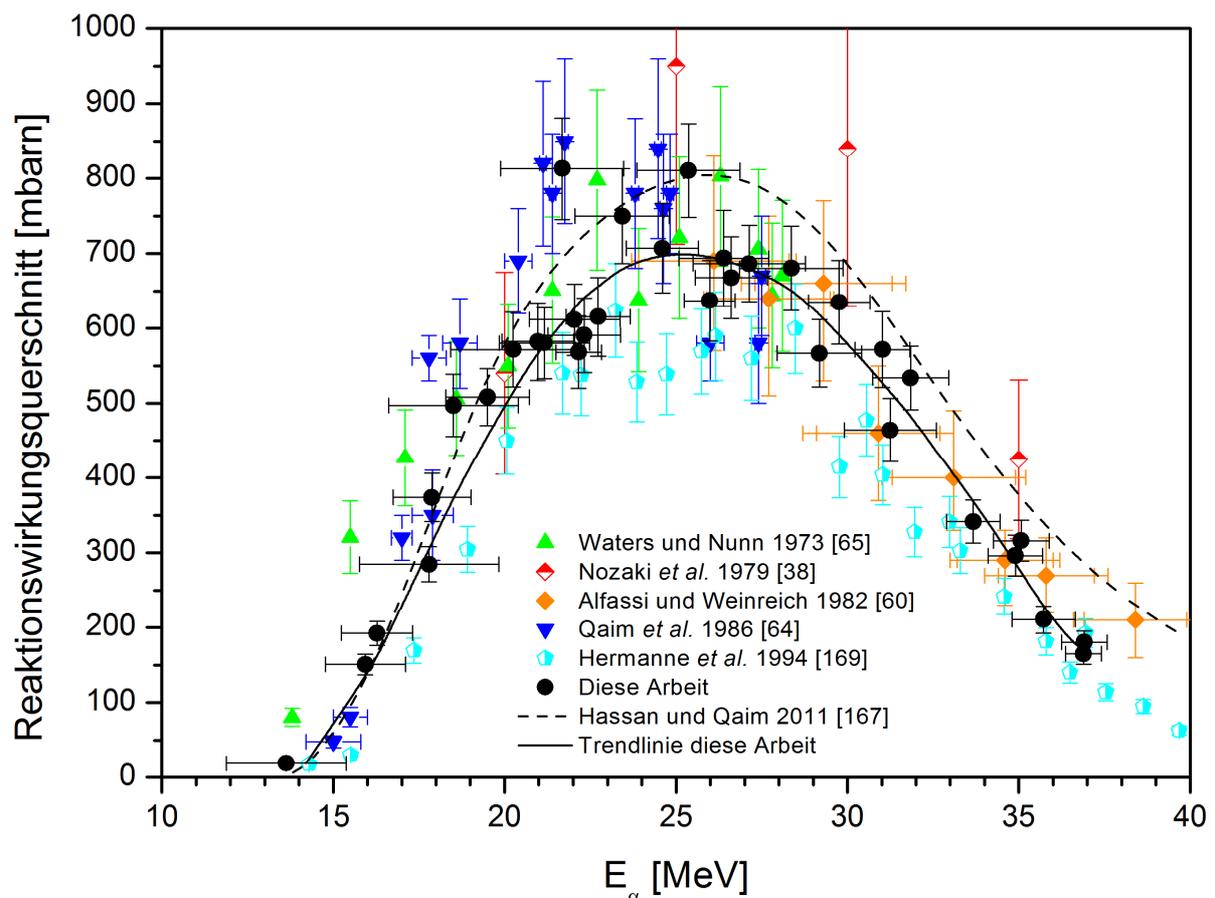


Abb. 28: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{75}\text{As}(\alpha,2n)^{77}\text{Br}$ im Vergleich mit den Literaturdaten.

$^{75}\text{As}(\alpha, n)^{78}\text{Br}$

Die gemessenen Wirkungsquerschnitte zur Bildung des ^{78}Br über den $^{75}\text{As}(\alpha, n)$ -Prozess ($E_{\text{thr}} = 5,5 \text{ MeV}$) sind in Abb. 29 im Vergleich mit den Literaturdaten von Qaim *et al.* [64] und Hermanne *et al.* [169] gezeigt. Die hier bestimmten Wirkungsquerschnitte weisen ein Maximum bei 15 MeV auf, wobei Wirkungsquerschnitte von über 400 mbarn zu beobachten sind. Die Daten von Qaim *et al.* [64] zeigen eine signifikante Abweichung von dem neu bestimmten Verlauf. Das Maximum ist wesentlich schmaler und zudem um etwa 3 MeV zu höheren Energien verschoben, wobei die entsprechenden Wirkungsquerschnitte sehr hohe Unsicherheiten aufweisen. Die Messung der As-Proben zur Bestimmung der Aktivität des kurzlebigen ^{78}Br konnte im Rahmen dieser Arbeit zerstörungsfrei erfolgen, da Aluminium als Backing-Material verwendet wurde, welches bei der Bestrahlung mit α -Teilchen kaum aktiviert wird (vergleiche hierzu Kapitel 3.1.3). Qaim *et al.* [64] verwendeten hingegen Kupfer-Backings, wobei über $^{nat}\text{Cu}(\alpha, x)$ -Prozesse hohe Nebenaktivitäten verschiedener Galliumisotope erzeugt werden. Daher wurde in dieser Arbeit [64] zunächst versucht, das Arsen in 2 ml einer Mixtur aus $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ zu lösen und anschließend das ^{78}Br zu messen.

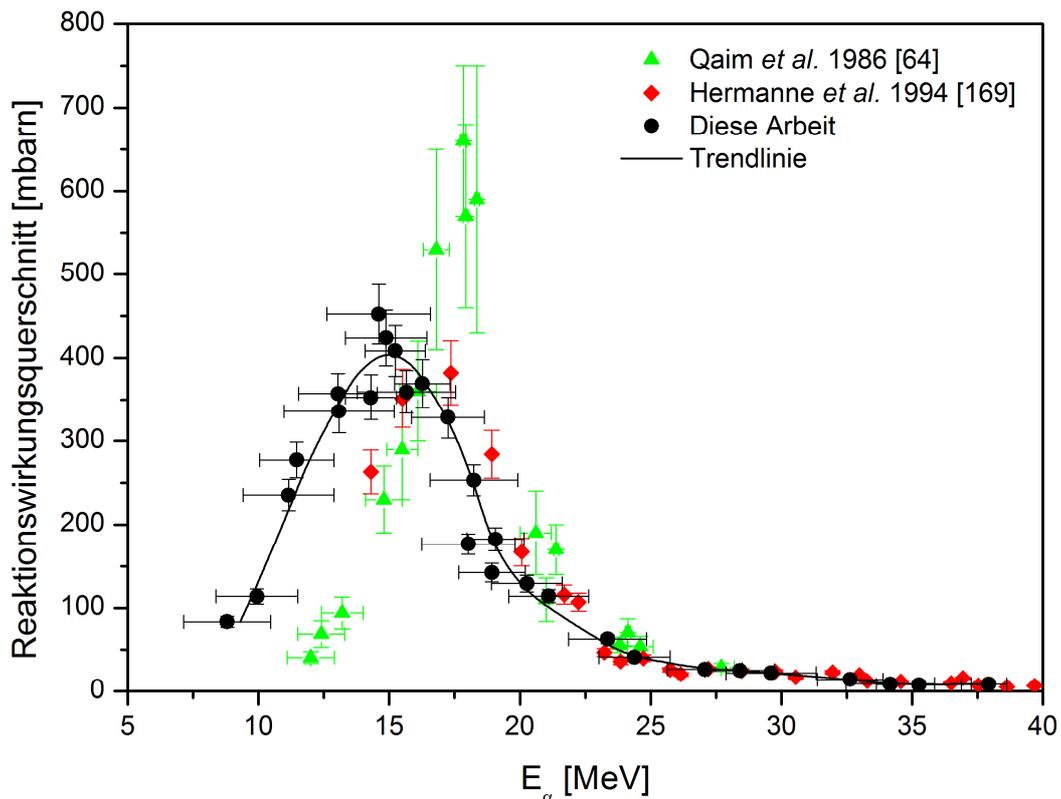


Abb. 29: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{75}\text{As}(\alpha, n)^{78}\text{Br}$ im Vergleich mit den Literaturdaten.

Tabelle 26: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{75}\text{As}(\alpha, n)^{78}\text{Br}$.

E_α [MeV]	$^{75}\text{As}(\alpha, n)^{78}\text{Br}$
$8,8 \pm 1,7$	$83,55 \pm 6,54$
$9,9 \pm 1,6$	$113,69 \pm 9,10$
$11,2 \pm 1,7$	$235,48 \pm 18,78$
$11,5 \pm 1,4$	$277,38 \pm 21,22$
$13,0 \pm 1,5$	$357,35 \pm 24,07$
$13,1 \pm 2,1$	$335,78 \pm 26,08$
$14,3 \pm 1,0$	$352,72 \pm 26,99$
$14,6 \pm 2,0$	$452,39 \pm 35,70$
$14,9 \pm 1,6$	$423,98 \pm 33,23$
$15,2 \pm 1,2$	$408,46 \pm 30,29$
$15,7 \pm 1,9$	$359,19 \pm 25,61$
$16,3 \pm 1,1$	$369,19 \pm 29,12$
$17,3 \pm 1,4$	$328,20 \pm 24,71$
$18,0 \pm 1,8$	$176,57 \pm 12,36$
$18,2 \pm 1,7$	$253,06 \pm 18,36$
$18,9 \pm 1,3$	$142,21 \pm 11,24$
$19,1 \pm 1,1$	$182,43 \pm 13,91$
$20,3 \pm 1,4$	$129,12 \pm 10,18$
$21,1 \pm 1,5$	$114,06 \pm 7,80$
$23,4 \pm 1,5$	$62,96 \pm 5,09$
$24,4 \pm 1,4$	$41,14 \pm 3,00$
$27,1 \pm 1,4$	$26,77 \pm 1,98$
$28,4 \pm 1,3$	$25,24 \pm 2,16$
$29,6 \pm 1,7$	$22,19 \pm 1,61$
$32,6 \pm 1,3$	$14,20 \pm 1,08$
$34,2 \pm 1,7$	$8,81 \pm 0,69$
$35,3 \pm 1,6$	$7,97 \pm 0,75$
$37,9 \pm 0,7$	$8,56 \pm 0,92$

Da sich das elektrolytisch abgeschiedene Arsen jedoch nicht vollständig von der Cu-Matrix ablösen ließ, wurde der prozentuale Anteil des in Lösung gegangenen Radiobroms über die Messung der auf dem Backing verbliebenen bzw. in Lösung gegangenen Aktivität des längerlebigen ^{77}Br bestimmt und als Korrekturfaktor auf die Aktivität von ^{78}Br übertragen. Die unvollständige chemische Trennung sowie die Bestimmung der Gesamtaktivität an ^{78}Br über den aus der Aktivität des ^{77}Br resultierenden Korrekturfaktor stellen hierbei enorme Fehlerquellen dar.

Die Wirkungsquerschnitte von Hermanne *et al.* [169] stimmen hinsichtlich der Höhe des Maximums sowie dem qualitativem Verlauf gut mit den hier bestimmten Daten überein, allerdings zeigt sich im Bereich des Maximums insgesamt eine Energieverschiebung zu etwas höheren Energien. Die Unsicherheiten der Wirkungsquerschnitte bzw. der α -Teilchenenergien sind dabei, wie erwähnt, lediglich mit allgemein 10% bzw. 0,6 - 1 MeV angegeben. Da die Wirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(\alpha, n)^{78}\text{Br}$ Reaktion in dieser Arbeit zerstörungsfrei gemessen wurden und zudem eine Energiekorrektur anhand des Monitornuklidverhältnisses $^{67}\text{Ga}/^{66}\text{Ga}$ durchgeführt wurde, sind die hier bestimmten Daten prinzipiell als belastbarer einzuschätzen.

$^{75}\text{As}(\alpha, x)^{74}\text{As}$

In Abb. 30 sind die gemessenen Wirkungsquerschnitte der $^{75}\text{As}(\alpha, x)$ -Reaktion zur Bildung des nicht-isotopen Nebenproduktes ^{74}As im Vergleich mit den Daten von Levkovskij [59] dargestellt. Hier in dieser Arbeit werden bei etwa 33 MeV Wirkungsquerschnitte von bis zu 86 mbarn erreicht. Im Energiebereich unter 30 MeV kann die Bildung des ^{74}As der hier aller Wahrscheinlichkeit nach vorherrschenden $^{75}\text{As}(\alpha, \alpha+n)$ -Reaktion ($E_{\text{thr}} = 10,8$ MeV) zugeordnet werden. Oberhalb von etwa 30 MeV kommen dann weitere Reaktionskanäle, wie beispielsweise der $^{75}\text{As}(\alpha, t+d)$ -, $^{75}\text{As}(\alpha, ^3\text{He}+2n)$ - oder $^{75}\text{As}(\alpha, 2p+3n)$ -Prozess ($E_{\text{thr}} = 29,3$ MeV, $E_{\text{thr}} = 32,5$ MeV bzw. $E_{\text{thr}} = 40,6$ MeV) hinzu, so dass eine eindeutige Zuordnung hier nicht mehr sicher getroffen werden kann.

Schon die von Levkovskij [59] 1991 bestimmten Daten geben den Verlauf der hier gemessenen Wirkungsquerschnitte sehr gut wieder. Allerdings stellen die im Rahmen dieser Arbeit bestimmten Wirkungsquerschnitte die ersten belastbaren Reaktionsdaten der $^{75}\text{As}(\alpha, x)^{74}\text{As}$ Reaktionen dar, da bezüglich der Arbeiten von Levkovskij lediglich wenige experimentelle Details bekannt sind und er keine Unsicherheiten für die Projektilenergien und die Wirkungsquerschnitte angibt. Die neu gemessenen Wirkungsquerschnitte ermöglichen nun eine Abschätzung der Aktivität des nicht-isotopen Nebenproduktes ^{74}As .

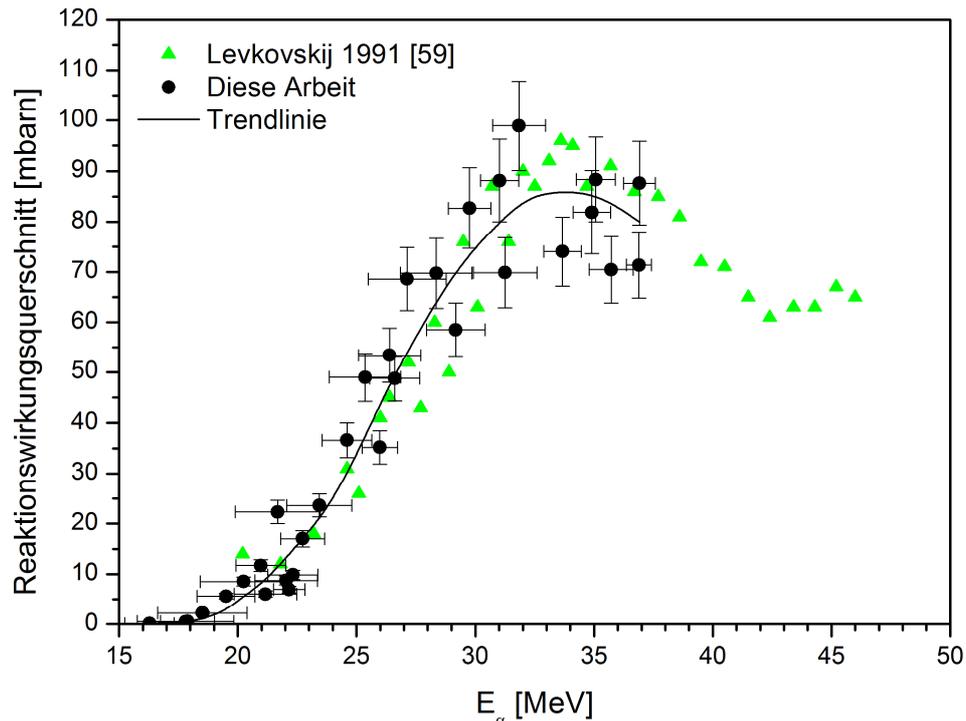


Abb. 30: Gemessene Wirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{75}\text{As}(\alpha, x)^{74}\text{As}$ im Vergleich mit den Literaturdaten.

4.3 Produktion radioaktiver Bromisotope für die medizinische Anwendung

4.3.1 Berechnete Produktionsausbeuten und optimale Produktionsrouten der Bromisotope ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br und ^{82}Br

Die integralen Produktionsausbeuten aller gemessenen Bromisotope, d. h. ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{78}Br und ^{82}Br , für deutroneninduzierte Kernreaktionen an $^{\text{nat}}\text{Se}$ wurden, wie in Kapitel 3.1.8 beschrieben, anhand der zuvor bestimmten Wirkungsquerschnitte berechnet. Die hierzu verwendeten, interpolierten Anregungsfunktionen entsprachen dabei jeweils dem Verlauf der in Abb. 19 bis Abb. 23 dargestellten Trendlinien. Abb. 31 zeigt die Produktionsausbeuten der gemessenen Bromisotope in Abhängigkeit der Deutronenenergie.

Anhand der dargestellten Ausbeutekurven wird schnell deutlich, dass sich Selen natürlicher Isotopenzusammensetzung auch bei Verwendung von Deutronen als Projektilteilchen nicht eignet, um eines der relevanten Bromisotope radionuklidrein produzieren zu können. Bereits bei Energien unter 5 MeV beginnt über den (d,n)-Prozess am jeweiligen Selenisotop die Produktion von ^{75}Br , ^{76}Br oder ^{82}Br . Die Bildung von ^{76}Br über die $^{76}\text{Se}(d,2n)$ -Reaktion ist ab

ca. 7 - 8 MeV zu beobachten. Der Einsatz von angereichertem Targetmaterial ist demnach sowohl bei protonen- als auch bei deutroneninduzierten Kernreaktionen unabdingbar.

Im Folgenden werden soweit unter Berücksichtigung der in dieser Arbeit gemessenen Wirkungsquerschnitte bzw. berechneten Ausbeuten möglich Vorschläge zur optimalen Produktionsroute der medizinisch interessanten Bromisotope ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br und ^{82}Br gemacht. Im Falle der $^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn)$ -Reaktionen konnten dabei die Produktionsrouten des ^{75}Br über den $^{74}\text{Se}(d,n)$ -Prozess sowie des ^{82}Br über den $^{82}\text{Se}(d,2n)$ -Prozess mit berücksichtigt werden, da im entsprechenden Energiebereich ausschließlich die genannten Reaktionskanäle zur Bildung des jeweiligen Bromisotops beitragen.

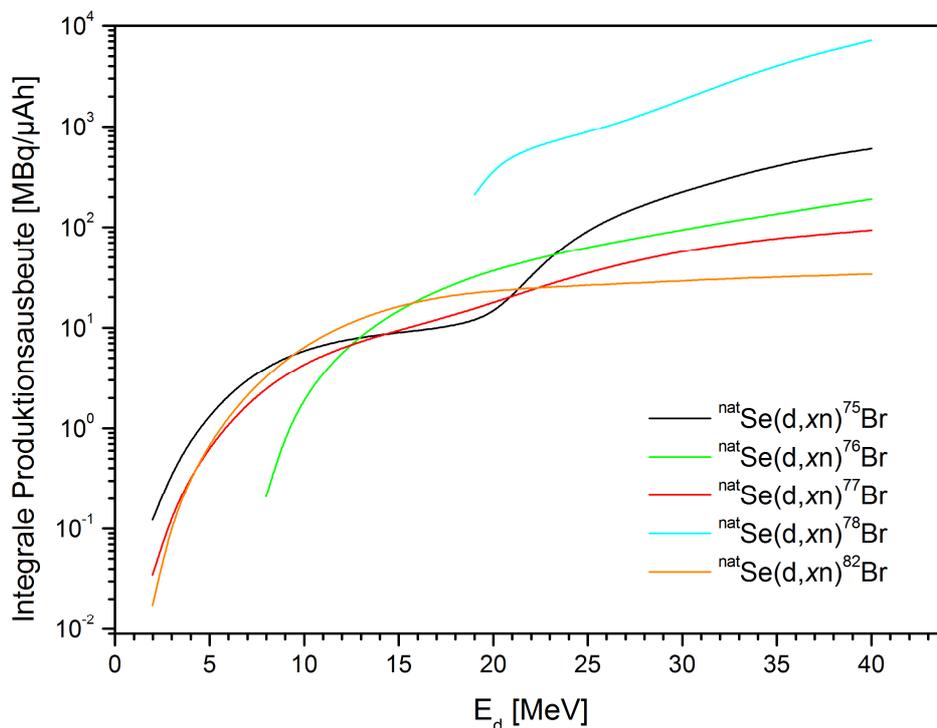


Abb. 31: Berechnete integrale Produktionsausbeuten der Bromisotope ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br und ^{82}Br für $^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn)$ -Reaktionen.

Brom-75

Die praktische Anwendung des für die PET äußerst interessanten ^{75}Br ($T_{1/2} = 96,7$ min) war aufgrund seiner an kleinen Zyklotronen eher schlechten Zugänglichkeit in radionuklidreiner Form bislang eher begrenzt, da sowohl bei der $(\alpha,4n)$ - bzw. $(^3\text{He},3n)$ -Reaktion an Arsen ($E_{\text{thr}} = 35,6$ MeV bzw. $E_{\text{thr}} = 13,7$ MeV) als auch bei der $^{76}\text{Se}(p,2n)$ -Reaktion ($E_{\text{thr}} = 15,2$ MeV) stets das längerlebige ^{76}Br mitproduziert wird. Weiterhin weisen die genannten Produktionsrouten recht hohe, im Falle der $^{75}\text{As}(\alpha,4n)$ -Reaktion sehr hohe Schwellenenergien auf, so dass zur Produktion des ^{75}Br Zyklotrone mit hochenergetischen Teilchen benötigt werden. Dabei ist zu betonen, dass sowohl Zyklotrone mit hohen Projektilenergien sowie mit α - und

^3He -Teilchen insbesondere in medizinischen Einrichtungen nicht sehr weit verbreitet sind. Die in dieser Arbeit gemessenen Wirkungsquerschnitte an $^{\text{nat}}\text{Se}$ belegen jedoch, dass ^{75}Br unter Verwendung von Deuteronen über den $^{74}\text{Se}(\text{d},\text{n})$ -Prozess bereits ab Deuteronenenergien von 10 MeV radionuklidrein produziert werden kann (vergleiche Kapitel 4.1). Elementares ^{74}Se ist mittlerweile in Anreicherungsgraden von bis zu 99,9% kommerziell erhältlich und wäre in dieser Form zur Synthese von $^{\text{Ni}}^{74}\text{Se}$, des in dieser Arbeit erstmals, allerdings in natürlicher Isotopenzusammensetzung, eingesetzten Targetmaterials (siehe Kapitel 4.3.2), geeignet.

Ausgehend von den hier gemessenen Wirkungsquerschnitten wurde die integrale Produktionsausbeute der $^{74}\text{Se}(\text{d},\text{n})^{75}\text{Br}$ -Reaktion im Energiebereich $15 \rightarrow 2$ MeV für einen theoretischen Anreicherungsgrad von 100% ^{74}Se berechnet. Abb. 32 zeigt die entsprechende Ausbeutekurve, wobei deutlich wird, dass ausreichend hohe theoretische Produktionsausbeuten von etwa $1 \text{ GBq}/\mu\text{Ah}$ an ^{75}Br zu erwarten sind.

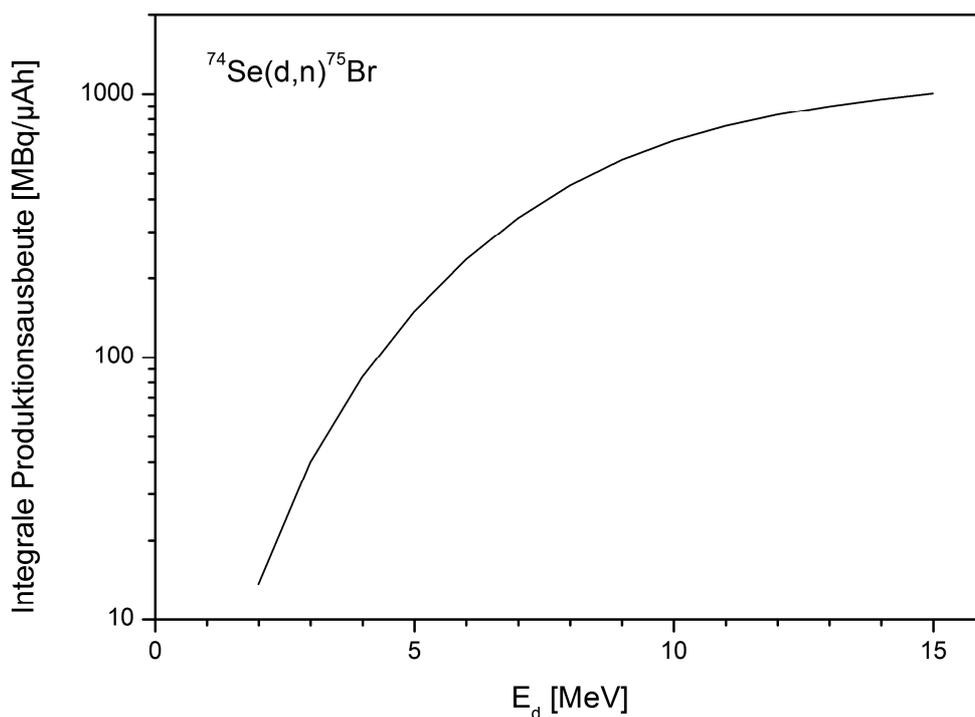


Abb. 32: Berechnete integrale Produktionsausbeute für ^{75}Br über den $^{74}\text{Se}(\text{d},\text{n})$ -Prozess (100% ^{74}Se).

Im Vergleich zur momentan gängigsten Route über den $^{76}\text{Se}(\text{p},2\text{n})$ -Prozess werden im Falle der $^{74}\text{Se}(\text{d},\text{n})$ -Reaktion zwar geringere Ausbeuten erreicht, allerdings ist die Produktion hierbei, wie zuvor bereits erwähnt, radionuklidrein sowie bei wesentlich geringeren Projektilenergien möglich und daher eindeutig zu empfehlen. In Tabelle 27 sind die beiden Produktionsrouten, ausgehend von einem Anreicherungsgrad von jeweils 100%, gegenübergestellt.

Tabelle 27: Vergleich der theoretischen Ausbeuten der Kernreaktionen $^{74}\text{Se}(d,n)$ und $^{76}\text{Se}(p,2n)$ zur Produktion von ^{75}Br an angereichertem Selen.

Kernreaktion	Energiebereich	Produktionsausbeute	Verunreinigung ^{76}Br
$^{74}\text{Se}(d,n)^{75}\text{Br}$	15 → 2 MeV	$1,01 \pm 0,08 \text{ GBq}/\mu\text{Ah}$	0%
$^{76}\text{Se}(p,2n)^{75}\text{Br}$	29 → 20 MeV	$5,9 \pm 0,5^* \text{ GBq}/\mu\text{Ah}$	1,33%

* Daten aus Ref. [168]; die Unsicherheiten der Ausbeute wurde durch Mittelung der darin angegebenen oberen und unteren Konfidenzgrenze bestimmt.

Brom-76

Zur Produktion des ebenfalls für die PET interessanten und bisher überwiegend genutzten Isotops ^{76}Br ($T_{1/2} = 16,2 \text{ h}$) kann anhand der in dieser Arbeit bestimmten nuklearen Daten keine neue Aussage hinsichtlich optimaler Produktionsrouten getroffen werden. Die deutroneninduzierten Kernreaktionen an $^{\text{nat}}\text{Se}$ im betrachteten Energiebereich erlauben keine Produktionsmöglichkeit für ^{76}Br über einen einzelnen Reaktionskanal (siehe Abb. 20), und die Wirkungsquerschnitte der α -Teilchen induzierten Kernreaktion umfassen die Anregungsfunktion des $^{75}\text{As}(\alpha,3n)^{76}\text{Br}$ Prozesses nicht mit hinreichender Vollständigkeit (vergleiche Abb. 27).

Angesichts der momentanen Datenlage scheinen hinsichtlich Ausbeute sowie Verfügbarkeit der Projektilteilchen die protoneninduzierten Reaktionen an angereichertem Selen am sinnvollsten. Über den $^{77}\text{Se}(p,2n)$ -Prozess sind im Vergleich zur $^{76}\text{Se}(p,n)$ -Reaktion zwar höhere Ausbeuten zu erzielen, allerdings entstehen über die (p,n) -Reaktion an ^{77}Se merklich isotope Verunreinigungen durch das längerlebige ^{77}Br und es werden zudem deutlich höhere Projektilenergien benötigt. Über die daher zu empfehlende Kernreaktion $^{76}\text{Se}(p,n)^{76}\text{Br}$ wären im Energiebereich 15 → 7 MeV theoretische Produktionsausbeuten von 402 MBq/ μAh zu erreichen, wobei die Verunreinigungen durch $^{77}\text{Br} < 0,1\%$ betragen würde (anhand geschätzter (p,γ) -Wirkungsquerschnitte von $< 1 \text{ mbarn}$) [168].

Brom-77

Unter Verwendung von α -Teilchen bietet sich zur Produktion des ^{77}Br ($T_{1/2} = 57,04 \text{ h}$) hinsichtlich radionuklidischer Reinheit der Energiebereich 26 → 17 MeV an (in Abb. 33 grau hinterlegt). Die gezeigten integralen Ausbeuten wurden anhand der in dieser Arbeit gemessenen Wirkungsquerschnitte berechnet, wobei die hierzu verwendeten Anregungsfunktionen jeweils dem Verlauf der in Abb. 27 bis Abb. 30 gezeigten Trendlinien entsprachen.

Die Bildung des ^{78}Br ist hier kein Nachteil, da dessen vollständiger Zerfall angesichts seiner kurzen Halbwertszeit von 6,5 min problemlos abgewartet werden kann. Verunreinigungen durch ^{76}Br können anhand der Wahl des Energiebereiches minimiert und ^{74}As als nicht-isotopes Nebenprodukt über eine geeignete radiochemische Trennung abgetrennt werden. Im vorgeschlagenen Energiebereich sind maximale theoretische Ausbeuten von $21,2 \pm 0,2$ MBq/ μAh an ^{77}Br mit Verunreinigungen durch ^{76}Br von etwa 0,4% zu erwarten.

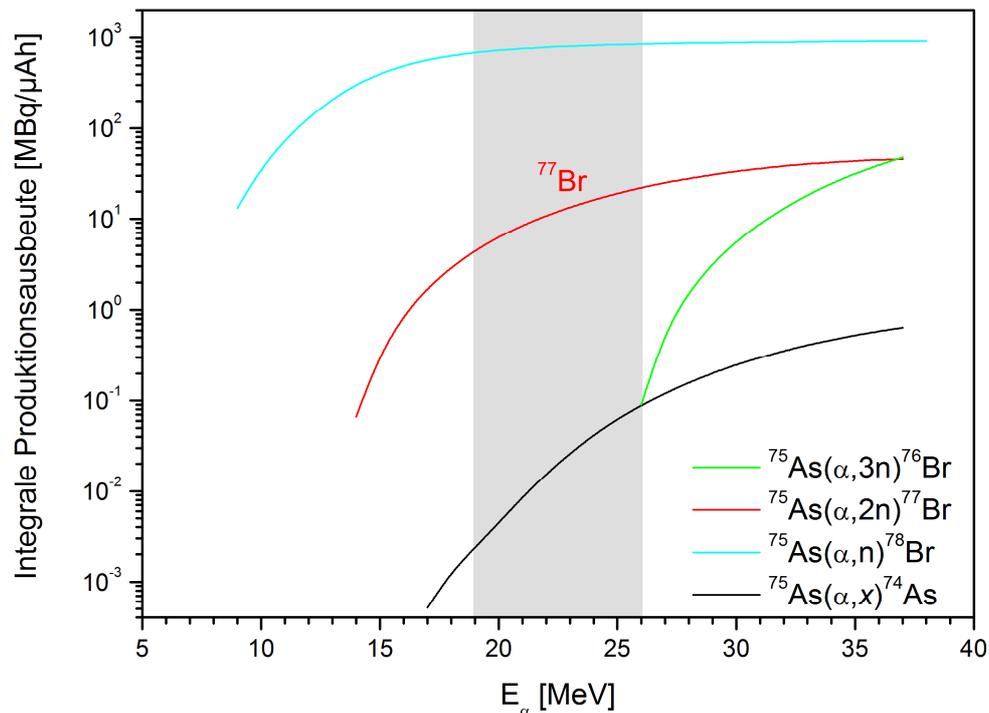


Abb. 33: Berechnete integrale Produktionsausbeuten α -Teilchen induzierter Kernreaktionen an Arsen.

Bezüglich der Produktion über deutroneninduzierte Reaktionen an Selen kann hier keine quantitative Aussage getroffen werden, da ähnlich wie bei ^{76}Br anhand des natürlichen Targetmaterials keine Produktionsmöglichkeit für ^{77}Br über einen einzelnen Reaktionskanal analysiert werden konnte. Weiterführende Messungen an angereichertem Selen sind an dieser Stelle zur Bewertung der Kernreaktionen $^{76}\text{Se}(d,n)^{77}\text{Br}$ und $^{77}\text{Se}(d,2n)^{77}\text{Br}$ angeraten. Angesichts der momentanen Datenlage scheint die $^{78}\text{Se}(p,2n)$ -Reaktion zur Produktion des ^{77}Br am sinnvollsten. Im Energiebereich von $26 \rightarrow 14$ MeV sind dabei theoretische Produktionsausbeuten von 219 MBq/ μAh zu erreichen, wobei Verunreinigungen durch ^{76}Br über die geeignete Wahl des Energiebereiches ausgeschlossen werden [63].

Brom-82

Das für die Therapie interessante Isotop ^{82}Br ($T_{1/2} = 35,3 \text{ h}$) kann am Zyklotron über die $^{82}\text{Se}(p,n)$ - oder die $^{82}\text{Se}(d,2n)$ -Reaktion produziert werden. Die im Rahmen dieser Arbeit bestimmten Produktionsausbeuten des $^{82}\text{Se}(d,2n)^{82}\text{Br}$ Prozesses (siehe Abb. 31) wurden auf einen Anreicherungsgrad von 100% ^{82}Se hochgerechnet, wonach sich im geeigneten Energiebereich von $17 \rightarrow 7 \text{ MeV}$ (vergleiche Abb. 23) theoretische Ausbeuten von $210 \pm 17 \text{ MBq}/\mu\text{Ah}$ ergeben.

Ein für die Produktion von ^{82}Br optimaler Energiebereich sowie eine entsprechende theoretische Ausbeute wurden für protoneninduzierte Reaktionen an Selen in der Literatur bislang nicht empfohlen. Anhand des Vergleichs der hier bestimmten maximalen Wirkungsquerschnitte der $^{82}\text{Se}(d,2n)$ -Reaktion von $77 \pm 6 \text{ mbarn}$ mit den von Hassan *et al.* [57] ebenfalls an $^{\text{nat}}\text{Se}$ gemessenen Wirkungsquerschnitten von maximal $80 \pm 8 \text{ mbarn}$ lässt jedoch sich vermuten, dass über die Bestrahlung mit Protonen im geeigneten Energiebereich vergleichbar hohe Ausbeuten zu erwarten sind.

4.3.2 Entwicklung eines Selentargets zur Produktion von trägerarmem Radiobrom

Wie in Kapitel 1.3.3 bereits erwähnt, werden bei der Routineproduktion medizinisch relevanter Radionuklide sogenannte *dicke Targets* eingesetzt, um den gewünschten Energiebereich zu nutzen und somit möglichst hohe Produktionsausbeuten zu erzielen. Aufgrund der besseren Verfügbarkeit von Protonen und Deuteronen im Vergleich zu α - oder ^3He -Teilchen sowie der höheren erreichbaren Ausbeuten wurde im Rahmen dieser Arbeit ein hochstromtaugliches Selentarget zur Routineproduktion von trägerarmem Radiobrom über protonen- bzw. deuteroneninduzierte Kernreaktionen entwickelt.

Auswahl eines geeigneten Targetmaterials

Zur Produktion trägerarmer Radiobromisotope wurden verschiedene, zum Teil bereits in der Literatur beschriebene Selenverbindungen hinsichtlich ihrer Eignung als hochstromtaugliche Targetmaterialien zur Routineproduktion untersucht. Eine große Rolle spielten dabei die physikalische und chemische Beständigkeit des Materials, aber auch Aspekte wie der Selengehalt oder die radioaktiven Nebenprodukte, die aufgrund eines Bindungspartners mitproduziert werden. Bei sämtlichen Überlegungen stand zudem die geplante Trockendestillation zur Isolierung des trägerarmen Radiobroms aus dem Targetmaterial im Fokus. Tabelle 28 zeigt eine Auswahl der betrachteten Verbindungen und stellt die wichtigsten Aspekte bezüglich ihrer Eignung als Bestrahlungsmaterialien heraus.

Tabelle 28: Übersicht von physiko-chemischen Eigenschaften einiger betrachteter Selenverbindungen.

Verbindung	Anteil Se [Mol-%]	Anteil Se [Gew.-%]	Smp. [170]	Bemerkungen
Na ₂ Se	33,3	63,2	> 875°C	Zersetzung an Luft
Na ₂ SeO ₃	16,7	45,7	Zersetzung	Thermische Stabilität nicht gegeben, Selenanteil gering
K ₂ Se	33,3	50,1	800°C	Hygroskopisch
K ₂ SeO ₄	14,3	35,7	n. b.	Hygroskopisch, Selenanteil gering
K ₂ SeO ₃	16,7	38,5	875°C (+ Zersetzung)	Hygroskopisch, Selenanteil gering
MgSe	50	76,5	n. b.	Luft- und Feuchtigkeitsempfindlich
CaSe	50	66,3	n. b.	Luftempfindlich
Al ₂ Se ₃	60	81,4	n. b.	Luft- und Feuchtigkeitsempfindlich
PbSe	50	27,6	1065°C	Schlechte thermische Leitfähigkeit (1,7 W/mK), Massenanteil Se gering
As ₂ Se ₃	60	61,3	260 - 360°C	Thermische Stabilität nicht gegeben
NiSe	50	57,4	959°C*	Selenanteil gut, Smp. optimal, stabile Verbindung
CuSe	50	55,4	Zersetzung (550°C)	Thermische Stabilität nicht gegeben
Cu ₂ Se	33,3	38,3	1113°C	Smp. etwas zu hoch, Selenanteil rel. gering
ZnSe	50	54,7	1517°C	Luft- und Feuchtigkeitsempfindlich, Smp. zu hoch

* Referenz [171]

In Hinblick auf die oben genannten Kriterien hat sich das bisher nicht beachtete Nickel(II)-Selenid (NiSe) als am besten geeignet herausgestellt. Diese Verbindung wurde im Rahmen dieser Arbeit erstmals zur Produktion von Bromisotopen verwendet. Sie weist einen optimalen Schmelzpunkt von 959°C auf, der einerseits hoch genug liegt, um der thermischen Belastung während einer Produktionsbestrahlung standzuhalten, andererseits jedoch 1000°C nicht signifikant übersteigt, so dass zum Aufschmelzen des Targetmaterials bei der Targetproduktion sowie bei der Trockendestillation selbst kein kostenintensiver technischer Aufwand benötigt wird.

Die Alkali- und Erdalkalimetallselenide, -selenate und -selenite bieten zwar beispielsweise den Vorteil, dass bei der Protonen- oder Deuteronen-Bestrahlung hauptsächlich nur kurzlebige Nebenprodukte mit Halbwertszeiten im Sekunden-Bereich gebildet werden, allerdings weisen sie keine hinreichende chemische Beständigkeit auf und sind daher als Targetmaterialien nicht geeignet. Andere Selenide wie Al_2Se_3 oder As_2Se_3 zeichnen sich insbesondere durch einen hohen Selengehalt aus, sind jedoch luftempfindlich bzw. können aufgrund des zu niedrigen Schmelzpunktes der thermischen Beanspruchung bei einer Produktionsbestrahlung nicht standhalten.

In Kombination mit der Trockendestillation als radiochemische Trennmethode stellt angereichertes $\text{Cu}_2^{76,77}\text{Se}$ in Anlehnung an das früher für Bestrahlungen mit α -Teilchen eingeführte Cu_3As [78] das bislang am häufigsten zur Routineproduktion von $^{75,76,77}\text{Br}$ eingesetzte, Selen-basierte Targetmaterial dar (siehe auch [81-83, 85]). Das neue, hier verwendete NiSe weist im Vergleich zum Cu_2Se allerdings einen um fast 17% höheren molaren Anteil an Selen, entsprechend einem fast 20% höheren Massenanteil, auf. Ausgehend von ansonsten analogen Bestrahlungsparametern sowie identischen Targetmassen ermöglicht der Einsatz von NiSe demnach wesentlich höhere Radionuklidausbeuten und ist folglich aus ökonomischer Sicht zu bevorzugen. Weiterhin bietet der gegenüber Cu_2Se etwa 150°C geringere Schmelzpunkt des NiSe den Vorteil, dass ein regulärer Ofen mit $T_{\text{max}} = 1200^\circ\text{C}$ zum Aufschmelzen des Targetmaterials sowie zum Ausheizen des Radiobroms verwendet werden kann, ohne diesen an seine Belastungsgrenze zu bringen. Eine geringere Betriebstemperatur sollte sich zudem schonend auf die sonstigen, in die Apparatur integrierten Bauteile bzw. Materialien auswirken, und damit grundsätzlich zur Arbeitssicherheit beitragen.

Präparation des NiSe-Targets

Die Targetpräparation erfolgte, wie in Kapitel 3.2.1 erläutert, durch Aufschmelzen des kommerziell erworbenen, kristallinen NiSe auf speziell angefertigte Ni-Backings, welche zum Einschmelzen bzw. zur besseren Haftung des Targetmaterials jeweils mit einer Vertiefung sowie Ni-Netzen unterschiedlicher Maschenweite versehen wurden. Zum Aufschmelzen des NiSe wurde zunächst ein geeignetes Temperaturprogramm entwickelt. Dabei ist die Target-

präparation, nach sukzessiver Steigerung der Ofentemperatur mit unterschiedlichen Verweilzeiten bei den einzelnen Temperaturstufen und letztlich 30-minütigem Heizen bei einer Ofentemperatur von 1010°C abgeschlossen. Tabelle 29 fasst das optimierte Temperaturprogramm zur Präparation des NiSe-Targets zusammen. Das Einstellen einer speziellen Heizrate ist dabei nicht notwendig; das heißt die jeweiligen Temperaturstufen können mit der maximal möglichen Heizgeschwindigkeit erreicht werden.

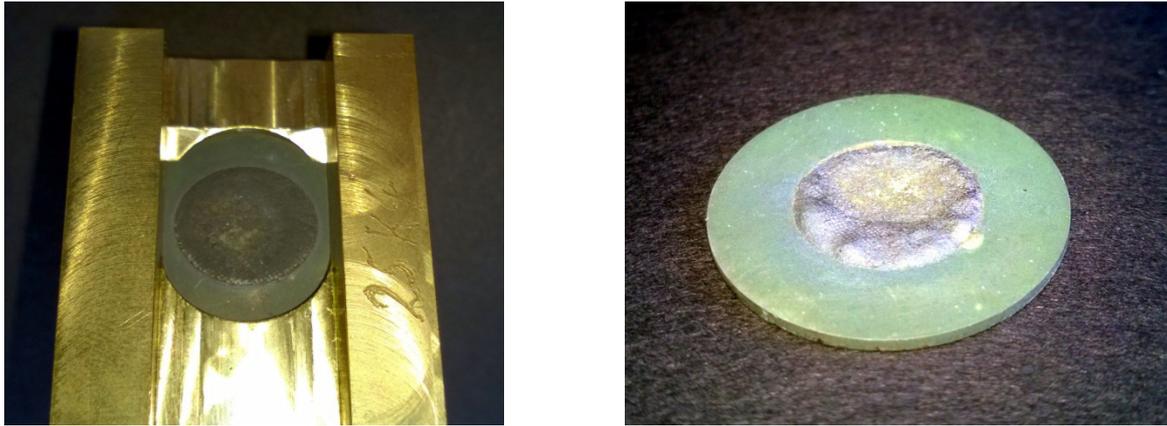
Tabelle 29: Temperaturprogramm zur Präparation des NiSe-Targets.

Stufe	Ofentemperatur [°C]	Haltezeit [min]
1	150	10
2	800	10
3	980	20
4	1000	10
5	1010	30

Insgesamt wurden unter Anwendung dieses Temperaturprogramms in Kombination mit dem grobmaschigeren Ni-Netz (558 mesh/cm²) sehr gleichmäßige und stabile Bestrahlungspalten erhalten (siehe Abb. 34 a). Targets, die unter Einsatz des engmaschigeren Netzes (130 mesh/cm²) präpariert wurden, wiesen eine vergleichsweise schlechtere Oberflächenbeschaffenheit bzw. Gleichmäßigkeit auf (siehe Abb. 34 b), waren jedoch ebenfalls stabil und konnten zur Bestrahlung verwendet werden. Ein Verlust an Targetmaterial während des Präparationsprozesses konnte gravimetrisch nicht festgestellt werden.

Wie bereits erwähnt, ist zur Routineproduktion von Radiobromisotopen für die medizinische Anwendung der Einsatz von hochangereichertem Selen unabdingbar. Da NiSe, wie viele andere Übergangsmetallchalkogenide und -pniktide, aufgrund seiner elektrischen und magnetischen Eigenschaften unter Anderem für den Bereich der Solarzellforschung sehr interessant ist, existieren bereits verschiedene Verfahren zur Herstellung dieser Verbindung, wie beispielsweise die Solvothermalsynthese unter Verwendung von elementarem Selen (siehe z. B. [172]). Die Synthese von hochangereichertem Ni⁷⁴Se mittels kommerziell erhältlichem, elementarem ⁷⁴Se zur Produktion von ⁷⁵Br sollte demnach problemlos möglich sein.

Hinsichtlich der nachfolgenden Trockendestillation haben sich Targets mit einer Masse von 300 - 400 mg NiSe (231 - 308 mg/cm²) als am geeignetsten herausgestellt, um eine nahezu quantitative Freisetzung des radioaktiven Broms aus dem Targetmaterial erreichen zu können (siehe Kapitel 4.3.3).



a)

b)

Abb. 34: a) NiSe-Target, präpariert unter Verwendung des „groben“ Ni-Netzes und eingebaut in den Targethalter; b) NiSe-Target, präpariert unter Verwendung des „feinen“ Ni-Netzes.

Bestrahlungs- und Hochstrom-Tests mit dem NiSe-Target

Typische Produktionsbestrahlungen wurden im Rahmen dieser Arbeit mit 17 MeV Protonen und bei einem Strahlstrom von 3 μA sowie einer Strahlzeit von 1 - 1,5 h durchgeführt. Je nach Dicke des Targets wurden dabei, bezogen auf EOB, im Schnitt 25 MBq ^{76}Br , 9,25 MBq ^{77}Br und 6,25 MBq ^{82}Br produziert, was einer prozentualen Aktivitätsaufteilung von 60 : 25 : 15 (^{76}Br : ^{77}Br : ^{82}Br) entspricht. Da bei einer Routineproduktion zur medizinischen Anwendung jedoch tendenziell größere Aktivitätsmengen benötigt werden, sollte das neue Targetmaterial idealerweise auch höheren Strahlströmen standhalten können. Das NiSe-Target wurde daher hinsichtlich seiner Beständigkeit bzw. hinsichtlich eventuellen Materialverlusts bei höheren Strahlströmen bis 10 μA untersucht. Tests bei Strahlströmen über 10 μA konnten im Rahmen der Arbeit aus technischen Gründen nicht durchgeführt werden.

Gravimetrisch konnte bis 10 μA kein Verlust an Targetmaterial festgestellt werden. Die graphische Dokumentation und visuelle Begutachtung zur Beurteilung sichtbarer Strahlenschäden zeigte außer den üblichen, durch die Bestrahlung verursachten farblichen Veränderungen, ebenfalls keine Verschlechterung der Struktur und mechanischen Beschaffenheit des NiSe. Angesichts der bis dahin erfolgreichen Tests des neuen Targetmaterials ist auch bei höheren Strahlströmen mit einer guten Beständigkeit zu rechnen, zumal weiterhin die Möglichkeit besteht, eine leistungsfähigere Helium-Kühlung an das verwendete Targetsystem anzuschließen.

Das neue Targetmaterial kann also bei hinreichenden Strahlströmen von mindestens 10 μA verwendet werden und ist damit sehr gut für die Routineproduktion radioaktiver Bromisotope geeignet. Hochstromtests mit Strömen über 10 μA scheinen jedoch, wie zuvor erwähnt, ebenfalls aussichtsreich.

4.3.3 Aufbau der Apparatur zur Trockendestillation von n.c.a. Radiobrom

Zur Isolierung des trägerarmen Radiobroms aus dem NiSe-Target wurde als radiochemische Trenntechnik die sogenannte Trockendestillation gewählt, da sie den nasschemischen Methoden (siehe hierzu Kapitel 1.5.2) in vielerlei Hinsicht überlegen ist. Bei der Trockendestillation handelt es sich um eine schnelle, in der Regel einstufige Trennmethode, bei welcher das Target intakt bleibt und idealerweise sofort für die nächste Bestrahlung wieder verwendet werden kann. Angesichts der Tatsache, dass zur Bromproduktion über protonen- bzw. deutroneninduzierte Kernreaktionen der Einsatz eines kostenintensiven, hochangereicherten Selentargets unabdingbar ist, entfällt im Falle einer entsprechend konstruierten Trockendestillations-Apparatur in Kombination mit einem geeigneten Target die Entwicklung aufwendiger Prozesse zur Rückgewinnung des hochangereicherten Targetmaterials („Recovery“). Nicht zuletzt ist zu betonen, dass bei dieser einstufigen, Methode die Strahlenexposition des Experimentators während des Entwicklungsprozesses sowie im Falle der (noch) nicht automatisierten Nuklidproduktion, im Vergleich zu beispielweise einer säulenchromatographischen Trennung deutlich geringer ist. Im Idealfall läuft der eigentliche Trennprozess dabei ohne zusätzliches Agieren seitens des Experimentators, wobei die radioaktive, gasförmige Spezies über ein Trägergas transportiert und an einer geeigneten Stelle abgeschieden wird.

Die im Rahmen dieser Arbeit optimierte Trockendestillations-Apparatur zur Isolierung des trägerarmen Radiobroms aus dem NiSe-Target ist schematisch in Abb. 35 dargestellt. Um einen Einblick in das Innere der Apparatur erlangen zu können, ist der röhrenförmige Ofen lediglich „Sandwich“-artig in Form zweier Heizelemente angedeutet.

Das äußere in den Ofen eingebrachte Quarzrohr wird hierbei zunächst mit dem, auf einem speziell angefertigten Quarzschiffchen platzierten Target bestückt und anschließend das trichterförmige Innenteil eingebracht und fest verschraubt. Die Apparatur wird dann für 10 min mit Argon (20 ml/min) gespült und schließlich die Quarzkapillare (100 mm/2 mm/0,8 mm Länge/ $\varnothing_{\text{Außen}}/\varnothing_{\text{Innen}}$) angeschlossen. Zur eigentlichen Trennung wird der Argonstrom auf 10 ml/min heruntergeregelt und das zuvor ermittelte Temperaturprogramm gestartet (siehe Tabelle 30). Analog zur Targetpräparation ist auch hierbei keine spezielle Heizrate erforderlich. Das freigesetzte radioaktive Brom wird über den kontinuierlichen Gasstrom in Richtung der Quarzkapillare transportiert und an der inneren Kapillarwand aufgefangen. Das zusätzliche Kaltluft-Gebläse verhindert dabei ein zu starkes Erwärmen der Kapillare aufgrund der abstrahlenden Hitze des Ofens. Nach Beendigung des Temperaturprogramms kann der Ofen ausgeschaltet und die Argonzufuhr, je nach Halbwertszeit des gewünschten Isotopes, entweder sofort oder nach einer geeigneten Abkühlphase abgestellt werden.

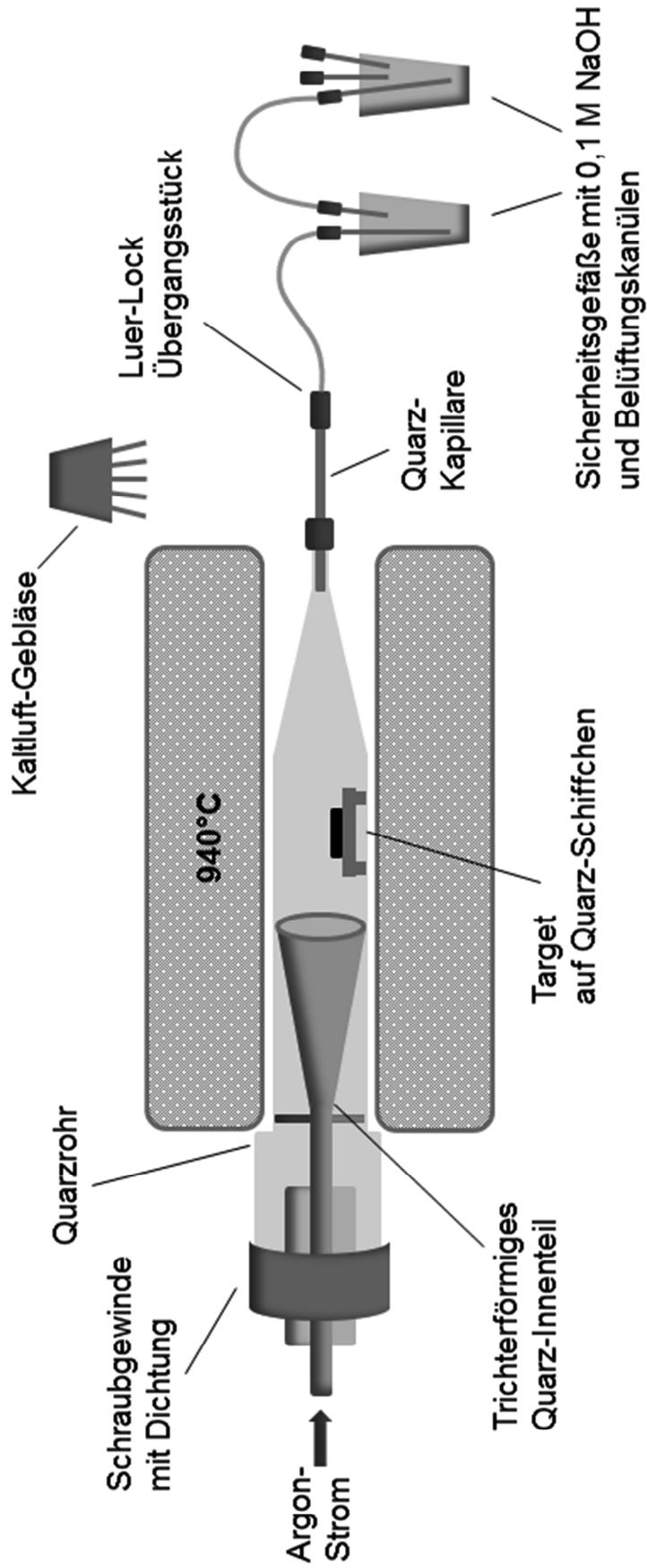


Abb. 35: Schematische Darstellung der optimierten Trockendestillations-Apparatur zur Isolierung von n.c.a. Radiobrom aus dem Targetmaterial.

Die Kapillare wird anschließend von der Verbindung mit den Sicherheitsgefäßen gelöst, aus dem Ansatzstück des Quarzrohres entfernt, und schließlich das radioaktive Brom unter Verwendung einer Mikroliterspritze mit Luer-Anschluss mit weniger als 100 µl 0,1 M NaOH herausgespült. Die Dauer des Trennprozesses beträgt inklusive der Heizphasen rund eine Stunde.

Tabelle 30: Temperaturprogramm zur Isolierung des n.c.a. Radiobroms aus dem NiSe-Target mittels optimierter Ausheiz-Apparatur.

Stufe	Ofentemperatur [°C]	Haltezeit [min]
1	150	5
2	500	5
3	900	10
4	940	5

Bei der Optimierung der Apparatur waren insbesondere die Vermeidung von Schliffen und Übergangsstücken sowie die Minimierung des Totvolumens essenziell. Dies führte letztlich zur Konstruktion des trichterförmigen Quarz-Innenteils, dessen Öffnungswinkel näherungsweise versucht wurde, in Anlehnung an Grundlagen der Strömungslehre, hinsichtlich möglichst verwirbelungsfreier Gasströme anzupassen. Ebenso wurde bei der Verjüngung des äußeren Quarzrohres verfahren.

Da sich das radioaktive Brom in sämtlichen Schliffen und Übergangsstücken, vor Allem in Reduzierstücken, mit denen es in Kontakt kommen konnte, festsetzte, wurden die entsprechenden Bauteile sukzessive durch andere Alternativen ersetzt. Als erfolgreich zeigte sich schließlich die Idee, die Kapillare in das Ansatzstück des äußeren Quarzrohres einzuführen, wobei das Brom nach der Verjüngung des Quarzrohres quasi unmittelbar auf die Kapillaröffnung trifft und an der Innenwand abgeschieden wird. Zur gasdichten Verschraubung der Kapillare während des Trennprozesses wurden kommerziell erhältliche Adapterstücke in geeigneter Weise modifiziert.

Wie der Beschreibung der Apparatur bereits zu entnehmen, haben sich Kapillaren aus Quarz als am besten geeignet herausgestellt. Unter Verwendung der getesteten Edelstahlröhrchen war es zwar auch möglich, das Brom in hohen Ausbeuten aufzufangen, allerdings ließ es sich, auch unter Einsatz von heißer NaOH, nur äußerst schlecht wieder herauspülen. Da die Kapillare, wie in Abb. 35 zu erkennen, ein Stück in den heißen Bereich des Ofens hineinragt, könnte dies aus einer eventuellen Veränderung der Metalloberfläche und Verbindung des Broms mit der Materialstruktur (Metallbromide) resultieren. Eine solche

Veränderung der Oberflächenstruktur könnte unter Umständen die beobachteten, leichten Verfärbungen an der Kapillarspitze erklären.

Wichtig bei diesem technischen Aufbau ist zudem, dass der Außendurchmesser der Kapillare möglichst exakt dem Innendurchmesser des Ansatzstückes des Quarzrohres angepasst ist. Der Innendurchmesser der Kapillare und damit das Kapillarvolumen sollten hinsichtlich des angestrebten, kleinen Aktivitätsvolumens jedoch nicht zu groß sein. Angesichts der folglich relativ hohen Wanddicken wurden Platinkapillaren zwar zu Beginn der Aufbauphase getestet, allerdings bei der realisierten Apparatur aus ökonomischer Sicht als letztlich nicht zweckmäßig erachtet.

Ausbeute und Qualitätskontrolle des produzierten n.c.a. Radiobroms

Unter Einsatz von Targets mit einer maximalen Flächenbelegung von etwa 308 mg/cm^2 NiSe wurde eine Freisetzung von über 98% des bei der Bestrahlung erzeugten Radiobroms aus dem Targetmaterial erreicht. Die optimierte Apparatur ermöglicht es, 80 - 90% des freigesetzten Broms in der Kapillare abzuscheiden, wobei etwa 96% des so aufgefangenen Broms bereits mit der ersten Spülung in einem geringen Volumen von weniger als $100 \mu\text{l}$ konzentriert werden können. Konservativ geschätzt, gehen etwa 10 - 20% der Aktivität im verbleibenden Totvolumen verloren, davon jedoch nur etwa 1% in den Sicherheitsgefäßen. Insgesamt ergibt sich daraus eine reproduzierbare Ausbeute von 76 - 86%. Ein Verlust an Targetmaterial konnte bis nach 5 wiederholten Trennungen gravimetrisch nicht festgestellt werden. Tabelle 31 gibt einen Überblick zur Aktivitätsbilanz.

Tabelle 31: Aktivitätsbilanz des Ausheizverfahrens zur Isolierung von n.c.a. Radiobrom aus dem NiSe-Target mittels der optimierten Apparatur.

Verbleib der Aktivität	A/A_0 [%]
Auffangen in Kapillare	78 - 88
1. Spülung ($100 \mu\text{l}$)	96
2. Spülung ($100 \mu\text{l}$)	2,5
3. Spülung ($100 \mu\text{l}$)	0,55
Target	< 2
Totvolumen	$\approx 10 - 20$ (1% davon in den Sicherheitsgefäßen)
Ausbeute gesamt	76 - 86

Bei der γ -spektrometrischen Messung des so hergestellten trägerarmen Radiobroms konnte im Rahmen der Messgenauigkeit der verwendeten γ -Detektoren keine ^{75}Se -Aktivität gefunden werden. Die Untersuchungen zur radiochemischen Reinheit mittels Radio-IC zeigen im entsprechenden Spektrum lediglich ein Signal bei der Retentionszeit von Bromid, was auf eine hohe radiochemische Reinheit des gewonnenen n.c.a. [^{75}Br]Bromids hindeutet.

Vergleich der optimierten Ausheiz-Apparatur mit Literatur-beschriebenen Systemen

Wie bereits in Kapitel 1.5.2 beschrieben, wurde die Trockendestillation als Methode zur Produktion von trägerarmen Bromisotopen bereits mehrfach angewendet, wobei die in der Literatur beschriebenen Apparaturen jeweils auf etwas unterschiedliche Weise konzipiert sind. Da diese Verfahren jedoch zum Teil in Hinblick auf Targeting und Handhabbarkeit, teilweise Ausbeute, radiochemische Reinheit, Aktivitätsvolumen oder Automatisierbarkeit betreffend, durchaus noch Optimierungspotential aufzeigten, wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht, das bekannte Prinzip der Trockendestillation für die Routineproduktion zu optimieren. Ein Vergleich zeigt, hinsichtlich welcher Parameter sich die hier konstruierte Apparatur unterscheidet.

Eine erste Trockendestillation zur Produktion von Radiobrom, durchgeführt im Sauerstoffstrom und ausgehend von einem Selentarget der Zusammensetzung $\text{Na}_2\text{SeO}_{3,88} \cdot 0,38 \text{Na}_2\text{O}$, präsentierten 1980 Janssen *et al.* [61]. Die Destillation wurde bei 1025°C für 30 - 70 min durchgeführt, wobei Ausbeuten von 50 - 80% erreicht und ein Verlust an Targetmaterial von 0,08% pro Minute Heizen festgestellt wurden. Weitere Angaben wurden von Janssen *et al.* nicht gemacht; ein Verweis auf die Iod-Apparatur der betreffenden Arbeitsgruppe lässt zwar Raum für Mutmaßungen, die allerdings nicht konkret belegbar wären.

Blessing *et al.* [78] beschrieben 1982 eine fernbedienbare Ausheizapparatur zur Gewinnung von trägerarmem ^{75}Br bzw. ^{77}Br unter Verwendung eines Cu_3As -Targets. Die Trockendestillation wurde dabei im Helium-Strom bei einer Ofentemperatur von 1000°C durchgeführt und das radioaktive Brom außerhalb des Ofens abgeschieden. Das Brom wurde dann mit etwa 1 ml Wasser ausgespült, wobei Ausbeuten von > 90% erzielt wurden.

Kovacs *et al.* [52] und Vaalburg *et al.* [81] präsentierten, jeweils 1985, ebenfalls Verfahren zur Trockendestillation von n.c.a. Radiobrom. Kovacs *et al.* verwendeten dabei elementares Selen als Targetmaterial zur Bestrahlung am rotierenden Schrägtarget mit Strahlströmen von bis zu 30 μA Protonen und bezifferten den Verlust an Targetmaterial als vernachlässigbar, was angesichts des geringen Schmelzpunktes des Selens als eher überraschend zu werten ist. Bei der anschließenden Trockendestillation im Argonstrom wurde das Radiobrom außerhalb des Ofens in einem verengten Glasrohr abgeschieden, welches nach dem Trennprozess entfernt und mit 3 ml heißem Wasser ausgespült wurde. Die Ausbeuten betragen

40 - 52% bei einer radiochemischen Reinheit von > 95% Br⁻. Das relativ große Aktivitätsvolumen müsste bei diesem Verfahren jedoch für die Verwendung bei einer nachfolgenden Radiosynthese zunächst reduziert werden.

Vaalburg *et al.* [81] testeten verschiedene Nebengruppen-Metallselenide, nicht jedoch NiSe, und befanden letztlich das Cu₂Se als am geeignetsten. Ausgehend von genanntem Cu₂Se wurde die Trockendestillation im Heliumstrom bei 1200°C durchgeführt und das radioaktive Brom an einer mit CaCl₂ vorbehandelten Pt-Wolle außerhalb des Ofens gesammelt. Diese Pt-Wolle wurde dann in eine zur Markierung geeigneten Lösung getaucht, wobei jedoch fraglich ist, ob mittels dieser Methode das an der Wolle haftende Brom in einem für die Radiosynthese hinreichend geringen Volumen abgelöst werden kann. Bei der Isolierung des Radiobroms wurden Ausbeuten von 80 - 95% erreicht, wobei das Brom zu 95% als Br⁻ und zu 5% als BrO₃⁻ vorlag. Als unter Umständen nachteilig für die Radiosynthese könnte sich zudem das aufgrund des CaCl₂ eingeschleppte Cl⁻ erweisen. Ohne eine entsprechende Vorbehandlung der Pt-Wolle sinken die Ausbeuten an isoliertem Brom allerdings auf lediglich 20%.

Die momentan gängigsten Verfahren zur Trockendestillation von n.c.a. Radiobrom basieren auf der Methode von Tolmachev *et al.* [82] aus dem Jahr 1998, wonach die Trockendestillation unter Verwendung eines zusätzlichen, sogenannten HilfsOfens mit der Thermochromatographie zur Entfernung des Selens verknüpft wurde. Die Destillation wurde ausgehend von einem Cu₂Se-Target im Argonstrom bei 1200°C (HilfsOfen 200°C) durchgeführt und das radioaktive Brom ebenfalls in einem Quarzrohr abgeschieden. Der Teil des Quarzrohres, in dem sich das Radiobrom niedergeschlagen hatte, musste nach dem Trennprozess ausgeschnitten werden und konnte anschließend mit einem Volumen von 0,2 - 1 ml eines geeigneten Lösungsmittels ausgespült werden. Die Trennung dauerte dabei etwa 65 - 75 min und ergab Ausbeuten von 65 - 75%.

Tang [85] beschrieb 2008 ebenfalls eine Trockendestillation unter Verwendung eines angereicherten Cu₂Se-Targets zur Produktion von ⁷⁶Br und ⁷⁷Br, wobei zunächst ein Induktionsofen zum Ausheizen des Radiobroms verwendet wurde. Aufgrund der besseren Wärmeübertragung und Temperaturkontrolle bzw. -regulierbarkeit wurde dieser jedoch letztlich durch einen konventionellen Röhrenofen ersetzt. Die Trockendestillation wurde dann bei 1080°C im Argonstrom durchgeführt und das radioaktive Brom über einen Bereich von ca. 4 cm an der schmaleren Stelle des Quarzrohres abgeschieden. Die Aktivität konnte daraufhin mit etwas weniger als 1 ml 0,6 M NH₄OH-Lösung oder Wasser mit einer Ausbeute von insgesamt bis zu 74% ausgespült werden.

Die hier optimierte Produktionsmethode umfasst einige Vorteile gegenüber den bislang publizierten Verfahren: Zunächst wurde mit NiSe ein neues, bis zu Strahlströmen von mindestens 10 µA beständiges, hochstromtaugliches Targetmaterial zur Produktion von

Radiobrom über protonen- und deutroneninduzierte Reaktionen verwendet, welches einen etwa um den Faktor 1,5 höheren Stoffmengenanteil an Selen als das momentan gängige Cu_2Se aufweist und die Trockendestillation von n.c.a. Radiobrom bereits bei Temperaturen von 940°C ermöglicht. In Anlehnung an eine in der Literatur beschriebene Methode zur ^{124}I -Ausheizung wurde hier zum Auffangen des radioaktiven Broms eine dünne Kapillare verwendet, aus der die Aktivität in einem kleinen Volumen herausgespült werden kann [163]. Die optimierte Destillationsapparatur zeichnet sich durch hohe und reproduzierbare Ausbeuten von 76 - 86% aus und bringt durch den Einsatz einer Quarzkapillare eine wesentlich angenehmere und sicherere Handhabung sowie die prinzipielle Möglichkeit zur (Semi-)Automatisierung mit sich. Insbesondere konnte durch die Anwendung dieser Kapillare das Aktivitätsvolumen signifikant auf weniger als $100\ \mu\text{l}$ verringert werden, so dass das trägerarme Radiobrom ohne weitere Aufarbeitung oder Volumenreduzierung für eine anschließende Radiosynthese zur Verfügung steht.

4.4 Radiobromierung des A_1 -Adenosin-Rezeptorliganden [*Br]CPBPX

Die Entwicklung hochselektiver und hochaffiner A_1 -Adenosin-Rezeptorliganden ist für die Nuklearmedizin von außerordentlichem Interesse, da die Bildgebung mittels PET in Kombination mit entsprechenden radiomarkierten Liganden die einzigartige Chance bietet, den physiologischen und pathophysiologischen Rezeptorstatus *in vivo* visualisieren und quantifizieren zu können, womit gegebenenfalls die Korrelation der pathophysiologischen Änderung des Rezeptorstatus mit dem Verlauf verschiedener neurologischer und neurodegenerativer Erkrankungen ermöglicht werden könnte (siehe Kapitel 1.7). Der in unserem Hause entwickelte, hochpotente A_1 AR-Ligand [^{18}F]CPFPX (8-Cyclopentyl-3-(3- ^{18}F fluorpropyl)-1-propylxanthin, [^{18}F]3) [141] wird bereits routinemäßig produziert und in der klinischen Forschung angewendet. Auch die entsprechende ^{131}I -markierte Verbindung [^{131}I]CPIPX (8-Cyclopentyl-3-[(E)-3- ^{131}I iodprop-2-en-1-yl]-1-propylxanthin, [^{131}I]4) wurde schon früher hergestellt und hinsichtlich ihres Bindungspotentials evaluiert [151].

Da ein entsprechendes Brom-Analogon die Lücke der Lipophilie in der Reihe dieser radiohalogenierten Xanthin-Verbindungen schließen sollte und bereits der kalte Ligand im *in vitro* Konkurrenzexperiment eine gute Bindung zum Targetrezeptor zeigte (siehe Kapitel 4.5), wurde die Synthese des [*Br]CPBPX (8-Cyclopentyl-3-[(E)-3-[*Br]bromprop-2-en-1-yl]-1-propylxanthin, [*Br]5), ausgehend von n.c.a. [*Br]Bromid hinsichtlich ihrer Reaktionsparameter optimiert. Der radiobromierte Ligand wurde zudem mittels autoradiographischer

Untersuchungen an Rattenhirnschnitten bezüglich seines Bindungspotentials charakterisiert. Damit wurde erstmals ein radiobromierter A_1 AR-Ligand hergestellt und pharmakologisch untersucht.

Bezüglich der durchgeführten Synthesen werden im Folgenden einige generelle Fakten und Gegebenheiten erläutert und anschließend die Resultate der Optimierungsstudien vorgestellt. Die Interpretation und Diskussion der gewonnenen Ergebnisse erfolgt dann im Anschluss unter Betrachtung aller Reaktionsparameter.

4.4.1 Optimierung der Reaktionsparameter

Die Radiosynthese von [*Br]5 erfolgte über eine elektrophile Radiobrom-Destannylierungsreaktion durch Umsetzung des Tributylzinnvorläufers **6** (siehe Kapitel 3.3.2) mit n.c.a. [*Br]NaBr und Chloramin-T (CAT) als Oxidationsmittel (siehe Abb. 36). Die Reaktion verläuft über die *in situ* Oxidation des eingesetzten Bromids, wobei eine elektrophil agierende Bromspezies generiert wird. Die Destannylierung in vinyli-scher Position an der N3-Seitenkette des Xanthin-Heterozyklus hat den Vorteil, dass einerseits die vinyli-sche C-Sn Bindung im Vergleich zur aliphatischen C-Sn Bindung wesentlich labiler ist, und die Tributylzinngruppe damit eine hervorragende Abgangsgruppe darstellt, und andererseits die vinyli-sche C-Br Bindung deutlich stabiler ist, als die aliphatische C-Br Bindung, womit sie maßgeblich zur Stabilität des Radiolabels beiträgt (vergleiche Kapitel 1.6.3).

Das Einstellen eines pH-Wertes von $pH \leq 1$ im Reaktionsgemisch war hier von besonderer Relevanz, da in diesem pH-Bereich mittels der elektrophilen Radiobromierung unter Anwendung der „CAT-Methode“ zumindest an aromatischen Systemen die höchsten radiochemischen Ausbeuten zu erzielen sind [116].

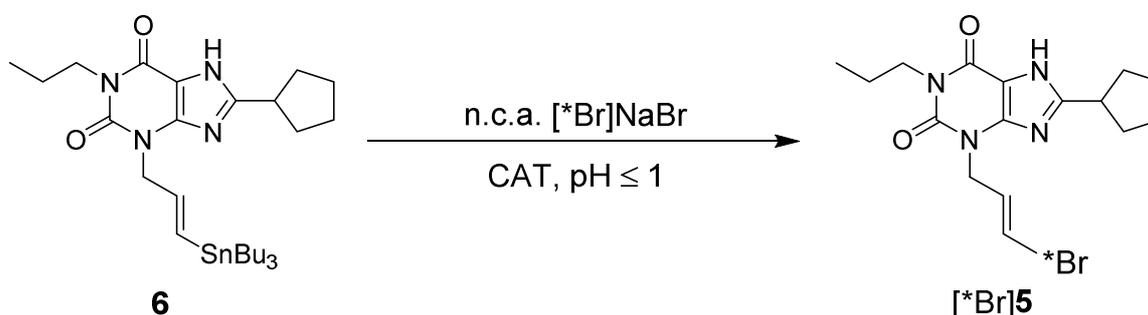


Abb. 36: Reaktionsschema zur Radiosynthese von [*Br]CPBPX ([*Br]5).

Wie bereits in Kapitel 3.3.4 beschrieben, wurde die elektrophile Destannylierung zunächst unter Verwendung einer stark verdünnten, nicht-radioaktiven NaBr-Lösung optimiert, wobei es teilweise notwendig war, die betreffenden Reaktionen vergleichsweise häufig durchzuführen ($n > 10$), da es sich dabei um Stoffmengen im Rahmen der Bestimmungsgrenze des CPBPX **5**, das heißt im pikomolaren Bereich, handelte. Abb. 37 zeigt hierzu exemplarisch zwei typische Chromatogramme der nicht-radioaktiven Synthesen. Wie später noch ausführlich erläutert, lag nach Durchführung der Optimierungsstudien die Vermutung nahe, dass es sich bei "NP 1" ($k' = 3,13$, Retentionszeit 12,4 min) um das Chlor-Analogon CPCPX (8-Cyclopentyl-3-[(E)-3-chlorprop-2-en-1-yl]-1-propylxanthin, **7**) handelt. Da für **7** mit einer in etwa gleich starken Extinktion zu rechnen wäre, wurde die Ausbeute des bis dahin unbekanntes Nebenproduktes "NP 1", respektive CPCPX, prozentual zum CPBPX bestimmt, wobei jeweils die entsprechenden Peakflächen integriert und anschließend zueinander ins Verhältnis gesetzt wurden.

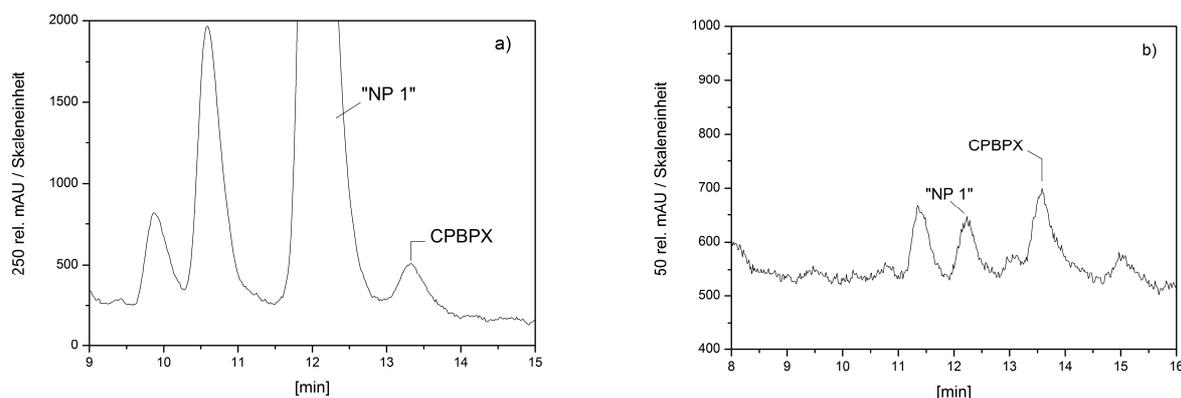


Abb. 37: Exemplarische Ausschnitte aus typischen Chromatogrammen nicht-radioaktiver Synthesen von CPBPX **5**.
 Reaktionsbedingungen: a) 4,7 μM NaBr, 680 μM **6**, 1 M HCl (5 μl), 1,8 mM CAT, 1 min, RT. b) 4,7 μM NaBr, 8,5 μM **6**, 1 M HCl (5 μl), 440 μM CAT, 0,5 min, 30°C.

Inwiefern sich die so ermittelten Reaktionsparameter mit den trägerarmen Bedingungen der entsprechenden Radiosynthese korrelieren lassen, wurde punktuell unter Verwendung von n.c.a. [$^*\text{Br}$]NaBr bei signifikanten Reaktionsbedingungen entsprechend der für die kalten Synthesen erhaltenen Kurvenverläufe überprüft. Das trägerarme [$^*\text{Br}$]Bromid wurde dabei jeweils mittels der in dieser Arbeit optimierten und in Kapitel 4.3.3 beschriebenen Apparatur gewonnen. Abb. 38 zeigt ein typisches Radiochromatogramm der Synthese von [$^*\text{Br}$]**5** unter Verwendung von MeOH/H₂O/TFA 80/20/0,2 (v/v/v; $k' = 3,78$) als HPLC-Eluens. Zu analytischen Zwecken, wie beispielsweise der Bestimmung der radiochemischen Ausbeuten (siehe Kapitel 3.3.7), stellte das nicht Basislinien-getrennte Nebenprodukt "NP 2" (siehe Abb. 38) kein Hindernis dar, da über den Abgleich der γ -spektrometrisch gemessenen

Radioaktivitätsmengen mit den jeweils korrespondierenden Peakflächen in den Radiochromatogrammen die Kongruenz der Ergebnisse und somit die hinreichende Genauigkeit bei der Abtrennung des markierten Produktes belegt werden konnte.

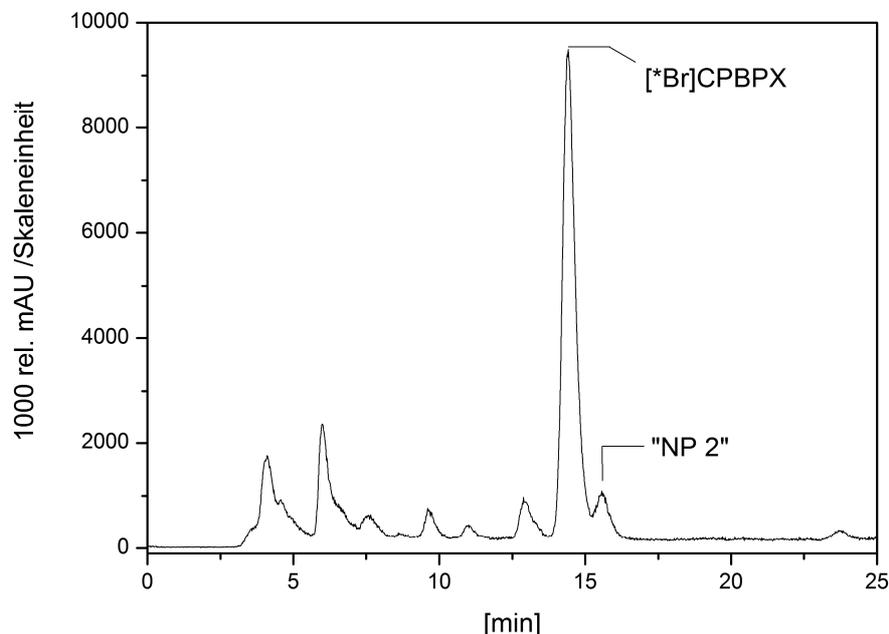


Abb. 38: Exemplarisches Radiochromatogramm der Radiosynthese von [¹²⁵I]CPBPX.
Reaktionsbedingungen: 1,5 MBq n.c.a. [¹²⁵I]NaBr, 680 μM **6**, 1 M HCl (5 μl), 440 μM CAT, 0,5 min, 30°C.

Zur semipräparativen Abtrennung von [¹²⁵I]**5** würde sich dann jedoch eine Laufmittelzusammensetzung mit höherem Wasseranteil von MeOH/H₂O/TFA 75/25/0,2 (v/v/v; $k' = 5,83$) empfehlen. Durch den erhöhten Wasseranteil würde die Wechselwirkung der Reaktionslösung mit der stationären Phase verstärkt, was unter Umständen in einer besseren Auftrennung der Reaktionsprodukte resultieren kann.

Im Folgenden werden, wie oben bereits erwähnt, zunächst die Resultate der untersuchten Parameter zur Optimierung der nicht radioaktiven Synthese den für die Radiosynthese erhaltenen Ergebnissen gegenübergestellt und im Anschluss diskutiert. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird die unter Annahme gleicher UV-Absorption prozentual zum CPBPX **5** bestimmte Ausbeutekurve des "NP 1" jeweils in einem separaten Diagramm gezeigt.

Abhängigkeit der (Radio-)Bromierungsausbeute von der CAT-Konzentration

Die Abhängigkeit der Ausbeute der nicht-radioaktiven Synthese von der Chloramin-T Konzentration wurde im Bereich 8,8 μM bis 1,8 mM CAT bei RT, pH ≤ 1 und einer Reaktionszeit von 1 min überprüft. Die Konzentration des Vorläufers **6** betrug dabei jeweils

680 μM . Wie aus Abb. 39 ersichtlich, werden bei einer Konzentration von 440 μM CAT die höchsten Ausbeuten von 50% CPBPX **5** erreicht. Bei steigender Konzentration des Oxidationsmittels scheint die Ausbeute leicht abzunehmen. Bei 1,8 mM CAT werden zudem enorm hohe Ausbeuteschwankungen von fast 30% beobachtet.

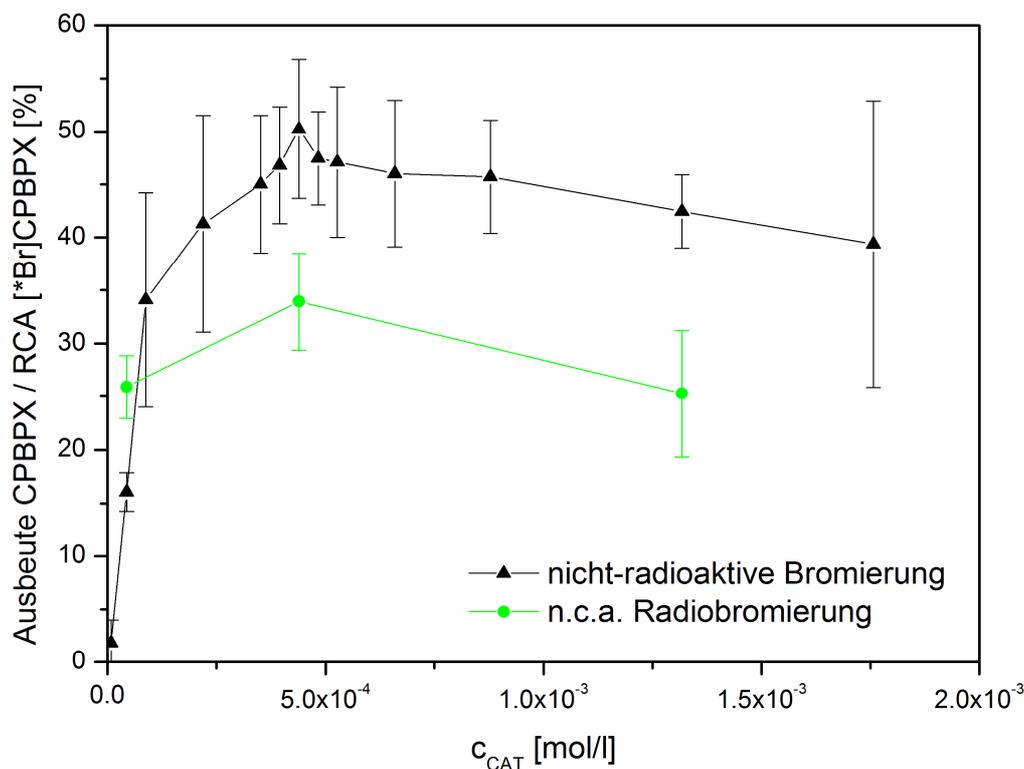


Abb. 39: Ausbeute bzw. RCA des CPBPX und [*Br]CPBPX in Abhängigkeit der CAT-Konzentration ($n = 5 - 15$). Reaktionsbedingungen: 4,7 μM NaBr bzw. typischerweise 200 - 300 kBq n.c.a. [*Br]NaBr, 680 μM **6**, 1 M HCl (5 μl), variierende Konzentrationen CAT, 1 min, 22°C.

Die im Bereich von 44 μM bis 1,3 mM CAT durchgeführten Radiosynthesen bestätigen die aus den nicht-radioaktiven Bromierungen erhaltene Tendenz. Auch hier ist bei Konzentrationen von 440 μM CAT ein Maximum zu erkennen, wobei radiochemische Ausbeuten von 34% [*Br]CPBPX ([*Br]**5**) erreicht werden (siehe Abb. 39).

Die Menge an "NP 1" nimmt mit steigender Konzentration des Oxidationsmittels linear zu und erreicht im betrachteten Konzentrationsbereich beinahe 400% des Wertes von CPBPX (siehe Abb. 40). Auch hier sind bei hohen CAT-Konzentrationen von 1,8 mM vergleichsweise hohe Schwankungen in der Ausbeute festzustellen.

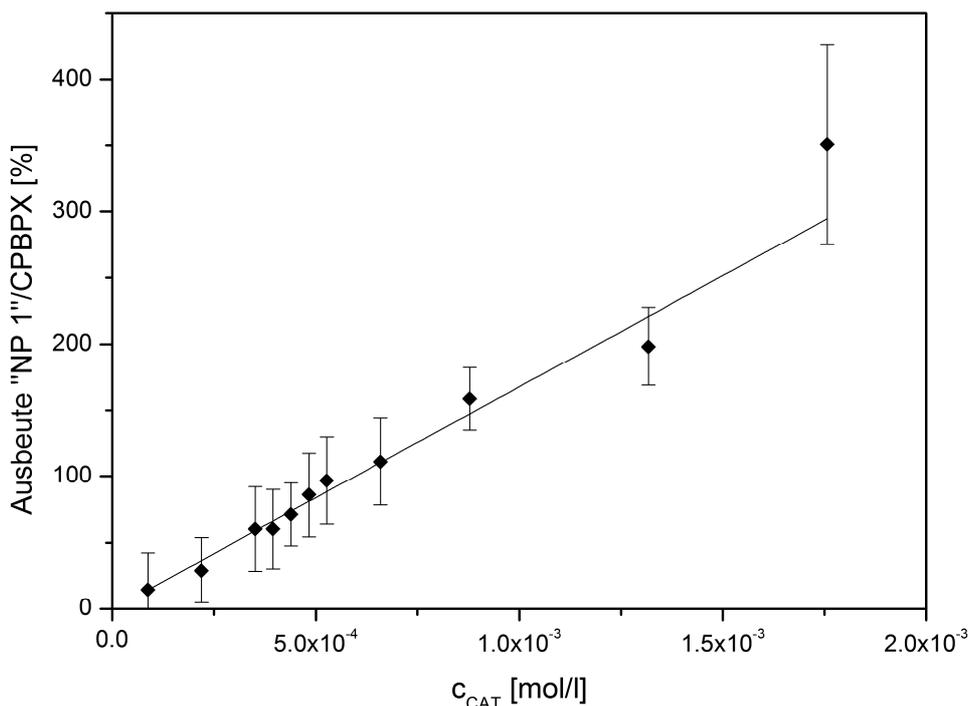


Abb. 40: Abhängigkeit der Ausbeute des unbekannten Nebenproduktes "NP 1" von der CAT-Konzentration ($n = 5 - 15$). Reaktionsbedingungen: $4,7 \mu\text{M NaBr}$, $680 \mu\text{M } \mathbf{6}$, 1 M HCl ($5 \mu\text{l}$), variierende Konzentrationen CAT, 1 min, 22°C .

Abhängigkeit der (Radio-)Bromierungsausbeute von der Reaktionszeit

Zur Überprüfung der Abhängigkeit der Ausbeute der nicht-radioaktiven Bromierung von CPBPX **5** von der Reaktionszeit wurde diese unter Einsatz der zuvor ermittelten, optimalen Konzentration von $440 \mu\text{M CAT}$ bei RT und $\text{pH} \leq 1$ im Bereich von 0,5 - 10 min variiert. Die Konzentration des Tributylzinnvorläufers betrug dabei jeweils $680 \mu\text{M}$. Die höchsten Ausbeuten von 55% CPBPX werden bei einer Reaktionszeit von 0,5 min erreicht. Mit zunehmender Reaktionsdauer fällt die Ausbeute dann ab, wobei ab einer Reaktionszeit von 5 min nur noch etwa 30% CPBPX gebildet werden (siehe Abb. 41).

Im Falle der Radiosynthese ist dieser Effekt, wie ebenfalls aus Abb. 41 ersichtlich, noch weitaus deutlicher zu erkennen. Die höchsten radiochemischen Ausbeuten von 43% des $[^*\text{Br}] \text{CPBPX}$ werden bei einer Reaktionszeit von 0,5 min erzielt. Mit Steigerung der Reaktionsdauer geht die RCA dann signifikant zurück, wobei nach 10 min lediglich 5% Ausbeute erreicht werden.

Der prozentuale Anteil des Nebenproduktes "NP 1" nimmt mit Verlängerung der Reaktionszeit hingegen stark zu und erreicht bei einer Reaktionsdauer von 10 min zum Teil über 400% des „Wertes von CPBPX“, wobei zudem hohe Schwankungen in den Ausbeuten auftreten (siehe Abb. 42).

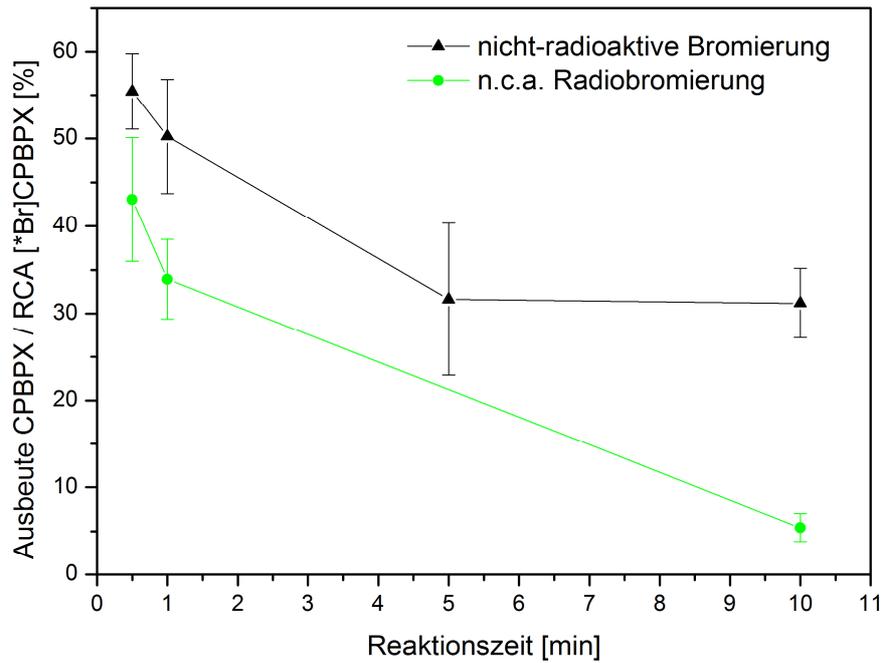


Abb. 41: Ausbeute bzw. RCA des CPBPX und [*Br]CPBPX in Abhängigkeit der Reaktionszeit (n = 6 - 10).
 Reaktionsbedingungen: 4,7 μM NaBr bzw. typischerweise 200 - 300 kBq n.c.a. [*Br]NaBr, 680 μM **6**, 1 M HCl (5 μl), 440 μM CAT, variierende Reaktionszeit, 22°C.

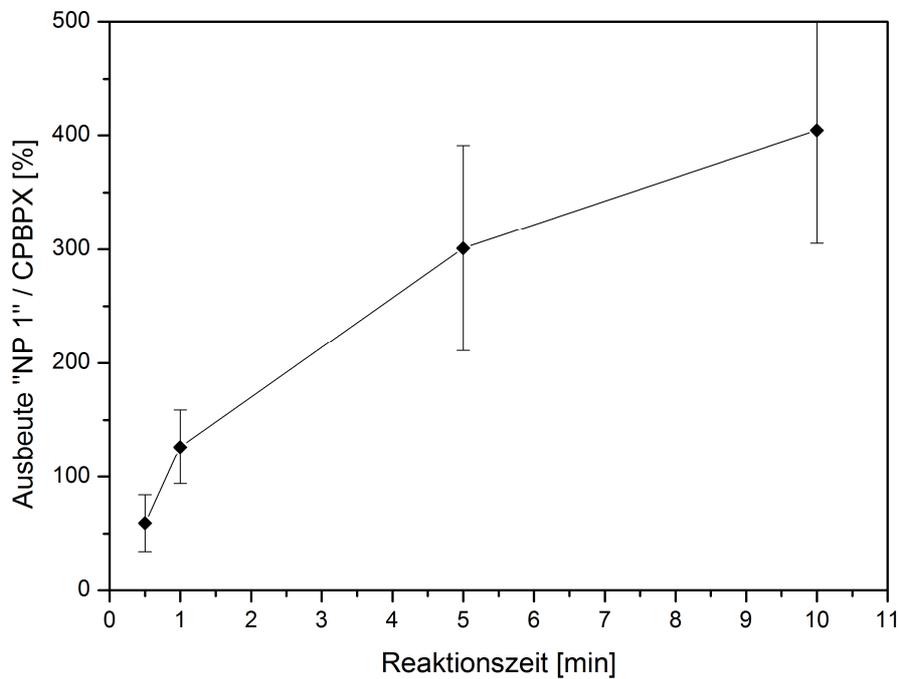


Abb. 42: Ausbeute des unbekanntes Nebenproduktes "NP 1" in Abhängigkeit von der Reaktionszeit (n = 7 - 10).
 Reaktionsbedingungen: 4,7 μM NaBr, 680 μM **6**, 1 M HCl (5 μl), 440 μM CAT, variierende Reaktionszeit, 22°C.

Abhängigkeit der (Radio-)Bromierungsausbeute von der Temperatur

Die Temperaturabhängigkeit der nicht-radioaktiven elektrophilen Destannylierung wurde im Bereich von 10 bis 60°C bei der optimalen Reaktionszeit von 0,5 min untersucht. Dabei wurden 440 μM CAT sowie 680 μM der Zinnverbindung **6** eingesetzt und die Reaktion bei $\text{pH} \leq 1$ durchgeführt. Bei Temperaturen von 30 bis 40°C ist ein Bereich maximaler Ausbeute von ca. 65% zu beobachten (siehe Abb. 43). Bei weiterer Temperaturerhöhung geht die Ausbeute dann wiederum stetig zurück, wobei sich die Daten bei Temperaturen von 60°C nur noch sehr schlecht reproduzieren lassen.

Der qualitative Trend der Ausbeutekurve des nicht-radioaktiven CPBPX konnte bei der Radiosynthese des [$^*\text{Br}$]CPBPX ([$^*\text{Br}$]5) nicht eindeutig bestätigt werden. Die Temperaturabhängigkeit der Markierungsreaktion wurde im Temperaturbereich 20 - 60°C untersucht, wobei zwischen 20 und 50°C im Rahmen der erhaltenen Standardabweichungen gleichbleibende radiochemische Ausbeuten von rund 40% zu beobachten sind. Der Maximalwert von 43% aus den vorherigen Optimierungsstudien wird dabei bereits bei 20°C erreicht. Bei 60°C sinkt auch die RCA auf etwa 22%, jedoch treten hier die bei den nicht-radioaktiven Experimenten beobachteten starken Schwankungen nicht auf.

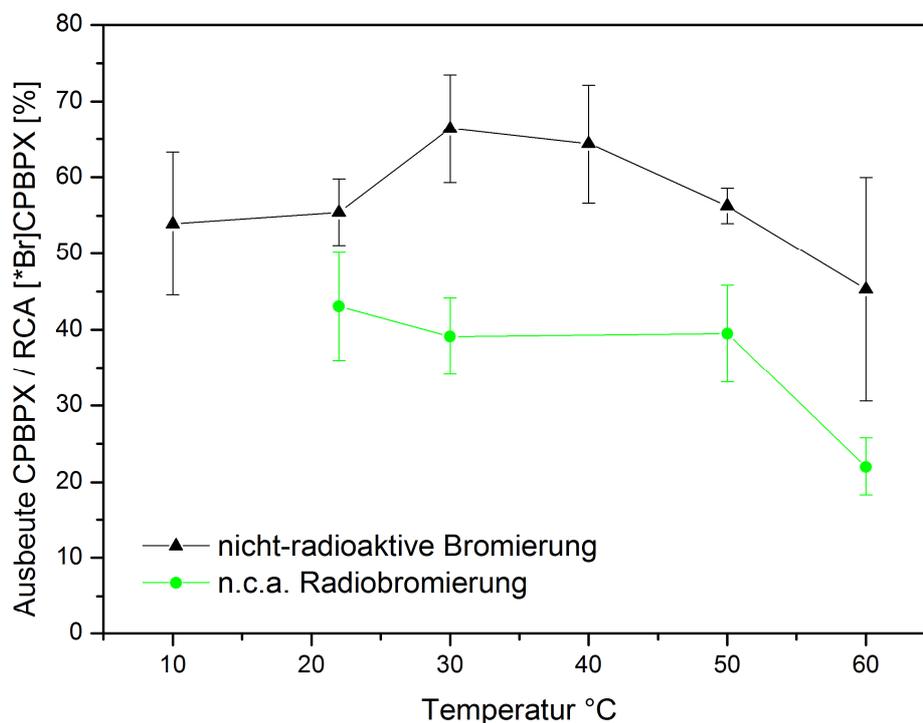


Abb. 43: Ausbeute bzw. RCA des CPBPX und [$^*\text{Br}$]CPBPX in Abhängigkeit der Reaktionstemperatur ($n = 3 - 13$). Reaktionsbedingungen: 4,7 μM NaBr bzw. typischerweise 200 - 300 kBq n.c.a. [$^*\text{Br}$]NaBr, 680 μM **6**, 1 M HCl (5 μl), 440 μM CAT, 0,5 min, variierende Temperatur.

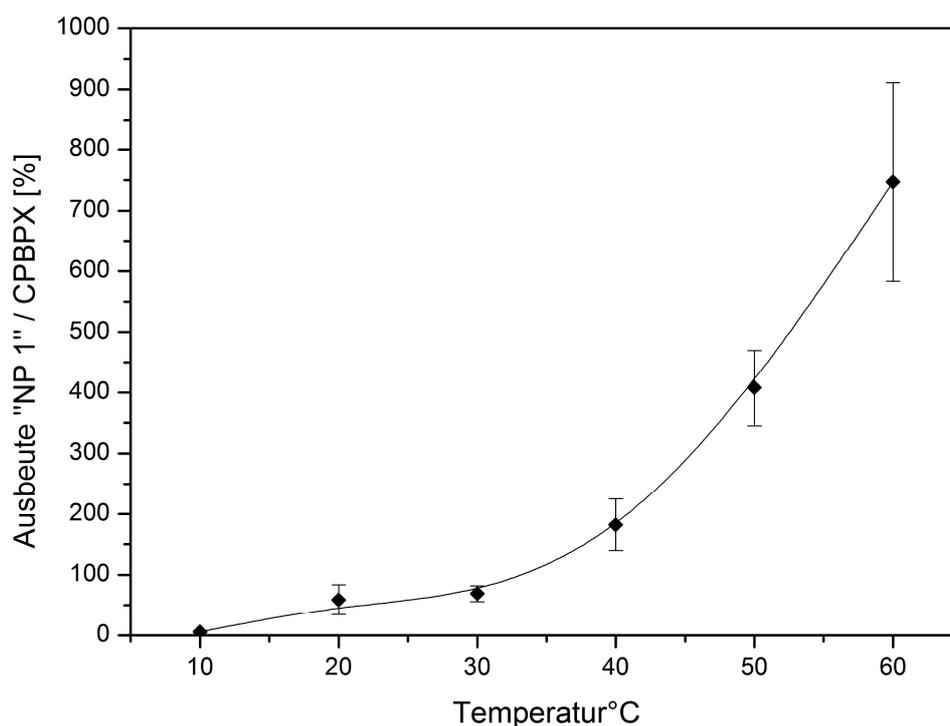


Abb. 44: Ausbeute des unbekanntes Nebenproduktes "NP 1" in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur (n = 6 - 13). Reaktionsbedingungen: 4,7 μM NaBr, 680 μM **6**, 1 M HCl (5 μl), 440 μM CAT, 0,5 min, variierende Temperatur.

Der prozentuale Anteil des Nebenproduktes "NP 1" nimmt bei Erhöhung der Reaktionstemperatur annähernd exponentiell zu (siehe Abb. 44). Analog zum CPBPX treten bei 60°C signifikante Schwankungen von insgesamt über 400% auf.

Abhängigkeit der (Radio-)Bromierungsausbeute von der Vorläufermenge

Zur Überprüfung der Abhängigkeit der Ausbeute der nicht-radioaktiven Synthese von der Menge der eingesetzten Zinnverbindung **6** wurde die Konzentration des Vorläufers unter Anwendung der zuvor optimierten Reaktionsbedingungen (440 μM CAT, 30°C, 0,5 min) bei $\text{pH} \leq 1$ im Bereich 8,5 μM - 6,8 mM **6** variiert. Wie aus Abb. 45 ersichtlich, zeigt die Ausbeutekurve ein Maximum bei Vorläuferkonzentrationen von 340 μM , wobei Ausbeuten von 80% erzielt werden. Sowohl bei geringeren als auch bei höheren Konzentrationen fällt die Ausbeute geringer aus; unterhalb von 8,5 μM wird praktisch kein CPBPX mehr gebildet.

Die Ausbeute der Radiosynthese des [$^*\text{Br}$]CPBPX wurde im Bereich von Vorläuferkonzentrationen von 170 μM - 6,8 mM, ebenfalls bei $\text{pH} \leq 1$ und unter Einsatz von 440 μM CAT bei 22°C überprüft.

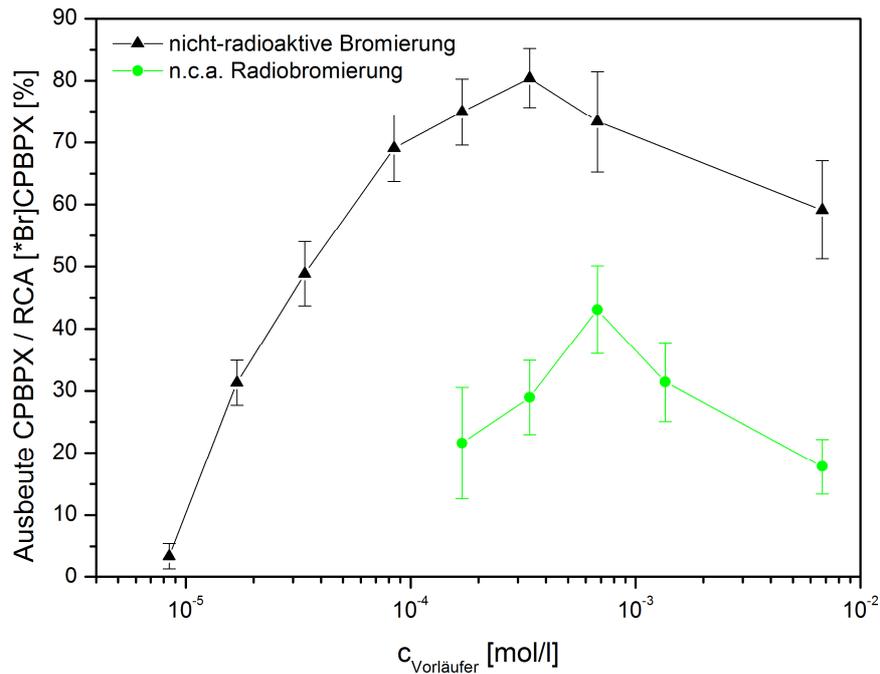


Abb. 45: Ausbeute bzw. RCA des CPBPX und [*Br]CPBPX in Abhängigkeit der Vorläuferkonzentration ($n = 3 - 6$). Reaktionsbedingungen: $4,7 \mu\text{M}$ NaBr bzw. typischerweise 200 - 300 kBq n.c.a. [*Br]NaBr, variierende Konzentration an **6**, 1 M HCl (5 μl), 440 μM CAT, 0,5 min, 30°C (nicht-radioaktiv) bzw. 22°C (Radiosynthese).

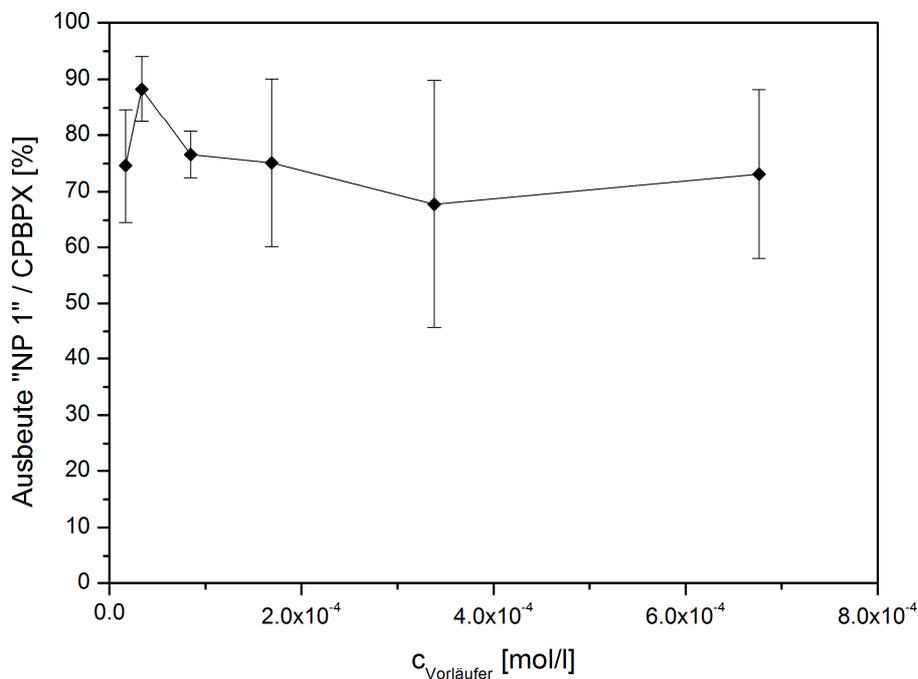


Abb. 46: Ausbeute des unbekannten Nebenproduktes "NP 1" in Abhängigkeit von der Vorläuferkonzentration ($n = 5 - 6$). Reaktionsbedingungen: $4,7 \mu\text{M}$ NaBr, variierende Konzentration an **6**, 1 M HCl (5 μl), 440 μM CAT, 0,5 min, 30°C .

Die Reaktionszeit betrug dabei jeweils 0,5 min. Abb. 45 zeigt, dass auch hier ein konkretes Maximum höchster radiochemischer Ausbeute definiert werden kann. Höchste Ausbeuten an [*Br]5 lassen sich demnach unter Einsatz einer Vorläuferkonzentration von 680 μM erzielen, was im Vergleich zur nicht-radioaktiven Synthese der doppelten Menge entspricht.

Bei Variierung der Vorläuferkonzentration zeigt sich hinsichtlich der prozentualen Ausbeute des unbekanntes Nebenproduktes "NP 1" keine nennenswerte Änderung (siehe Abb. 46). Über den betrachteten Bereich von 17 - 680 μM an **6** werden im Rahmen der Unsicherheiten konstante Ausbeuteverhältnisse von etwa 75% "NP 1"/CPBPX erhalten. Der etwas höhere Ausbeuten anzeigende Datenpunkt bei 34 μM **6** wird dabei als „Ausreißer“ gewertet.

Abhängigkeit der Radiobromierungsausbeute von der Trägermenge

Zur Überprüfung der Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute des [*Br]CPBPX [*Br]5 von der Bromid-Konzentration wurden c.a. Radiosynthesen unter gezieltem Trägerzusatz durchgeführt. Wie aus Abb. 47 ersichtlich, fällt die RCA von 43% bei n.c.a. Bedingungen rapide auf 7% bei einer Br^- -Konzentration von 560 μM ab.

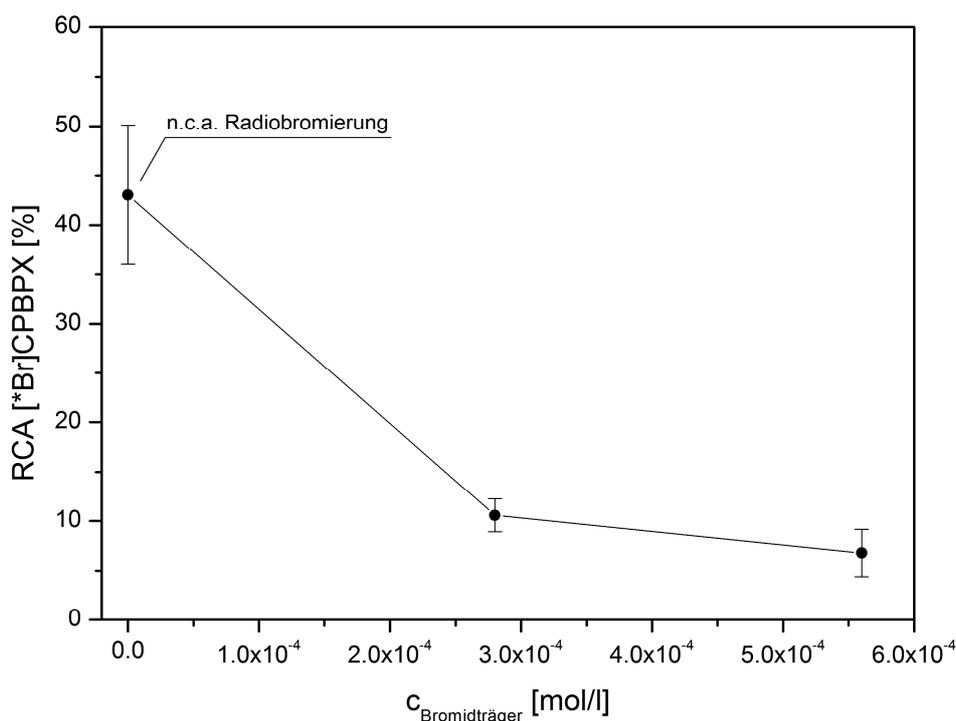


Abb. 47: Radiochemische Ausbeute in Abhängigkeit von der Trägerkonzentration (c.a. Radiosynthese: $n = 3$). Reaktionsbedingungen: Typischerweise 200 - 300 kBq c.a. [*Br]NaBr (variierender Trägergehalt), 680 μM **6**, 1 M HCl (5 μl), 440 μM CAT, 0,5 min, 30°C.

Dabei verläuft die Radiosynthese nicht mehr nach einer Kinetik „pseudo erster Ordnung“, sondern geht in den Bereich der Reaktionskinetik 2. Ordnung klassischer organischer Synthesen über, wobei die entsprechenden Reaktionspartner in annähernd äquimolaren Verhältnissen vorliegen. Bei einer geringeren Trägerkonzentration von 280 μM ist dann eine leichte Zunahme der RCA um etwa 4% festzustellen, wodurch angezeigt wird, dass die Ausbeute mit abnehmender Konzentration an Br-Träger ansteigt, und sich die elektrophile Radiobrom-Demetallierung folglich insbesondere für Synthesen im n.c.a. Bereich eignen sollte.

Zur Übersicht sind die optimalen Reaktionsparameter der elektrophilen Destannylierung des Tributylzinnvorläufers **6** zur n.c.a. Radiobromierung von [$^*\text{Br}$]CPBPX ($^*\text{Br}$ **5**) in Tabelle 32 zusammengefasst.

Tabelle 32: Optimierte Reaktionsparameter der elektrophilen Radiobrom-Destannylierung zur Radiosynthese von [$^*\text{Br}$]CPBPX ($^*\text{Br}$ **5**).

Parameter	Optimale Bedingungen
CAT-Konzentration	440 μM
Reaktionszeit	0,5 min
Reaktionstemperatur	20 - 30°C
Vorläuferkonzentration	680 μM
RCA	43%

Allgemeine Betrachtungen und Diskussion zu den Resultaten der Bromierungen

Insgesamt betrachtet, lassen sich die optimalen Reaktionsparameter aus den nicht-radioaktiven Synthesen gut mit den trägerarmen Bedingungen der Radiosynthese korrelieren. Hinsichtlich der Optimierung der hier durchgeführten elektrophilen Destannylierungsreaktion kann demnach die Vorarbeit mittels der stark verdünnten, kalten NaBr-Lösung als durchaus sinnvoll betrachtet werden, da sie Hinweise bezüglich des qualitativen Verlaufs sowie signifikanter Reaktionsbedingungen der zu erwartenden Ausbeutekurven aufzeigte, anhand derer es möglich war, die betreffenden Parameter für die Radiosynthese weitgehend nur punktuell zu überprüfen.

Wie bereits oben erwähnt, konnte bei der Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der qualitative Trend der Ausbeutekurve der nicht-radioaktiven Bromierung bei der Radiosynthese des [$^*\text{Br}$]CPBPX ($^*\text{Br}$ **5**) nicht eindeutig bestätigt werden (siehe Abb. 43). Während elektrophile Radioiodierungen bereits bei Raumtemperatur hohe Ausbeuten liefern, war die hier zu beobachtende Steigerung der Ausbeute bei der elektrophilen Bromierung unter

Anwendung leicht erhöhter Temperaturen von 30 - 40°C angesichts des vergleichsweise höheren Oxidationspotentials des Broms durchaus zu erwarten (vergleiche Kapitel 1.6.2). Dieses Ausbeutemaximum tritt jedoch unter n.c.a. Bedingungen nicht auf, was eventuell dadurch zu erklären sein könnte, dass die bei den inaktiven Synthesen eingesetzte Menge an NaBr den trägerarmen Bedingungen der Radiosynthese zwar nahekommt, allerdings nicht vollständig entspricht. Da die im n.c.a. Bereich eingesetzten Stoffmengen vergleichsweise immer noch deutlich geringer sind, wäre es möglich, dass bereits Raumtemperaturen (hier: 22°C) zur Oxidation dieser trägerarmen Mengen an [^{*}Br]Bromid ausreichend sind.

Die starken Ausbeuteschwankungen des CPBPX bei Reaktionstemperaturen von 60°C (siehe Abb. 43) resultieren vermutlich daraus, dass es hier vermehrt zum Auftreten konkurrierender Nebenreaktionen kommt. Die analog bei "NP 1" auftretenden signifikanten Schwankungen (siehe Abb. 44) spiegeln die schlechte Reproduzierbarkeit der Daten des CPBPX wieder und bekräftigen damit die genannte Vermutung.

Die bei der Radiosynthese im Vergleich zur nicht-radioaktiven Bromierung notwendigen, größeren Vorläufermengen (siehe Abb. 45) resultieren vermutlich ebenfalls aus der verhältnismäßig geringeren Anzahl an Atomen im trägerarmen Konzentrationsbereich. Rein statistisch betrachtet ist demnach bei höherer Vorläuferkonzentration das Eintreten der Reaktion wahrscheinlicher.

Hinsichtlich der quantitativen Resultate ist insgesamt festzustellen, dass die radiochemischen Ausbeuten des [^{*}Br]CPBPX durchgehend wesentlich geringer ausfallen, als die Ausbeuten des kalten Liganden. Ein Trägereffekt kann hier vermutlich ausgeschlossen werden, da, wie aus Abb. 47 ersichtlich, die RCA mit steigender Trägerkonzentration drastisch sinkt. Obwohl laut der Radio-IC-Messungen das Chromatogramm des eingesetzten n.c.a. [^{*}Br]Bromids lediglich ein Signal bei der Retentionszeit von Br⁻ aufwies, wäre eine weitere Vermutung, dass eventuell kleine Mengen einer bzw. mehrerer, bei der Demetallierung nicht reagierender, radiochemischer Brom-Spezies in der Aktivlösung vorhanden waren. Diese unbekanntes Spezies könnten unter Umständen die gleiche oder sehr ähnliche Retentionszeiten aufweisen, wären allerdings aufgrund ihrer zu geringen Menge nicht vom Br⁻-Signal zu unterscheiden bzw. aufgrund nicht vorhandener Standards zudem nicht zu überprüfen. Weiterhin könnten andere, nicht-radioaktive Verunreinigungen bei der Targetaufarbeitung in die Aktivlösung gelangt sein und die Radiobromierung gegebenenfalls gestört haben.

Die Betrachtung der Ausbeute des nicht-radioaktiven CPBPX (**5**) im Vergleich zur prozentual zu **5** gebildeten Menge des unbekanntes Nebenproduktes "NP 1" in Abhängigkeit der verschiedenen Reaktionsparameter ließ, wie oben kurz erwähnt, die Vermutung zu, dass es sich bei "NP 1" um die analoge Chlorverbindung CPCPX (8-Cyclopentyl-3-[(E)-3-chlorprop-2-en-1-yl]-1-propylxanthin, **7**) handeln könnte. Die Chlorierung ist eine bekannte Konkurrenz-

reaktion bei *in situ* Radiobromierungen und -iodierungen mittels Chloramin-T und deren Ausbeute ebenfalls stark von den Reaktionsbedingungen abhängig [166]. Wie aus den oben dargestellten Abbildungen zu entnehmen ist, weisen die Ausbeuten des CPBPX und des "NP 1" hinsichtlich der meisten Reaktionsparameter ein quasi synergistisches Verhalten auf, das heißt mit Verringerung der Ausbeute von CPBPX geht, die Abhängigkeit der Vorläuferkonzentration ausgenommen (siehe Abb. 45 und Abb. 46), ein signifikanter Anstieg der relativen Ausbeute des "NP 1" einher.

Angesichts dieser Hinweise wurde das bis dahin unbekannte Nebenprodukt "NP 1" über die HPLC abgetrennt und massenspektrometrisch analysiert. Über eine massenspektrometrische Analyse konnte "NP 1" einwandfrei als das Chlor-Analogon CPCPX identifiziert werden (MS (m/z): 335 [M-H]⁻ 100%; 337 [M+H]⁺ 100%).

Erwartungsgemäß steigt demnach die Ausbeute des CPCPX mit zunehmender CAT-Konzentration, da aufgrund des stetig größer werdenden Überschusses an CAT die Chlorierung begünstigt wird (siehe Abb. 40). Weiterhin kann hierdurch erklärt werden, dass mit zunehmender Reaktionszeit die Ausbeute von CPBPX bei gleichzeitigem Anstieg der Ausbeute des CPCPX zurückgeht (siehe Abb. 41 und Abb. 42), da bekannt ist, dass die Chlorierung im Vergleich zur Bromierung generell langsamer verläuft [86]. Die um etwa 1,4 min geringere Retentionszeit des CPCPX bestätigt zudem die Tatsache, dass Chlorverbindungen im Vergleich zu den entsprechenden Bromverbindungen in der Regel eine etwas geringere Lipophilie aufweisen (siehe Tabelle 7 und Tabelle 34), und demnach, aufgrund der geringeren Wechselwirkung mit der lipophilen stationären Phase, etwas schneller eluiert werden.

4.4.2 Spezifische Aktivität des [⁷⁵Br]CPBPX

Die spezifische Aktivität des [⁷⁵Br]CPBPX ([⁷⁵Br]**5**) wurde, wie in Kapitel 3.3.7 beschrieben, mittels Radio-HPLC in Kombination mit γ -Spektrometrie bestimmt. Aus der gemessenen Radioaktivität des abgetrennten Produktes und dem UV-Signal ergibt sich für [⁷⁵Br]**5** eine spezifische Aktivität von 8,6 GBq/ μ mol.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, spielen hohe spezifische Aktivitäten insbesondere dann eine wichtige Rolle, wenn das zu untersuchende biologische Target, wie beispielsweise hier im Falle von Rezeptoren, selbst in nur sehr geringen Konzentrationen vorliegt. Je nach Dichte des betrachteten Rezeptortyps kann die notwendige spezifische Aktivität des entsprechenden Liganden zum Teil deutlich variieren. Als grober Richtwert werden jedoch häufig spezifische Aktivitäten von etwa 37 GBq/ μ mol angestrebt. Die hier für [⁷⁵Br]CPBPX erhaltene spezifische Aktivität entspricht demnach lediglich rund 25% dieses Richtwertes, sollte allerdings unter Verwendung des für die medizinische Anwendung unabdingbaren

angereicherten Targetmaterials noch signifikant zu steigern sein. Da im Rahmen dieser Arbeit sämtliche Bestrahlungen an natürlichem Selen durchgeführt wurden, war es bei einer Protonen-Eingangenergie von 17 MeV unvermeidlich, dass die stabilen Bromisotope ^{79}Br und ^{81}Br über den $^{80}\text{Se}(p,2n)$ - bzw. den $^{82}\text{Se}(p,2n)$ -Prozess ($E_{\text{thr}} = 10,7 \text{ MeV}$ bzw. $E_{\text{thr}} = 8,6 \text{ MeV}$) mitproduziert werden, wodurch folglich inaktiver Träger in die hergestellte n.c.a. [$^*\text{Br}$]Bromid-Lösung eingeschleppt wurde.

Unter Einsatz eines beispielsweise ^{74}Se - oder ^{76}Se -angereicherten Targets zur Produktion des ^{75}Br bzw. ^{76}Br über die Kernreaktionen $^{74}\text{Se}(d,2n)^{75}\text{Br}$ und $^{76}\text{Se}(p,n)^{76}\text{Br}$ ließen sich diese Verdünnung sowie die damit verbundene Verringerung der spezifischen Aktivität der n.c.a. [$^*\text{Br}$]Bromid-Lösung jedoch weitgehend vermeiden, was neben einer wesentlich größeren Aktivitätsproduktion in einer deutlichen Steigerung der spezifischen Aktivität des [$^*\text{Br}$]CPBPX resultieren sollte.

4.5 Bindungspotential des CPBPX und [$^*\text{Br}$]CPBPX

Bindungsstudien an bzw. mit Homogenaten aus Zellen, die den Zielrezeptor, hier den humanen A_1 -Adenosinrezeptor, exprimieren, ermöglichen die Evaluierung eines Liganden bezüglich seiner Affinität und Selektivität zu einem betrachteten Rezeptortyp *in vitro* und sind daher unerlässlich für die präklinische Bewertung neuer Verbindungen. Das pharmakologische Bindungsverhalten des neuen Rezeptorliganden CPBPX hinsichtlich des $A_1\text{AR}$ wurde mittels *in vitro* Konkurrenzexperimenten sowie *in vitro* autoradiographischer Studien anhand des entsprechenden markierten Liganden [$^*\text{Br}$]CPBPX untersucht.

K_i-Wert des nicht radioaktiven Rezeptorliganden CPBPX

Der K_i -Wert des CPBPX (**5**) wurde, wie in Kapitel 3.4.1 erläutert, mittels eines Konkurrenzassays an Homogenaten aus CHO-Zellen (Chinese Hamster Ovary), welche den humanen A_1 -Adenosinrezeptor exprimieren, bestimmt. Dies ermöglichte die Bewertung des Bindungspotentials des neuen Liganden, ohne ihn radioaktiv markieren zu müssen. Als Radioligand für das Konkurrenzexperiment wurde das für den $A_1\text{AR}$ hochselektive und hochaffine [^3H]DPCPX ([^3H]2) verwendet und bei konstanter Konzentration von [^3H]2 die Bindung in Abhängigkeit der Konzentration des zu untersuchenden CPBPX gemessen.

Die aus dem Konkurrenzexperiment erhaltene IC_{50} -Kurve, dargestellt in Abb. 48, gibt den Verlauf einer typischen Dosis-Wirkungs-Kurve wieder. Folglich ist das neue bromierte Analogon in der Lage, mit steigender Konzentration das [^3H]DPCPX kompetitiv aus seiner Bindungsstelle zu „verdrängen“, und weist demnach eindeutig eine Affinität zum Targetrezeptor auf. Der sich aus dieser Kurve ergebende IC_{50} -Wert für CPBPX beträgt 29 nM.

Der K_i -Wert des CPBPX wurde mittels des so bestimmten IC_{50} -Wertes sowie des hausintern ermittelten K_D -Werts von $[^3H]DPCPX$ ($K_D = 3,36$ nM) unter Verwendung von Gleichung (18) berechnet und ergibt sich zu $K_i = 26$ nM.

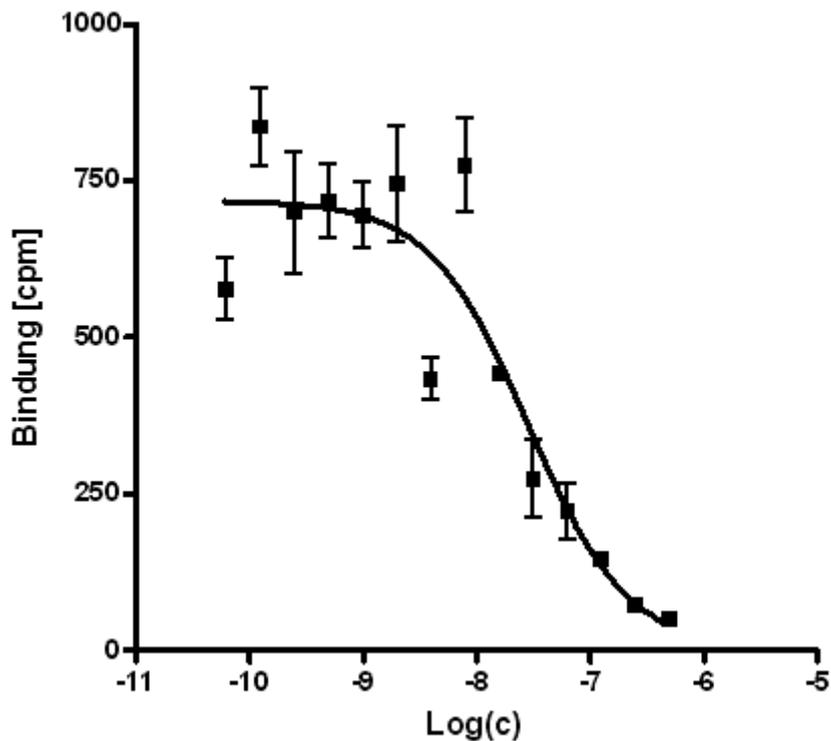


Abb. 48: Bestimmung des IC_{50} -Wertes des CPBPX (**5**) mittels *in vitro* Konkurrenzexperimenten an CHO-Zellen mit $[^3H]DPCPX$ ($[^3H]2$) als Radioliganden.

Autoradiographie mit dem Radioliganden $[^*Br]CPBPX$

Die autoradiographischen Untersuchungen zur Selektivität des $[^*Br]CPBPX$ ($[^*Br]5$) bezüglich des A_1AR wurden zunächst unter Einsatz von 20 kBq $[^*Br]5$ an 20 μm dicken, horizontalen Rattenhirnschnitten durchgeführt, wobei DPCPX zur Darstellung der unspezifischen Bindung verwendet wurde (siehe Kapitel 3.4.2). Zum Vergleich wurden zusätzlich analoge Autoradiographien unter Verwendung von $[^3H]DPCPX$ ($[^3H]2$) als Radioliganden durchgeführt. Abb. 49 zeigt die zugehörigen Autoradiogramme, wobei links die Gewebeverteilung des $[^3H]DPCPX$ und rechts die des neuen Liganden $[^*Br]CPBPX$ dargestellt ist. Die oberen Abbildungen demonstrieren dabei jeweils die Totalbindung und die unteren den Anteil an unspezifischer Bindung.

Im Falle des [^3H]DPCPX ist eine deutliche und äußerst selektive Anreicherung im Cerebellum sowie in Hippocampus und Thalamus zu erkennen, also in Hirnarealen, die den A_1AR in hohem Maße exprimieren [126].

Resultierend aus der hohen Selektivität des DPCPX für den A_1AR sowie der hohen erreichbaren spezifischen Aktivitäten Tritium-markierter Liganden ist in der Konkurrenz mit kaltem DPCPX lediglich ein geringer Teil an unspezifischer Bindung festzustellen. Die präzise Auflösung der Feinstruktur der verschiedenen Hirnregionen, bedingt durch die geringe β^- -Energie des Tritiums, ist in dieser Form für andere Radionuklide, insbesondere für Positronenstrahler mit hoher β^+ -Energie, nicht zu erwarten.

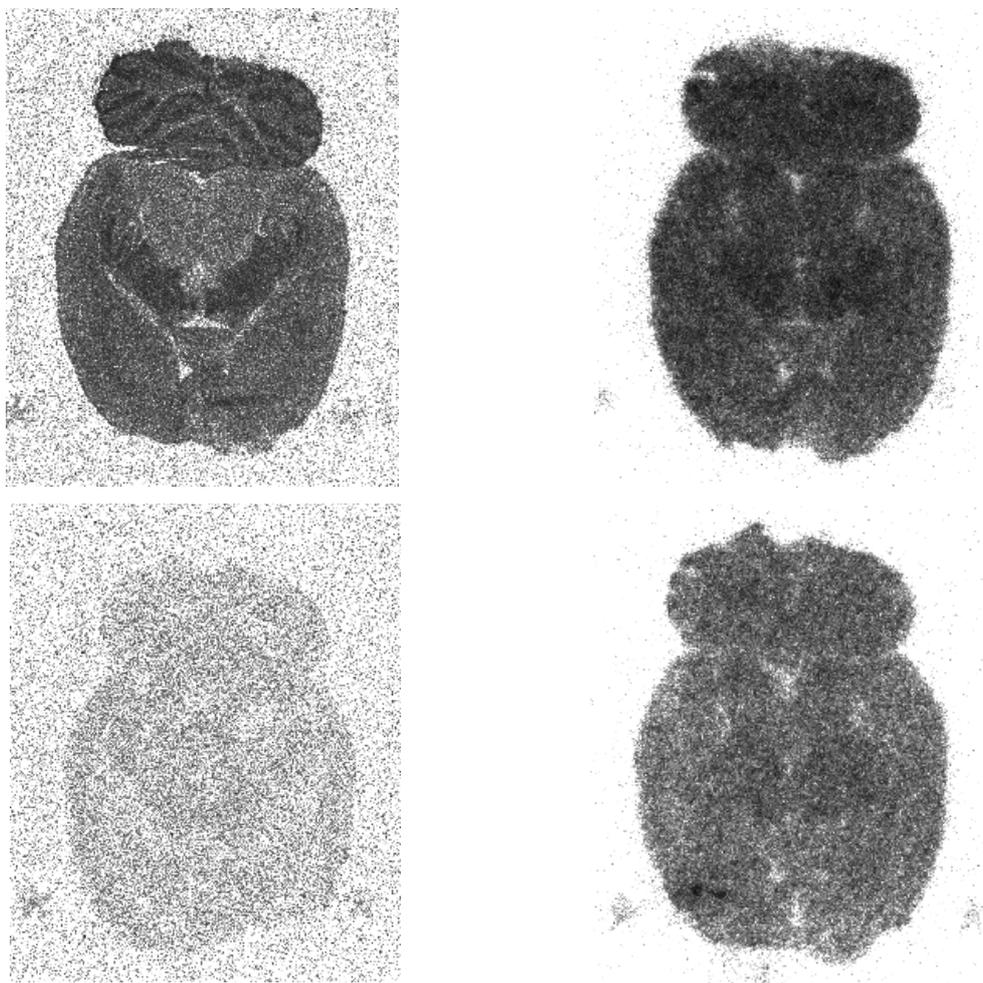


Abb. 49: Autoradiogramme von [^3H]DPCPX (links) und [$^*\text{Br}$]CPBPX (rechts) mit DPCPX als Kompetitor an 20 μm dicken Rattenhirnschnitten; oben: Totalbindung, unten: unspezifische Bindung.

Das Autoradiogramm der Totalbindung des [⁷⁶Br]CPBPX lässt in den oben genannten Hirnregionen durchaus eine vermehrte Anreicherung erkennen. Die Feinstruktur der betreffenden Hirnareale ist erwartungsgemäß nicht zu erkennen, was unter anderem der hohen β^+ -Energie von 3,4 MeV des ⁷⁶Br geschuldet ist. In der Konkurrenz mit DPCPX zeigt sich ein vergleichsweise hoher Anteil an unspezifischer Bindung. Wie in Kapitel 1.8 geschildert, nimmt das Maß an unspezifischer Bindung mit steigender Konzentration des betreffenden Radioliganden meist linear zu, das heißt je geringer die spezifische Aktivität eines Liganden ist, desto höher der zu erwartende Anteil an unspezifischer Bindung.

Zur Überprüfung, ob es sich in diesem Fall um einen Trägereffekt aufgrund der zu geringen spezifischen Aktivität des [⁷⁶Br]CPBPX handelte, wurde die Autoradiographie unter Einsatz von lediglich 2 kBq an [⁷⁶Br]5, also einem 20tel der zuvor verwendeten Aktivität, wiederholt.

Mittels eines geeigneten Computerprogramms wurde die Menge der Radioaktivität jedes Hirnschnittes beider Experimente über exakt die gleiche Fläche integriert und anschließend aus der Differenz der Totalbindung und der unspezifischen Bindung der prozentuale Anteil an spezifischer Bindung berechnet. Wie aus Tabelle 33 zu entnehmen ist, betrug das Maß an spezifischer Bindung bei Einsatz von 40 kBq an [⁷⁶Br]5 15,3%, während unter Verwendung von lediglich 2 kBq an [⁷⁶Br]5 und damit gleichzeitig weniger Masse an kaltem CPBPX (5) der Anteil auf 20,5% erhöht werden konnte.

Das hohe Ausmaß an unspezifischer Bindung scheint demnach weitgehend auf die geringe spezifische Aktivität des [⁷⁶Br]CPBPX zurückzuführen zu sein. Wie in Kapitel 4.4.2 bereits erläutert, sollte die spezifische Aktivität des [⁷⁶Br]CPBPX jedoch durch die Verwendung von angereicherterem Targetmaterial noch deutlich zu steigern und damit das Maß an spezifischer Bindung vermutlich signifikant erhöht werden können.

Tabelle 33: Anteil spezifischer Bindung des [⁷⁶Br]CPBPX bei unterschiedlichen Mengen an eingesetzter Aktivität.

Aktivität des [⁷⁶Br]CPBPX	Summe Totalbindung	Summe unspezifische Bindung	Spezifische Bindung
40 kBq	88943,6	75322,0	15,3%
2 kBq	33884,5	27028,7	20,2%

4.6 Untersuchungen zur Lipophilie des CPBPX

Der sogenannte $\log P_{OW}$ -Wert ist der Logarithmus des Oktanol-Wasser Verteilungskoeffizienten (K_{OW} bzw. P_{OW}), welcher als das Verhältnis der Konzentrationen einer Verbindung im 2-Phasensystem Oktanol-Wasser nach Einstellung des Verteilungsgleichgewichts definiert ist [173] und somit eine Art Modellmaß für die Lipophilie einer Substanz darstellt. Je lipophiler eine Substanz ist, desto mehr wird sie sich im Gleichgewichtszustand in der unpolaren Oktanolphase verteilt haben, das heißt desto größer ist ihr $\log P_{OW}$ -Wert. $\log P_{OW}$ -Werte sind stark temperatur- und druckabhängig und können experimentell beispielsweise mittels Flüssig-Flüssig-Extraktion bestimmt werden.

Der $\log P_{OW}$ -Wert einer Verbindung kann allerdings auch auf Basis der betreffenden Molekülstruktur mittels verschiedener Programme berechnet werden, wobei dann vom sogenannten $\text{clog} P_{OW}$ -Wert (computed $\log P_{OW}$) gesprochen wird [100]. Da diesen Programmen zum Teil unterschiedliche mathematische Algorithmen zugrunde liegen, können unter Umständen für ein und dieselbe Verbindung abweichende Resultate erhalten werden.

Tabelle 34: Mittels verschiedener Programme berechnete $\text{clog} P_{OW}$ -Werte von CFPFX, CPCPX, CPBPX und CPIPX im Vergleich zu experimentellen Daten.

Programm	CFPFX	CPCPX	CPBPX	CPPIX
<i>MarvinSketch</i> [99]	2,16	2,95	3,12	3,20
<i>Molinspiration</i> [164]	2,93	3,14	3,28	3,55
<i>Osiris</i> [165]	2,87	3,03	3,16	3,42
<i>ChemBioDraw</i>	2,16	2,95	3,22	3,75
$\log P_{OW}$ exp.	2,1*	n. b.	n. b.	2,96**

* Referenz [141]; ** Referenz [151]

Ein Ziel dieser Arbeit war es, mit der Radiosynthese des [^{75}Br]CPBPX die Lücke der Lipophilie in der Reihe der bereits bekannten radiohalogenierten Xanthin-Verbindungen [^{18}F]CFPFX und [^{131}I]CPPIX zu schließen. In diesem Zusammenhang wurden daher die $\text{clog} P_{OW}$ -Werte der Xanthin-Derivate CFPFX (**3**), CPBPX (**5**), und CPIPX (**4**) mittels verschiedener Programme berechnet und im Falle von **3** und **4** zusätzlich den jeweils experimentell bestimmten Werten gegenübergestellt. Zur Überprüfung, wie es sich hinsichtlich seiner Lipophilie in diese Serie einreicht, wurde das über die konkurrierende Chlorierungs-

reaktion gebildete und massenspektrometrisch nachgewiesene Chlor-Analogen CPCPX (**7**) (siehe Kapitel 4.4.1) ebenfalls mitberücksichtigt. Tabelle 34 zeigt hierzu eine Übersicht.

Bei sämtlichen Berechnungen nimmt die Lipophilie der verschiedenen Halogen-Verbindungen, gemäß der Stellung der Halogene im PSE, mit steigender Periode zu, das heißt der neue bromierte Ligand ordnet sich erwartungsgemäß zwischen der chlorierten und der iodierten Verbindung ein. Je nach Programm ergeben sich bei Betrachtung der Absolutwerte für CFPFX und CPIPX jedoch deutliche Abweichungen zwischen den einzelnen Daten. Mit *MarvinSketch* und *ChemBioDraw* werden für CFPFX beispielsweise $\log P_{OW}$ -Werte von jeweils 2,16 erhalten, während *Osiris* und *Molinspiration* mit 2,87 bzw. 2,93 wesentlich höhere Werte ergeben. Angesichts des experimentell bestimmten $\log P_{OW}$ von 2,1 [141] des CFPFX scheinen hier die beiden erst genannten Programme besser zu greifen. Für die Iod-Verbindung **4** werden um insgesamt 0,55 Einheiten schwankende Resultate erhalten. *MarvinSketch* berechnet mit 3,20 den niedrigsten Wert in diese Reihe, *ChemBioDraw* mit 3,75 den höchsten. Der experimentell ermittelte $\log P_{OW}$ -Wert von 2,96 [151] liegt jedoch deutlich unter allen berechneten Daten, wobei der unter Verwendung von *MarvinSketch* berechnete und niedrigste Wert dem experimentellen am ehesten entspricht. Für das Chlor-Analogen ergeben *MarvinSketch* und *ChemBioDraw*, wie auch bei CFPFX, übereinstimmende Werte von jeweils 2,95. Mittels *Osiris* und *Molinspiration* werden etwas höhere Werte von 3,03 bzw. 3,14 erhalten.

Die mittels der verschiedenen Programme berechneten $\log P_{OW}$ -Werte zeigen im Falle des CPBPX nur vergleichsweise leichte Schwankungen zwischen Werten von 3,12 (*MarvinSketch*) und 3,28 (*Molinspiration*). *Osiris* und *ChemBioDraw* liegen mit 3,16 bzw. 3,22 dazwischen. Angesichts der aus dem Vergleich mit den experimentellen Werten von **3** und **4** erhaltenen Resultate, scheint die Berechnung mittels *MarvinSketch* am besten den experimentellen Daten zu entsprechen. Da der für das Iod-Analogen experimentell bestimmte $\log P_{OW}$ -Wert, wie oben bereits erwähnt, dennoch um 0,25 Einheiten niedriger liegt, als der mittels *MarvinSketch* berechnete $\log P_{OW}$, ist höchst wahrscheinlich auch für CPBPX mit einem geringeren experimentellen $\log P_{OW}$ -Wert von schätzungsweise etwa 2,8 zu rechnen. Die experimentelle Bestimmung des $\log P_{OW}$ -Wertes zur Verifizierung der berechneten Daten ist an dieser Stelle jedoch unbedingt erforderlich.

Insgesamt zeigen sämtliche Programme eine übereinstimmende qualitative Tendenz der berechneten $\log P_{OW}$ -Werte, wobei sich der neue bromierte Ligand hinsichtlich seiner Lipophilie zwischen dem Chlor- und dem Iod-Analogen einordnet. Demnach ist es mit der Synthese des ersten radiobromierten A_1AR -Liganden, [*Br]CPBPX (8-Cyclopentyl-3-[(E)-3- *Br]bromprop-2-en-1-yl]-1-propylxanthin, [*Br]**5**), gelungen, das Lipophiliefenster in der Reihe dieser halogenierten Cyclopentyl-Xanthine zu schließen, was weitere systematische präklinische Evaluierungsstudien dieser Liganden ermöglicht.

5. Zusammenfassung

In der molekularen Bildgebung mittels PET hat das Interesse an sogenannten „non-standard“ Radionukliden zur Quantifizierung der Patientendosis im Rahmen der Endoradiotherapie oder zur Untersuchung langsamer metabolischer Prozesse im letzten Jahrzehnt kontinuierlich zugenommen. Unter den Radioisotopen des Broms sind sowohl β^+ - bzw. γ -aktive Isotope zur Bildgebung mittels PET oder SPECT als auch Auger- bzw. β^- -Emitter für die therapeutische Anwendung zu finden. Während sich beispielsweise ^{75}Br ($T_{1/2} = 97$ min) aufgrund seiner ähnlichen Halbwertszeit als Alternative zum konventionell genutzten ^{18}F ($T_{1/2} = 110$ min) anbietet, ermöglicht das längerlebige ^{76}Br ($T_{1/2} = 16$ h) PET-Messungen über den zeitlichen Rahmen kurzlebiger Positronenstrahler hinaus. Der Auger-Emitter ^{77}Br ($T_{1/2} = 57$ h) wiederum repräsentiert einen Idealfall für den Bereich der *Theragnostik*, da die Quantifizierung und dosimetrische Erfassung ^{77}Br -markierter Radiotherapeutika über SPECT-Messungen des identischen Radiopharmakons und daher unter Gewährleistung eines kongruenten *in vivo* Verhaltens erfolgen kann. Das metastabile $^{80\text{m}}\text{Br}$ ($T_{1/2} = 4,42$ h) sowie der weiche β^- -Strahler ^{82}Br ($T_{1/2} = 35,3$ h) sind ebenfalls für die Endo-Radiotherapie interessant.

Aufgrund der relativ lückenhaften Datenlage wurden im ersten Teil dieser Arbeit zur Beurteilung der optimalen Produktionswege der Isotope ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br und ^{82}Br die Reaktionswirkungsquerschnitte deutronen- sowie α -Teilchen induzierter Kernreaktionen an natürlichem Selen bzw. Arsen gemessen sowie die entsprechenden integralen Radionuklidausbeuten berechnet.

Wirkungsquerschnitte der Kernprozesse $^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn)^{75,76,77,82}\text{Br}$ sowie der $^{\text{nat}}\text{Se}(d,x)$ -Reaktionen zur Bildung der nicht-isotopen Nebenprodukte ^{73}Se , ^{75}Se , ^{83}Se und ^{74}As wurden im Energiebereich bis 41 MeV im Rahmen dieser Arbeit mit Ausnahme des ^{82}Br erstmalig gemessen. Die ersten Wirkungsquerschnitte des kurzlebigen ^{78}Br ($T_{1/2} = 6,46$ min) sowie des Isobaren ^{78}As ($T_{1/2} = 90,7$ min) wurden von 17 bis 41 MeV bestimmt. Da das längerlebige ^{78}As die einzige γ -Linie hoher Emissionswahrscheinlichkeit des ^{78}Br ebenfalls emittiert, war hier zur Ermittlung der ^{78}Br -Aktivität bei Bestrahlungsende eine sorgfältige Analyse der komplexen Zerfallskurven notwendig.

Die hier bestimmten Kerndaten der $^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn)$ -Reaktionen erweisen sich insbesondere in Hinblick auf die Produktion von bislang schwer zugänglichem, radioisotopenreinem ^{75}Br als äußerst vielversprechend. Anhand der gemessenen Wirkungsquerschnitte wird deutlich, dass ^{75}Br über die $^{74}\text{Se}(d,n)$ -Reaktion bereits ab Deutronenenergien von 10 MeV und ohne Verunreinigung durch längerlebiges ^{76}Br produziert werden kann. Dabei werden an $^{\text{nat}}\text{Se}$ aufgrund des geringen Isotopenanteils des ^{74}Se zwar lediglich Wirkungsquerschnitte von

weniger als 3 mbarn erreicht. Allerdings ist theoretisch bei einem Anreicherungsgrad von 100% ^{74}Se entsprechend mit Wirkungsquerschnitten von etwa 337 mbarn zu rechnen, wonach im Energiebereich von 15 \rightarrow 2 MeV hinreichende Produktionsausbeuten von etwa 1 GBq/ μAh ^{75}Br zu erwarten sind. Die deutroneninduzierte Produktionsroute ist demnach der zurzeit gängigen $^{76}\text{Se}(p,2n)$ -Reaktion vorzuziehen, bei welcher stets ^{76}Br über den $^{76}\text{Se}(p,n)$ -Prozess mitproduziert wird; dies sowohl hinsichtlich radioisotopischer Reinheit als auch in Anbetracht der für den $^{74}\text{Se}(d,n)$ -Prozess geringeren notwendigen Projektilenergie. Zu alternativen Produktionsrouten der Bromisotope ^{76}Br und ^{77}Br konnten anhand der hier gemessenen Kerndaten der $^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn)$ -Reaktionen keine quantitativen Aussagen getroffen werden, da aufgrund des verwendeten natürlichen Targetmaterials keine Produktionsmöglichkeit für die genannten Isotope über einen spezifischen Reaktionskanal analysiert werden konnte. Weiterführende Messungen an angereichertem Selen sind an dieser Stelle jedoch insbesondere zur Bewertung der Kernreaktionen $^{76}\text{Se}(d,n)^{77}\text{Br}$ und $^{77}\text{Se}(d,2n)^{77}\text{Br}$ zur ^{77}Br -Produktion angeraten.

Das therapeutische Potential des meist als typisches „Reaktornuklid“ betrachteten β^- -Strahlers ^{82}Br wurde aufgrund der über den (n,γ) -Prozess erreichbaren schlechten spezifischen Aktivitäten bislang eher selten diskutiert. Zur Realisierung höherer spezifischer Aktivitäten zeigen jedoch die im Rahmen der Arbeit an $^{\text{nat}}\text{Se}$ gemessenen Wirkungsquerschnitte der Kernreaktion $^{82}\text{Se}(d,2n)^{82}\text{Br}$ eine potentielle Zyklotron-basierte Produktionsroute des ^{82}Br auf. Dabei werden an natürlichem Material Wirkungsquerschnitte von bis zu 77 mbarn erreicht, so dass bei einem Anreicherungsgrad von 100% ^{82}Se entsprechend mit hohen Wirkungsquerschnitten von bis zu 882 mbarn zu rechnen ist. Im geeigneten Energiebereich von 17 \rightarrow 7 MeV wären im Falle von 100% ^{82}Se demnach theoretische Produktionsausbeuten von 210 MBq/ μAh zu erwarten.

Da natürliches Selen aus 6 stabilen Isotopen besteht, handelte es sich bei den gemessenen $^{\text{nat}}\text{Se}(d,xn)$ -Prozessen, abgesehen von der lediglich an ^{82}Se stattfindenden $(d,2n)$ -Reaktion zur Erzeugung des ^{82}Br , um recht komplexe Kurvenverläufe der Anregungsfunktionen mit mehreren Maxima, wobei sich bei sämtlichen Isotopen die jeweils beitragenden Reaktionskanäle anhand ihrer Schwellenenergien sehr gut nachvollziehen ließen. Dennoch ist zu betonen, dass auch bei Verwendung von Deutronen als Projektilteilchen der Einsatz von angereichertem Targetmaterial zur Produktion der relevanten Bromisotope in radioisotopeneiner Form unabdingbar ist.

Arsen bietet zur radioisotopeneinen Produktion der Bromisotope ^{75}Br , ^{76}Br und ^{77}Br den Vorteil, dass kein kostenintensives angereichertes Targetmaterial verwendet muss, da es sich um ein Reinelement handelt. Obwohl die $^{75}\text{As}(\alpha,xn)$ -Reaktionen zur Produktion von ^{76}Br und ^{77}Br bereits anhand theoretischer Kernmodellrechnungen evaluiert wurden, wiesen die

zu Grunde liegenden experimentellen Datenreihen noch einige Unsicherheiten sowie Abweichungen untereinander auf. Aufgrund der im Rahmen dieser Arbeit gemessenen Wirkungsquerschnitte wurde durch die Nutzung des Monitornuklidverhältnisses $^{67}\text{Ga}/^{66}\text{Ga}$ eine wesentliche Verbesserung der bisherigen Datenlage der Kernreaktionen $^{75}\text{As}(\alpha, xn)^{76,77,78}\text{Br}$ und $^{75}\text{As}(\alpha, x)^{74}\text{As}$ im Energiebereich 8 bis 38 MeV erreicht, da somit die experimentelle Bestimmung der α -Energien sowie des daraus resultierenden Teilchenflusses möglich war. Angesichts der neuen Wirkungsquerschnitte des ^{76}Br ergibt sich für die Anregungsfunktion des Kernprozesses $^{75}\text{As}(\alpha, 3n)^{76}\text{Br}$ ein um etwa 1 bis 2,5 MeV zu niedrigeren Energien verschobener Verlauf, wobei im betrachteten Energiebereich maximale Wirkungsquerschnitte von bis zu 444 mbarn bei ca. 38 MeV erreicht werden. Zur Erfassung der vollständigen Anregungsfunktion der $^{75}\text{As}(\alpha, 3n)$ -Reaktion sind jedoch zusätzliche Messungen im Energiebereich oberhalb 38 MeV angezeigt. Hinsichtlich der $^{75}\text{As}(\alpha, 2n)$ -Reaktion zur Produktion von ^{77}Br deuten die hier bestimmten Wirkungsquerschnitte im Vergleich zur empfohlenen Kurve auf ein bei etwas tieferen Wirkungsquerschnitten liegendes Maximum hin, wonach bei etwa 25 MeV Wirkungsquerschnitte von bis zu 700 mbarn erzielt werden. Ausgehend von den gemessenen Wirkungsquerschnitten kann für den optimalen Energiebereich von 26 → 17 MeV eine theoretische Produktionsausbeute von 21 MBq/ μAh ^{77}Br abgeschätzt werden.

Insgesamt betrachtet sind zur Produktion der relevanten Bromisotope jedoch (p, xn)- bzw. (d, xn)-Reaktionen an angereichertem Selen zu bevorzugen, da sich gegenüber den α -induzierten Prozessen zum Teil deutlich höhere Ausbeuten erzielen lassen. Beispielsweise sind bei der Produktion des ^{77}Br über den $^{78}\text{Se}(p, 2n)$ -Prozess laut Literatur 219 MBq/ μAh zu erwarten, was etwa dem 10-fachen der Radionuklidausbeute der oben beschriebenen $^{75}\text{As}(\alpha, 2n)$ -Reaktion entspricht.

In Hinblick auf die Routineproduktion von Radiobrom über protonen- bzw. deutronen-induzierte Kernreaktionen wurden im Rahmen dieser Arbeit ein neues, hochstromtaugliches und über mehrere Bestrahlungszyklen wiederverwendbares Selentarget entwickelt, sowie auch das bereits bekannte Trockendestillationsverfahren zur Isolierung von n.c.a. [$^*\text{Br}$]Bromid aus dem Targetmaterial optimiert. Bei einer typischen Produktionsbestrahlung mit 17 MeV Protonen wurden unter Verwendung von natürlichem Targetmaterial bei einem Strahlstrom von 3 μA und einer Strahlzeit von 1 - 1,5 h etwa 25 MBq ^{76}Br , 9,25 MBq ^{77}Br und 6,25 MBq ^{82}Br produziert. Sämtliche weiterhin durchgeführten radiochemischen Studien erfolgten danach unter Verwendung dieses Nuklidgemischs.

Nach umfangreicher Literaturrecherche wurde mit NiSe (Se: 50 Mol-%; 57,4 Gew.-%) ein neues, bis zu Strahlströmen von mindestens 10 μA beständiges Targetmaterial gefunden. Es weist bei einem rund 17% höheren Stoffmengenanteil, entsprechend einem Faktor von 1,5,

einen etwa 20% höheren Massenanteil an Selen als das momentan gängige Cu₂Se (Se: 33,3 Mol-%; 38,3 Gew.-%) auf, so dass bei analogen Strahlbedingungen und identischen Targetmassen signifikant höhere Radionuklidausbeuten zu erwarten sind. Weiterhin ermöglicht es der Einsatz von NiSe aufgrund des gegenüber Cu₂Se um etwa 150°C geringeren Schmelzpunktes, die Trockendestillation des n.c.a. Radiobroms bereits bei Temperaturen unter 1000°C durchzuführen. Die vergleichsweise geringere Betriebstemperatur vermindert zudem die thermische Belastung der in die Apparatur integrierten Bauteile und Materialien und erhöht somit insgesamt die Arbeitssicherheit. Die Synthese von z. B. hochangereichertem Ni⁷⁴Se mittels kommerziell erhältlichem, elementarem ⁷⁴Se zur Produktion von ⁷⁵Br ist ebenfalls möglich, da bereits diverse Methoden zur Herstellung des NiSe in der Literatur beschrieben sind.

Die im Rahmen der Arbeit verbesserte Destillationsapparatur zeichnet sich durch hohe und reproduzierbare Ausbeuten von 76 - 86% aus und bringt durch die Verwendung einer Quarzkapillare eine angenehmere und sicherere Handhabung sowie die prinzipielle Möglichkeit zur (Semi-)Automatisierung mit sich. Insbesondere konnte durch die Anwendung dieser Kapillare das Aktivitätswolumen signifikant auf weniger als 100 µl verringert werden, so dass das trägerarme Radiobrom mit hoher radiochemischen Reinheit als [^{*}Br]Bromid und somit ohne weitere Aufarbeitung oder Volumenreduzierung für eine nachfolgende Radiosynthese zur Verfügung steht.

Mit dem so gewonnenen n.c.a. [^{*}Br]Bromid wurde erstmals die trägerarme Radiosynthese eines radiobromierten A₁-Adenosin-Rezeptorliganden, dem [^{*}Br]CPBPX (8-Cyclopentyl-3-[(E)-3-^{*}Br]bromprop-2-en-1-yl]-1-propylxanthin, [^{*}Br]**5**), realisiert, wobei es sich um das Brom-Analogon des früher im Institut entwickelten [¹³¹I]CPIPX (8-Cyclopentyl-3-[(E)-3-¹³¹I]iodprop-2-en-1-yl]-1-propylxanthin, [¹³¹I]**4**) handelt. Der hochpotente ¹⁸F-markierte Ligand [¹⁸F]CPFPX (8-Cyclopentyl-3-(3-¹⁸F]fluorpropyl)-1-propylxanthin, [¹⁸F]**3**) wurde ebenfalls in unserem Haus entwickelt und wird bereits in der klinischen Forschung eingesetzt.

Die Radiosynthese des Bromliganden erfolgte ausgehend von 8-Cyclopentyl-1-propyl-3-[(E)-3-tributylstannylprop-2-en-1-yl]-xanthin (**6**) über eine elektrophile Radiobrom-Destannylierung in vinyli-scher Position mittels *in situ* Oxidation von n.c.a. [^{*}Br]Bromid mit Chloramin-T. Die vinyli-sche C-Br Bindung bietet hier den Vorteil, dass sie deutlich stabiler ist als die entsprechende aliphatische Bindung und daher maßgeblich zur Stabilität des markierten Liganden beiträgt.

Die wichtigsten Reaktionsparameter der Brom-Destannylierung wurden zuvor mittels nicht-radioaktivem NaBr optimiert. Um den trägerarmen Bedingungen der Radiosynthese möglichst nahe zu kommen, wurde hierzu eine stark verdünnte 11,8 µM NaBr-Lösung eingesetzt. Die damit erhaltenen Abhängigkeiten lieferten gute Hinweise bezüglich der zu

erwartenden Ausbeuten, anhand derer es möglich war, die betreffenden Parameter für die Radiobromierung weitgehend nur punktuell zu überprüfen.

Unter optimierten Bedingungen wurde der Radioligand [⁷⁵Br]CPBPX schließlich nach einer Reaktionszeit von 0,5 min bei Raumtemperatur (22°C) in radiochemischen Ausbeuten von 43 ± 7% sowie nach radiochromatographischer Aufreinigung mit einer spezifischen Aktivität von 8,6 GBq/μmol erhalten. Unter Einsatz eines angereicherten Targets ließe sich die spezifische Aktivität von [⁷⁵Br]**5** jedoch noch deutlich steigern, da so die simultane Produktion der natürlichen Bromisotope ⁷⁹Br und ⁸¹Br und damit die isotope Verdünnung des produzierten n.c.a. [⁷⁵Br]Bromids vermieden werden könnte.

Berechnungen der clogP_{OW}-Werte mit verschiedenen mathematischen Algorithmen zeigen eine übereinstimmende qualitative Tendenz, wonach sich der bromierte Ligand hinsichtlich seiner Lipophilie erwartungsgemäß zwischen CPFPX und CPIPX einordnet. Demnach ist es mit der Synthese des [⁷⁵Br]CPBPX gelungen, das Lipophiliefenster in der Reihe dieser halogenierten Cyclopentyl-Xanthine zu schließen. Zur Verifizierung der berechneten Daten steht hier die experimentelle Bestimmung des logP_{OW} noch aus.

Das Bindungspotential des neuen Liganden an A₁-Adenosinrezeptoren wurde mittels *in vitro* Bindungsstudien evaluiert. Im Konkurrenzexperiment mit [³H]DPCPX wurde an CHO-Zellen, die den humanen A₁AR exprimieren, für das nicht radioaktive CPBPX ein K_i-Wert von 26 nM bestimmt, was auf eine recht gute Affinität zum Targetrezeptor hinweist. Zudem wurden unter Einsatz des Radioliganden [⁷⁵Br]CPBPX in Konkurrenz mit kaltem DPCPX autoradiographische Untersuchungen an Rattenhirnschnitten durchgeführt. Dabei war in Hirnregionen mit hoher Rezeptordichte des A₁AR eine vermehrte Anreicherung zu erkennen, wobei der Anteil an spezifischer Bindung 20,2% betrug. Auch hier ist zu betonen, dass der Anteil an spezifischer Bindung bei Verwendung von angereichertem Targetmaterial zur Produktion des n.c.a. [⁷⁵Br]Bromids angesichts der daraus resultierenden höheren spezifischen Aktivität des [⁷⁵Br]CPBPX noch gesteigert werden kann. Mit dem entwickelten [⁷⁵Br]CPBPX steht somit ein weiterer neuronaler Radioligand für eine systematische präklinische Evaluierung zur Verfügung.

6. Literatur

- [1] G. de Hevesy, F. Paneth, Die Löslichkeit des Bleisulfids und Bleichromats. *Zeitschrift für Anorganische Chemie* **1913**, *82*, 323-328.
- [2] J. Gróh, G. de Hevesy, Die Selbstdiffusionsgeschwindigkeit des geschmolzenen Bleis. *Annalen der Physik* **1920**, *63*, 85-92.
- [3] G. de Hevesy, W. Seith, Diffusion in Kristallen. *Zeitschrift für Elektrochemie und angewandte physikalische Chemie* **1931**, *37*, 528-531.
- [4] G. de Hevesy, Absorption and Translocation of Lead by Plants. A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants. *Biochemical Journal* **1923**, *17*, 439-445.
- [5] G. de Hevesy, Radioactive Indicators in the Study of Phosphorus Metabolism in Rats. *Nature* **1935**, *136*, 754-755.
- [6] S. M. Qaim, H. H. Coenen, Produktion pharmazeutisch relevanter Radionuklide: An Reaktoren und Zyklotronen. *Pharmazie in unserer Zeit* **2005**, *34*, 460-466.
- [7] M. E. Phelps, *PET: Molecular Imaging and Its Biological Applications*, Springer-Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, **2004**.
- [8] H. H. Coenen, Radiopharmazeutische Chemie: Grundlagen zur in vivo Untersuchung molekularer Vorgänge mit PET. *Der Nuklearmediziner* **1994**, *3*, 203-214.
- [9] G. Stöcklin, Bromine-77 and Iodine-123 Radiopharmaceuticals. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1977**, *28*, 131-148.
- [10] S. M. Qaim, Nuclear Data Relevant to Cyclotron Produced Short-Lived Medical Radioisotopes. *Radiochimica Acta* **1982**, *30*, 147-162.
- [11] S. M. Qaim, Nuclear Data Relevant to the Production and Application of Diagnostic Radionuclides. *Radiochimica Acta* **2001**, *89*, 223-232.
- [12] S. M. Qaim, Therapeutic Radionuclides and Nuclear Data. *Radiochimica Acta* **2001**, *89*, 297-302.
- [13] S. M. Qaim, Nuclear Data for Medical Applications: An Overview. *Radiochimica Acta* **2001**, *89*, 189-196.
- [14] G. Lucignani, Non-Standard PET Radionuclides: Time to Get Ready for New Clinical PET Strategies. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **2007**, *34*, 294-300.
- [15] C. A. Hoefnagel, Radionuclide Therapy Revisited. *European Journal of Nuclear Medicine* **1991**, *18*, 408-431.
- [16] G. Kramer-Marek, J. Capala, The Role of Nuclear Medicine in Modern Therapy of Cancer. *Tumor Biology* **2012**, *33*, 629-640.

- [17] J. A. O'Donoghue, T. E. Wheldon, Targeted Radiotherapy Using Auger Electron Emitters. *Physics in Medicine and Biology* **1996**, *41*, 1973-1992.
- [18] L. P. Ekström, R. B. Firestone, *WWW Table of Radioactive Isotopes*. Database version 2/28/99, Zugänglich unter: <http://ie.lbl.gov/toi/index.htm>, Zugriff: Mai 2011-Mai 2014.
- [19] P. Szajek Lawrence, C. H. K. Kao, D. O. Kiesewetter, M. B. Sassaman, L. Lang, P. Plascjak, W. C. Eckelman, Semi-Remote Production of Br-76 and Preparation of High Specific Activity Radiobrominated Pharmaceuticals for PET Studies. *Radiochimica Acta* **2004**, *92*, 291-295.
- [20] M. Zöller, J. Schuhmacher, J. Reed, W. Maier-Borst, S. Matzku, Establishment and Characterization of Monoclonal Antibodies Against an Octahedral Gallium Chelate Suitable for Immunoscintigraphy with PET. *Journal of Nuclear Medicine* **1992**, *33*, 1366-1372.
- [21] J. Höglund, V. Tolmachev, A. Orlova, H. Lundqvist, A. Sundin, Optimized Indirect ^{76}Br -Bromination of Antibodies Using N-Succinimidyl para- ^{76}Br Bromobenzoate for Radioimmuno PET. *Nuclear Medicine and Biology* **2000**, *27*, 837-843.
- [22] B. Maziere, C. Loc'h, Use of Bromine-76 and Iodine-123 Radiohalogenated Tracers in the Drug Development Process. *Current pharmaceutical design* **2001**, *7*, 1931-1943.
- [23] M. J. Ribeiro, P. Almeida, D. Strul, N. Ferreira, C. Loc'h, V. Brulon, R. Trébossen, B. Mazière, B. Bendriem, Comparison of Fluorine-18 and Bromine-76 Imaging in Positron Emission Tomography. *European Journal of Nuclear Medicine* **1999**, *26*, 758-766.
- [24] R. Laforest, X. Liu, Cascade Removal and MicroPET Imaging with ^{76}Br . *Physics in Medicine and Biology* **2009**, *54*, 1503-1531.
- [25] A. Rahmim, H. Zaidi, PET versus SPECT: Strengths, Limitations and Challenges. *Nuclear Medicine Communications* **2008**, *29*, 193-207.
- [26] M. Lubberink, H. Herzog, Quantitative Imaging of ^{124}I and ^{86}Y with PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **2011**, *38*, 10-18.
- [27] C. C. Martin, B. T. Christian, M. R. Satter, L. D. H. Nickerson, R. J. Nickles, Quantitative PET with Positron Emitters That Emit Prompt Gamma Rays. *Medical Imaging, IEEE Transactions on* **1995**, *14*, 681-687.
- [28] A. Löqvist, H. Lundqvist, M. Lubberink, V. Tolmachev, J. Carlsson, A. Sundin, Kinetics of ^{76}Br -Labeled Anti-CEA Antibodies in Pigs; Aspects of Dosimetry and PET Imaging Properties. *Medical Physics* **1999**, *26*, 249-258.
- [29] B. J. Beattie, R. D. Finn, D. J. Rowland, K. S. Pentlow, Quantitative Imaging of Bromine-76 and Yttrium-86 with PET: A Method for the Removal of Spurious Activity Introduced by Cascade Gamma Rays. *Medical Physics* **2003**, *30*, 2410-2423.
- [30] M. Lubberink, H. Schneider, M. Bergström, H. Lundqvist, Quantitative Imaging and Correction for Cascade Gamma Radiation of ^{76}Br with 2D and 3D PET. *Physics in Medicine and Biology* **2002**, *47*, 3519-3534.

- [31] A. I. Kassis, S. J. Adelstein, C. Haydock, K. S. R. Sastry, K. D. McElvany, M. J. Welch, Lethality of Auger Electrons from the Decay of Bromine-77 in the DNA of Mammalian Cells. *Radiation Research* **1982**, *90*, 362-373.
- [32] M. Lassmann, G. Glatting, Grundlagen der patientenspezifischen Dosimetrie bei Radionuklidtherapien. *Der Nuklearmediziner* **2008**, *31*, 93-100.
- [33] S. C. Srivastava, Paving the Way to Personalized Medicine: Production of Some Promising Theragnostic Radionuclides at Brookhaven National Laboratory. *Seminars in Nuclear Medicine* **2012**, *42*, 151-163.
- [34] S. Wexler, G. R. Anderson, Dissociation of Methyl Bromide by Nuclear Isomeric Transition of 4.4-hr Br80m. *The Journal of Chemical Physics* **1960**, *33*, 850-863.
- [35] R. C. Mease, O. T. DeJesus, S. J. Gatley, P. V. Harper, E. R. Desombre, A. M. Friedman, Production of No Carrier Added ^{80m}Br for Investigation of Auger Electron Toxicity. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes* **1991**, *42*, 57-61.
- [36] A. M. Nardulli, B. S. Katzenellenbogen, Dynamics of Estrogen Receptor Turnover in Uterine Cells in Vitro and in Uteri in Vivo. *Endocrinology* **1986**, *119*, 2038-2046.
- [37] D. de Jong, G. A. Brinkman, L. Lindner, Excitation Functions for the Production of ^{76}Kr and ^{77}Kr . *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1979**, *30*, 188-190.
- [38] T. Nozaki, M. Iwamoto, Y. Itoh, Production of ^{77}Br by Various Nuclear Reactions. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1979**, *30*, 79-83.
- [39] H. Lundqvist, P. Malmberg, B. Långström, C. Suparb na, Simple Production of $^{77}\text{Br}^-$ and $^{123}\text{I}^-$ and Their Use in the Labelling of $[^{77}\text{Br}]\text{BrUdR}$ and $[^{123}\text{I}]\text{IUdR}$. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1979**, *30*, 39-43.
- [40] S. M. Qaim, G. Stöcklin, R. Weinreich, Excitation Functions for the Formation of Neutron Deficient Isotopes of Bromine and Krypton via High-Energy Deuteron Induced Reactions on Bromine: Production of ^{77}Br , ^{76}Br and ^{79}Kr . *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1977**, *28*, 947-953.
- [41] S. M. Qaim, R. Weinreich, Production of ^{75}Br via the ^{75}Kr Precursor: Excitation Function for the Deuteron Induced Nuclear Reaction on Bromine. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1981**, *32*, 823-827.
- [42] F. Helus, W. Maier-Borst, R. M. Lambrecht, A. P. Wolf, The Production of Radionuclides ^{123}I , ^{77}Br for Nuclear Medicine With High Energetic ^4He Particles. *Proceedings of the 7th International Conference on Cyclotrons and their Applications, Zürich*, 474-477, **1975**.
- [43] H. Youfeng, S. M. Qaim, G. Stöcklin, Excitation Functions for ^3He -Particle Induced Nuclear Reactions on ^{76}Se , ^{77}Se and $^{\text{nat}}\text{Se}$: Possibilities of Production of ^{77}Kr . *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1982**, *33*, 13-19.
- [44] J. E. Blue, P. P. Benjamin, Production of ^{77}Br by the Reaction $^{76}\text{Se}(\alpha,3n)^{77}\text{Kr}$. *Journal of Nuclear Medicine* **1971**, *12*, 416.

- [45] S. M. Qaim, G. Stöcklin, Production of Some Medically Important Short-Lived Neutron-Deficient Radioisotopes of Halogens. *Radiochimica Acta* **1983**, *34*, 25-40.
- [46] F. Helus, S. Zeisler, G. Gschwandtner, H. Marx, W. Maier-Borst, Production of ^{75}Br and ^{77}Br from Enriched Krypton: Excitation Functions. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* **1991**, *153*, 417-422.
- [47] F. Tárkányi, Z. Kovács, S. M. Qaim, Excitation Functions of Proton Induced Nuclear Reactions on Highly Enriched ^{78}Kr : Relevance to the Production of ^{75}Br and ^{77}Br at a Small Cyclotron. *Applied Radiation and Isotopes* **1993**, *44*, 1105-1111.
- [48] A. M. Friedman, O. T. DeJesus, P. Harper, C. Armstrong, Preparation of ^{75}Br by the $^{78}\text{Kr}(p,\alpha)^{75}\text{Br}$ Reaction. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1982**, *19*, 1427-1428.
- [49] F. Helus, S. Zeisler, H. Gasper, S. McQuarrie, W. Maier-Borst, A Feasibility Study of ^{75}Br and ^{77}Br Production from Enriched Krypton. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* **1989**, *136*, 95-105.
- [50] O. T. DeJesus, A. M. Friedman, Production of ^{75}Br via the $^{78}\text{Kr}(d,n\alpha)^{75}\text{Br}$ Reaction. *Applied Radiation and Isotopes* **1988**, *39*, 709-710.
- [51] B. Scholten, S. Takács, F. Tárkányi, H. H. Coenen, S. M. Qaim, Excitation Functions of Deuteron Induced Nuclear Reactions on Enriched ^{78}Kr with Particular Relevance to the Production of ^{76}Br . *Radiochimica Acta* **2004**, *92*, 203-207.
- [52] Z. Kovács, G. Blessing, S. M. Qaim, G. Stöcklin, Production of ^{75}Br via the $^{76}\text{Se}(p,2n)^{75}\text{Br}$ Reaction at a Compact Cyclotron. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1985**, *36*, 635-642.
- [53] S. M. Qaim, G. Stöcklin, Excitation Functions of $^{74}\text{Se}(d,xn)^{75,74m}\text{Br}$ Reactions: Comparative Evaluation of Possible Routes for the Production of ^{75}Br at a Small Cyclotron. *Applied Radiation and Isotopes* **1993**, *44*, 1443-1447.
- [54] A. M. J. Paans, J. Welleweerd, W. Vaalburg, S. Reiffers, M. G. Woldring, Excitation Functions for the Production of Bromine-75: A Potential Nuclide for the Labelling of Radiopharmaceuticals. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1980**, *31*, 267-273.
- [55] R. Debuyst, A. Vander Stricht, Excitation Functions and Yield Ratios for the Isomeric Pair ^{80}Br ^{80m}Br Formed in (d,2n), (α ,np), (α ,p) and (p,n) Reactions on Selenium. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* **1968**, *30*, 691-698.
- [56] *Q-Value-Calculator*. Zugänglich unter: <http://www.nndc.bnl.gov/qcalc/>, Zugriff: Mai 2011-Mai 2014.
- [57] H. E. Hassan, S. M. Qaim, Y. Shubin, A. Azzam, M. Morsy, H. H. Coenen, Experimental Studies and Nuclear Model Calculations on Proton-Induced Reactions on $^{\text{nat}}\text{Se}$, ^{76}Se and ^{77}Se with Particular Reference to the Production of the Medically Interesting Radionuclides ^{76}Br and ^{77}Br . *Applied Radiation and Isotopes* **2004**, *60*, 899-909.

- [58] I. Spahn, G. F. Steyn, C. Vermeulen, Z. Kovács, F. Szelecsényi, H. H. Coenen, S. M. Qaim, New Cross Section Measurements for Production of the Positron Emitters ^{75}Br and ^{76}Br via Intermediate Energy Proton Induced Reactions. *Radiochimica Acta* **2009**, *97*, 535-541.
- [59] V. N. Levkovskij, *Activation Cross Section for the Nuclides of Medium Mass Region (A = 40-100) with Medium Energy (E = 10-50 MeV) Protons and Alpha-Particles (Experiment and Systematics)*. Inter-Vesti, Moskau, Russland, **1991**.
- [60] Z. B. Alfassi, R. Weinreich, The Production of Positron Emitters ^{75}Br and ^{76}Br : Excitation Functions and Yields for ^3He and α -Particle Induced Nuclear Reactions on Arsenic. *Radiochimica Acta* **1982**, *30*, 67-71.
- [61] A. G. M. Janssen, R. L. P. Van Den Bosch, J. J. M. De Goeij, H. M. J. Theelen, The Reactions $^{77}\text{Se}(p,n)$ and $^{78}\text{Se}(p,2n)$ as Production Routes for ^{77}Br . *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1980**, *31*, 405-409.
- [62] P. Misaelides, J. Krauskopf, G. Wolf, K. Bethge, Determination of Carbon and Oxygen in GaAs by Means of ^3He -Activation. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* **1986**, *18*, 281-285.
- [63] I. Spahn, G. F. Steyn, C. Vermeulen, Z. Kovács, F. Szelecsényi, M. M. Shehata, S. Spellerberg, B. Scholten, H. H. Coenen, S. M. Qaim, New Cross Section Measurements for the Production of the Auger Electron Emitters ^{77}Br and $^{80\text{m}}\text{Br}$. *Radiochimica Acta* **2010**, *98*, 749-755.
- [64] S. M. Qaim, G. Blessing, H. Ollig, Excitation Functions of $^{75}\text{As}(\alpha,n)^{78}\text{Br}$ and $^{75}\text{As}(\alpha,2n)^{77\text{m},\text{g}}\text{Br}$ Reactions from Threshold to 28 MeV. *Radiochimica Acta* **1986**, *39*, 57-60.
- [65] S. L. Waters, A. D. Nunn, M. L. Thakur, Cross-section Measurements for the $^{75}\text{As}(\alpha,2n)^{77}\text{Br}$ Reaction. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry* **1973**, *35*, 3413-3416.
- [66] G. Gyürky, Z. Fülöp, E. Somorjai, M. Kokkoris, S. Galanopoulos, P. Demetriou, S. Harissopoulos, T. Rauscher, S. Goriely, Proton Induced Reaction Cross Section Measurements on Se Isotopes for the Astrophysical p Process. *Physical Review C* **2003**, *68*, 055803-055801-005803-055809.
- [67] K. M. El-Azony, K. Suzuki, T. Fukumura, F. Szelecsényi, Z. Kovács, Excitation Functions of Proton Induced Reactions on Natural Selenium up to 62 MeV. *Radiochimica Acta* **2009**, *97*, 71-77.
- [68] D. De Jong, H. Kooiman, J. T. Veenboer, ^{76}Br and ^{77}Br from Decay of Cyclotron Produced ^{76}Kr and ^{77}Kr . *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1979**, *30*, 786-788.
- [69] A. D. Nunn, S. L. Waters, Target Materials for the Cyclotron Production of Carrier-Free ^{77}Br . *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1975**, *26*, 731-735.
- [70] C. Loc'h, B. Mazière, ^{75}Br Production: Electrochemical Preparation of an As-Cu Target. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1989**, *26*, 169-170.

- [71] B. Mazière, C. Loc'h, P. Hantraye, R. Guillon, N. Duquesnoy, F. Soussaline, R. Naquet, D. Comar, M. Mazière, ^{76}Br -Bromospiroperidol: A New Tool for Quantitative In-vivo Imaging of Neuroleptic Receptors. *Life Sciences* **1984**, 35, 1349-1356.
- [72] F. Helus, Preparation of Carrier-Free Bromine-77 for Medical Use. *Radiochemical and Radioanalytical Letters* **1970**, 3, 45-50.
- [73] E. F. Norton, K. Kondo, K. Karlstrom, R. M. Lambrecht, A. P. Wolf, S. Treves, Cyclotron Isotopes and Radiopharmaceuticals XXVI. A Carrier-Free Separation of ^{77}Br from Se. *Journal of Radioanalytical Chemistry* **1978**, 44, 207-213.
- [74] B. Z. Iofa, Y. G. Sevast'yanov, Preparation of Carrier-Free Bromine-77. *Soviet Radiochemistry* **1975**, 16, 555-556. (Englische Übersetzung des russischen Originalartikels, erschienen in: *Radiokhimiya* **1974**, 16, 562-564).
- [75] Z. B. Alfassi, F. Helus, A Simple Method for Carrier-Free Separation of ^{77}Br from Metallic Selenium. *Journal of Radioanalytical Chemistry* **1983**, 76, 325-327.
- [76] C. P. Madhusudhan, S. Treves, A. P. Wolf, R. M. Lambrecht, Cyclotron Isotopes and Radiopharmaceuticals XXXI. Improvements in ^{77}Br Production and Radiochemical Separation from Enriched ^{78}Se . *Journal of Radioanalytical Chemistry* **1979**, 53, 299-305.
- [77] M. M. Shehata, B. Scholten, I. Spahn, H. H. Coenen, S. M. Qaim, Radiochemical Separation of $^{76,77}\text{Br}$ and $^{66,67}\text{Ga}$ from Irradiated ZnSe Targets Using Anion-Exchange Chromatography. *Radiochimica Acta* **2012**, 100, 785-792.
- [78] G. Blessing, R. Weinreich, S. M. Qaim, G. Stöcklin, Production of ^{75}Br and ^{77}Br via the $^{75}\text{As}(^3\text{He},3n)^{75}\text{Br}$ and $^{75}\text{As}(\alpha,2n)^{77}\text{Br}$ Reactions Using Cu_3As -Alloy as a High-Current Target Material. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1982**, 33, 333-339.
- [79] G. Blessing, S. M. Qaim, An Improved Internal Cu_3As -Alloy Cyclotron Target for the Production of ^{75}Br and ^{77}Br and Separation of the By-product ^{67}Ga from the Matrix Activity. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1984**, 35, 927-931.
- [80] G. Blessing, H. H. Coenen, M. Hennes, H. Lipperts, A Computer-Controlled Automatic Apparatus for Radiochemical Separation of ^{75}Br and Synthesis of ^{75}Br -Labelled Radiopharmaceuticals. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1982**, 19, 1333-1335.
- [81] W. Vaalburg, A. M. J. Paans, J. W. Terpstra, T. Wiegman, K. Dekens, A. Rijskamp, M. G. Woldring, Fast Recovery by Dry Distillation of ^{75}Br Induced in Reusable Metal Selenide Targets via the $^{76}\text{Se}(p,2n)^{75}\text{Br}$ Reaction. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1985**, 36, 961-964.
- [82] V. Tolmachev, A. Löfqvist, L. Einarsson, J. Schultz, H. Lundqvist, Production of ^{76}Br by a Low-Energy Cyclotron. *Applied Radiation and Isotopes* **1998**, 49, 1537-1540.
- [83] D. J. Rowland, R. Laforest, T. J. McCarthy, B. J. Hughey, M. J. Welch, Conventional and Induction Furnace Distillation Procedures for the Routine Production Br-76 , ^{77}Br and ^{124}I on Disk and Slanted Targets. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2001**, 44, 1059-1060.

- [84] R. Van Den Bosch, J. J. M. De Goeij, J. A. Van Der Heide, J. F. W. Tertoolen, H. M. J. Theelen, C. Zegers, A New Approach to Target Chemistry for the Iodine-123 Production via the $^{124}\text{Te}(p, 2n)$ Reaction. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1977**, *28*, 255-261.
- [85] L. Tang, Radionuclide Production and Yields at Washington University School of Medicine. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **2008**, *52*, 121-133.
- [86] H. H. Coenen, S. M. Moerlein, G. Stöcklin, No-Carrier-Added Radiohalogenation Methods with Heavy Halogens. *Radiochimica Acta* **1983**, *34*, 47-68.
- [87] M. J. Welch, K. D. McElvany, Radionuclides of Bromine for Use in Biomedical Studies. *Radiochimica Acta* **1983**, *34*, 41-46.
- [88] H. H. Coenen, New Radiohalogenation Methods: An Overview, in *Progress in Radiopharmacology* (Eds.: P. H. Cox, S. J. Mather, C. B. Sampson, C. R. Lazarus), Martinus Nijhoff Publishers, Dordrecht, **1986**, pp. 196-220.
- [89] B. Maziere, C. Loc'h, Radiopharmaceuticals Labelled with Bromine Isotopes. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes* **1986**, *37*, 703-713.
- [90] D. J. Rowland, T. J. McCarthy, M. J. Welch, Radiobromine for Imaging and Therapy, in *Handbook of Radiopharmaceuticals*, John Wiley & Sons, Ltd, **2003**, pp. 441-465.
- [91] V. Tolmachev, Radiobromine-Labelled Tracers for Positron Emission Tomography: Possibilities and Pitfalls. *Current Radiopharmaceuticals* **2011**, *4*, 76-89.
- [92] E. Riedel, *Anorganische Chemie, 5. Auflage*, de Gruyter, Berlin, New York, **2002**.
- [93] Hollemann-Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie, 101. Auflage*, deGruyter, Berlin, New York, **1995**.
- [94] W. H. Brown, B. L. Iverson, E. V. Anslyn, C. S. Foote, *Organic Chemistry*, Brooks/Cole, Cengage Learning, Belmont, **2012**.
- [95] M. Reivich, D. Kuhl, A. Wolf, J. Greenberg, M. Phelps, T. Ido, V. Casella, J. Fowler, E. Hoffman, A. Alavi, P. Som, L. Sokoloff, The [^{18}F]fluorodeoxyglucose Method for the Measurement of Local Cerebral Glucose Utilization in Man. *Circulation Research* **1979**, *44*, 127-137.
- [96] H. H. Coenen, Fluorine-18 Labeling Methods: Features and Possibilities of Basic Reactions, in *PET Chemistry, 64* (Eds.: P. A. Schubiger, L. Lehmann, M. Friebe), Springer Berlin Heidelberg, **2007**, pp. 15-50.
- [97] M. K. Dewanjee, *Radioiodination: Theory, Practice, and Biomedical Application*, Kluwer Academic Publishers, Boston, Dordrecht, London, **1992**.
- [98] H. H. Coenen, J. Mertens, B. Mazière, *Radioiodination Reactions for Pharmaceuticals*, Springer, Dordrecht, **2006**.
- [99] ChemAxon, *MarvinSketch*. Zugänglich unter: <http://www.chemaxon.com/marvin/sketch/index.php>, Zugriff: 19.02.2014 15:00:00 und 25.04.2013 12:15:00.

- [100] V. W. Pike, PET Radiotracers: Crossing the Blood Brain Barrier and Surviving Metabolism. *Trends in pharmacological sciences* **2009**, *30*, 431-440.
- [101] G. Kloster, P. Laufer, W. Wutz, G. Stöcklin, $^{75,77}\text{Br}$ - and ^{123}I -Analogues of D-Glucose as Potential Tracers for Glucose Utilisation in Heart and Brain. *European Journal of Nuclear Medicine* **1983**, *8*, 237-241.
- [102] G. Kloster, P. Laufer, G. Stöcklin, D-Glucose Derivatives Labelled with $^{75,77}\text{Br}$ and ^{123}I . *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1983**, *20*, 391-415.
- [103] M. R. Kilbourn, M. J. Welch, New Methods of Radiobromination. The Sodium [^{77}Br]Bromide/Tetrahalomethane/Triphenylphosphine Reagent System. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1982**, *33*, 1479-1480.
- [104] H.-J. Machulla, G. Stöcklin, C. Kupfernagel, C. Freundlieb, A. Höck, K. Vyska, L. E. Feinendegen, Comparative Evaluation of Fatty Acids Labeled with C-11, Cl-34m, Br-77, and I-123 for Metabolic Studies of the Myocardium: Concise Communication. *Journal of Nuclear Medicine* **1978**, *19*, 298-302.
- [105] S. M. Moerlein, D. R. Hwang, M. J. Welch, No-Carrier-Added Radiobromination via Cuprous Chloride-Assisted Nucleophilic Aromatic Bromodeiodination. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes* **1988**, *39*, 369-372.
- [106] H. Valette, C. Loc'h, K. Mardon, B. Bendriem, P. Merlet, C. Fuseau, S. Sabry, D. Raffel, B. Mazière, A. Syrota, Bromine-76-Metabromobenzylguanidine: A PET Radiotracer for Mapping Sympathetic Nerves of the Heart. *Journal of Nuclear Medicine* **1993**, *34*, 1739-1744.
- [107] C. Loc'h, K. Mardon, H. Valette, C. Brutesco, P. Merlet, A. Syrota, B. Maziere, Preparation and Pharmacological Characterization of [^{76}Br]-Meta-Bromobenzylguanidine ([^{76}Br]MBBG). *Nuclear Medicine and Biology* **1994**, *21*, 49-55.
- [108] D. Raffel, C. Loc'h, K. Mardon, B. Mazière, A. Syrota, Kinetics of the Norepinephrine Analog [^{76}Br]-Metabromobenzylguanidine in Isolated Working Rat Heart. *Nuclear Medicine and Biology* **1998**, *25*, 1-16.
- [109] B. Maziere, H. Valette, C. Loc'h, ^{76}Br -MBBG, a PET Radiotracer to Investigate the Norepinephrine Neurological and Vesicular Transporters in the Heart. *Nuclear Medicine and Biology* **1995**, *22*, 1049-1052.
- [110] J. Clerc, K. Mardon, H. Galons, C. Loc'h, J. Lumbroso, P. Merlet, J. Zhu, J. Jeusset, A. Syrota, P. Fragu, Assessing Intratumor Distribution and Uptake with MBBG Versus MIBG Imaging and Targeting Xenografted PC12-Pheochromocytoma Cell Line. *Journal of Nuclear Medicine* **1995**, *36*, 859-866.
- [111] S. Watanabe, H. Hanaoka, J. X. Liang, Y. Iida, K. Endo, N. S. Ishioka, PET Imaging of Norepinephrine Transporter-Expressing Tumors Using ^{76}Br -meta-Bromobenzylguanidine. *Journal of Nuclear Medicine* **2010**, *51*, 1472-1479.
- [112] J. A. Katzenellenbogen, S. G. Senderoff, K. D. McElvany, H. A. O'Brien, M. J. Welch, 16α -[^{77}Br]Bromoestradiol- 17β : A High Specific-Activity, Gamma-Emitting Tracer with Uptake in Rat Uterus and Induced Mammary Tumors. *Journal of Nuclear Medicine* **1981**, *22*, 42-47.

- [113] S. G. Senderoff, K. D. McElvany, K. E. Carlson, D. F. Heiman, J. A. Katzenellenbogen, M. J. Welch, Methodology for the Synthesis and Specific Activity Determination of 16α -[^{77}Br]-Bromoestradiol- 17β and 16α -[^{77}Br]- 11β -Methoxyestradiol- 17β , Two Estrogen Receptor-Binding Radiopharmaceuticals. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes* **1982**, *33*, 545-551.
- [114] J. A. Katzenellenbogen, K. D. McElvany, S. G. Senderoff, K. E. Carlson, S. W. Landvatter, M. J. Welch, L. A. M. R. Group, 16α -[^{77}Br]Bromo- 11β -methoxyestradiol- 17β : A Gamma-Emitting Estrogen Imaging Agent with High Uptake and Retention by Target Organs. *Journal of Nuclear Medicine* **1982**, *23*, 411-419.
- [115] H. H. Coenen, M.-F. Harmand, G. Kloster, G. Stöcklin, 15-(p-[^{75}Br]Bromophenyl)-pentadecanoic Acid: Pharmacokinetics and Potential as Heart Agent. *Journal of Nuclear Medicine* **1981**, *22*, 891-896.
- [116] G. Petzold, H. H. Coenen, Chloramine-T for "No-Carrier-Added" Labelling of Aromatic Biomolecules with Bromine-75,77. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1981**, *18*, 1319-1336.
- [117] H. H. Coenen, G. Petzold, G. Stöcklin, Recent Studies of Radiobromination and -Iodination (NCA) with Chloramine-T and Dichloramine-T in Aqueous and Organic Solvents. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **1982**, *19*, 1580-1581.
- [118] M. J. Adam, The Demetallation Reaction in Radiohalogen Labelling: Synthesis of Bromine and Fluorine Labelled Compounds. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes* **1986**, *37*, 811-815.
- [119] S. M. Moerlein, H. H. Coenen, Regiospecific No-Carrier-Added Radiobromination and Radioiodination of Aryltrimethyl Group IVb Organometallics. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1985**, 1941-1947.
- [120] L. Lu, M. Bergström, K.-J. Fasth, B. Långström, Synthesis of [^{76}Br]Bromofluoro-deoxyuridine and Its Validation with Regard to Uptake, DNA Incorporation, and Excretion Modulation in Rats. *Journal of Nuclear Medicine* **2000**, *41*, 1746-1752.
- [121] K. A. Jacobson, *Introduction to Adenosine Receptors as Therapeutic Targets, in Adenosine Receptors in Health and Disease*, 193, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2009**.
- [122] C. E. Müller, G. Folkers, Adenosinrezeptor-Liganden — Arzneistoffe der Zukunft? *Pharmazie in unserer Zeit* **1989**, *18*, 65-75.
- [123] T. V. Dunwiddie, S. A. Masino, The Role And Regulation of Adenosine in the Central Nervous System. *Annual Review of Neuroscience* **2001**, *24*, 31-55.
- [124] S.-A. Poulsen, R. J. Quinn, Adenosine Receptors: New Opportunities for Future Drugs. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **1998**, *6*, 619-641.
- [125] C. E. Müller, A_1 -Adenosine Receptor Antagonists. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **1997**, *7*, 419-440.

- [126] K. Ishiwata, T. Nariai, Y. Kimura, K. Oda, K. Kawamura, K. Ishii, M. Senda, S. Wakabayashi, J. Shimada, Preclinical Studies on [¹¹C]MPDX for Mapping Adenosine A₁ Receptors by Positron Emission Tomography. *Annals of Nuclear Medicine* **2002**, *16*, 377-382.
- [127] R. A. Cunha, Neuroprotection by Adenosine in the Brain: From A₁ Receptor Activation to A_{2A} Receptor Blockade. *Purinergic Signalling* **2005**, *1*, 111-134.
- [128] M. Glass, R. L. M. Faull, J. Y. Bullock, K. Jansen, E. W. Mee, E. B. Walker, B. J. L. Synek, M. Dragunow, Loss of A₁ Adenosine Receptors in Human Temporal Lobe Epilepsy. *Brain Research* **1996**, *710*, 56-68.
- [129] J. Ułás, L. C. Brunner, L. Nguyen, C. W. Cotman, Reduced Density of Adenosine A₁ Receptors and Preserved Coupling of Adenosine A₁ Receptors to G Proteins in Alzheimer Hippocampus: A Quantitative Autoradiographic Study. *Neuroscience* **1993**, *52*, 843-854.
- [130] K. A. Jacobson, Z.-G. Gao, Adenosine Receptors as Therapeutic Targets. *Nature Reviews Drug Discovery* **2006**, *5*, 247-264.
- [131] K. Ishiwata, Y. Kimura, E. F. J. de Vries, P. H. Elsinga, PET Tracers for Mapping Adenosine Receptors as Probes for Diagnosis of CNS Disorders. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry* **2007**, *7*, 57-77.
- [132] M. H. Holschbach, R. A. Olsson, Applications of Adenosine Receptor Ligands in Medical Imaging by Positron Emission Tomography. *Current Pharmaceutical Design* **2002**, *8*, 2345-2352.
- [133] S. Moro, Z.-G. Gao, K. A. Jacobson, G. Spalluto, Progress in the Pursuit of Therapeutic Adenosine Receptor Antagonists. *Medicinal Research Reviews* **2006**, *26*, 131-159.
- [134] O. Yuzlenko, K. Kieć-Kononowicz, Potent Adenosine A₁ and A_{2A} Receptors Antagonists: Recent Developments. *Current Medicinal Chemistry* **2006**, *13*, 3609-3625.
- [135] C. E. Müller, K. A. Jacobson, Recent Developments in Adenosine Receptor Ligands and Their Potential as Novel Drugs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **2011**, *1808*, 1290-1308.
- [136] A. Bauer, K. Ishiwata, *Adenosine Receptor Ligands and PET Imaging of CNS*, in *Adenosine Receptors in Health and Disease*, 193, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2009**.
- [137] C. E. Müller, K. A. Jacobson, Xanthines as Adenosine Receptor Antagonists, in *Methylxanthines*, 200, Springer Berlin Heidelberg, **2011**, pp. 151-199.
- [138] R. F. Bruns, J. H. Fergus, E. W. Badger, J. A. Bristol, L. A. Santay, J. D. Hartman, S. J. Hays, C. C. Huang, Binding of the A₁-Selective Adenosine Antagonist 8-Cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine to Rat Brain Membranes. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **1987**, *335*, 59-63.

- [139] M. J. Lohse, K.-N. Klotz, J. Lindenborn-Fotinos, M. Reddington, U. Schwabe, R. A. Olsson, 8-Cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine (DPCPX) — A Selective High Affinity Antagonist Radioligand for A₁ Adenosine Receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* **1987**, *336*, 204-210.
- [140] M. H. Holschbach, T. Fein, C. Krummeich, R. G. Lewis, W. Wutz, U. Schwabe, D. Unterlugauer, R. A. Olsson, A₁ Adenosine Receptor Antagonists as Ligands for Positron Emission Tomography (PET) and Single-Photon Emission Tomography (SPET). *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, *41*, 555-563.
- [141] M. H. Holschbach, R. A. Olsson, D. Bier, W. Wutz, W. Sihver, M. Schüller, B. Palm, H. H. Coenen, Synthesis and Evaluation of No-Carrier-Added 8-Cyclopentyl-3-(3-[¹⁸F]fluoropropyl)-1-propylxanthine ([¹⁸F]CPFPX): A Potent and Selective A₁-Adenosine Receptor Antagonist for in Vivo Imaging. *Journal of Medicinal Chemistry* **2002**, *45*, 5150-5156.
- [142] A. Bauer, M. H. Holschbach, P. T. Meyer, C. Boy, H. Herzog, R. A. Olsson, H. H. Coenen, K. Zilles, In vivo Imaging of Adenosine A₁ Receptors in the Human Brain with [¹⁸F]CPFPX and Positron Emission Tomography. *NeuroImage* **2003**, *19*, 1760-1769.
- [143] P. T. Meyer, D. Elmenhorst, A. Matusch, O. Winz, K. Zilles, A. Bauer, A₁ Adenosine Receptor PET Using [¹⁸F]CPFPX: Displacement Studies in Humans. *NeuroImage* **2006**, *32*, 1100-1105.
- [144] P. T. Meyer, D. Elmenhorst, C. Boy, O. Winz, A. Matusch, K. Zilles, A. Bauer, Effect of Aging on Cerebral A₁ Adenosine Receptors: A [¹⁸F]CPFPX PET Study in Humans. *Neurobiology of Aging* **2007**, *28*, 1914-1924.
- [145] P. T. Meyer, D. Bier, M. H. Holschbach, C. Boy, R. A. Olsson, H. H. Coenen, K. Zilles, A. Bauer, Quantification of Cerebral A₁ Adenosine Receptors in Humans Using [¹⁸F]CPFPX and PET. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* **2004**, *24*, 323-333.
- [146] P. T. Meyer, D. Elmenhorst, D. Bier, M. H. Holschbach, A. Matusch, H. H. Coenen, K. Zilles, A. Bauer, Quantification of Cerebral A₁ Adenosine Receptors in Humans Using [¹⁸F]CPFPX and PET: An Equilibrium Approach. *NeuroImage* **2005**, *24*, 1192-1204.
- [147] A. Matusch, C. Saft, D. Elmenhorst, P. H. Kraus, R. Gold, H.-P. Hartung, A. Bauer, Cross Sectional PET Study of Cerebral Adenosine A₁ Receptors in Premanifest and Manifest Huntington's Disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **2014**, 1-11.
- [148] D. Elmenhorst, P. T. Meyer, A. Matusch, O. H. Winz, A. Bauer, Caffeine Occupancy of Human Cerebral A₁ Adenosine Receptors: In Vivo Quantification with ¹⁸F-CPFPX and PET. *Journal of Nuclear Medicine* **2012**, *53*, 1723-1729.
- [149] D. Elmenhorst, P. T. Meyer, O. H. Winz, A. Matusch, J. Ermert, H. H. Coenen, R. Basheer, H. L. Haas, K. Zilles, A. Bauer, Sleep Deprivation Increases A₁ Adenosine Receptor Binding in the Human Brain: A Positron Emission Tomography Study. *The Journal of Neuroscience* **2007**, *27*, 2410-2415.
- [150] D. Elmenhorst, R. Basheer, R. W. McCarley, A. Bauer, Sleep Deprivation Increases A₁ Adenosine Receptor Density in the Rat Brain. *Brain Research* **2009**, *1258*, 53-58.

- [151] W. Sihver, M. H. Holschbach, D. Bier, W. Wutz, A. Schulze, R. A. Olsson, H. H. Coenen, Evaluation of Radioiodinated 8-Cyclopentyl-3-[(E)-3-iodoprop-2-en-1-yl]-1-propylxanthine ([*I]CPIPX) as a New Potential A₁ Adenosine Receptor Antagonist for SPECT. *Nuclear Medicine and Biology* **2003**, 30, 661-668.
- [152] G. Scatchard, The Attractions of Proteins for Small Molecules and Ions. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1949**, 51, 660-672.
- [153] H. Repke, C. Liebmann, *Membranrezeptoren und ihre Effektorsysteme*, VCH, Weinheim, **1987**.
- [154] Y.-C. Cheng, W. H. Prusoff, Relationship Between the Inhibition Constant (K_i) and the Concentration of Inhibitor Which Causes 50 per Cent Inhibition (I₅₀) of An Enzymatic Reaction. *Biochemical Pharmacology* **1973**, 22, 3099-3108.
- [155] C. F. Williamson, J.-P. Boujot, J. Picard, *Tables of Range and Stopping Power of Chemical Elements for Charged Particles of Energy 0.05 to 500 MeV*. Departement de Physique Nucleaire: Rapport CEA-R 3042, **1966**.
- [156] R. M. Sternheimer, Density Effect for the Ionization Loss of Charged Particles. *Physical Review* **1966**, 145, 247-250.
- [157] G. Blessing, W. Bräutigam, H. G. Böge, N. Gad, B. Scholten, S. M. Qaim, Internal Irradiation System for Excitation Function Measurement via the Stacked-Foil Technique. *Applied Radiation and Isotopes* **1995**, 46, 955-960.
- [158] F. Rösch, S. M. Qaim, G. Stöcklin, Nuclear Data Relevant to the Production of the Positron Emitting Radioisotope Yttrium-86 via the ⁸⁶Sr(p,n)- and ^{nat}Rb(³He,xn)-Processes. *Radiochimica Acta* **1993**, 61, 1-8.
- [159] Kanani, Nasser, *Galvanotechnik: Grundlagen, Verfahren, Praxis*, Carl Hanser Verlag, München, Wien, **2009**.
- [160] IAEA-TECDOC-1211, *Charged Particle Cross Section Database for Medical Radioisotope Production: Diagnostic Radioisotopes and Monitor Reactions*. International Atomic Energy Agency, Wien, **2001**.
- [161] H. Piel, S. M. Qaim, G. Stöcklin, Excitation Functions of (p,xn)-Reactions on Natural Nickel and Highly Enriched Nickel-62: Possibility of Production of Medically Important Radioisotope Copper-62 at a Small Cyclotron. *Radiochimica Acta* **1992**, 57, 1-5.
- [162] L. Costrell, *American National Standard for Calibration and Use of Germanium Spectrometers for the Measurement of Gamma-Ray Emission Rates of Radio-nuclides*. IEEE, New York, **1999**.
- [163] J. Schmitz, The Production of [¹²⁴I]Iodine and [⁸⁶Y]Yttrium. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **2011**, 38, 4-9.
- [164] *Molinspiration*. Zugänglich unter:
<http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>, Zugriff: 25.04.2014, 12:00:00.
- [165] OrganicChemistryPortal, *Osiris*. Zugänglich unter:
<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>, Zugriff: 25.04.2014, 13:00:00.

- [166] M. Suehiro, M. Iwamoto, I. Arai, T. Nozaki, Bromination, No-Carrier-Added Radio-bromination and Simultaneously-Occurring Chlorination by Chloramine T. *International Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part A. Applied Radiation and Isotopes* **1990**, 41, 439-447.
- [167] H. E. Hassan, S. M. Qaim, A Critical Survey of Experimental Cross Section Data, Comparison with Nuclear Model Calculations and Estimation of Production Yields of ^{77}Br and ^{77}Kr in No-Carrier-Added Form via Various Nuclear Processes. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* **2011**, 269, 1121-1129.
- [168] M. N. Aslam, S. Sudár, M. Hussain, A. A. Malik, S. M. Qaim, Evaluation of Excitation Functions of Proton, ^3He - and α -Particle Induced Reactions for Production of the Medically Interesting Positron-Emitter Bromine-76. *Applied Radiation and Isotopes* **2011**, 69, 1490-1505.
- [169] A. Hermanne, M. Sonck, J. Van Hoyweghen, D. Terriere, J. Mertens, Optimisation of Radiobromine Production from As-Based Targets Through Cross Section Determination. *Proceedings of the International Conference on Nuclear Science and Technology*, Gatlinburg, Tennessee, **1994**.
- [170] D. L. Perry, Inorganic Compound Data, in *Handbook of Inorganic Compounds, 2nd Edition*, CRC Press, Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2011**, pp. 1-476.
- [171] H. Baker, H. Okamoto, *ASM Handbook, Volume 3, Alloy Phase Diagrams*, ASM International, Ohio, **1992**.
- [172] B. Yuan, W. Luan, S.-t. Tu, One-Step Solvothermal Synthesis of Nickel Selenide series: Composition and Morphology Control. *CrystEngComm* **2012**, 14, 2145-2151.
- [173] J. Sangster, *Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals an Physical Chemistry*, John Wiley & Sons, Chichester, **1997**.

7. Anhang (Verwendete Monitorreaktionen)

Die Bestimmung der Teilchenflüsse und Projektilenergien zur Ermittlung der Reaktionswirkungsquerschnitte erfolgte unter Verwendung diverser Monitorreaktionen. Die von Tárkányi *et al.* (IAEA-TECDOC-1211 [160]) evaluierten und empfohlenen Anregungsfunktionen sind in Abb. 50 bis Abb. 57 dargestellt.

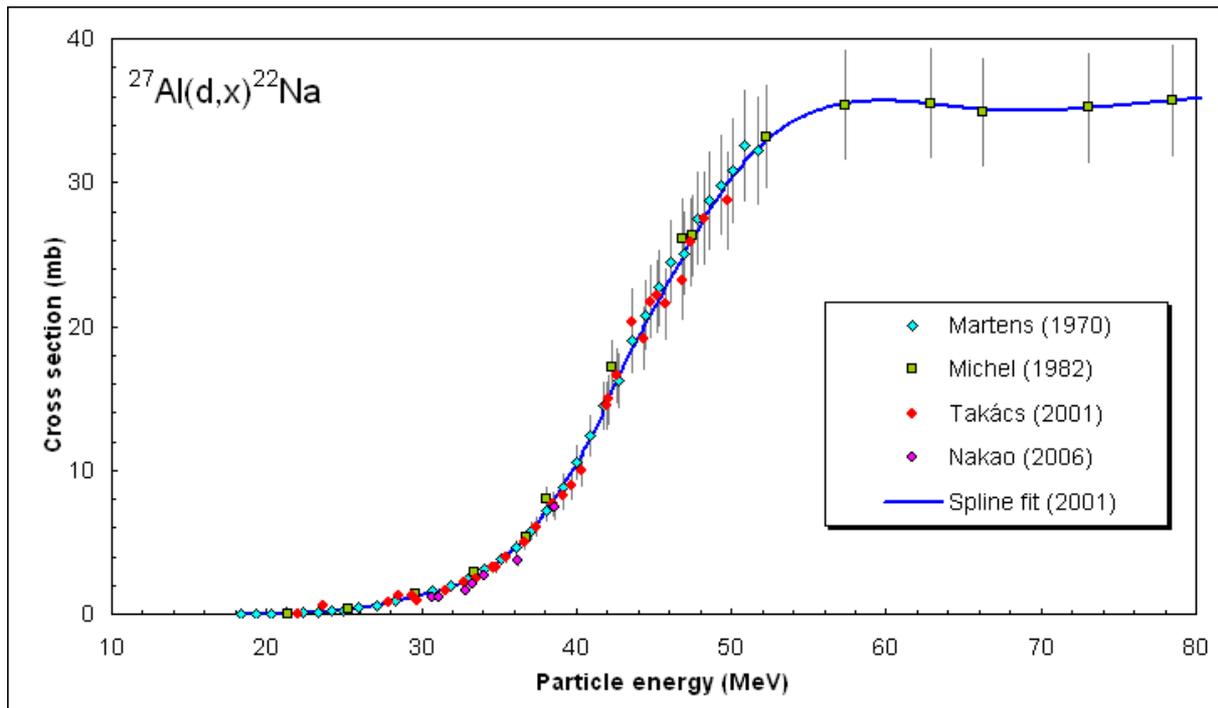
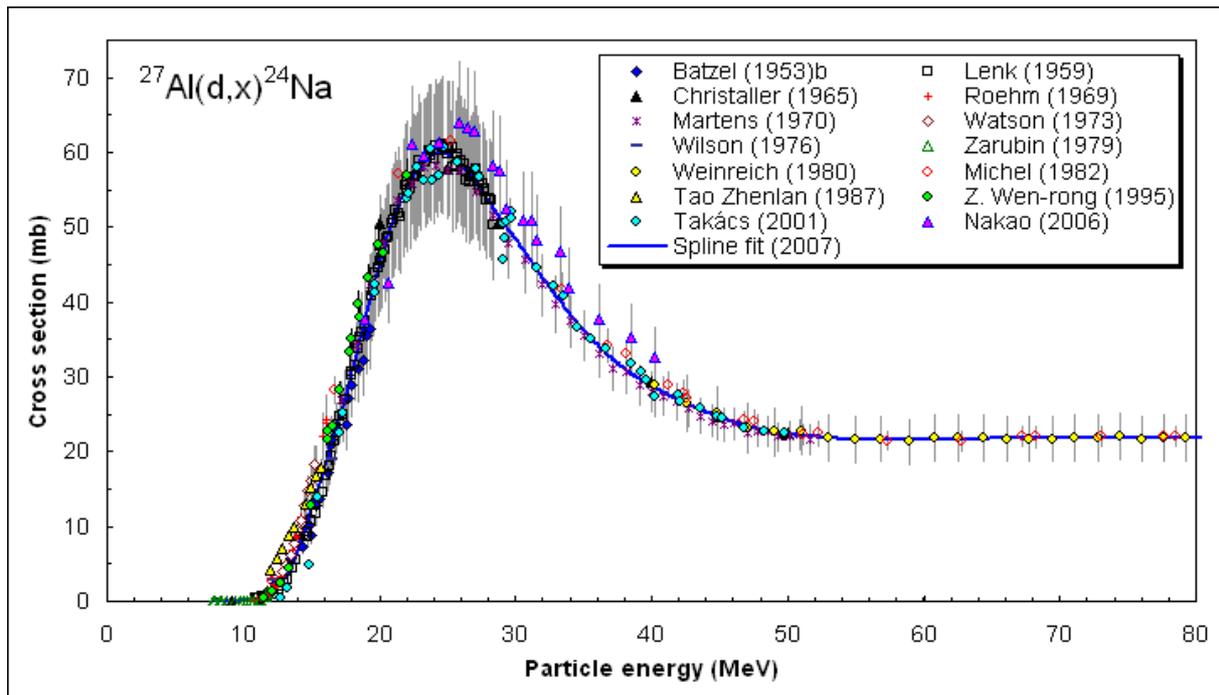
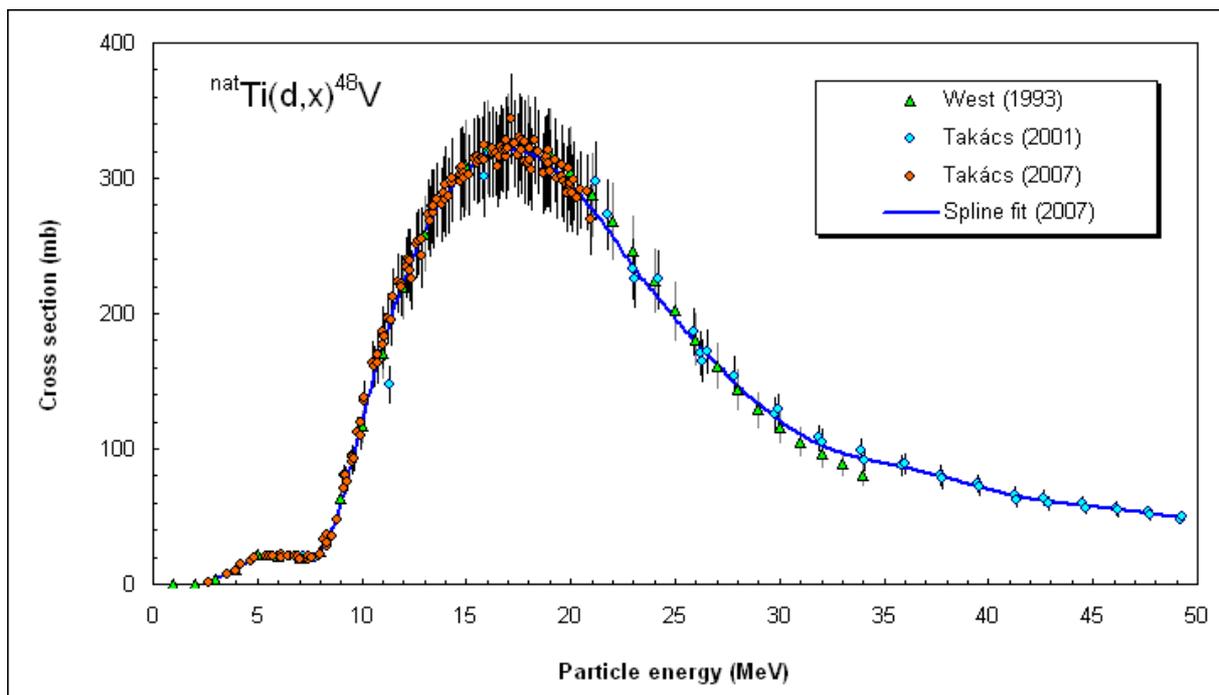


Abb. 50: Evaluierte Anregungsfunktion der Kernreaktion $^{27}\text{Al}(d,x)^{22}\text{Na}$.

Abb. 51: Evaluierte Anregungsfunktion der Kernreaktion $^{27}\text{Al}(d,x)^{24}\text{Na}$.Abb. 52: Evaluierte Anregungsfunktion der Kernreaktion $^{\text{nat}}\text{Ti}(d,x)^{48}\text{V}$.

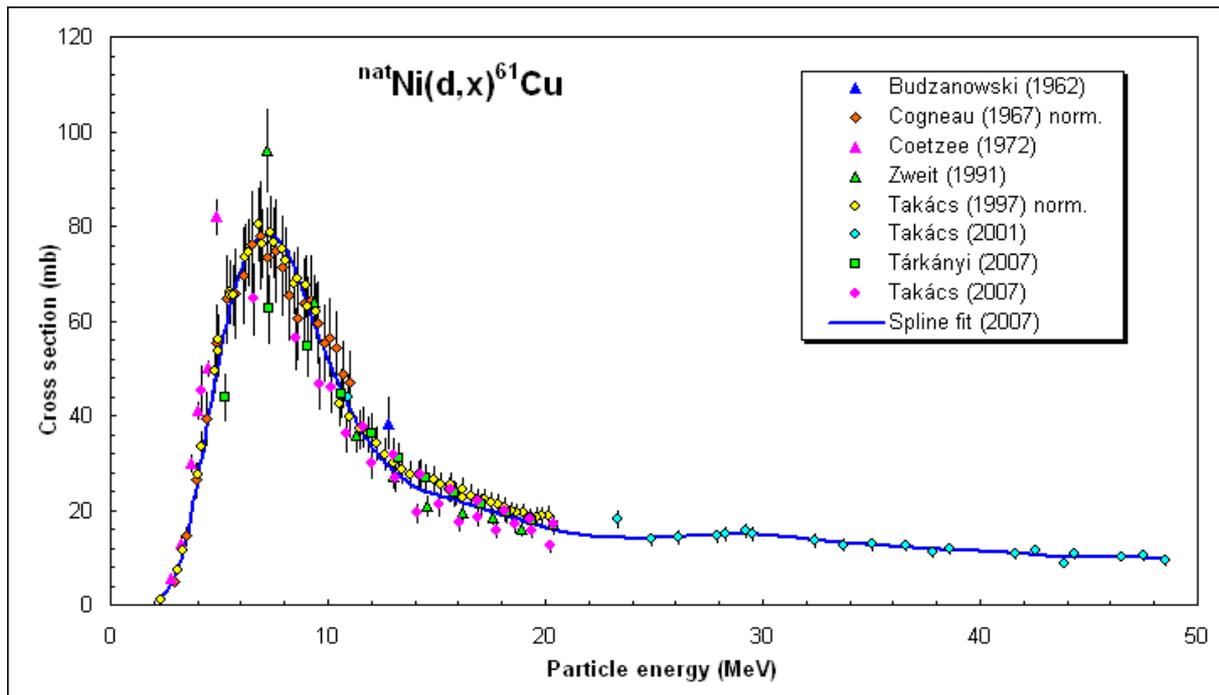


Abb. 53: Evaluierte Anregungsfunktion der Kernreaktion ${}^{\text{nat}}\text{Ni}(d,x){}^{61}\text{Cu}$.

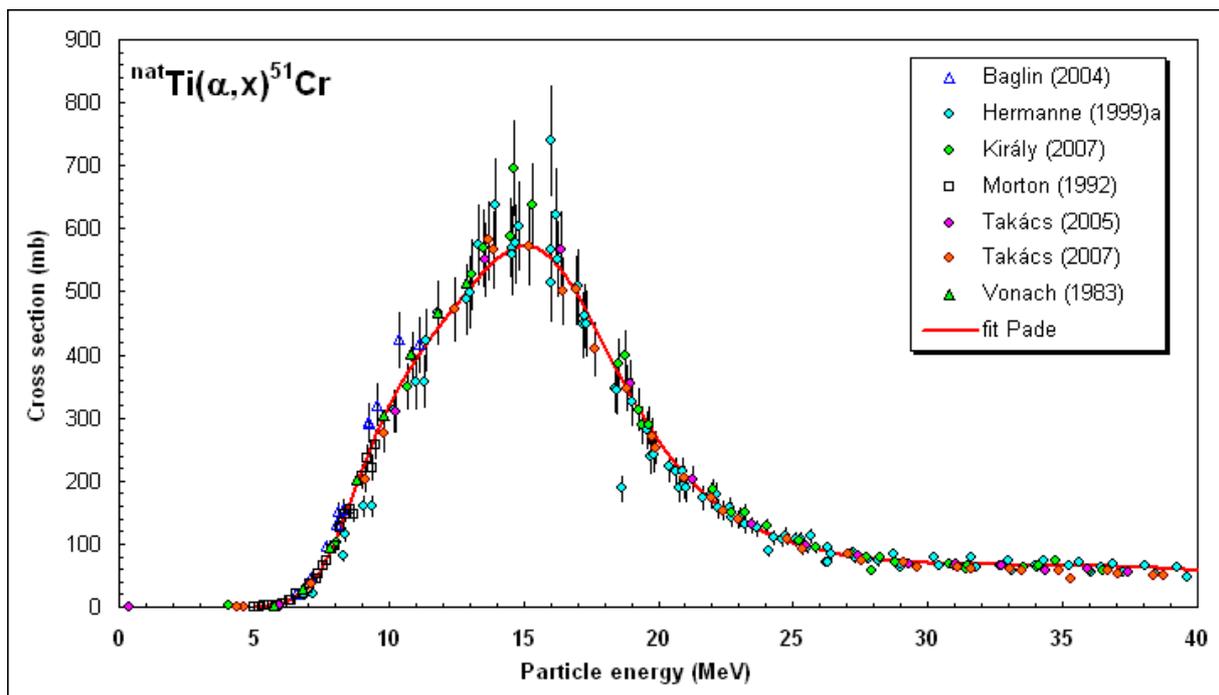
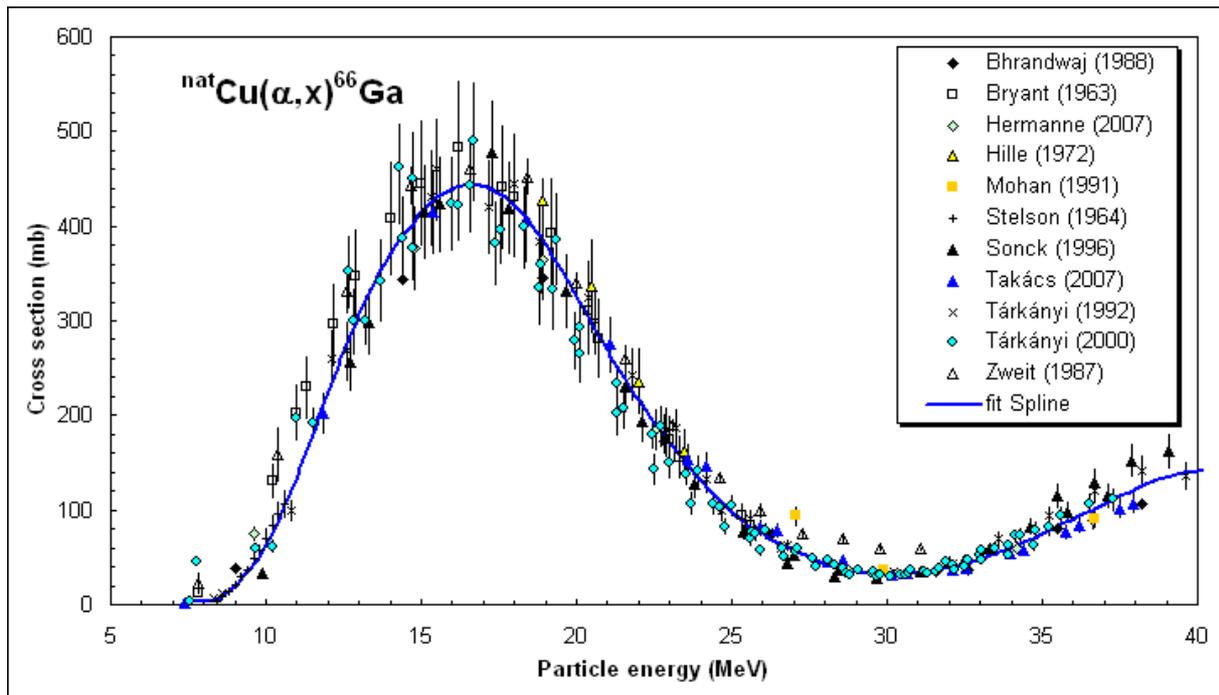
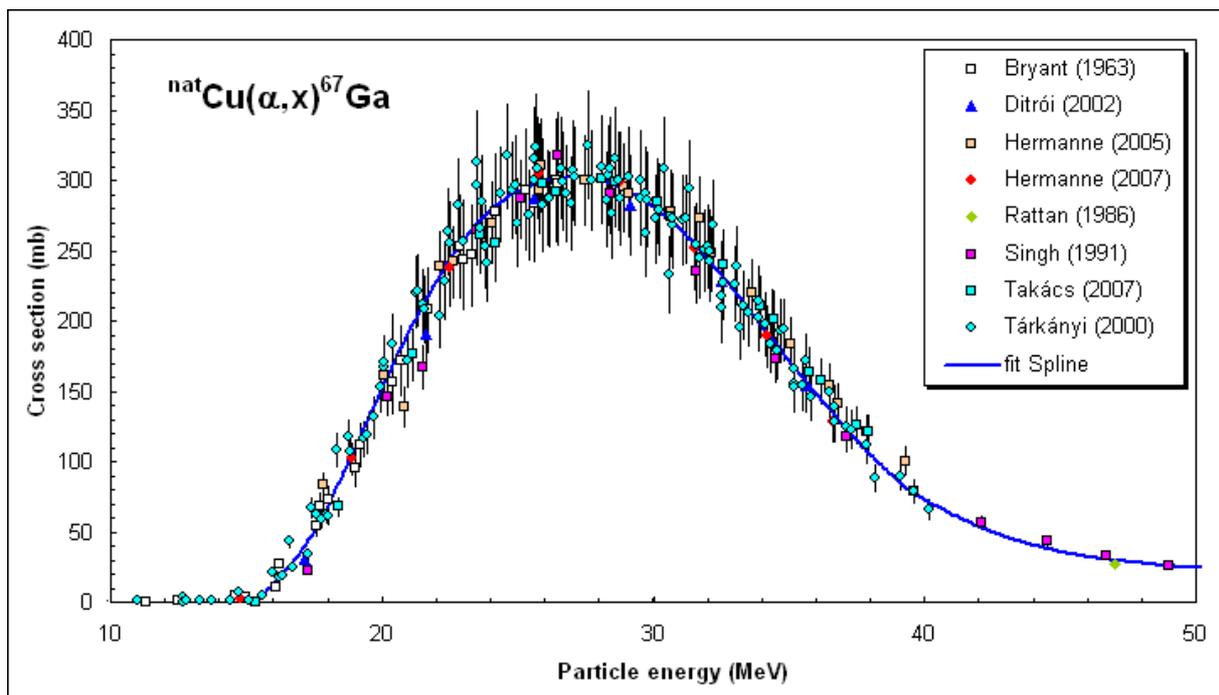


Abb. 54: Evaluierte Anregungsfunktion der Kernreaktion ${}^{\text{nat}}\text{Ti}(\alpha,x){}^{51}\text{Cr}$.

Abb. 55: Evaluierte Anregungsfunktion der Kernreaktion ${}^{\text{nat}}\text{Cu}(\alpha, x){}^{66}\text{Ga}$.Abb. 56: Evaluierte Anregungsfunktion der Kernreaktion ${}^{\text{nat}}\text{Cu}(\alpha, x){}^{67}\text{Ga}$.

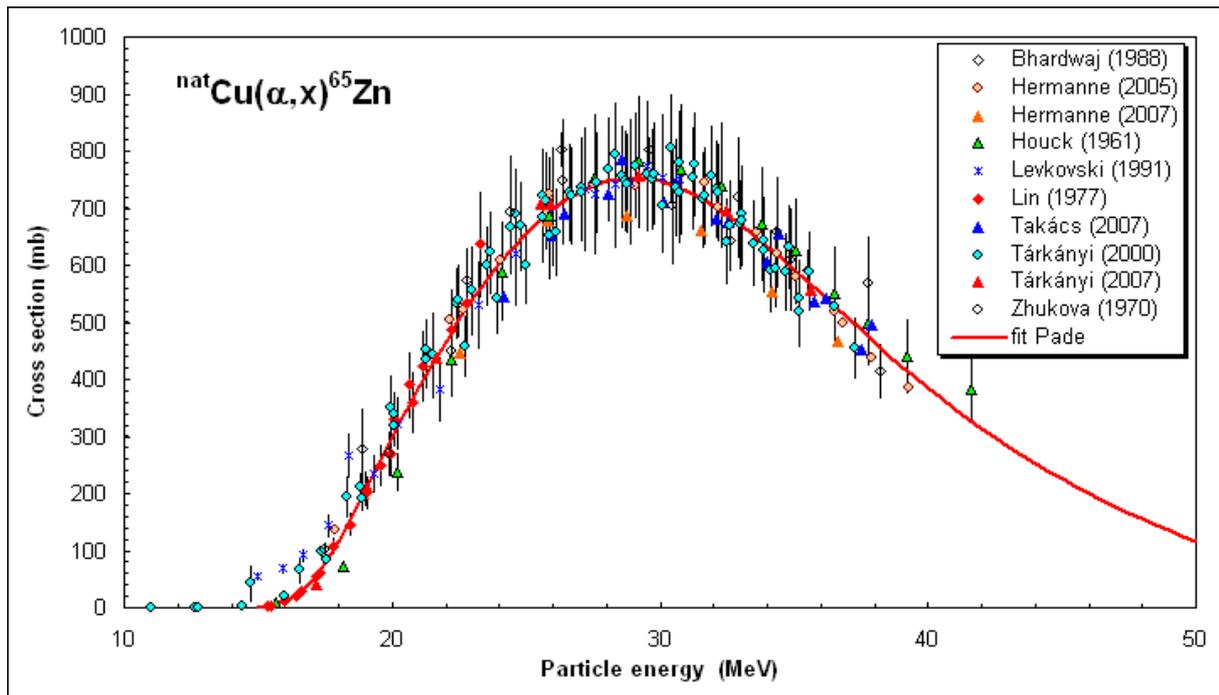


Abb. 57: Evaluierte Anregungsfunktion der Kernreaktion ${}^{\text{nat}}\text{Cu}(\alpha, x){}^{65}\text{Zn}$.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Heinz H. Coenen danke ich vielmals für die stete Unterstützung, die äußerst interessante und vielseitige Themenstellung, die hilfreichen Diskussionen sowie die Möglichkeit, diese Arbeit unter vortrefflichen Bedingungen am INM-5 durchführen zu können.

Ein großes Dankeschön geht an Herrn Dr. Ingo Spahn, der mich während meiner Promotion hervorragend betreut und immerzu unterstützt hat, und dabei stets ein offenes Ohr und hilfreiche Ratschläge, vor Allem bei Fragen zu nuklearen Daten und der Radionuklidentwicklung hatte.

Bei Herrn Dr. Dirk Bier bedanke ich mich herzlichst für die hervorragende Betreuung, die immerwährende Hilfsbereitschaft bei all meinen Fragen und Anliegen, im fachlichen Bereich insbesondere zu Themen der Radiochemie und (Radio-)Pharmakologie, sowie natürlich für die großartige moralische Unterstützung.

Mein großer Dank gilt auch Herrn Dr. Marcus Holschbach, der mich während meiner Promotion ebenfalls ausgezeichnet betreut und kontinuierlich unterstützt hat und mir dabei immerzu mit wertvollen Ratschlägen und Tipps, fachlich besonders im Bereich der Radiochemie, zur Seite stand.

Weiterhin bedanke ich mich ganz herzlich bei Herrn Stefan Spellerberg für die große Unterstützung bei allen Angelegenheiten der Targetentwicklung und Radionuklidproduktion, die Hilfe bei den Bestrahlungen am BC1710 sowie für die Begleitung und Unterstützung bei den externen Bestrahlungen am CGR-560 in Brüssel.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Syed M. Qaim danke ich für seine hilfreichen Tipps bei Fragen im Bereich der nuklearen Daten und dafür, dass er trotz Ruhestand stets ein offenes Ohr und gute Ratschläge bereithält.

Herrn Dr. Bernhard Scholten sei für seine Hilfsbereitschaft und guten Ratschläge, vor Allem im Bereich der Datenmessung und Radionuklidentwicklung gedankt.

Für die schnelle Anfertigung und Modifizierung diverser Bauteile für die Brom-Apparatur und die stets freundliche und konstruktive Beratung danke ich weiterhin Herrn Karl-Heinz Riedel.

Frau Annette Schulze danke ich für die Durchführung der Bindungsstudien und Autoradiographien und dafür, dass sie mir hilfsbereit die experimentellen Details gezeigt und erklärt hat.

Bei Herrn Walter Wutz bedanke ich mich vielmals für die Synthese des Vorläufers und der Referenzverbindung.

Den Operateuren des BC1710, Herrn Klaus Adrian und Herrn Manfred Holzgreve, gilt mein Dank für die Durchführung der zahlreichen Bestrahlungen.

Herrn Frank Mergner und Herrn Stefan Spellerberg danke ich zudem für die Unterstützung in allen Belangen des Strahlenschutzes.

Für die stets freundliche und konstruktive Beratung sowie die Anfertigung zahlreicher Quarzbauteile für die Brom-Apparatur sei Herrn Giovanni D'Orsaneo und seinen Kollegen der Glasbläserei des FZJ gedankt.

Bei Herrn Prof. Dr. Alex Hermanne und den Mitarbeitern des Cyclotrondepartment der Vrije Universiteit Brussel (VUB) bedanke ich mich für die Möglichkeit zur Bestrahlung am CGR-560, für den technischen Support, die Bereitstellung der Mess- und Arbeitsplätze sowie die stets freundliche und kompetente Betreuung vor Ort.

An alle Mitarbeiter des INM-5 geht ein herzlichstes und riesengroßes Dankeschön für die tolle Zeit und schöne Arbeitsatmosphäre, die unterhaltsamen Gespräche, konstruktiven und hilfreichen Diskussionen sowie die großartige technische, wissenschaftliche und moralische Unterstützung.

Mein ganz besonderer und herzlichster Dank gilt meiner Mutter Sabine M. Breunig, die mich auf meinem Lebensweg immerwährend und beispiellos unterstützt und mir in allen Lebenslagen stets einen unglaublichen Rückhalt und Support gibt.

Auch meiner Oma Hannelore Breunig danke ich herzlichst für ihre kontinuierliche und tolle Unterstützung.

An all meine Freunde geht ein großes Dankeschön für den moralischen Beistand, die aufmunternden Gespräche sowie einfach für ihre tolle Freundschaft.

Nicht zuletzt danke ich von ganzem Herzen meinem Freund Frank Prinz, der mich immerzu phantastisch unterstützt, mir in allen Belangen einen unfassbaren Rückhalt gibt und mich während dieser Arbeit großartig moralisch begleitet hat.

Ich versichere hiermit, dass ich die von mir vorgelegte Dissertation selbständig angefertigt, die benutzten Quellen und Hilfsmittel vollständig angegeben und die Stellen der Arbeit - einschließlich Tabellen, Karten und Abbildungen -, die anderen Werken im Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen sind, in jedem Einzelfall als Entlehnung kenntlich gemacht habe; dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie - abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen - noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine solche Veröffentlichung vor Abschluss des Promotionsverfahrens nicht vornehmen werde.

Die Bestimmungen der Promotionsordnung sind mir bekannt. Die von mir vorgelegte Dissertation ist von Herrn Prof. Dr. H. H. Coenen betreut worden.

Jülich, im Mai 2014

