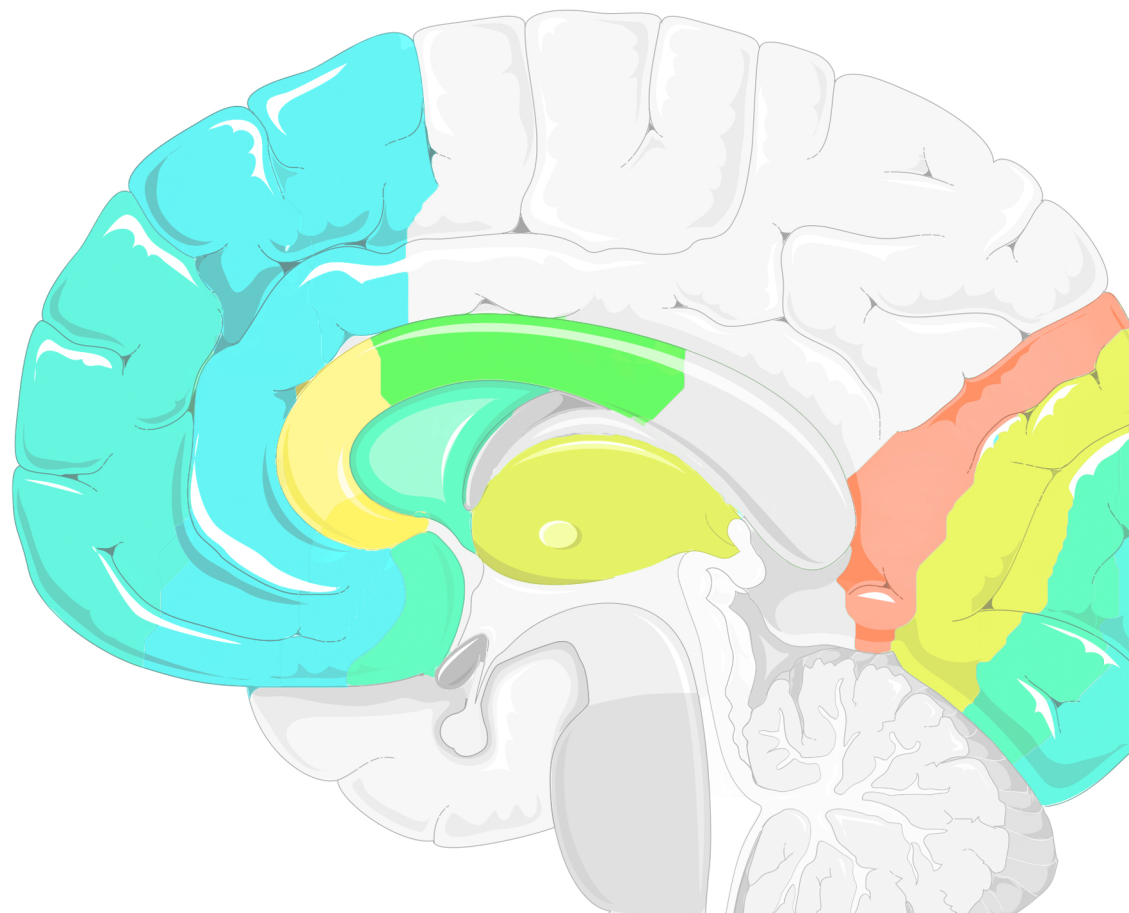
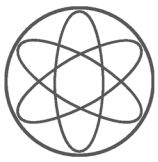


Fakultät für Physik der Technischen Universität München
Physik-Department E12

Josef Lichtinger

Quantitative Untersuchungen der lokalen Lithiumkonzentration im menschlichen Gehirn und ihr Bezug zu affektiven Störungen





Fakultät für Physik der Technischen Universität München
Physik-Department E12

Josef Lichtinger

Quantitative Untersuchungen der lokalen Lithiumkonzentration im menschlichen Gehirn und ihr Bezug zu affektiven Störungen

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Physik der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzende: Univ.-Prof. Dr. Nora Brambilla

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Reiner Krücken

2. Univ.-Prof. Dr. Peter Fierlinger

Die Dissertation wurde am 1. Juni 2015 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Physik am 24. Juni 2015 angenommen.

Zusammenfassung

Psychische Erkrankungen stellen eine immer größer werdende Problematik in modernen Industriegesellschaften dar. Sie zählen mittlerweile zu den Hauptursachen für Arbeitsausfälle und belegten 2008 Platz drei bei den Krankheitskosten in der Bundesrepublik Deutschland.

Lithiumpräparate werden seit langer Zeit zur Therapie psychischer Erkrankungen eingesetzt. Trotzdem ist ihre Funktion im Nervensystem bisher noch nicht eindeutig geklärt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden grundlegende Untersuchungen zur Lithiumverteilung im menschlichen Gehirn durchgeführt. Im Fokus zweier umfangreicher Studien stand der Zusammenhang zwischen der räumlichen Lithiumverteilung auf mikroskopischer und makroskopischer Skala und psychischer Disposition.

Als Grundlage des Projekts wurde zunächst eine neuartige Messmethode entwickelt, mit der sich kleinste Spuren von Lithium in organischen Schnitten räumlich lokalisieren lassen. Das ${}^6\text{Li}$ -Isotop besitzt einen außerordentlich hohen Einfangquerschnitt für thermische Neutronen von $\sigma_n = 940\text{b}$. Der dominante Reaktionskanal ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ besitzt zwei Teilchen im Ausgangskanal und so erhalten die Reaktionsprodukte eine feste Energie von $E_\alpha = 2050\text{keV}$ und $E_t = 2733\text{keV}$.

Für den koinzidenten Nachweis beider Teilchen wurde ein kompakter Messaufbau mit zwei sich gegenüberstehenden, speziell angepassten Detektoren und einem Probenhalter dazwischen entwickelt. Damit gelang es den Emissionsort der Teilchen und so die Lithiumverteilung in den Proben mit einer intrinsischen Auflösung von $\sigma_x \approx 0,2\text{mm}$ zu rekonstruieren. Der Messaufbau wurde für den PGAA-Messplatz am Forschungsreaktor „Forschungs-Neutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz“ (FRM II) in München optimiert, da dort ein gut fokussierter Strahl kalter Neutronen mit einem Fluss von $\phi = 12 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2\text{s}}$ zur Verfügung steht. Durch umfangreiche apparative Entwicklungen in der Strahlungsführung und der Koinzidenzanalyse gelang es, die Signal-zu-Untergrundrate um sechs Größenordnungen gegenüber der ersten Konzeptstudie zu verbessern und eine Lithium-Flächenbelegung von $\lambda < 0,2 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$ in organischen Substraten nachzuweisen.

Für die systematischen Untersuchungen wurden etwa 200 Gewebeproben aus menschlichen Gehirnen bestrahlt. Obwohl die Probanden aus sehr unterschiedlichen Regionen mit sehr verschiedenen Umwelteinflüssen stammten, war in allen Fällen die natürliche Lithiumkonzentration deutlich kleiner als aus älteren Experimenten zu erwarten war. Ein wesentliches Ergebnis ist der signifikante Unterschied der Lithiumkonzentration in der weißen (ws) und grauen Substanz (gs) von $\frac{c(ws)}{c(gs)} > 1,25$ auf mikroskopischer Skala bei dem Probanden ohne Befund sowie bei den Personen mit einer Lithiummedikation. Dieses Verhältnis ändert sich signifikant im Gehirn des Suizidenten zu $\frac{c_{\text{Suizid}}(ws)}{c_{\text{Suizid}}(gs)} = 0,68$. Auf makroskopischer Skala funktionaler Gehirnareale ist die lokale Verteilung vom Gehirn ohne Befund korreliert mit der Verteilung des Gehirns mit einer Lithiumbehandlung, während beim suizidalen Gehirn eher eine Antikorrelation vorliegt.

Im zweiten Teil der Messungen wurde in Zusammenarbeit mit dem „Lieber Institute for Brain Development“ in Baltimore die Lithiumkonzentration im rostralen Teil des Balken von einer großen Personengruppe die durch Suizid ums Leben kamen und einer Kontrollgruppe untersucht. In diesem Gehirnbereich wird ein funktionaler Zusammenhang zu Depressionen vermutet. Dabei ergaben sich keine spezifischen Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Krankheit, Todesursache oder pH-Wert. Allerdings konnte eine signifikant höhere Lithiumkonzentration bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern festgestellt werden.

Insgesamt zeigten sich also durchaus signifikante Abweichungen von einer isotropen Verteilung, wie für ein als nicht essentiell geltendes Spurenelement hätte erwartet werden können.

Abstract

Mental disorders pose an increasing problem in modern industrial societies. In 2008 they compose one of the main causes for non-productive times and rank third for medical expenses in the federal republic of Germany.

Lithium drugs are being administered to treat a variety of mental disorders for a long time already even though their exact function within the nervous system has yet to be identified. In this work fundamental investigations concerning the lithium distribution in the human brain have been performed. The goal of two extensive studies was to investigate the correlation between spatial distribution on both macroscopic and microscopic scale and psychological condition.

In a first step a new measurement method has been developed to detect and spatially resolve even smallest traces of lithium in organic samples. The ${}^6\text{Li}$ -Isotop exhibits an exceptionally high neutron capture cross section for thermal neutrons of $\sigma_n = 940\text{b}$. The dominant reaction channel ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ has two particles in its exit channel and so the reaction products obtain a fixed energy of $E_\alpha = 2050\text{keV}$ and $E_t = 2733\text{keV}$.

For the coincident detection of both particles a compact measurement setup consisting of two customised detectors facing each other and a sample holder in between has been developed. This way the emission position of both particles and hence the lithium distribution within the samples could be reconstructed with an intrinsic resolution of $\sigma_x \approx 0,2\text{mm}$. The measurement setup has been optimized for the PGAA instrument at the research reactor “Forschungs-Neutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz“ (FRM II) in Munich since there a well focused beam of cold neutrons with a flux of $\phi = 12 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2\text{s}}$ is available. By comprehensive developments in measurement setup, beam guiding and the coincidence analysis the signal-to-background ratio has been improved by six orders of magnitude compared to the first concept and a lithium mass layer of $\lambda < 0,2 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$ in organic samples could be detected.

For systematic studies about 200 tissue samples have been irradiated. Even though the subjects originated from very different regions with very different environmental influences in all cases the natural lithium concentration was noticeably smaller than expected from former experiments. One substantial result of the study is the following: On a microscopic scale the lithium concentration in the white matter (ws) is higher than the one in the gray matter (gs) by a factor of $\frac{c(\text{ws})}{c(\text{gs})} > 1,25$. This finding is true for subjects with no medical indication as well as for subjects who underwent a lithium treatment. This ratio changes significantly in brain-samples of a suicide victim to $\frac{c_{\text{suicide}}(\text{ws})}{c_{\text{suicide}}(\text{gs})} = 0,68$. The comparison of functional brain areas on a macroscopic scale yielded a good correlation of the lithium distribution within the brain of a subject with no indication and a subject who was treated with lithium. In the brain of a suicide victim however, there seems to be more of an anticorrelation to the lithium distribution within a healthy brain.

In collaboration with the “Lieber Institute for Brain Development“ the second part of the study focused on the lithium concentration within the rostral part of the corpus callosum taken from a large group of suicide victims and reference group. It is assumed that the cause of some kind of depression can be found in this functional area of the brain. Specific differences regarding age, gender, medical condition, cause of death or pH-value were not found. However, a significantly higher lithium concentration could be detected in the samples taken from smokers as compared to those taken from non-smokers. So altogether significant deviations from an isotropic distribution which was to be expected for a not essential trace element were found indeed, providing a unique basis for further investigations.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
1 Einleitung und Motivation	3
1.1 Affektive Störungen	3
1.2 Lithium im menschlichen Organismus	8
1.2.1 Natürlicher Lithiumstoffwechsel	9
1.2.2 Therapeutischer Einsatz von Lithium	10
1.2.3 Nachweismethoden für Lithium in organischer Matrix	12
2 Messmethode	15
2.1 Eigenschaften von ${}^6\text{Li}$	15
2.2 Experiment Konzept	17
2.3 Der Neutronenstrahl am FRM II	18
3 Messaufbau und Probenpräparation	23
3.1 Mechanischer Aufbau und Neutronenstrahlkollimation	24
3.2 Positionempfindliche Detektoren	27
3.3 Auslese-Elektronik und Datenaufnahmesystem	29
3.4 Der Probenhalter	31
3.5 Extraktion der Gehirnareale und Mikroschnitte	34
3.6 Referenzproben	38
4 Analysekonzept	39
4.1 Struktur der Datenaufbereitung	39
4.1.1 Kalibration der absoluten Lithium-Flächenbelegung	42
4.1.2 Analysekonzept der Dickenprofil-Messungen	42
4.2 Fehlerdiskussion	43
5 Kalibrationsmessungen	47
5.1 Eigenschaften der ortsauflösenden Detektoren	47
5.1.1 Elektronische Korrekturen	47
5.1.2 Ortsabhängige Energie-Rekonstruktion	49
5.1.3 Nichtlineare Orts-Rekonstruktion	51
5.2 Kalibration des Detektorsystems mit der Referenzprobe	53
5.3 Untergrunddiskriminierung	56
5.4 Grenzen der Messmethode	58
5.4.1 Tiefeninformation und Probendicke	58
5.4.2 Nachweisgrenze	59
5.5 Validierung der Messmethode	61

6	Analyse typischer Gewebeproben	65
6.1	Lithiumbelegung der Gewebeproben	65
6.1.1	Eine Gewebeprobe mit hoher Lithiumbelegung	65
6.1.2	Eine Gewebeprobe mit geringer Lithiumbelegung	67
6.2	Lithiumkonzentration im Gewebe	70
6.2.1	Schichtdickenmessung	70
6.2.2	Rekonstruktion der Lithiumkonzentration	73
7	Messergebnisse und Diskussion	77
7.1	Lithiumverteilung im menschlichen Gehirn	77
7.1.1	Referenzmessung an einem gesunden Gehirn	78
7.1.2	Lithiumkonzentration im Gehirn eines durch Suizid verstorbenen Probanden	83
7.1.3	Lithiumverteilung im Gehirn einer Person mit einer Lithiummedikation . . .	88
7.1.4	Lithiumkonzentration im Gehirn einer Person mit einer Lithiumintoxikation .	92
7.2	Serienmessung am Balken	93
8	Konzeptstudie für Lithiummessung an dicken Proben	99
8.1	Modifizierter Experimentaufbau	99
8.1.1	Ortsauflösung von Messaufbau sP2	101
8.1.2	Evaluation der Nachweisgrenze für Detektor Setup sP2	101
8.2	Lithiumbestimmung in TiO ₂ -Nanoröhrchen	103
8.3	Lithiumbestimmung in geologischen Proben	105
9	Zusammenfassung und Ausblick	111
9.1	Erkenntnisse aus den Messungen	111
9.2	Ausblick	113
A	Auflistung der Messergebnisse	117
B	Simulation der Detektoreigenschaften	127
B.1	Ein analytisches Modell für den Signaloffset der PSD	127
B.2	Simulation der Anstiegszeit und Energiesumme der PSD	129
C	Rekonstruktion der Eventanzahl	137
D	Evaluation der Ortsauflösung der NIK-Methode	141
E	Stopping Power und Reichweite von Alphateilchen in getrocknetem Gehirngewebe	143
F	Presserückblick	145
	Danksagung	165

Einleitung und Motivation

Psychische Störungen nehmen in der modernen Gesellschaft einen immer höheren Stellenwert ein. Im Jahr 2013 wurden etwa 1,5% der gesamten Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland bezüglich solcher Krankheiten behandelt [144]. Im Jahr 2008 verursachte diese Krankheitsgruppe den drittgrößten Ausgabeposten der Krankheitskosten und war die zweithäufigste Ursache für einen Arbeitsausfall, wobei jeweils der größte Anstieg über die letzten Jahre bei dieser Krankheitsgruppe zu verzeichnen war [142]. Innerhalb der psychischen Störungen sind die affektiven Störungen, die Depressionen, Manien und bipolare Erkrankungen einschließen, eine bedeutsame Gruppe. Zu deren Behandlung wird unter anderem Lithium eingesetzt. Im Gegensatz zu den meisten anderen Medikamenten entfaltet Lithium seine therapeutische Wirkung sowohl bei Manien als auch bei Depressionen. Es wirkt zudem prophylaktisch und rückfallvorbeugend [102]. Allerdings spricht ein signifikanter Anteil aller Patienten nicht auf eine Lithiumtherapie an.

In Abschnitt 1.1 wird die aktuelle Brisanz und die chronologische Entwicklung von affektiven Störungen in der Bundesrepublik Deutschland gezeigt. In Abschnitt 1.2 werden Therapieformen dieser Erkrankungen sowie Studien zur Aufklärung des biologischen Wirkungsmechanismus von Lithium im menschlichen Gehirn diskutiert.

1.1. Affektive Störungen

Seit der Antike sind erste Ansätze einer Philosophie der Affekte (Stimmung) bekannt [77]. Aristoteles verstand darunter alle Bewegungen der Seele, die von Lust und Schmerz wie Begierde, Zorn, Furcht oder Freude begleitet sind. Heute werden unter dem Begriff affektive Störungen die psychischen Erkrankungen Depression, Manie und bipolare Störungen (Depression und Manie treten abwechselnd auf) [74] zusammengefasst. Das manische Syndrom ist dabei gekennzeichnet durch eine gehobene Stimmung. Der Antrieb ist deutlich gesteigert, was oft zu vielen unproduktiven Aktivitäten und zu einer leichten Ablenkbarkeit der betroffenen Person führt. Hinzu kommen oft eine gesenkte Hemmschwelle und eine maßlose Selbstüberschätzung [74]. Die depressive Erkrankung ist vor allem durch eine abnorm gedrückte Stimmung, vermindertes Selbstwertgefühl, Interessenverlust, reduzierter Antrieb sowie rasche Ermüdbarkeit charakterisiert [74, 77, 167]. Physische Einschränkungen können Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Verdauungsbeschwerden, Impotenz, Kopfschmerzen oder Atemstörungen sein. Ein Bild, das die innere Leere und Verzweiflung von depressiven Personen sehr gut wiedergibt, ist „An der Schwelle zur Ewigkeit“ von Vincent van Gogh¹ (siehe Abbildung 1.1). Das Bild zeigt einen gebeugten Mann, der offensichtlich sehr verzweifelt ist. Es befindet sich aktuell im

¹Van Gogh Gallery, <http://www.vangoghgallery.com/>

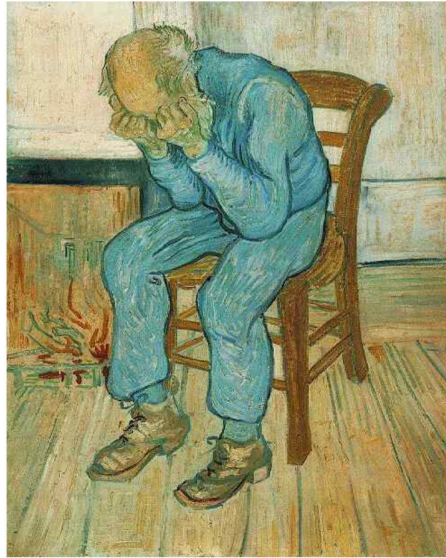


Abbildung 1.1.: Das Bild „An der Schwelle zur Ewigkeit“ malte Vincent van Gogh kurz vor seinem Tod durch Suizid.

„Kröller-Müller Museum“ in den Niederlanden und wurde von van Gogh kurz vor seinem Suizid gemalt. Dem Künstler wird nachgesagt, an Depressionen gelitten zu haben [135].

Aber auch von vielen anderen prominenten Personen der Gegenwart ist bekannt, dass sie an Depressionen leiden. So spricht beispielsweise Bruce Springsteen in seiner Biografie [20] ganz offen über diese Krankheit. Zwei weitere in der Öffentlichkeit stehende Personen, die an affektiven Störungen leiden sind die Schauspielerinnen Catherine Zeta-Jones [71] und Winona Ryder [47]. Trotzdem gilt die Depression teilweise immer noch als „die Krankheit der Schwachen“, wie sie in einem Bericht in der Zeitschrift „Die Welt“ benannt wurde [24]. Oft befürchten Betroffene durch das Bekanntwerden ihrer Erkrankung nachteilige Folgen für ihr Berufs- und Privatleben. Dieses Verhalten, verbunden mit unzureichendem Wissen von Allgemeinärzten hinsichtlich einer verlässlichen Depressionsdiagnostik, wird dafür verantwortlich gemacht, dass viele Depressive gar nicht oder erst verspätet diagnostiziert werden [167]. So kann es zu einem tödlichen Krankheitsverlauf kommen, wie es 2014 beim Komiker und Schauspieler Robin Williams und 2009 beim Nationaltorwart Robert Enke der Fall war. Durch den, in suizidaler Absicht, vorsätzlich herbeigeführten Flugzeugabsturz eines Co-Piloten der Fluglinie Germanwings im März 2015 hat das Thema Depression aktuell wieder auf traurige Weise an Brisanz gewonnen.

Bei der Entstehung von affektiven Störungen wirken meist mehrere Ursachen zusammen, die sich gegenseitig beeinflussen und summieren können. Daher wurde mit dieser Erkenntnis das neue operationalisierte Diagnose- und Klassifikationssystem „Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD)² eingeführt, das von der „Weltgesundheitsorganisation“ (WHO)³ herausgegeben wird. Die Einteilung der Krankheiten basiert auf einer reinen Beschreibung der Symptome [77]. In der aktuellen Version ICD-10 bezeichnet die Hauptgruppe F psychische und Verhaltensstörungen und die Untergruppe F30 affektive Störungen. Diese sind wiederum unterteilt in F30 bis F39, die vor allem zwischen manischen Episoden, bipolaren affektiven Störungen und depressiven Episoden unterscheiden [29]. In der Gruppe der affektiven Störungen sind Depressionen wohl die bedeutsamste und in der Allgemeinbevölkerung bekannteste Krankheit [77].

²International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, <http://www.who.int/classifications/en/>

³World Health Organisation, <http://www.who.int/en/>

Als weitgehend gesichert gilt, dass eine Veranlagung zur Depression mitunter genetisch bedingt ist, wobei angenommen wird, dass dabei mehrere Gene beteiligt sind [167]. Beispielsweise wurde festgestellt, dass Kinder depressiver Patienten ein gegenüber der Normalbevölkerung erhöhtes Risiko haben ebenfalls an affektiven Störungen zu erkranken [83]. Genetiker schätzen die Heritabilität (Erblichkeit) auf bis zu 70% [92]. Ein weiterer Risikofaktor, der Depressionen begünstigt ist eine psychosoziale Belastung [167]. Nach der sogenannten „Verstärker-Verlust-Theorie“ unterstützt ein Mangel an positiver Verstärkung (Belohnung) die Entstehung und Aufrechterhaltung einer depressiven Erkrankung [28]. Negative psychosoziale Belastungen wie Verlust oder Tod einer wichtigen Bezugsperson, Arbeitsplatzverlust oder chronische Überlastungssituationen können ebenfalls Auslöser einer Depression sein [167]. Weitere Faktoren, die Depressionen unterstützen oder auslösen können, sind frühere psychische Erkrankungen, wie z.B. Angststörungen oder diverse körperliche Krankheiten [167]. Oft treten Depressionen zusammen mit AIDS, Hirntumoren, Morbus Alzheimer oder anderen schweren Erkrankungen auf [120]. Ein weiteres Risiko für Depression scheinen neurobiologische Faktoren zu sein [167]. Eine weit verbreitete Theorie ist die Monoaminhypothese der Depression [81]. Diese nimmt als Grundlage für eine depressive Symptomatik einen Mangel der Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin an [74]. Allerdings wird diese Theorie immer wieder von neuem diskutiert und ist umstritten, da bei einer Medikamentengabe eine Normalisierung des synaptischen Transmittermangels innerhalb weniger Stunden erreicht wird, allerdings ein depressionslösender Effekt erst nach Wochen einsetzt. Folglich kann ein Mangel dieser Neurotransmitter nicht die eigentliche biologische Ursache für Depressionen darstellen [74].

Bisher liegt noch keine einheitliche, empirisch gestützte Theorie zur Entstehung von Depressionen vor [167].

Die Lebenszeitprävalenz für Depression (Anteil der Bevölkerung die einmal im Leben an Depression erkranken) ist bei Frauen 25% und bei Männern 12% [167]. Depressionen können in jedem Alter erstmals auftreten. Die höchste Dichte an Neuerkrankungsfällen tritt in der Zeit zwischen dem 15. und 30. Lebensjahr auf [167]. Allerdings sind depressive Symptome in der Kindheit nicht selten und können bereits im Vorschul- und Grundschulalter auftreten [56, 8]. Bei Kindern ist es ungleich schwieriger eine Depression zu diagnostizieren, da diese häufig von Aggressionen, Hyperaktivität und Lerndefiziten überlagert wird [167, 131]. Laut einer Studie [114] aus dem Jahr 2007 treten bei Kindern im Alter von 7 bis 17 Jahren Depressionen zu 5,4% auf, was bedeutet, dass im Durchschnitt etwa ein Kind pro Schulklasse an dieser Erkrankung leidet.

Depressive Erkrankungen sind meist episodische Störungen und verlaufen überwiegend in Phasen mit längeren symptomfreien Zeiten. Die Dauer der depressiven Phase ist sehr variabel. Laut Literatur kann diese ohne Behandlung mehrere Monate andauern [102]. Depressionen gelten als wiederkehrende Erkrankung. Bis zu 80% der Patienten erleben weitere depressive Episoden in den nachfolgenden Jahren. Darüber hinaus kann sich eine chronische Depression mit einer Dauer von mehr als zwei Jahren entwickeln [112]. Im Jahr 2013 wurden über 1,2 Millionen Patienten wegen psychischen und Verhaltensstörungen stationär behandelt [144]. Das ist ein Anteil von 1,5% der gesamten Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland.

Im Folgenden werden Statistiken von 2002 bis 2008 über Krankheitskosten und Arbeitsausfall zusammengefasst, die in der Fachserie 12 Reihe 7.2 vom Statistischen Bundesamt im August 2010 veröffentlicht wurden [142] und die aktuelle Brisanz von psychischen Störungen sehr gut veranschaulichen. Im Jahr 2008 betragen die jährlichen Krankheitskosten in der Bundesrepublik Deutschland 254,28 Milliarden Euro [142]. Diese Krankheitskosten beinhalten nur die direkten Kostenkomponenten, die unmittelbar durch eine medizinische Heilbehandlung, eine Präventions-, Rehabilitations- oder Pflegemaßnahme einen Ressourcenverbrauch im Gesundheitswesen verursachen. Die vier größten Ausgabeposten über 20 Milliarden Euro sind in Abbildung 1.2 (a) von 2002 bis 2008 dargestellt und für das Jahr 2008 in Tabelle 1.1 zusammengefasst [142]. Psychische und Verhaltensstörungen waren 2008 der drittgrößte Ausgabeposten. Davon verursachen Depressionen einen signifikanten An-

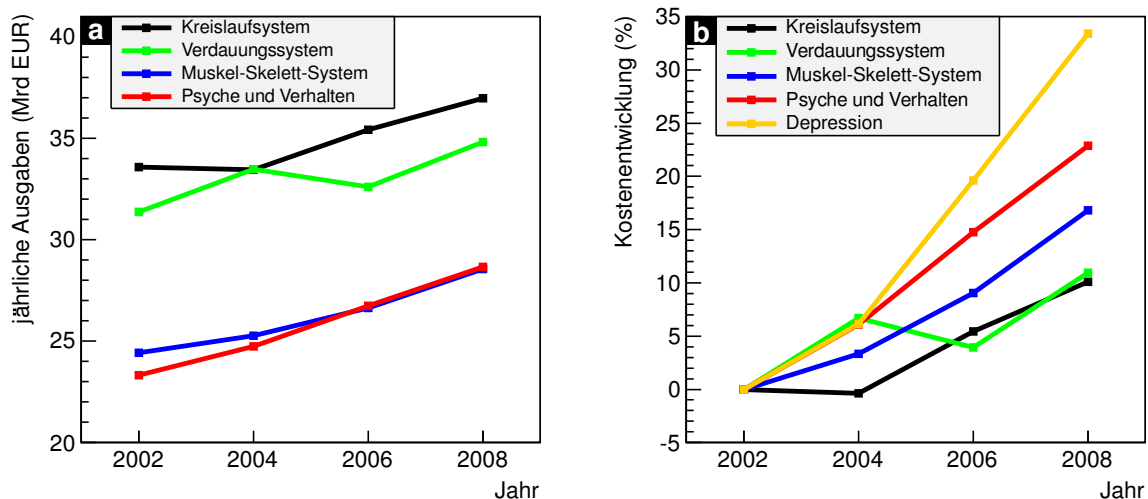


Abbildung 1.2.: a: Die chronologische Entwicklung der vier größten Posten der jährlichen Krankheitskosten von 2002 bis 2008 [142].

b: Die relative Kostenentwicklung der vier kostenintensivsten Krankheiten. Zusätzlich ist die Kostenentwicklung für Depression gezeigt, die den dominanten Ausgabenposten bei psychischen und Verhaltensstörungen bei Personen unter 65 Jahre darstellt [142].

Krankheitskosten 2008			
Krankheit im	ICD-10 Schlüssel	jährliche Kosten (Mrd EUR)	Anstieg (%)
Kreislaufsystem	I00-I99	36,973	10,1
Verdauungssystem	K00-K93	34,814	11,0
Psychische und Verhaltensstörungen	F00-F99	28,654	22,9
Muskel-Skelett-System	M00-M99	28,545	16,8

Tabelle 1.1.: Jährliche Ausgaben im Jahr 2008 für die vier größten Krankheitsposten. Die psychischen und Verhaltensstörungen, bei denen Depression der dominante Ausgabenposten bei Personen unter 65 Jahre ist, lagen an dritter Stelle [142].

teil von etwa 20%. Lediglich die Krankheitskosten für Demenz, die bei Personen über 65 Jahren dominiert, liegen in dieser Krankheitsgruppe höher. In Abbildung 1.2 (b) ist der prozentuale Anstieg der Krankheitskosten der Jahre bezogen auf 2002 gezeigt. Neben den vier Hauptgruppen ist hier auch die chronologische Entwicklung von Depressionen gezeigt. Deutlich ist zu sehen, dass bei den psychischen und Verhaltensstörungen und vor allem bei Depressionen der größte Kostenzuwachs zu verzeichnen war [142], während andere Krankheitskosten langsamer anstiegen.

Die Grafiken in Abbildung 1.2 (a) und (b) geben lediglich die direkten Krankheitskosten wieder. Indirekte Kosten, die potentielle volkswirtschaftliche Verluste wie Arbeitsunfähigkeit, Invalidität und vorzeitigen Tod der erwerbstätigen Bevölkerung beinhalten, bleiben bei der obigen Kostenkalkulation unberücksichtigt [142]. Allerdings können diese in Form von verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren nachgewiesen werden. Abbildung 1.3 (a) zeigt ein Diagramm über die fünf häufigsten Ursachen für verlorene Erwerbstätigkeitsjahre für die Volkswirtschaft der Bundesrepublik Deutschland in den Jahren 2002 bis 2008. In Abbildung 1.3 (b) ist der prozentuale Verlauf bis 2008 in Bezug auf das Jahr 2002 gezeigt. In Tabelle 1.2 sind die statistischen Werte für das Jahr 2008 zusammengefasst [142]. Die psychischen und Verhaltensstörungen (roter Graph) sind die zweithäufigste Ursache für einen

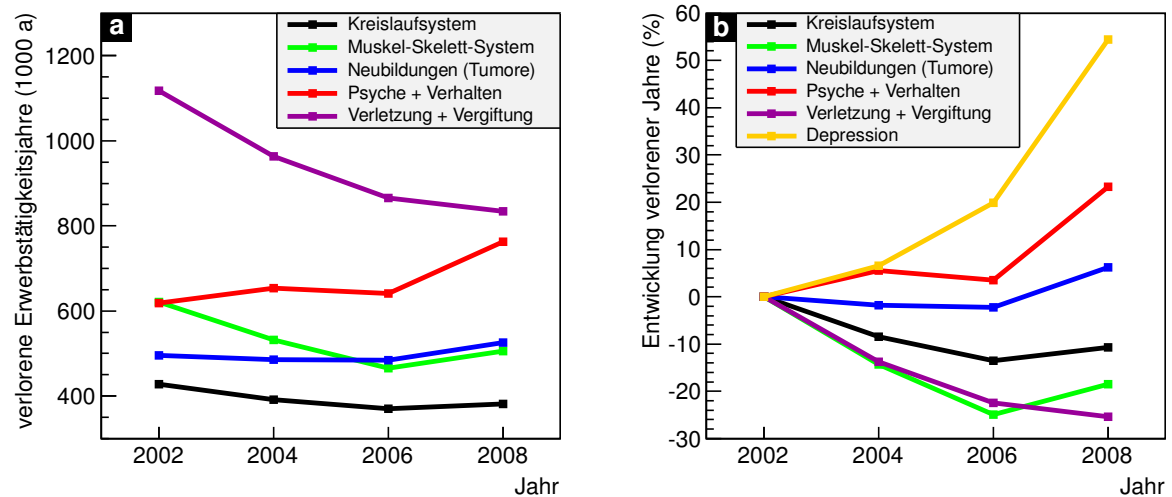


Abbildung 1.3.: a: Die fünf größten Posten für die verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre in der Volkswirtschaft der Bundesrepublik Deutschland von 2002 bis 2008 [142].

b: Prozentualer Verlauf der fünf größten Posten der verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre aus (a) in Bezug auf das Jahr 2002. Zusätzlich ist die Entwicklung für einen Arbeitsausfall wegen Depressionen, die den dominanten Beitrag zu psychischen und Verhaltensstörungen darstellen, gezeigt [142].

Verlorene Erwerbstätigkeitsjahre 2008			
Krankheit im	ICD-10 Schlüssel	verlorene Jahre (1000 a)	Verlauf (%)
Kreislaufsystem	I00-I99	382	-10,7
Muskel-Skelett-System	M00-M99	506	-18,5
Neubildungen (Tumore)	C00-D48	526	6,3
Psyche und Verhalten	F00-F99	763	23,3
Verletzungen und Vergiftung	S00-T98	834	-25,3

Tabelle 1.2.: Die fünf größten Beiträge zu verlorenen Erwerbstätigkeitsjahren für die Volkswirtschaft der Bundesrepublik Deutschland 2008. Die Spalte „Verlauf“ zeigt die prozentuale Zu- oder Abnahme seit 2002 [142].

Arbeitsausfall. Lediglich Verletzungen und Vergiftungen bewirken einen höheren Beitrag. Allerdings sind diese seit 2002 um über 25% rückläufig, während die psychischen und Verhaltensstörungen im selben Zeitraum um etwa 25% zunahmten [142]. Der dominante Beitrag von psychischen und Verhaltensstörungen für einen Arbeitsausfall wird durch Depressionen verursacht [142]. Dieser ist zwischen 2002 und 2008 um über 50% angestiegen. Somit lässt sich annehmen, dass die psychischen und Verhaltensstörungen und vor allem Depressionen in den nächsten Jahren die Hauptursache für einen Arbeitsausfall in der Bundesrepublik Deutschland sein werden oder bereits sind.

Der schlimmstmögliche Ausgang für Patienten mit Depressionen ist der Suizid. Etwa 3 – 4% aller Personen, die an Depressionen erkranken, sterben durch vorsätzliche Selbstschädigung [168]. Im Alter von 25 bis 35 Jahren war 2013 Suizid in der Bundesrepublik Deutschland die häufigste Todesursache, wie im Diagramm von Abbildung 1.4 (a) veranschaulicht wird. Hier ist der Anteil aller Sterbefälle von Personen im Alter von 25 – 35 für die vier häufigsten Todesursachen gezeigt. In Tabelle 1.3 sind die zugehörigen numerischen Werte aufgelistet [143]. Die statistischen Daten über die Todesursachen wurden aus der Fachserie 12 Reihe 4 entnommen, die vom Statistischen Bundesamt im November 2014 veröffentlicht wurde [143]. Insgesamt beging in der Bundesrepublik Deutschland

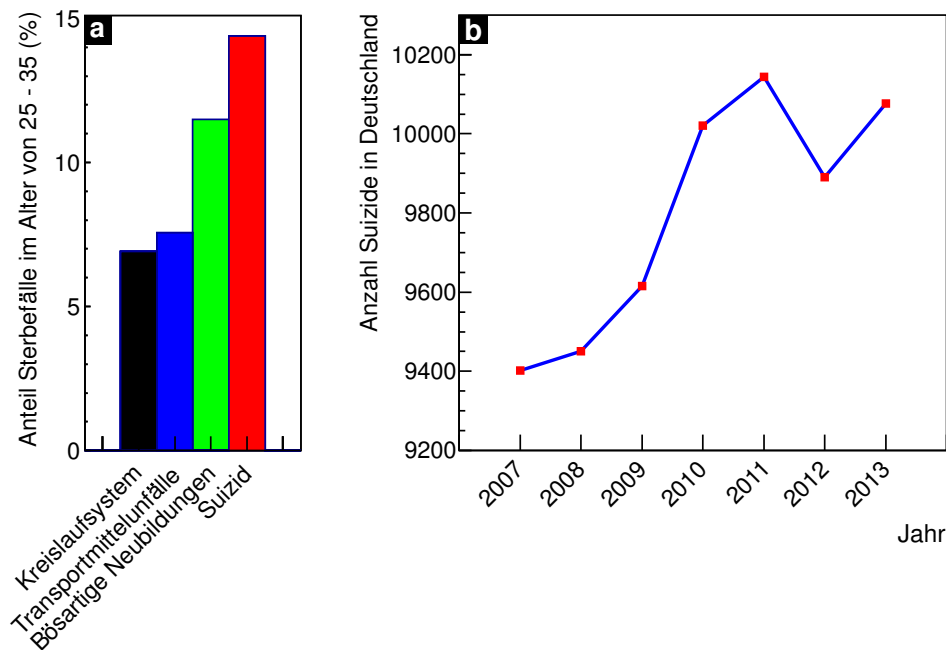


Abbildung 1.4.: a: Die vier häufigsten Todesursachen im Jahr 2013 für die Altersgruppe der 25- bis 35-Jährigen in Deutschland [143].

b: Chronologische Entwicklung der Suizide in Deutschland von 2007 bis 2013 [143].

im Jahr 2013 ein Anteil von 12,5 Personen je 100000 Einwohner Suizid [143]. In Bayern liegt die Suizidrate mit 13,7 pro 100000 Einwohner über dem bundesweiten Durchschnitt [143]. Eine chronologische Entwicklung der Anzahl der Suizide in Deutschland ist in Abbildung 1.4 (b) gezeigt [143]. Hier ist ein deutlicher Aufwärtstrend von vorsätzlicher Selbstschädigung von insgesamt 7,2% seit 2007 zu erkennen.

Diese Zahlen belegen, dass affektive Störungen eine der wichtigsten Erkrankungen unserer Zeit, mit erheblichen Einfluss auf Gesellschaft und Gesundheitswesen, sind [147]. Wie erwähnt existiert eine Vielzahl an neurobiologischen und psychosozialen Erklärungsversuchen. Allerdings sind viele der in ihnen postulierten ursächlichen Faktoren noch nicht befriedigend empirisch bewiesen [15]. Es wird vermutet, dass nur ein Modell, das neben den psychosozialen Risikofaktoren auch biologische und neurobiologische Abhängigkeiten berücksichtigt, in der Lage ist eine exakte Ätiopathogenese (Ursache und Entstehung von Krankheiten) der affektiven Störungen zu beschreiben [15]. Trotz jahrzehntelanger intensiver Untersuchungen von affektiven Erkrankungen besteht nach wie vor ein großer Forschungsbedarf bezüglich ihrer Ätiopathogenese [15].

1.2. Lithium im menschlichen Organismus

Lithium hat einen Massenanteil von 60ppm in der Erdkruste [149]. Allerdings gibt es keine ausgeprägten Erzlager wie beispielsweise bei Kupfer. In sauren Eruptivgesteinen und Granitformationen ist Lithium besonders verbreitet. Mineralquellen, die aus solchen Gesteinen aufsteigen, enthalten häufig Lithium, wie z.B. in Bad Kreuznach ($7,5 \frac{\text{mg}}{\ell}$) oder Bad Dürkheim ($22,3 \frac{\text{mg}}{\ell}$) [149]. In den Weltmeeren liegt die Lithiumkonzentration durchschnittlich bei $0,18 \frac{\text{mg}}{\ell}$ [149]. Einen besonders hohen Massenanteil von $60 \frac{\text{mg}}{\ell}$ findet man im Großen Salzsee in Utah [149]. Die Lithiumgewinnung findet hauptsächlich in Nord- und Südamerika aus Steinen und Solen vulkanischer Aktivität statt. 2010 wurden etwa 35000 Tonnen Lithium weltweit verarbeitet [149]. Der größte Anteil des Lithiums in der

Todesursachen 2013 im Lebensalter von 25 – 35 in Deutschland			
Todesursachen	ICD-10 Schlüssel	Anzahl	Anteil (%)
Kreislaufsystem	I00-I99	445	6,9
Transportmittelunfall	V01-V99	487	7,6
Bösartige Neubildungen (Tumore)	C00-C97	740	11,5
Suizid	X60-X84	926	14,4
Gesamt	A00-T98 + V01-Y98	6438	100

Tabelle 1.3.: Die vier häufigsten Todesursachen im Jahr 2013 im Lebensalter von 25 – 35 in Deutschland. Die ICD-10 Kategorie U „Schlüsselnummer für besondere Zwecke“ wurde bei der Anzahl aller Todesfälle nicht berücksichtigt, da hier keine statistischen Daten vorliegen [143].

Welt wird bei der Produktion von leichten Metalllegierungen, der Glasherstellung, Schmierfetten und elektrischen Batterien verwendet. Nur ein kleiner Anteil von $< 1\%$ der Gesamtproduktion findet in der Medizin Anwendung [102].

1.2.1. Natürlicher Lithiumstoffwechsel

Die Organisation „International Group for the Study of Lithium treated patients“ (IGSLi) gibt einen Wert für die natürliche Lithiumkonzentration im menschlichen Serum von $1,0 - 60 \frac{\mu\text{g}}{\ell}$, bis maximal $110 \frac{\mu\text{g}}{\ell}$ an [79]. Die tägliche Lithiumaufnahme ist von der Nahrungsmittelaufnahme und den Trinkgewohnheiten abhängig und wird auf $0,1 - 2,5 \text{ mg}$ geschätzt [102]. Es wird eine physiologische Wirksamkeit einer endogenen Lithiumkonzentration vermutet [102]. Hinweise auf eine mögliche Essentialität lieferten Tierversuche. Hier konnte eine Beeinträchtigung des Reproduktionsverhaltens, ein verringertes Geburtsgewicht, eine veränderte Geschlechterrelation, Entwicklungsstörungen sowie eine gesenkte Lebenserwartung bei einem nahrungsindizierten Lithiummangel festgestellt werden [2]. Aber auch beim Menschen gibt es Anzeichen auf eine positive Wirkung von Lithium auf den Organismus. In einer Studie von Schrauzer [130, 129] wurde über zehn Jahre das Suizidverhalten der Bevölkerung von Texas in Korrelation zur Lithiumkonzentration im Trinkwasser gesetzt. Insgesamt wurden 27 Bezirke in verschiedene Gruppen mit jeweils einer unterschiedlichen Lithiumkonzentration unterteilt. Tabelle 1.4 zeigt die mittleren Konzentrationswerte sowie das Konzentrationsintervall für die Gruppe mit einer sehr kleinen (A) sowie einer sehr großen (B) Lithiumkonzentration. In Abbildung 1.5 ist der Verlauf der Suizidrate pro 100000 Einwohner von 1976 bis 1985 für beide Gruppen visualisiert. Die durchschnittliche Suizidrate ist in Gruppe A mit $R_A = 14,2 \pm 1,3$ signifikant höher als in der Gruppe B mit $R_B = 8,7 \pm 0,9$.

Ähnliche Studien wurden auch in anderen Ländern durchgeführt. In jeder wurde eine Antikorrelation zwischen dem Lithiumgehalt im Trinkwasser und der Suizidrate gefunden [109, 68, 43].

Lithiumkonzentration im Trinkwasser verschiedener Gebiete in Texas		
Gruppe	Mittlere Lithiumkonzentration ($\mu\text{g}/\ell$)	Konzentrationsintervall ($\mu\text{g}/\ell$)
A	5 ± 4	0 – 12
B	123 ± 25	79 – 160

Tabelle 1.4.: Lithiumkonzentration im Trinkwasser in Texas. Die Gruppen A und B zeigen die durchschnittliche Lithiumkonzentration und das zugehörige Intervall der Bezirke mit einer sehr niedrigen (A) und einer sehr hohen (B) Lithiumkonzentration [130, 129].

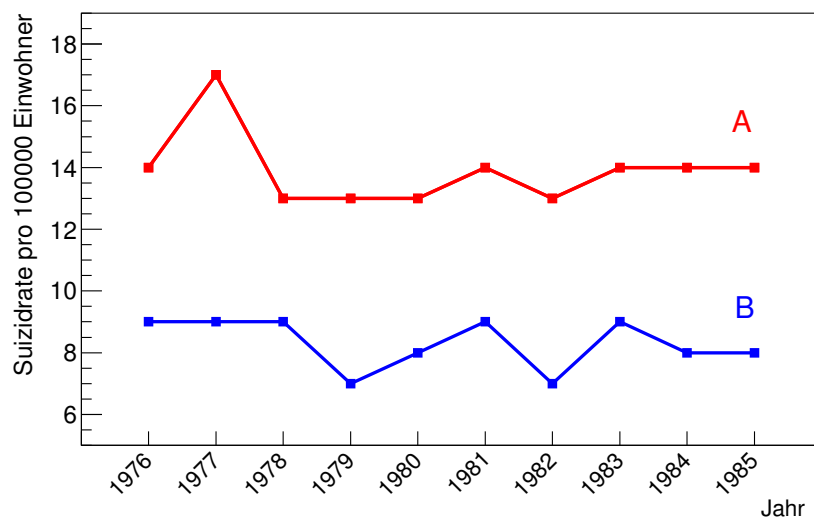


Abbildung 1.5.: Suizidverhalten der Bevölkerung von Texas über einen Zeitraum von zehn Jahren. Der rote Graph zeigt die Suizidrate in Bezirken mit einer kleinen (Gruppe A) und der blaue Graph die mit einer hohen (Gruppe B) Lithiumkonzentration im Trinkwasser [130, 129].

1.2.2. Therapeutischer Einsatz von Lithium

Lithium wurde medikamentös das erste Mal in der Mitte des 19. Jahrhunderts für die Behandlung der Gicht eingesetzt, allerdings ohne Erfolg [102]. Im Jahr 1871 fand es erstmalig Anwendung in der Behandlung psychiatrischer Patienten und wurde bei einigen Patienten mit periodisch auftretenden Depressionen eingesetzt. Allerdings konnte keine quantitative Dokumentation nachgewiesen werden, so dass Lithium wieder aus dem Medikamentenportfolio zur Behandlung von psychischen Störungen genommen wurde [102]. Der Grundstein zur Etablierung von Lithium als Medikament zur Behandlung affektiver Störungen wurde 1949 von dem australischen Psychiater John Cade [102, 18] gelegt. Er entdeckte in einem Tierexperiment zur Toxizität von Lithiumlösungen einen sedierenden (beruhigenden) Effekt. Er verabreichte Lithium schizophrenen Patienten, bei denen sich deren Erregtheitszustand verringerte, jedoch keine Verbesserung der schizophrenen Psychopathologie eintrat. In einer weiteren Anwendung an manischen Patienten stellte er bei sieben von zehn Personen einen vollständigen und bei den restlichen einen weitgehenden Therapieerfolg fest [18, 102]. In das Medikamentenspektrum zur Behandlung von psychischen Störungen wurde Lithium 1954 aufgenommen, als in einer Doppelblindstudie die antimanische Wirkung bei etwa 80% der behandelten Patienten gezeigt werden konnte [128]. Die Lithiumbehandlung ist heute auf der ganzen Welt etabliert und stellt eine sichere und effektive Therapieform dar [102].

Laut Bruno Müller-Oerlinghausen ist Lithium bei manischen Erkrankungen anderen Medikamenten überlegen [102]. Bipolare Patienten können ebenfalls sehr gut mit Lithium therapiert werden. Hier ist die Wirkung besser als bei der Behandlung unipolarer Depressionen [102]. Allerdings zeigten kontrollierte Doppelblindstudien bei schweren Depressionen eine vergleichbare oder überlegene Wirksamkeit von Lithium gegenüber Vergleichsantidepressiva [72, 93, 162, 169, 3, 156, 102]. Trotzdem wird Lithium bei der Behandlung von Depressionen nur zurückhaltend eingesetzt. Dies liegt vermutlich zum Teil an seiner geringen therapeutischen Breite (Differenz von toxischer Dosis zur therapeutischen Dosis). Daher wird es von manchen Ärzten als „schwieriges Medikament“ angesehen, das eine aufwendige Überwachung des Patienten erfordert [102]. Viele moderne Antidepressiva scheinen dagegen leichter steuerbar zu sein. Andererseits könnten für den geringen Lithiumeinsatz auch kommerzielle Interessen pharmazeutischer Unternehmen eine Rolle spielen [102].

In der Prophylaxe bei bipolaren und unipolaren Erkrankungen ist Lithium vielen Medikamenten überlegen [102, 53, 52]. Bruno Müller-Oerlinghausen empfiehlt es als Mittel der ersten Wahl zur Prophylaxe der rezidivierenden (wiederkehrenden) manisch-depressiven Erkrankungen zu verwenden [102]. Aber auch bei der Rezidivbehandlung von unipolaren Depressionen scheint Lithium eine mit Antidepressiva vergleichbare Wirksamkeit zu zeigen [139]. In 65 – 80% der Behandlungen von affektiven Störungen stellt sich bei der Rezidivbehandlung mit Lithium ein Therapieerfolg ein [102]. Ab einem Serumspiegel von $10 \frac{\text{mg}}{\ell}$ können Nebenwirkungen wie z.B. Tremor, Erbrechen, Diarrhö, Herzrhythmusstörungen oder Bewusstseinstörungen aller Schweregrade bis hin zum Koma auftreten [102]. Ab etwa $14 \frac{\text{mg}}{\ell}$ treten fast immer Symptome einer Lithiumintoxikation auf und ab einem Serumspiegel von $25 \frac{\text{mg}}{\ell}$ besteht Lebensgefahr [110]. Allerdings wurden auch schon Intoxikations-Symptome bei einem therapeutischen Lithium-Serumspiegel beobachtet [58, 59, 140, 102], während manche Patienten mit extrem hohen Serumkonzentrationen keine signifikanten Intoxikationssymptome zeigten [58, 102]. Daher könnte die Ursache für eine Lithiumintoxikation in einer überhöhten Konzentration im Gehirngewebe liegen. In Zweifelsfällen empfiehlt Bruno Müller-Oerlinghausen [102] diese mittels MRT-Spektroskopie zu bestimmen.

Die Ausscheidung von Lithium erfolgt überwiegend renal (über die Nieren). Es wird angenommen, dass sich unter physiologischen Bedingungen ein Gleichgewichtszustand zwischen Aufnahme und Ausscheidung einstellt [102]. Die Halbwertszeit im Serum beträgt etwa 16h während sie im Gehirn mit 28h signifikant höher ist [137]. Die Halbwertszeit soll bei manisch erkrankten Patienten länger als bei gesunden Personen sein [158, 48, 48].

Die Mortalität von manisch-depressiven Patienten ist deutlich höher als die der Allgemeinbevölkerung [102]. Bei Patienten mit einer Lithiumtherapie konnte dagegen keine erhöhte Sterblichkeitsrate festgestellt werden [23, 101, 103, 98, 104, 108]. So soll die suizidbedingte Mortalität unter einer Lithiumbehandlung um über 80% reduziert werden können [102].

Studien zum Lithiumstoffwechsel bei therapeutischer Dosierung

Die heutige Praxis der Lithiumanwendung ist das Ergebnis von 50 Jahren Forschung und kontinuierlicher Entwicklung eines einzigartigen Medikaments zur Prophylaxe manischer und depressiver Erkrankungen [102]. Allerdings bleiben noch viele Fragen offen, wie z.B. die des tatsächlichen Wirkungsmechanismus oder eines Erbgangs der Lithium-Response [102]. Um diese Fragen zu klären wurde in Tierexperimenten post-mortem die Lithiumverteilung im Gehirn untersucht. Dabei zeigt sich bei einer einmaligen Lithiumgabe eine Anreicherung in der grauen Substanz der Area postrema innerhalb einer Stunde [123]. Dieser Teil des Hirnstamms ist noch vor der Blut-Hirn-Schranke lokalisiert, was vermutlich die schnelle Anreicherung erklärt. Nach etwa 24h stellt sich eine heterogen verteilte Lithiumkonzentration im gesamten Gehirn ein [119, 32, 91, 100, 107]. Dabei wurde vor allem eine Anreicherung in den Bereichen Striatum, Pallidum, Nucleus caudatus, Mittelhirn und Zwischenhirn beobachtet. Mukherjee fand in einer Studie, dass sich Lithium in hohen Konzentrationen vor allem im Zwischenhirn anreichert [100], dessen größter und bedeutendster Bestandteil der zentral im Zwischenhirn lokalisierte Thalamus ist [154]. Damit könnte Lithium direkten Einfluss auf die Bereiche nehmen, die für die Steuerung der Emotionen verantwortlich sind [100]. Die geringsten Lithiumkonzentrationen wurden im Pons, Gehirnstamm, Rückenmark und Kleinhirn gefunden [119, 32, 100, 91].

Eine umfangreiche Studie über die Lithiumverteilung in Primaten nach einer chronischen Lithiumbehandlung über 3 – 6 Wochen ergab ebenfalls eine heterogene Verteilung von 2,5 – 5,7 ppm im Gehirn [141]. Besonders hohe Konzentrationen wurden dabei im rostralen Teil des Thalamus, im Nucleus caudatus, Fornix und im Gyrus cinguli gefunden. Des Weiteren wurden ebenfalls Konzentrationschwankungen innerhalb der einzelnen Gehirnbereiche gefunden. Beispielsweise enthielt der rostrale

Teil des Thalamus mit $c_{\text{ThR}} = 5,7$ ppm die höchste gemessene Lithiumkonzentration, während im occipitalen Teil mit $c_{\text{ThO}} = 3,9$ ppm die Konzentration eher geringer war [141]. Weitere Studien über die Lithiumverteilung im Gehirn von Nagetieren nach einer chronischen Lithiumbehandlung ergaben ähnliche Ergebnisse. Hier wurde ebenfalls eine Lithiumanreicherung in dem Bereich Striatum gefunden, während eine Lithiumanreicherung im Kleinhirn und im Thalamusbereich widersprüchlich war [123, 11, 33].

Es gibt nur wenige Untersuchungen über die Lithiumverteilung im menschlichen Gehirn [137]. Eine Studie untersuchte die Verteilung des Lithiums bei einem manisch-depressiven Patienten mit einem therapeutischen Lithiumspiegel, der durch Suizid ums Leben kam [141]. Wie auch bei den Tierversuchen wurde hier eine heterogene Lithiumverteilung gefunden, mit einer Anreicherung von $c > 8,4$ ppm in Teilen des Gyrus cinguli und des Nucleus caudatus. Hier gab es ebenfalls innerhalb einzelner Gehirnbereiche große regionale Unterschiede. Im retrosplenialen Teil des Gyrus cinguli war die Lithiumkonzentration mit $c_{\text{GyR}} = 9,7$ ppm um einen Faktor 8 höher als im subcallosalen Teil. Genauso wurde im occipitalen Teil des Thalamus ein Unterschied von über 100% zum rostralen Teil gefunden [141].

Sowohl in den Untersuchungen am Menschen als auch bei den Tierstudien wurde eine Lithiumanreicherung in der weißen Substanz gefunden [37, 33]. So lag die Anreicherung bei zwei menschlichen Patienten bei 20% bzw. 40% [37].

Des Weiteren wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Ansprechen auf eine Lithiumtherapie und der Lithiumkonzentration im Gehirn gefunden, während kaum eine Korrelation zu dem Lithiumspiegel im Serum bestand [70]. Basierend auf diesem Ergebnis und unterschiedlichen Toxizitätsgrenzen bei verschiedenen Individuen (siehe oben) kann vermutet werden, dass der biologische Angriffspunkt von Lithium bezüglich affektiver Störungen vor allem im Gehirn lokalisiert ist. Allerdings sind kritische Konzentrationen und lokale Anreicherungen im menschlichen Gehirn immer noch unzureichend bekannt. Bis heute konnte noch keine einheitliche Theorie über den biologischen Wirkungsmechanismus und den Zusammenhang mit affektiven Störungen abgeleitet werden, so dass diesbezüglich weitere Studien über die Lithiumverteilung im menschlichen Gehirn dringend notwendig sind [137, 102, 82].

1.2.3. Nachweismethoden für Lithium in organischer Matrix

Es existieren verschiedene Methoden um die Lithiumkonzentration im menschlichen Gehirn zu messen. In vivo Methoden wie die Magnetresonanztomographie (MRT) [117, 138] (Nachweisgrenze $0,5 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^3}$ bei 4 Tesla und einer Messzeit von ca. 20 min [116, 82]) oder eine Tritium-Gas Messung nach einer Neutronenbestrahlung [160, 44, 82] (Nachweisgrenze: $0,25 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^3}$ für eine Strahlendosis mit thermischen Neutronen von 10 mSv) sind erst ab etwa dem einhundertfachen der natürlichen Lithiumkonzentration im menschlichen Gehirn sensitiv, bei therapeutischen Konzentrationen aber anwendbar. Post-mortem Methoden wie Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) [32, 119, 82] oder Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) [50, 51, 82] sind sehr schnelle und sensitive Methoden (Nachweisgrenze $< 0,001 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^3}$). Allerdings ist damit keine detaillierte anatomische Bestimmung der Lithiumkonzentration des Gewebematerials möglich, da dies destruktive Methoden sind und das untersuchte Gewebematerial mit Säuren aufbereitet werden muss. Zusätzlich benötigen diese Methoden eine makroskopische Menge des Probenmaterials [82]. Andere post-mortem Methoden nutzen für den Lithiumnachweis die Neutroneneinfangreaktion ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ und zählen die Teilcheneinschläge in einem teilchensensitiven Film [151, 150, 106, 166, 34, 39]. Durch eine fehlende eventbasierte Analyse ist mit diesen Methoden keine Untergrundseparation möglich [82]. Aufgrund dessen lassen sich die Alpha- und Tritiumteilchen aus der Lithiumreaktion nicht von Alphateilchen, die durch Neutroneneinfangreaktionen mit ${}^{10}\text{B}$ entstehen, oder andere schwere Ionen unterscheiden [82].

Aufgrund einer unzureichenden Ortsauflösung und der kleinen natürlichen Lithiumkonzentration im

menschlichen Gehirn sind die oben genannten Methoden nur bedingt geeignet um Lithiumspuren in kleinen Gehirnstrukturen nachzuweisen. Deshalb war ein Ziel dieser Arbeit eine neue einfache und präzise Messmethode zu entwickeln, mit der die Lithiumverteilung auch in kleinsten Gehirnbereichen gemessen werden kann. Damit wird in enger Zusammenarbeit mit der Rechtsmedizin München⁴ die Lithiumverteilung in Gehirnen mit verschiedenen medizinischen Indikationen gemessen. Nach Bruno Müller-Oerlinghausen sind solche Messungen zur Klärung der Pathogenese von affektiven Störungen sowie zur weiteren Aufdeckung des Wirkungsmechanismus von Lithium dringend angeraten [102].

⁴Institut für Rechtsmedizin, Nußbaumstraße 26, 80336 München,
<http://www.rechtsmedizin.med.uni-muenchen.de/index.html>

Messmethode

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine neue Messmethode, die bereits publiziert wurde [82], für den Spurenelementnachweis von Lithium entwickelt. Dabei wird der einzigartige Reaktionsmechanismus von ${}^6\text{Li}$ mit kalten oder thermischen Neutronen ausgenutzt. ${}^6\text{Li}$ besitzt einen außerordentlich hohen Einfangquerschnitt für thermische Neutronen von $\sigma_n = 940\text{ b}$ [99]. Dieser wird durch die Reaktion ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ dominiert, bei der zwei hochenergetische geladene Teilchen im Ausgangskanal erwartet werden. Weist man beide Einschlagskoordinaten der Teilchen mit Detektoren nach, kann der Teilchenemissionsort rekonstruiert werden und so eine orts aufgelöste Lithiumverteilung der Probe bestimmt werden. Ein hoher Wirkungsquerschnitt, eine hohe Teilchenenergie und eine determinierte Kinematik erlauben so einen extrem selektiven Nachweis des ${}^6\text{Li}$ -Isotops [82]. Im Folgenden werden die Eigenschaften dieses Lithiumisotops (siehe Abschnitt 2.1) und das dafür optimierte Messkonzept (siehe Abschnitt 2.2) vorgestellt. Damit wurden die in Kapitel 7 beschriebenen Serienmessungen an Gewebeproben von menschlichen Gehirnen möglich.

2.1. Eigenschaften von ${}^6\text{Li}$

Lithium wurde 1817 von den schwedischen Chemikern Jöns Jakob Berzelius und Johan August Arfwedson bei der Analyse von Steinen entdeckt und nach Lithos (= Stein) benannt. Metallisches Lithium konnte erstmals 1955 von Robert Wilhelm Bunsen und Augustus Matthiessen hergestellt werden [73]. Lithium hat einen Massenanteil von 60 ppm in der Erdkruste [149]. Es ist nach Wasserstoff und Helium das dritte Element im Periodensystem und gehört zu den Alkalimetallen. Mit einer Dichte von $\rho = 0,534 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$ bei 20° Celsius [73] ist es das leichteste Metall. Es besitzt ein Atomgewicht von $M = 6,941 \pm 0,002\text{ u}$ [21] und hat mit ${}^6\text{Li}$ und ${}^7\text{Li}$ zwei stabile Isotope. ${}^6\text{Li}$ besitzt mit $7,59 \pm 0,04\%$ [10] einen signifikanten Anteil am natürlichen Lithiumvorkommen. Dieses Lithiumisotop weist einen außerordentlich hohen Einfangquerschnitt für thermische Neutronen ($E_n = 25\text{ meV}$) von $\sigma_n = 940 \pm 4\text{ b}$ [99] auf. Dieser skaliert für kalte Neutronen mit einer Energie von $E_n = 1,83\text{ meV}$, wie sie am Messplatz der PGAA¹ am FRM II² zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 2.3), nach dem optischen Theorem [9] auf $\sigma_n = 3474\text{ b}$. Um den Reaktionsmechanismus für einen Neutroneneinfang eines ${}^6\text{Li}$ -Kerns zu veranschaulichen, ist in Abbildung 2.1 das Niveauschema des ${}^7\text{Li}$ -Kerns gezeigt [153, 155]. Die angegebenen Energien in Einheiten von MeV beziehen sich dabei immer auf den ${}^7\text{Li}$ Grundzustand. Relativ dazu sind verschiedene Reaktionen zum ${}^7\text{Li}$ auf der Energieskala platziert. Rechts im rot markierten Feld ist der Neutroneneinfang von Lithium-6 gezeigt. In diesem Fall wird

¹<http://www.mlz-garching.de/instrumente/bildgebende-verfahren-und-analyse/pgaa.html>

²<http://www.frm2.tum.de/startseite/>

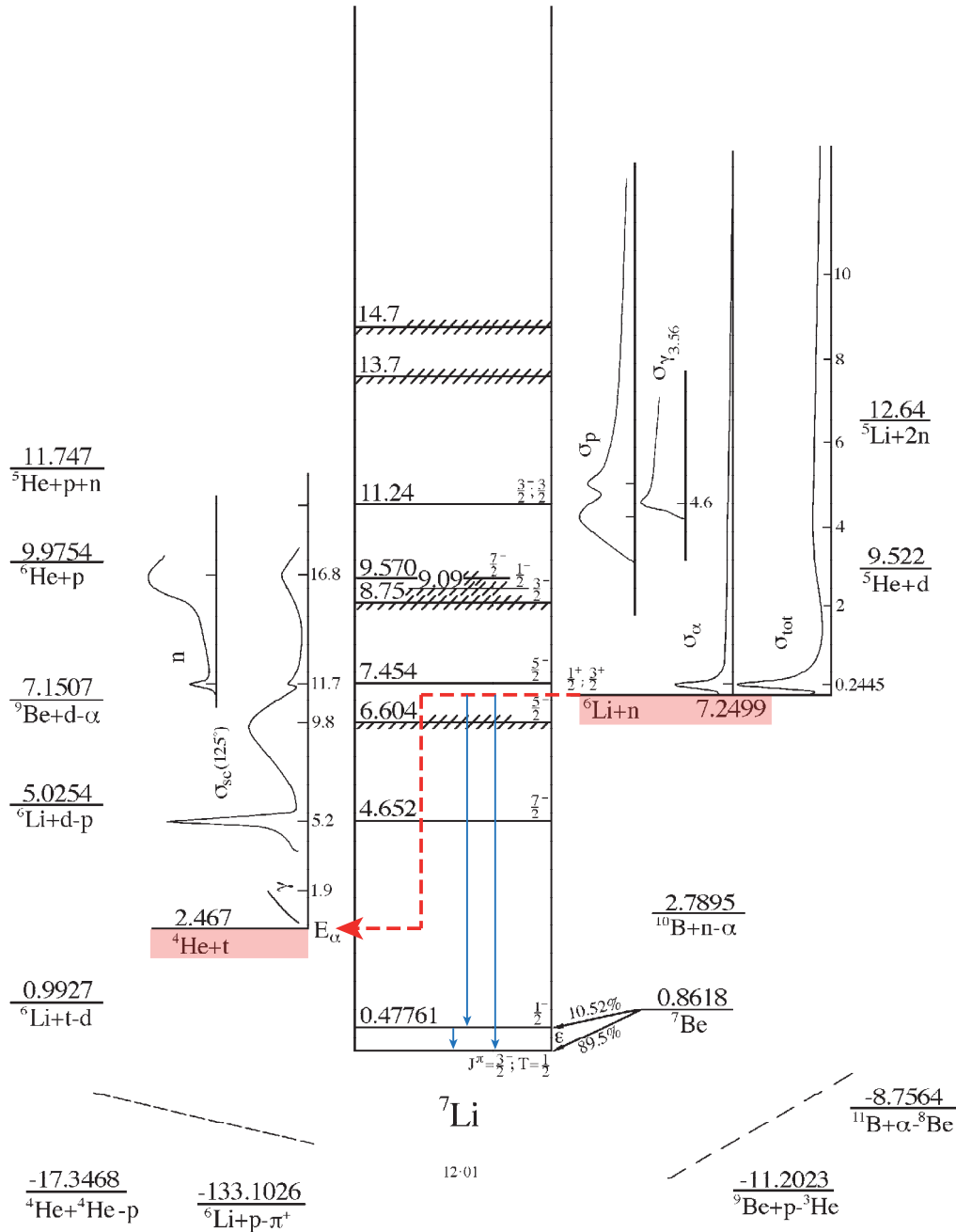


Abbildung 2.1.: Niveauschema des ${}^7\text{Li}$ -Kerns. Der Energienullpunkt liegt auf dem Grundzustandsniveau [153, 155].

eine Energie von $E = 7250\text{keV}$ frei, die durch die unterschiedlichen Bindungsenergien der ${}^6\text{Li}$ und ${}^7\text{Li}$ -Kerne von $\left(\frac{BE}{A}\right)_{6\text{Li}} = 5332\text{keV}$ und $\left(\frac{BE}{A}\right)_{7\text{Li}} = 5606\text{keV}$ [105] entsteht. Über dem Eingangskanal dieser Reaktion sind die Anregungsfunktionen für verschiedene Ausgangskanäle in Abhängigkeit von der Neutronenenergie gezeigt. Im Fall von thermischen oder kalten Neutronen entsteht ein hoch angeregter ${}^7\text{Li}$ -Compoundkern. Dieser kann sich durch Emission von prompten Gammas abregen. Dabei geht der Kern in den ersten angeregten Zustand oder direkt in den Grundzustand über (blaue

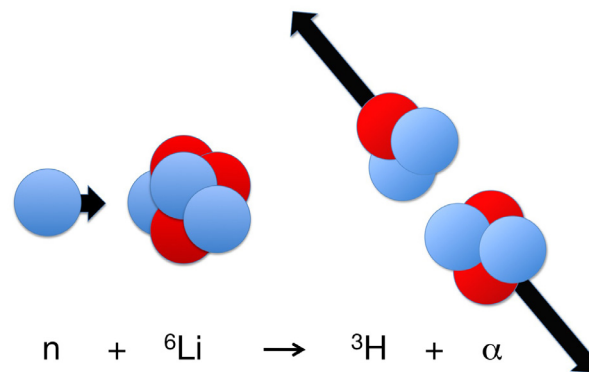


Abbildung 2.2.: Reaktionsmechanismus der ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ -Reaktion.

Pfeile) [155]. Dabei werden diskrete Gammastrahlen mit einer Energie von $7245,91 \pm 0,04 \text{ keV}$, $6768,81 \pm 0,04 \text{ keV}$ und $477,595 \pm 0,003 \text{ keV}$ emittiert [21]. Der gesamte Wirkungsquerschnitt für eine Gammaabregung nach dem Einfang eines thermischen Neutrons liegt bei $\sigma_\gamma = 39 \pm 4 \text{ mb}$ [21] und ist damit über vier Größenordnungen kleiner als der totale Neutroneneinfangquerschnitt. Dieser wird dominiert durch den Kernzerfall des hochangeregten ${}^7\text{Li}$ -Compoundkerns in ein Alpha- und ein Tritiumteilchen (rot gestrichelter Pfeil in Abbildung 2.1). Die (n, α) -Reaktion hat einen Q -Wert von $Q = 4783 \text{ keV}$. Diese Energie verteilt sich entsprechend der Impuls- und Energieerhaltung als kinetische Energie auf das Alpha- und das Tritiumteilchen [81]. Im Fall eines ruhenden Lithium-6 Kerns, der mit thermischen oder kalten Neutronen bestrahlt wird, kann die kinetische Energie im Eingangskanal vernachlässigt werden. In dieser analytisch definierten Zweikörper-Kinematik erhalten das Alpha- und Tritiumteilchen eine feste Energie von $E_\alpha = 2050 \text{ keV}$ und $E_t = 2733 \text{ keV}$. Da die Impulsvektoren beider Teilchen im Laborsystem gerade gegengleich sind, werden sie unter einem Winkel von $\Theta = 180^\circ$ zueinander emittiert, wie dies in Abbildung 2.2 visualisiert ist [81].

2.2. Experiment Konzept

Die eindeutige Kinematik der Reaktion ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$, mit zwei fast gleich schweren Teilchen im Ausgangskanal, erzeugt ein einzigartiges Reaktionsmuster [81]. Dieses wird ausgenutzt um geringste Spuren von Lithium nachzuweisen. Dazu wurde eine Messmethode, basierend auf dem in Abbildung 2.3 gezeigten experimentellen Konzept, entwickelt [82]. Der Messaufbau besteht aus einer kompakten Detektoranordnung mit zwei sich gegenüberstehenden Detektoren (grün) und einem Probenhalter in der Mitte (rot) [81]. Der Probenhalter wurde dabei so konzipiert, dass ein maximaler Überlapp zwischen dem kollimierten Neutronenstrahl und der Probe erreicht wird, während sich alle konstruktiven Elemente im Bereich des minimierten Streuflusses befinden (siehe Abschnitt 3.4). Wesentlich für die Selektivität der Methode, die im Folgenden als NIK-Methode (Neutronen Induzierte Koinzidenzmessung) bezeichnet wird, ist der koinzidente Nachweis beider Reaktionsprodukte. Nur so gelingt es, das Reaktionsmuster kinematisch von Untergrundreaktionen zu separieren und gleichzeitig den Reaktionsort in der Probe zu rekonstruieren. Damit müssen aber auch beide Teilchen einen endlichen Anteil Schichtdicke der Probe durchqueren. So ist mit dieser Methode die maximale Flächenbelegung auf typischerweise $d = 0,75 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ beschränkt, wie in Abschnitt 5.4.1 gezeigt wird. Mit den zwei ortsauflösenden Silizium Detektoren werden die kinetischen Energien der Alpha- und Tritiumteilchen sowie deren Auftrefforte gleichzeitig gemessen. Aus den beiden Einschlagsorten im Detektor, die eine Gerade im Raum definieren, kann der Reaktionsort durch einen Schnitt dieser Gerade mit der Probenebene rekonstruiert werden. Um eine maximale Effizienz für diesen koinzidenten Nachweis zu erreichen und gleichzeitig eine direkte Exposition durch den Neutronenstrahl zu

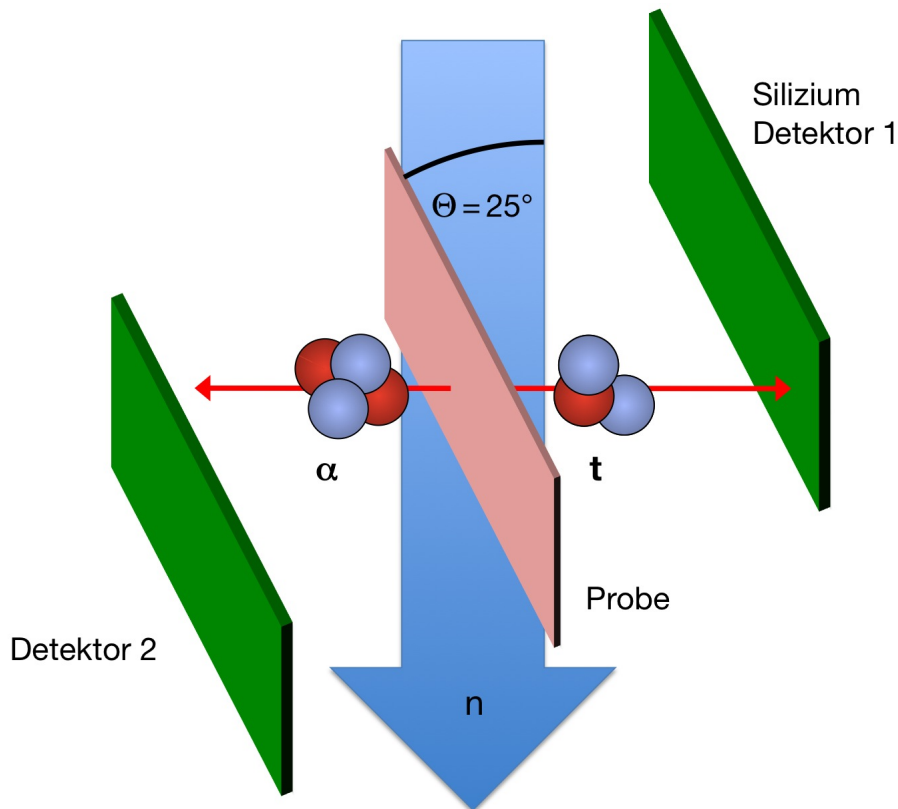


Abbildung 2.3.: Experimentelles Konzept für den Lithiumnachweis mit der Reaktion ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$.

vermeiden, wurde der gesamte Aufbau gegenüber dem Neutronenstrahl um $\Theta = 25^\circ$ verdreht. Der Messaufbau besteht dabei aus zwei positionsempfindlichen Silizium Dioden (PSD) mit einer aktiven Detektorfläche von $20 \times 20 \text{ mm}^2$. Mit einem Proben-Detektor-Abstand von $a = 20 \text{ mm}$ konnte damit eine mittlere Raumwinkelakzeptanz von $\frac{\Omega}{4\pi} = 5\%$ für eine typische Probengröße von $A = 15 \times 15 \text{ mm}^2$ erreicht werden [82]. Details dazu werden in Abschnitt 3.1 und Abschnitt 3.2 diskutiert.

Der gesamte Messaufbau wird mittels ausgedehnter homogener Referenzproben mit einer gut bekannten Lithiumbelegung kalibriert, wodurch eine exakte Absolutmessung der Lithium-Flächenbelegung ermöglicht wird. Durch die vergleichende Messung werden viele systematische Unsicherheiten, wie ein inhomogenes Neutronenstrahlprofil, unterschiedliche Detektoreffizienzen oder eine ortsabhängige Raumwinkelakzeptanz korrigiert.

2.3. Der Neutronenstrahl am FRM II

Die eben beschriebene Methode wurde speziell für einen koinzidenten Lithiumnachweis mit kalten oder thermischen Neutronen konzipiert. Um die endogene Lithiumkonzentration (Massenkonzentration) im menschlichen Gehirn, die laut Literatur im ppb-Bereich liegt (siehe Abschnitt 7.1.1), zu messen, wird eine theoretische Nachweisgrenze von $c_{\min} = 0,25 \text{ ppb}$ definiert. Bei einer maximalen Massenbelegung der Probe von $d = 0,75 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ entspricht dies einer Flächenbelegung von etwa $\lambda_{\min} = 0,2 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$. Da viele Proben vermessen werden sollen, soll eine zweite Randbedingung eine maximale Messzeit von $t = 2 \text{ h}$ sein. Dabei soll ein maximaler statistischer Fehler von 20% nicht überschritten werden, was eine minimale Nachweisrate von $R = 0,003 \text{ cps}$ bedingt. Somit existiert ein minimaler thermischer Neutronenfluss ϕ_{\min} für die Experimente [81].

$$\phi_{\min}(E_n = 25 \text{ meV}) = \frac{R M_{\text{Li}}}{N_A \sigma_n A \frac{\Omega}{4\pi} \lambda_{\min}} = 25 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2 \text{ s}}. \quad (2.1)$$

Hier ist M_{Li} die molare Masse von natürlichem Lithium, N_A die Avogadrokonstante, σ_n der Neutroneneinfangquerschnitt für thermische Neutronen, $A = 1,5 \times 1,5 \text{ cm}^2$ eine typische Probengröße und $\frac{\Omega}{4\pi}$ die Raumwinkelakzeptanz des Messsystems. Bei Verwendung von kalten Neutronen mit einer Energie von $E_n = 1,8 \text{ meV}$ reicht aufgrund des höheren Einfangquerschnitts ein Fluss von $\phi_{\text{min}}(E_n = 1,8 \text{ meV}) = 6,8 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2 \text{ s}}$ aus, um die obigen Randbedingungen zu erfüllen.

Am Forschungsreaktor „Forschungs-Neutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz“ (FRM II)³ steht im Flussmaximum im D_2O Moderatortank ein thermischer Neutronenfluss von $\phi(E_n = 25 \text{ meV}) = 8 \cdot 10^{14} \frac{1}{\text{cm}^2 \text{ s}}$ bei einer thermischen Reaktorleistung von $P = 20 \text{ MW}$ zur Verfügung [5]. Nahe dem Flussmaximum wurde eine sogenannte „kalte Quelle“ realisiert. In diesem $V = 16 \text{ l}$ Tank, der mit flüssigem Deuterium mit einer Temperatur von $T = 25 \text{ K}$ gefüllt ist, wird ein Teil der Neutronen auf eine Energie von $E_n \leq 4,5 \text{ meV}$ abgekühlt (kalte Neutronen) [41]. Dabei wird der Neutronenfluss kaum reduziert. Über mehrere Meter lange Strahlrohre werden die kalten Neutronen aus dem Moderatortank herausgeleitet und teilweise sofort an Experimenten genutzt. Mit sogenannten Neutronenspiegeln werden die kalten Neutronen durch Totalreflexion und Bragg-Reflexion an natürlichem Nickel oder ^{58}Ni zu weiter entfernten Experimenten geleitet [4]. Dabei ist die Austrittsachse der Neutronenleiter gegenüber der Eintrittsachse verdreht, so dass eine Reflexion erzwungen wird. Durch die gebogenen Neutronenleiter werden so schnelle Neutronen und Gammas aus dem Reaktorkern gefiltert. Zusätzlich wird durch den Reflexionswinkel und die damit verbundene Abschneideenergie ein definiertes Neutronenenergiespektrum selektiert. Abbildung 2.4 zeigt den schematischen Aufbau des FRM II mit den umliegenden Experimenten. Die blauen Linien visualisieren die Neutronenleiter. Aufgrund von elliptisch fokussierenden Neutronenspiegeln am Ende des Neutronenleiters steht am Messplatz der Prompten-Gamma-Aktivierungsanalyse (PGAA)⁵ ein außergewöhnlich hoher und sehr gut fo-

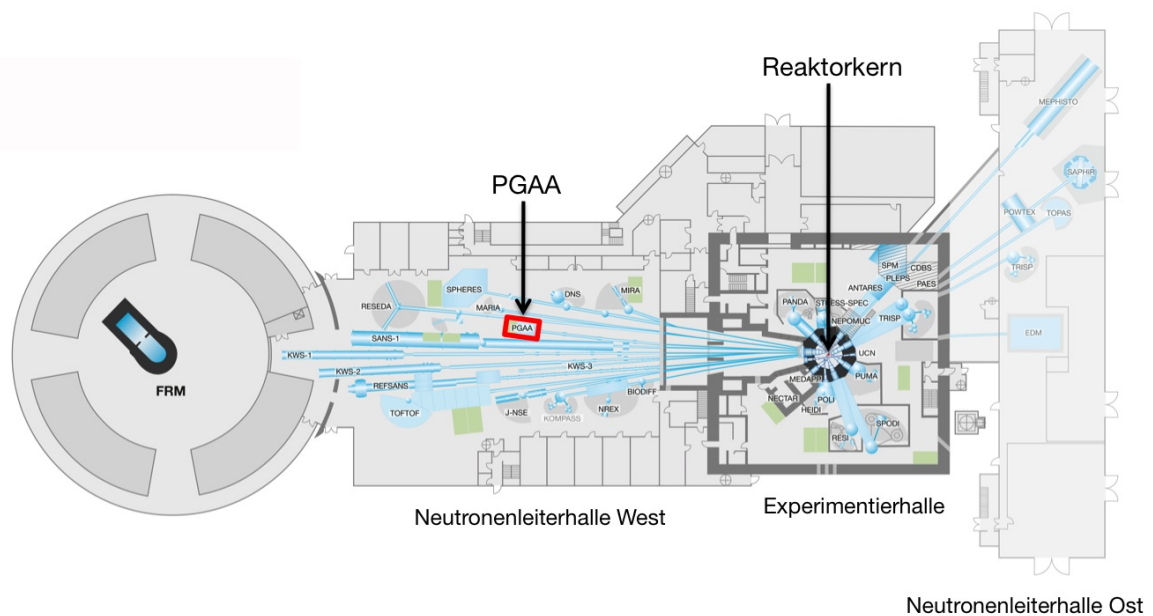


Abbildung 2.4.: Schematische Darstellung der Forschungs-Neutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz (FRM II) mit den umliegenden Messplätzen⁴.

³<https://www.frm2.tum.de/startseite/>

⁴MLZ Instrumentenübersicht; <http://www.mlz-garching.de/instrumente/bildgebende-verfahren-und-analyse.html>

⁵<http://www.mlz-garching.de/instrumente/bildgebende-verfahren-und-analyse/pgaa.html>

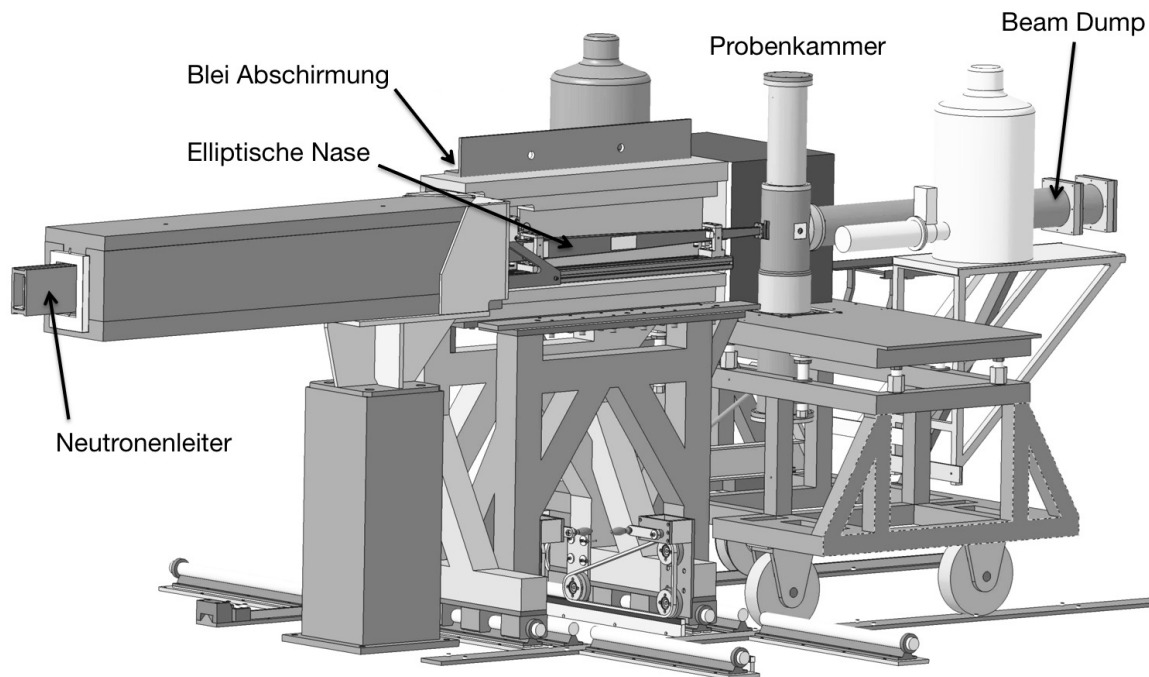


Abbildung 2.5.: Schematischer Aufbau des PGAA-Messplatzes am FRM II [19]. Das elliptisch fokussierende Ende des Neutronenleiters ermöglicht einen außergewöhnlich hohen kalten Neutronenfluss in der Probenkammer.

kussierter kalter Neutronenfluss von $\phi_{\text{kalt}} = 12 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2}$ (wurde während der Messungen mit einer Aktivierungsanalyse mit Goldfolien bestimmt) mit einer mittleren Energie von $E_n = 1,83 \text{ meV}$ am Probenort zur Verfügung. Dies entspricht einem äquivalenten Neutronenfluss für thermische Neutronen von $\phi = 44 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2}$, wie er typischerweise am PGAA angegeben wird [19]. Durch die Umrechnung auf einen thermischen Wirkungsquerschnitt ist dieser bei Berechnungen anwendbar. Daher werden im Folgenden alle Neutronenflüsse ebenfalls als „thermisches Äquivalent“ angegeben.

Durch den außergewöhnlich hohen Neutronenfluss wird an diesem Messplatz die Flussbedingung von Gleichung 2.1 erfüllt. Zusätzlich ist hier der maximale Neutronenfluss durch drei individuell kombinierbare Abschwächer (24,5 %, 17,7 % und 6,7 %) bis auf 1,3 % des Maximums reduzierbar, was bei der Messung von Proben mit einer hohen Lithiumbelegung (siehe Abschnitt 3.6) notwendig ist. Abbildung 2.5 zeigt den schematischen Aufbau des PGAA-Messplatzes. Von links treten die Neutronen durch die Neutronenleiter und die elliptische Nase aus Neutronenspiegeln in die Probenkammer durch ein $50 \mu\text{m}$ dickes Zirconium-Fenster ein. Hinter der Probenkammer folgt der „Beam Dump“ aus Borcarbid (CB_4), in dem der vollständige Neutronenfluss absorbiert wird. Lithium und Borhaltige Polymere verhindern das Austreten von divergenten Neutronen aus den Neutronenleitern und der Probenkammer. Beta- und Gammastrahlung werden durch eine mobile Bleiabschirmung absorbiert. Somit ist der Messplatz und vor allem die Probenkammer sehr gut zugänglich, was eine einfache Installation des Messaufbaus der NIK-Methode und einen schnellen Probenwechsel erlaubt. Im Inneren der Probenkammer, die sich bis zu einem Unterdruck von etwa $P = 0,1 \text{ mbar}$ evakuieren lässt, ist ein Motor installiert, mit dem ein automatisierter Probenwechsel für Serienmessungen möglich ist. Somit liegen am PGAA des FRM II ideale Bedingungen vor um Serienmessungen an zahlreichen Proben durchzuführen.

Durch die elliptische Neutronenleiternase werden wie erwähnt die Neutronen fokussiert, daher entsteht im Neutronenstrahlprofil ein zusätzliches Beugungsmuster. Abbildung 2.6 (a) zeigt das Profil des Neutronenstrahls aus dem Bereich mit größter Intensität direkt vor der Probenkammer, das mit

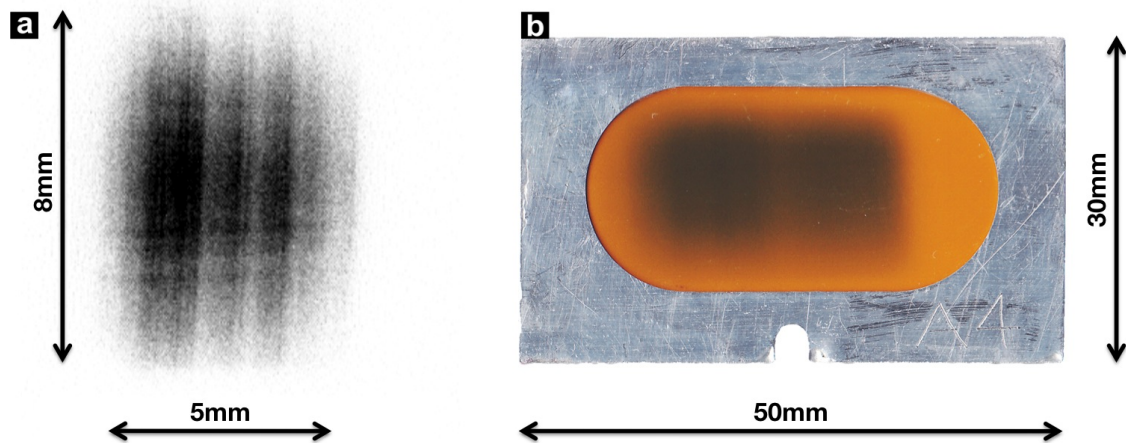


Abbildung 2.6.: Das Neutronenstrahlprofil am Messplatz PGAA des FRM II

(a) vor der Probenkammer, (b) am Probenort mit eingebautem NIK-Messaufbau.

Durch die Reflexion der Neutronen an den Neutronenspiegeln des Neutronenleiters entsteht im Strahlprofil ein Beugungsmuster.

einer photoempfindlichen Platte aufgenommen wurde. Deutlich ist ein Streifenmuster in dem nach außen abfallenden Neutronenfluss zu sehen. Dieses Flussmaximum ist von einem Neutronenhalo umgeben, der hier aufgrund einer zu kleinen Intensität nicht zu sehen ist. In Abbildung 2.6 (b) ist das Strahlprofil am Probenort in der Probenkammer zu sehen, an dem sich annähernd der Fokuspunkt des Neutronenleiters befindet. Um die Strahlposition und das Profil zu visualisieren wurde auf einen Probenhalter (siehe Abschnitt 3.4) eine auf Röntgenstrahlen sensitive Folie befestigt, die ebenfalls auf Neutronen anspricht⁶. Das Strahlprofil ist hier breiter als vor der Probenkammer, da der Probenhalter nicht senkrecht auf der Strahlachse steht sondern um $\theta = 65^\circ$ gedreht wurde (siehe Abschnitt 2.2). Bei genauerer Betrachtung lässt sich hier ebenfalls ein Beugungsmuster erkennen. Durch ein Kollimationssystem (siehe Abschnitt 3.1) wurde der Neutronenhalo entfernt und der Strahl an den Messsetup von NIK angepasst (Strahldimension in der Probenebene $B \times H = 25 \times 18 \text{ mm}^2$). Deutlich ist auf der rechten Seite die Abschnittkante des Neutronenflusses aufgrund der Kollimationsmaßnahmen, noch vor einer exakten Justage, zu sehen.

Mit dem flächigen kalten Neutronenstrahl höchster Intensität ist es möglich, mit dem Messaufbau der NIK-Methode, der im nächsten Kapitel diskutiert wird, geringste Lithiumspuren nachzuweisen.

⁶Gafchromic RTQA-1010, Hersteller Gafchromic (<http://www.gafchromic.com/>)

Messaufbau und Probenpräparation

Für die Messungen der Lithiumkonzentration in menschlichem Gehirngewebe wurde nach dem Prinzip von Abschnitt 2.2 ein spezieller Messaufbau entwickelt. Dabei wurde vor allem die Raumwinkelakzeptanz optimiert, die Ratenfestigkeit der Detektoren maximiert und alle Untergrundbeiträge minimiert. Alles unter der Randbedingung, dass die Detektoren nur minimaler Neutronenexposition ausgesetzt sind und alle verwendeten Materialien kaum langlebige Aktivität aufbauen. Letzteres wurde zum einen durch die Verwendung von Materialien mit kleinen Neutroneneinfangquerschnitten realisiert. Zum anderen wurde ein effektives Kollimatorsystem entwickelt, mit dem der Neutronenstrahl optimal an den Messaufbau angepasst wird. Für die Messung der Alpha- und Tritiumteilchen aus der Lithiumreaktion wurden positionsempfindliche Detektoren verwendet. Diese wurden in einer speziellen Entwicklung in Zusammenarbeit mit der Firma SiTek¹ optimiert um möglichst schnelle Signalanstiegszeiten zu realisieren damit eine effektive Untergrunddiskriminierung möglich wird. Die Datenaufnahmeelektronik wurde ebenfalls an die Messmethode angepasst. Hier konnten mit der Entwicklung eigener Elektronikkomponenten die Messsignale ideal aufbereitet werden um weiterhin ein homogenes Zeitverhalten, ortsunabhängige Triggerschwellen und eine gute Energieauflösung zu gewährleisten. Durch die Anwendung einer elektronischen Koinzidenz ist es möglich einen erheblichen Untergrundanteil zu diskriminieren. Durch die Aufnahme der Zeitsignale eines Teilcheneinschlags im Detektor wird eine weitere Untergrunddiskriminierung in der „offline“ Datenanalyse möglich. Die mechanischen Komponenten des Messaufbaus, das Kollimationssystem sowie die Maßnahmen zur Untergrundvermeidung werden in Abschnitt 3.1 gezeigt. Die positionsempfindlichen Detektoren werden in Abschnitt 3.2 diskutiert bevor in Abschnitt 3.3 die Datenaufnahmeelektronik erklärt wird.

Im zweiten Teil dieses Kapitels wird die Probenpräparation diskutiert. Die Probendicke der untersuchten Gewebeschnitte ist ein entscheidender Parameter für Sensitivität und Genauigkeit der Messmethode. Bei infinitesimal dünnen Proben erhält man einerseits das sauberste Detektorsignal und die präzisesten Ortsinformationen, verliert aber nahezu linear mit der Probendicke an Sensitivität. Am anderen Ende dagegen ist die maximale Probendicke durch den elektronischen Energieverlust der Teilchen in Materie auf $d = 0,75 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ begrenzt. Bei Anwendung dieser Methode an Gewebeproben aus dem menschlichen Gehirn entspricht dies in etwa einer Probendicke von $10 \mu\text{m}$ (bei einer Gewebedichte von $\rho_{\text{nass}} = 1,04 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$ [7, 1]). Die Herstellung dieser sehr dünnen Proben wird in Abschnitt 3.5 diskutiert. Während der gesamten Probenpräparation wurden die Grundsätze der Deklaration von Helsinki mit der Novellierung von Seoul 2008 (59th WMA General Assembly) berücksichtigt. Der Ethikantrag zur Durchführung der Studie wurde genehmigt. Das Votum der Ethikkommission (Projekt-Nr. 300 – 10, 2011) liegt vor. Die Struktur so dünner Gewebeschnitte erlaubt es nicht diese freitragend

¹SiTek Electro Optics AB (<http://www.sitek.se/>)

zu verwenden. Daher wurde ein Probenhalter entwickelt, der bei gleichzeitiger mechanischer Stabilität nur ein Minimum an zusätzlichem Energieverlust der Teilchen beiträgt. Identische Probenhalter wurden auch für die Referenzproben verwendet, mit denen der gesamte Aufbau absolut kalibriert wurde.

3.1. Mechanischer Aufbau und Neutronenstrahlkollimation

Der außerordentlich hohe kalte Neutronenfluss, ein einfacher Zugang zur Strahlführung, Probenkammer und Abschirmung sowie die Möglichkeit einer Automatisierung der Messungen machen den Messplatz PGAA am FRM II (siehe Abschnitt 2.3) zu einem ideal geeigneten Ort für die NIK-Methode. Daher wurde der experimentelle Aufbau an die Randbedingungen dieses Messplatzes angepasst. Abbildung 3.1 zeigt die Probenkammer des PGAA von innen, die einen Innendurchmesser von 111 mm und eine Gesamthöhe von etwa 1 m besitzt (siehe Abbildung 2.5), mit eingebautem Messaufbau. Die Basis ist ein Schienensystem aus Aluminium (AlMg_3), in dem eine sogenannte Probenleiter aus Polytetrafluorethylen (PTFE) gleitet, auf der die Probenrahmen befestigt werden. Der gesamte Aufbau wurde so weit wie möglich aus Aluminium und aus PTFE hergestellt. In Tabelle 3.1 sind die Hauptbestandteile dieser Materialien zusammengefasst. Durch kleine Neutroneneinfangquerschnitte σ_n und stabile oder kurzlebige Tochterprodukte kann so durch eine geringe Aktivierung, die von gestreuten Neutronen verursacht wird, die Untergrundstrahlung minimiert und durch ein schnelles Abklingen ein rascher Probenwechsel ohne lange Wartezeiten gewährleistet werden. Das Schienensystem ist in der Horizontalen um $\Theta = 45^\circ$ gegenüber dem Neutronenstrahl verdreht um in einer PGAA Messung die mechanischen Elemente vor Neutronenexposition zu schützen und den Weg zu den Germanium-Detektoren frei zu geben, die senkrecht zum Strahl stehen. Die Probenleiter sitzt auf einer motorisierten Spindel, so dass jede Messposition auf der Leiter automatisiert angefahren werden kann. Die Position der Probenrahmen ist in Abbildung 3.1 mit der orangen Linie angedeutet, da die Probenleiter für das Foto entfernt wurde. Links und rechts der Probenleiter stehen sich, wie in der schematischen Darstellung in Abbildung 2.3 gezeigt, zwei Silizium PSD mit einem Proben-Detektorabstand von $a = 20\text{ mm}$ parallel zur Probe gegenüber. Die Detektoren mit einer aktiven Fläche von $20 \times 20\text{ mm}^2$ werden später separat in Abschnitt 3.2 diskutiert.

Wesentliches Merkmal dieses kompakten Aufbaus ist eine hohe Raumwinkelakzeptanz für die koinzident emittierten Teilchen. Hier wurde ein mittlerer Wert von etwa $\frac{\Omega}{4\pi} = 5\%$ für eine typische Probe mit einer Größe von $15 \times 15\text{ mm}^2$ realisiert. Die Raumwinkelakzeptanz ist in der Probenmitte mit etwa 13% am Größten und fällt in horizontaler und vertikaler Richtung annähernd linear und über die Diagonalen annähernd quadratisch ab. Abbildung 3.2 zeigt die theoretische Raumwinkelakzeptanz der Detektoranordnung für verschiedene Probenkoordinaten, wobei der Ursprung durch den Schnittpunkt der Probenebene mit einer Gerade, die durch die Detektormittelpunkte verläuft, definiert ist [81].

Der gesamte Detektorbereich ist mit einer $100\text{ }\mu\text{m}$ dicken PTFE-Folie überspannt, um die Detektoren

Hauptbestandteile des Messaufbaus			
Isotop	nat. Vorkommen (%)	Neutronen Einfangquerschnitt σ_n (b)	Halbwertszeit $T_{1/2}$ der Tochter
^{12}C	98,9	0,004	stabil
^{19}F	100	0,010	11 s
^{27}Al	100	0,230	2,2 min

Tabelle 3.1.: Hauptbestandteile der Materialien, die für den Messaufbau der NIK-Methode verwendet wurden. Alle Isotope haben einen kleinen Neutroneneinfangquerschnitt und gehen in stabile Elemente oder in Tochterisotope mit einer kurzen Halbwertszeit über [21].

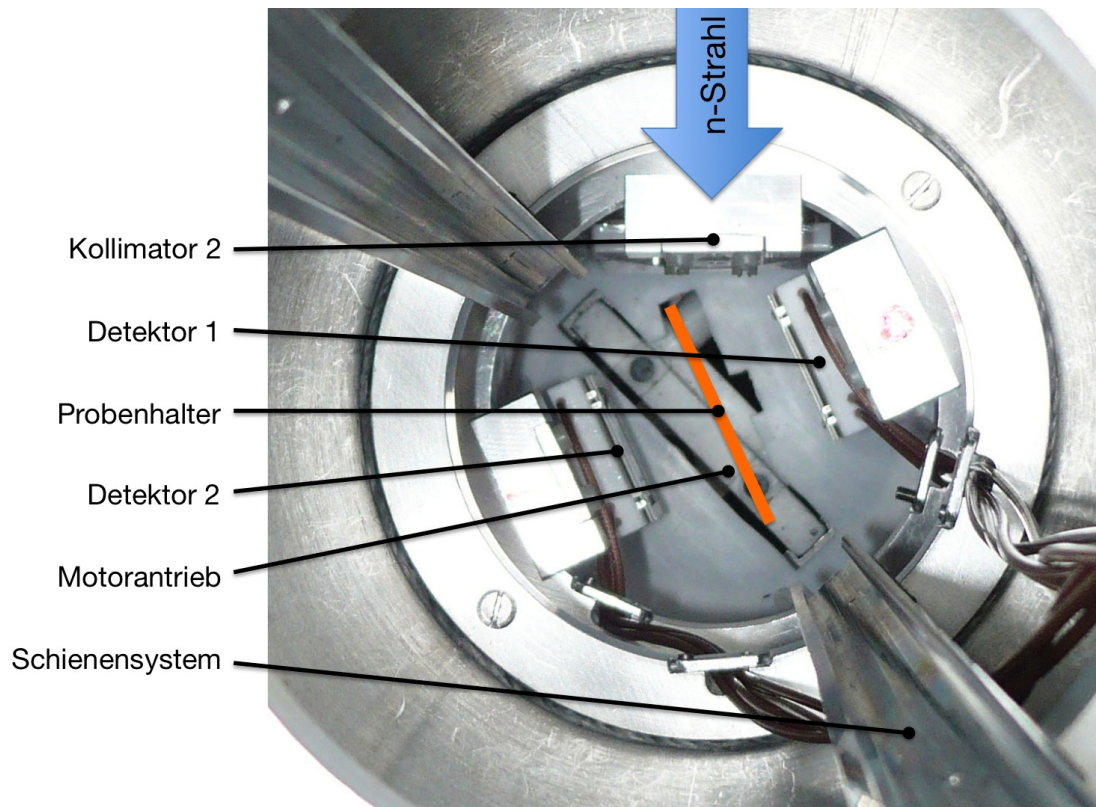


Abbildung 3.1.: Ein Foto der Probenkammer von innen mit eingebautem Messaufbau. Der Neutronenstrahl tritt von vorne in die Probenkammer ein.

für Alpha- und Tritiumteilchen aus der Probenkammerwand zu schützen, die mit einem ${}^6\text{Li}$ angereichertem Polymer² [46] ausgekleidet ist, um gestreute Neutronen durch die Reaktion ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ zu absorbieren.

Da die Probenkammer kein gutes Vakuum mit $P < 10^{-3}$ mbar zulässt, wurde sie während der Messzeiten mit Helium gespült. Mit einer Durchflussrate von ca. $\dot{V} = 0,8 \frac{\text{l}}{\text{min}}$ wurde das Restgas verdrängt und ein Protonenuntergrund aufgrund der ${}^{14}\text{N}(n, p){}^{13}\text{C}$ -Reaktion vermieden. Ein Druck von $P = 50$ mbar garantiert einen minimalen Energieverlust der Alpha- und Tritiumteilchen aus der Lithiumreaktion auf dem Weg zu den Detektoren und schützt diese gleichzeitig vor elektrischen Entladungsströmen. Abbildung 3.3 zeigt ein Foto des gesamten Strahlplatzes.

Wie bereits erwähnt, ist es notwendig den Neutronenstrahl zu kollimieren um ihn optimal an den Messaufbau und den Probenhalter anzupassen und dadurch Untergrundstrahlung durch Neutronenaktivierung zu vermeiden. Da der Neutronenstrahl keinen parallelen Strahlverlauf aufweist, ist es notwendig diesen mit einem Kollimatorsystem aus zwei Blenden einzuschränken. Abbildung 3.4 (a) zeigt den schematischen Aufbau ab dem Neutronenleiter bis zur Probe-Detektoren-Anordnung. Nachdem die Neutronen die Nase des elliptischen Neutronenleiters verlassen haben, wird der Neutronenhalo des Strahls durch Kollimator 1 (siehe Abbildung 3.4 (a)) entfernt und das Strahlprofil grob an den Messaufbau angepasst. Kollimator 1 besteht aus einem $B \times H \times L = 30 \times 40 \times 33 \text{ mm}^3$ großen gegossenen Bleiquader, der optimal in die umgebende Bleiabschirmung vor der Probenkammer eingebettet wurde. Er wurde mit einem konischen Durchbruch in der Mitte designed, durch den die

²Hersteller: Petersburg Nuclear Physics Institute PNPI; <http://www.pnpi.spb.ru/>

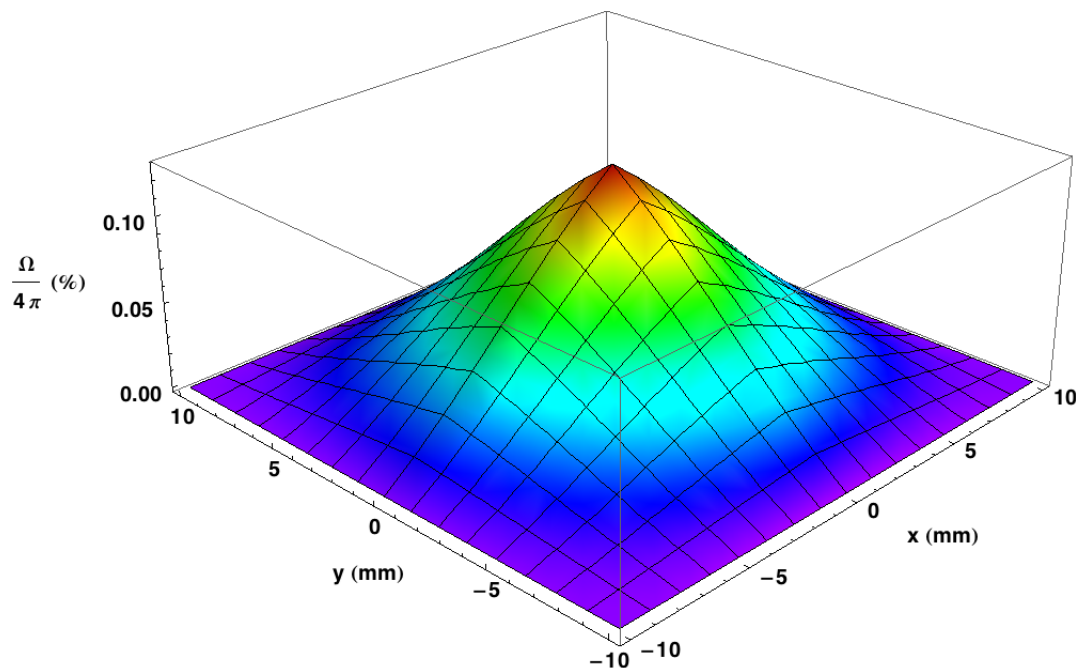


Abbildung 3.2.: Analytisch berechnete Raumwinkelakzeptanz für den Detektoraufbau der NIK-Methode. In der Probenmitte ist sie mit ca. 13% am höchsten und fällt annähernd linear über die Koordinatenachsen und annähernd quadratisch über die Diagonalen ab [81].

Neutronen zu der Probenkammer gelangen. Der Innenraum sowie die Frontseite wurden mit einem Lithiumpolymer ausgekleidet um die Strahldimension auf eine Fläche von $B \times H = 10 \times 16 \text{ mm}^2$ einzuschränken und die nicht nutzbaren Neutronen zu absorbieren. Gleichzeitig schützt das Blei von Kollimator 1 die Probe-Detektoren-Anordnung vor Beta- und Gammastrahlung aus den aktivierten Neutronenleiterspiegeln. Nachdem der Neutronenstrahl von Kollimator 1 eingeschränkt wurde tritt er durch das Zirkoniumfenster in die Probenkammer ein um hier etwa 30 mm vor dem Probenhalter das zweite mal kollimiert zu werden. Dieser $50 \times 50 \text{ mm}^2$ große Kollimator 2 (siehe Abbildung 3.4 (c)) besteht aus einem 6 mm dicken ^6Li -angereicherten Polymer³ [46] mit einem $B \times H = 9 \times 14 \text{ mm}^2$ großen Durchbruch in der Mitte, der eine Strahldimension auf der gedrehten Probenfläche von etwa $B \times H = 25 \times 18 \text{ mm}$ verursacht, wie in Abbildung 2.6 (b) gezeigt ist. Der gesamte Kollimator 2 ist in eine PTFE-Ummantelung eingebettet um die Detektoren vor parasitären Alpha- und Tritiumteilchen aus der Lithiumreaktion bei der Neutronenabsorption zu schützen. Der braune Fleck in der Mitte des Fotos von Abbildung 3.4 (c) ist eine optische Veränderung des Kollimatormaterials, die durch Neutronenexposition verursacht wird.

Durch die doppelte Kollimation kann der Neutronenstrahl optimal dem Probenrahmen angepasst werden und so der Untergrund durch eine Aluminium-Aktivierung des Probenrahmen-Materials verhindert werden. Durch verschiedene Entwicklungsschritte im Kollimatortsystem, die mit Helium gefüllte Niederdruck-Probenkammer und die speziellen Probenhalter (siehe Abschnitt 3.4) konnte die anfängliche Untergrundrate für einen $20 \times 20 \text{ mm}^2$ großen Detektor bei vollem Neutronenstrahl von etwa $R_U = 1 \text{ Mcps}$ auf unter $R_U = 5,5 \text{ kcps}$ bei maximalem Neutronenfluss reduziert werden.

³Hersteller: Petersburg Nuclear Physics Institute PNPI; <http://www.pnpi.spb.ru/>

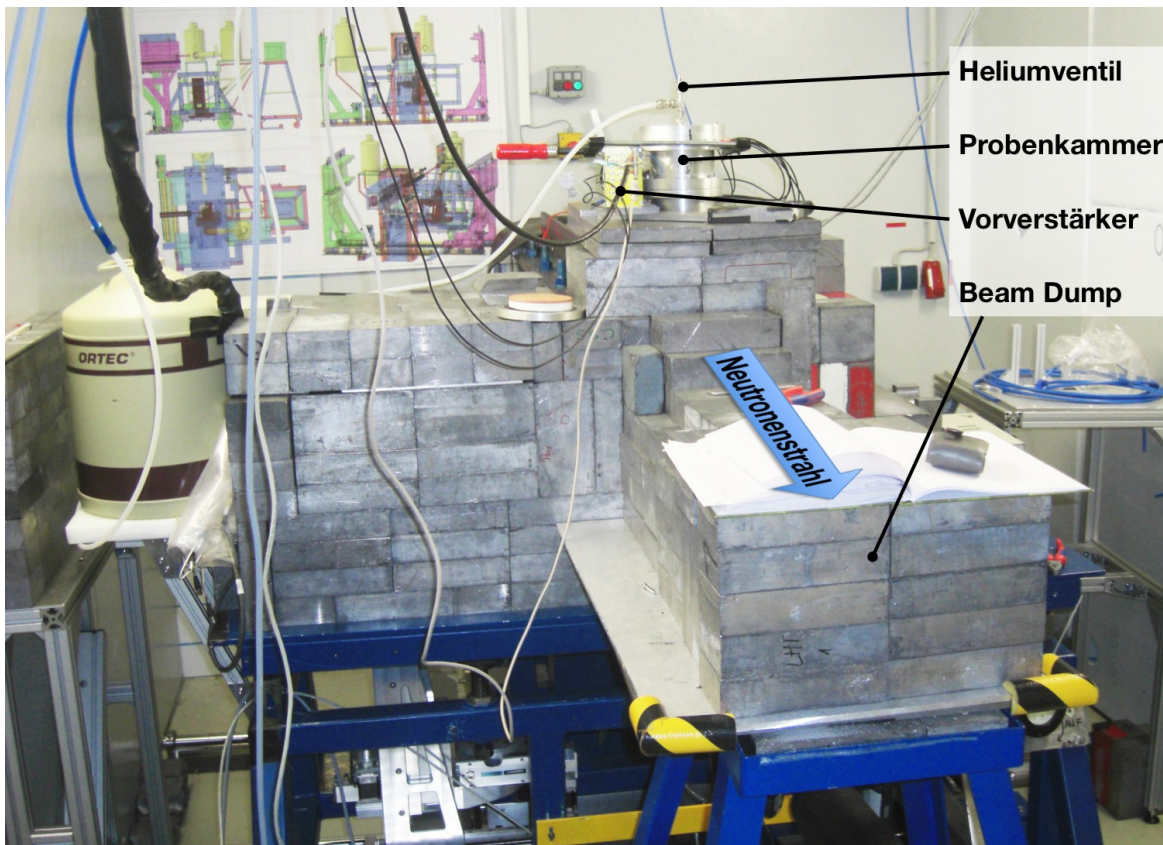


Abbildung 3.3.: Ein Foto des gesamten experimentellen Aufbaus. Der Neutronenstrahl tritt dabei von hinten in die Probenkammer ein, bevor er im Beam Dump komplett absorbiert wird. Durch den Gasanschluss wird die Probenkammer mit Helium gespült, um eine Schutzatmosphäre zu schaffen.

3.2. Positionsempfindliche Detektoren

Im Messaufbau der NIK-Methode wurden zwei $24 \times 24 \text{ mm}^2$ große positionsempfindliche Silizium Detektoren⁴ (PSD) mit einer aktiven Fläche von $20 \times 20 \text{ mm}^2$ verwendet. Die Detektoren besitzen auf der Ober- und Unterseite eine Widerstandsschicht R . Auf beiden Seiten des Detektors befinden sich an den Rändern jeweils zwei parallele Kontaktstreifen, die orthogonal zueinander stehen. Damit wird eine zweidimensionale Ortsauflösung mit nur vier Signalen pro Detektor realisiert (siehe Abbildung 3.5 (a)). Der abfließende Ladungsträgerstrom ist damit indirekt proportional zum Abstand des Einschlagortes des Teilchens zu den Kontaktstreifen, wodurch eine einfache Ortsrekonstruktion nach Gleichung 5.1 möglich ist (siehe Abschnitt 5.1.3). Die Widerstandsteilung ist in einem weiten Bereich linear (siehe Abschnitt 5.1).

Die Dioden wurden für Anwendungen mit UV-Licht optimiert. Umfangreiche Testmessungen zeigten, dass sie ebenfalls als Teilchendetektor einsetzbar sind [85], wenn das Schutzfenster vor dem Detektor entfernt wird. Die typische Kapazität der Detektoren beträgt $C = 360 \text{ pF}$. Die standardmäßig kommerziell erhältlichen Dioden besitzen einen Widerstand zwischen korrespondierenden Kontaktstreifen bis zu $R = 16 \text{ k}\Omega$. Dies resultiert in einer maximalen Signalanstiegszeit (10 – 90%) von bis zu $\tau = 2 \frac{2RC}{\pi^2} = 2,5 \mu\text{s}$ [136], was wiederum eine lange „Shapingzeit“ t_{SZ} bedingt. Somit wäre der Messaufbau anfällig auf „Pile up“, der Energie- und Ortsrekonstruktion verfälscht. Daher wurden

⁴Position Sensitive Detector; Bezeichnung 2L20UV_SU9; Hersteller SiTek (<http://www.sitek.se/>); Deutscher Vertrieb: Laser Components (<http://www.lasercomponents.com/de/>)

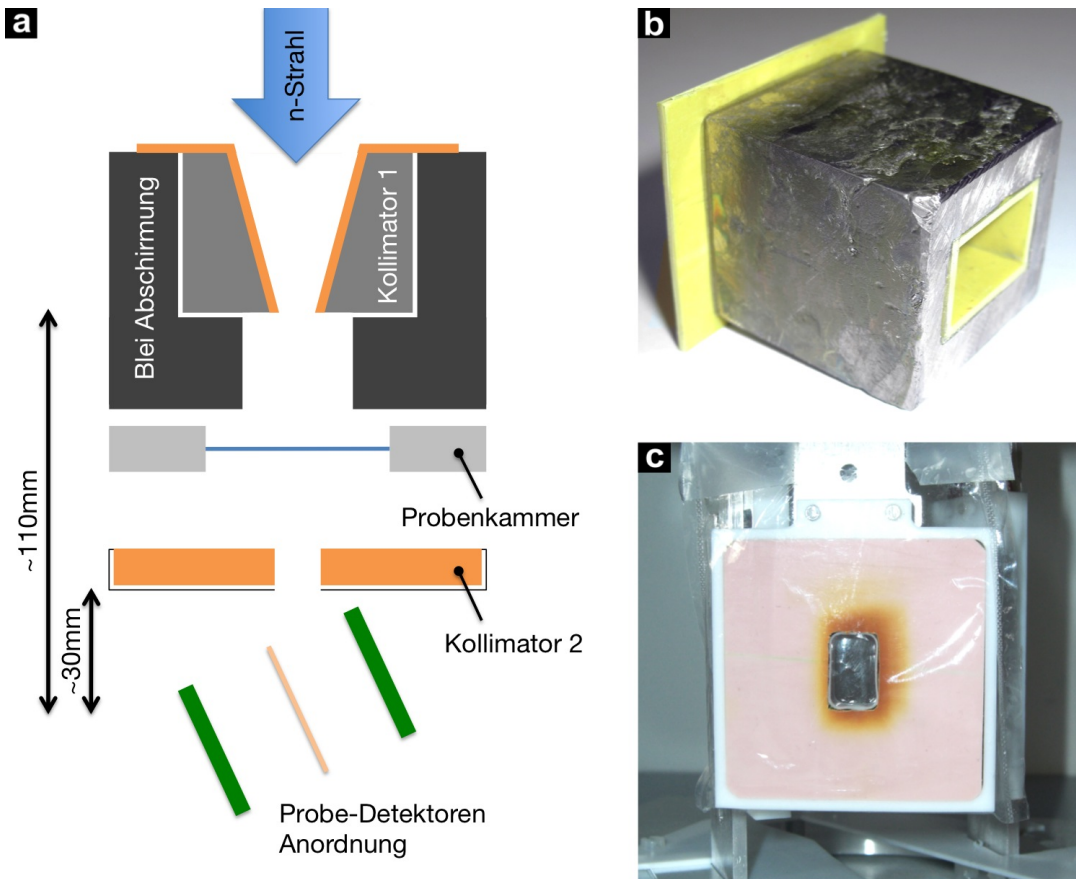


Abbildung 3.4.: a: Kollimatorprinzip der NIK-Methode.

b: Der Kollimator 1 entfernt den Neutronenhalo. Zusätzlich schützt er die Probe-Detektoren-Anordnung vor Gammastrahlung aus den aktivierten Neutronenleitern.

c: Der Kollimator 2 sorgt für eine Feinjustage des Neutronenstrahls. Der braune Fleck in der Mitte zeigt die Materialveränderung durch Neutronenexposition.

neue Detektoren speziell für die NIK-Experimente entwickelt. Hier wurde die Widerstandsschicht auf jeweils $R = 4\text{ k}\Omega$ reduziert. Die Signalanstiegszeit bei einem Teilcheneinschlag in der Mitte des Detektors beträgt jetzt $t \approx 360\text{ ns}$. Um diese zu vermessen wurde vor dem Detektor eine ^{241}Am -Alphaquelle und ein Kollimator mit einem runden $D = 3\text{ mm}$ Loch positioniert. In Tabelle 3.2 sind die Signalanstiegszeiten für einen Teilcheneinschlag im Detektormittelpunkt sowie am Detektorrand für einen $20 \times 20\text{ mm}^2$ PSD mit einer reduzierten Widerstandsschicht (dP2r), für eine Silizium PIN-Diode (dS1) und einen Standard-PSD⁵ mit einer aktiven Fläche von $10 \times 10\text{ mm}^2$ (dP1) aufgelistet. Die angegebene Unsicherheit ist die Standardabweichung der Messungen, die sich aufgrund der endlichen Ausdehnung des Kollimators unterscheiden. Zusätzlich wurde noch die Energieauflösung der Detektoren für ^3H -Teilchen mit einer Teilchenenergie von $E_t = 2733\text{ keV}$, bei Verwendung der Elektronik aus dem NIK-Aufbau und einer Shapingzeit von jeweils $t_{SZ} = 1\text{ }\mu\text{s}$, angegeben. Die Raumwinkelakzeptanz bei Verwendung der Detektoren in der NIK-Methode wurde analytisch berechnet. Die Detektorbezeichnung beschreibt dabei die Anzahl der Detektoren (d = double) bei Verwendung in der NIK-Methode, die Detektorart (P = PSD oder S = Silizium PIN-Dioden) und die aktive Detektorbreite in Zentimeter. Der Zusatz r bei dem Messaufbau dP2r steht für eine reduzierte Widerstandsschicht.

Bei einer Kathodenspannung von $U = 25\text{ V}$ betrug der Leckstrom bei den Experimenten $I_{LS} >$

⁵Typenbezeichnung: 2L10UV_SU9, Hersteller SiTek (<http://www.sitek.se/>); Deutscher Vertrieb: Laser Components (<http://www.lasercomponents.com/de/>)

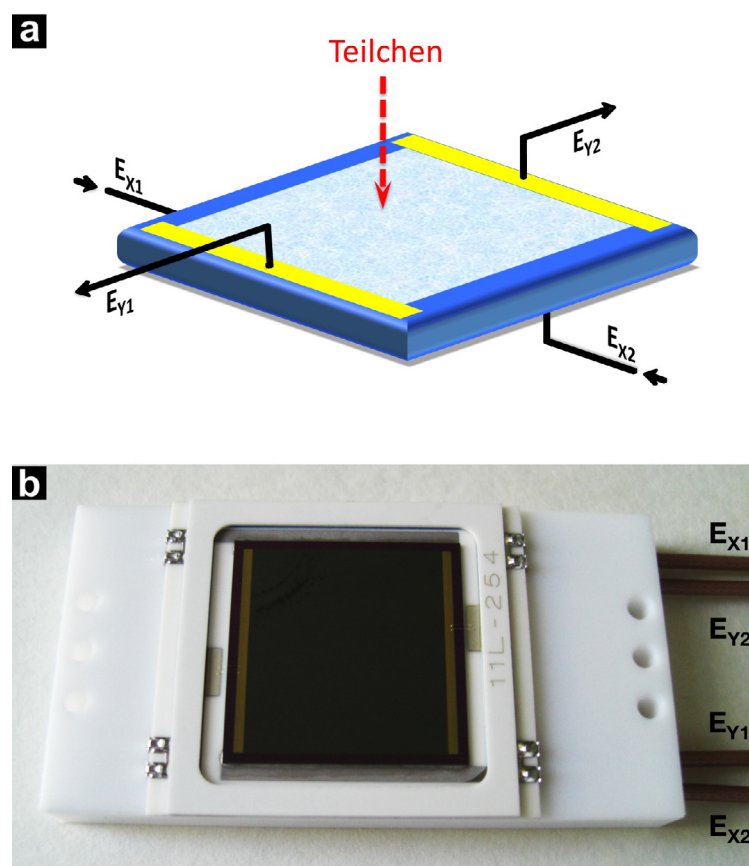


Abbildung 3.5.: a: Eine Schematische Darstellung eines PSD [81]. Die gelben Streifen visualisieren die Kontaktstreifen des Detektors. Durch Trennung der x und y Auslesekänte auf Unter- und Oberseite der Diode ist die Ladungsträgerteilung bei einem Teilcheneinschlag in weiten Bereichen linear.
b: Ein Foto eines PSD, der bei den Messungen am FRM II in der NIK-Methode verwendet wurde.

150 nA. Dieser stieg während den Messungen zeitweise bis auf $I_{LS} = 1100$ nA an. Ursache sind Ladungsträgerablagerungen auf der passivierten Detektoroberfläche, die durch den hohen Neutronenfluss induziert werden. Diese beeinträchtigen vor allem die Ortsauflösung [81]. Der Effekt klingt erst nach Tagen ohne eine Neutronenbestrahlung wieder ab. Daher wurde eine einfache Methode angewendet um den Ausgangszustand der Detektoren wieder herzustellen, indem sie im eingebauten Zustand mit Isopropanol gespült werden.

Die Dioden befinden sich in einem $B \times H = 24 \times 38$ mm² großen Keramikgehäuse, das wiederum auf einem PTFE-Quader befestigt wurde um die Signalkontakte zu isolieren und die Detektoren im mechanischen Aufbau zu integrieren (siehe Abbildung 3.5 (b)). Über geschirmte Kabel sind die vier Kanäle pro Detektor mit dem Vorverstärker verbunden.

3.3. Auslese-Elektronik und Datenaufnahmesystem

Die bei einem Teilcheneinschlag in einem PSD deponierte Energie wird durch vier ladungsintegrierende Vorverstärker⁶ pro Detektor aufgesammelt und verstärkt. Um Störungen zu vermeiden wurde das MSI-8 Modul, das die Vorverstärkermodule enthält, mit der Probenkammer geerdet und die Signalkabel vom Detektor zum Verstärker so kurz wie möglich designed. Die acht Vorverstärker-Signale

⁶MMPR-1: Vorverstärker Modul; Hersteller Mesytec; (<http://www.mesytec.de/>)

Detektoreigenschaften			
Detektoreigenschaft	dS1	dP1	dP2r
Signalanstiegszeit Mitte* (ns)	33 ± 1	383 ± 41	364 ± 19
Signalanstiegszeit Rand* (ns)	33 ± 1	235 ± 50	226 ± 16
Energieauflösung σE (keV) bei 2733 keV	8,6	20	23
theor. Raumwinkelakzeptanz bei NIK** $\Omega/4\pi$ (%)	0,9	0,9	7,5

Tabelle 3.2.: Detektoreigenschaften einer Silizium PIN-Diode (dS1), eines PSD mit einer aktiven Fläche von $10 \times 10 \text{ mm}^2$ (dP1) sowie eines $20 \times 20 \text{ mm}^2$ PSD mit einer reduzierten Widerstandsschicht.

* 10 – 90% der Vorverstärkeramplitude.

** integrale Raumwinkelakzeptanz für eine $10 \times 10 \text{ mm}^2$ große Probe bei einem Probe-Detektorabstand von 20mm bei der Anwendung in der NIK-Methode.

werden dupliziert und jeweils zwei zusammengehörige Kanäle aufsummiert (z.B. Kanal 1 + Kanal 2 → Kanal 9) und so vier Summensignale gebildet (siehe SUM-812 in Abbildung 3.6). Die Ortsabhängigkeit der Signalamplitude konnte so zu einem Großteil kompensiert werden. Das Modul SUM-812 ist eine spezielle Entwicklung für den NIK-Aufbau um die elektronischen Signale optimal für diesen Messaufbau aufzubereiten. Im SUM-812 Modul wurden ebenfalls Shaper-Module⁷ mit einem Timing-Filter-Verstärker integriert (siehe Abbildung 3.6). Aus den acht Einzelsignalen (1 – 8) und den vier Summensignalen (9 – 12) werden hier gefilterte Energiesignale gebildet, wobei aufgrund der speziellen PSD-Entwicklung (siehe Abschnitt 3.2) eine sehr kurze Shapingzeit von $t_{SZ} = 1 \mu\text{s}$ gewählt werden konnte. Die einzelnen Energiesignale werden von einem 12-Bit Peak-Sensing-ADC⁸ (Analog to Digital Converter), der in einem VME-Bussystem⁹ betrieben wird, digitalisiert. Das Auslesen der ADC-Daten sowie das Speichern der Messdaten auf einer Festplatte eines mobilen Rechners wird von einem PowerPC¹⁰ (Performance optimization with enhanced RISC Performance Chip) gesteuert. Der Power PC wird von dem portablen Rechner mit der Software MARaBOU¹¹ (MBS And ROOT Based Online/Offline Utility) gesteuert, mit der die Messdaten in eine Root-Datei¹² abgespeichert werden und diese gleichzeitig online betrachtet werden können.

Das Triggersignal wird aus den vier Timing-Filter-Signalen der Summen-Kanäle gebildet. Dazu werden diese Signale mit einem Leading-Edge-Discriminator¹³ (LED) in logische Signale nach dem NIM-Standard (Nuclear Instrumentation Standard) umgewandelt. Hier wurde die Triggerschwelle auf etwa $E_{TT} = 600 \text{ keV}$ eingestellt. Aus den zwei Summensignalen pro Detektor wird in einer logischen ODER-Schaltung (OR1 und OR2) das schnellste der beiden Signale ausgewählt. In einem anschließendem logischen UND¹⁴ (AND) wird die elektronische Koinzidenz zwischen den beiden Detektoren und damit das Triggersignal gebildet. Das Zeitfenster wurde dabei auf $\Delta t = 600 \text{ ns}$ eingestellt. Während der ADC ausgelesen wird ($\Delta t \approx 100 \mu\text{s}$) kann dieser keine neuen Daten aufnehmen. In dieser Zeit sperrt das Trigger Modul (TM) die Logik Einheit AND und damit die gesamte Datenaufnahme. In dieser Zeit wird von der Einheit ED (Events during Deadtime) ein Bit ausgewertet, das angibt ob während der Totzeit kein oder ein (oder mehrere) weitere Trigger auftraten. Dieses Bit wird beim nächsten Datenauslesevorgang vom ADC mit aufgezeichnet. Die Zusammensetzung der ED-Schaltung und die Rekonstruktion der Ereigniszahl wird im Detail in Anhang C diskutiert. Das

⁷MMSH-1: Shaper Modul mit integriertem Timing Filter; Hersteller Mesytec; (<http://www.mesytec.de/>)

⁸V785 ADC; Hersteller Caen (<http://www.caen.it/>)

⁹UEV 6021; Hersteller Wiener Plein & Baus GmbH; (<http://www.wiener-d.com/>)

¹⁰RIO3; Hersteller CES (<http://www.ces.ch/>)

¹¹MARaBOU wurde am Maier-Leibnitz-Laboratorium der Münchner Universitäten entwickelt

¹²ROOT, Datenanalysepaket auf C++ Basis, das am CERN entwickelt wurde (<http://root.cern.ch/drupal/>)

¹³Octal Discriminator Model 705; Hersteller Phillips Scientific (<http://www.phillipsscientific.com/>)

¹⁴365AL, Dual 4-Fold Majority Logic Unit; Hersteller Teledyne LeCroy (<http://teledynelecroy.com/>)

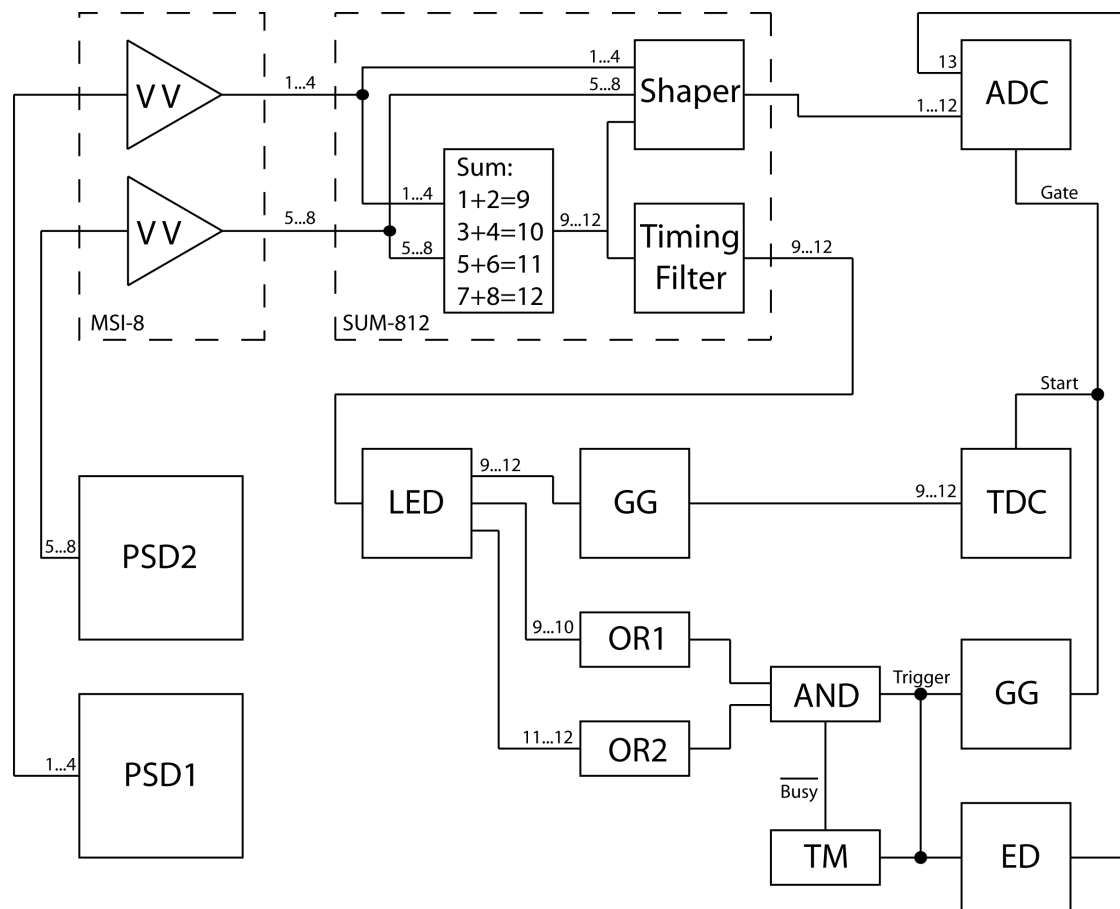


Abbildung 3.6.: Schematischer Aufbau der Datenauslese-Elektronik.

Triggersignal wird vom Gate Generator¹⁵ (GG) auf $\Delta t = 1,7 \mu s$ aufgeweitet und definiert dann das ADC-Gate, in dem dieser das Signalmaximum abtastet. Gleichzeitig werden mit der fallenden Flanke des Gate-Signals vier Kanäle des TDC¹⁶ (Time to Digital Converter) gestartet (Common Start Mode), die individuell von jedem einzelnen verzögerten (Gate Generator¹⁷ GG) Summenkanal (9 – 12) wieder gestoppt werden.

3.4. Der Probenhalter

Die Struktur der sehr dünnen Gewebeschnitte ist nicht freitragend weshalb die Proben mit einem Probenträger gestützt werden müssen. Dieser hat verschiedenen Anforderungen zu erfüllen [81]:

- Der Probenträger muss flächig oder sehr feinmaschig sein, um den Gewebeproben eine strukturelle Stabilität zu geben.
- Die effektive Dicke des Probenträgers darf $d = 0,1 \frac{mg}{cm^2}$ nicht überschreiten, um zu gewährleisten, dass ihn die Alpha- und Tritiumteilchen durchdringen können.

¹⁵GG8000 Octal Gate and Delay Generator; Hersteller ORTEC (<http://www.ortec-online.com/>)

¹⁶V775 TDC; Hersteller Caen (<http://www.caen.it/>)

¹⁷GG8010 Octal Gate and Delay Generator; Hersteller ORTEC (<http://www.ortec-online.com/>)

3. Messaufbau und Probenpräparation

- Die Materialien dürfen nur sehr kleine Neutroneneinfangquerschnitte für kalte oder thermische Neutronen besitzen, um Untergrundreaktionen zu minimieren.
- Die instabilen Elemente, die durch Neutronenaktivierung der verwendeten Materialien entstehen, dürfen nur eine Halbwertszeit von wenigen Minuten besitzen, um eine Kontamination des Messplatzes auszuschließen und einen schnelle Probenwechsel zu ermöglichen.
- Der Probenträger muss eine ausreichende mechanische Festigkeit besitzen, um einen Transport der Gewebeproben vom Präparationsort zum Messplatz zu ermöglichen.

Nach diesen Anforderungen wurde ein Probenrahmen mit einer Dicke von 0,3 mm aus reinem Aluminium¹⁸, mit einem Verunreinigungsgrad von unter 0,1% gefertigt. Um den Probenrahmen komplett aus dem Flusskern des Neutronenstrahls zu nehmen, wurde er mit einem 30 mm breiten und 15 mm hohen Langloch dem ideal kollimierten Neutronenstrahl angepasst. Dieser Durchbruch wurde zunächst mit einer Kohlenstofffolie mit einer Massenbelegung von $d = 25 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$ ¹⁹ überdeckt, wie in Abbildung 3.7 (a) zu sehen ist. Damit besitzt der Probenträger eine ausreichende Stabilität um die Proben zu stützen und ist gleichzeitig dünn genug damit die Alpha- und Tritiumteilchen aus der Lithiumreaktion kaum Energie beim Durchdringen verlieren. Aluminium besitzt einen kleinen Einfangquerschnitt für thermische Neutronen von $\sigma_{\text{Al}} = 0,23 \text{ b}$ und das Reaktionsprodukt ^{28}Al eine kurze Halbwertszeit von $T_{^{28}\text{Al}} = 2,24 \text{ min}$ [21]. Der Einfangquerschnitt von ^{12}C ist mit $\sigma_{^{12}\text{C}} = 0,004 \text{ b}$ [21] noch geringer und das Kohlenstoffisotop geht durch einen Neutroneneinfang in das stabile ^{13}C -Isotop über. Somit kann gewährleistet werden, dass der Probenträger nur wenig Untergrundstrahlung erzeugt und nach einer Wartezeit von typischerweise $t = 15 \text{ min}$ nach einer Neutronenexposition ein Probenwechsel möglich ist. In systematischen Untergrundmessungen wurde eine signifikante Lithiumkontamination der Kohlenstofffolie mit einer Flächenbelegung von über $\lambda = 1,0 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$ festgestellt. Diese Verunreinigung wird durch den Produktionsprozess der Folien eingetragen und konnte auch durch Variation verschiedener Parameter im Prozess [146] nicht signifikant verringert werden. Daraufhin wurden verschiedene Probensubstrat-Materialien (wie z.B. high tech Membrane der Firma Sympatex²⁰ und

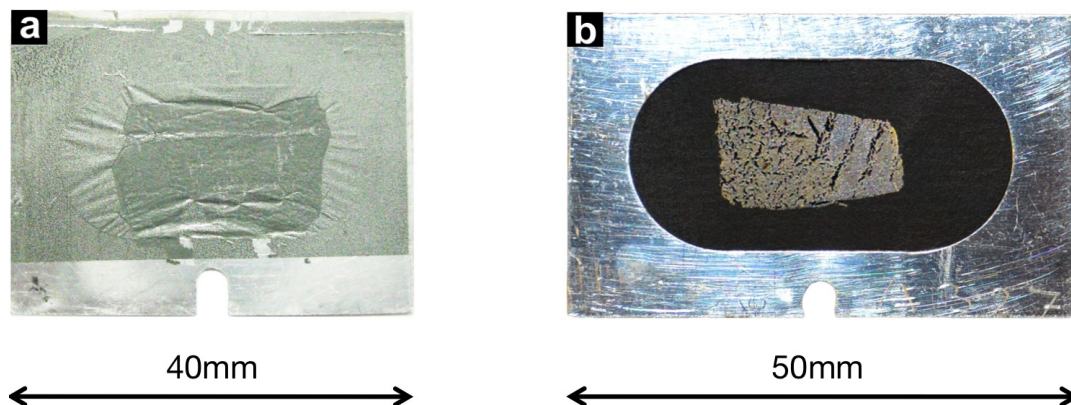


Abbildung 3.7.: Probenträger mit Kohlenstofffolie (a) und Polyethylen-Folie (b) als Probensubstrat, jeweils mit einer typischen $10 \mu\text{m}$ dicken organischen Probe belegt. Bei den Messungen der Gewebeproben wurde vor allem der Probenträger aus (b) eingesetzt. Um den Kontrast der Probe zu verbessern, wurde der Probenträger (b) auf einem dunklen Untergrund fotografiert.

¹⁸1.01057.1000 Aluminiumband zur Analyse von Merck, <http://www.merckmillipore.com/DE/de>

¹⁹Die Kohlenstofffolie wurde mittels Dünnschicht-Deposition im Targetlabor vom Physik Lehrstuhl E12 der Technischen Universität München hergestellt

²⁰Sympatex Membran, $5 \mu\text{m}$ Polyether-Ester Folie, Hersteller Sympatex, <http://www.sympatex.com/>

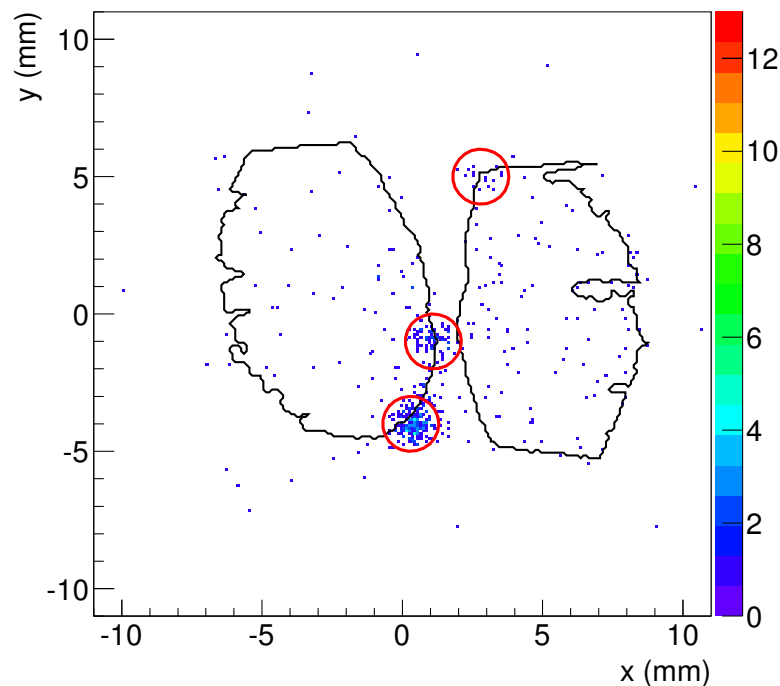


Abbildung 3.8.: Lokale Lithiumverteilung einer Gewebeprobe mit wenig Lithium auf PE-Folie. Die drei roten Kreise zeigen punktuelle Verunreinigungen, die durch Staubablagerungen verursacht werden.

Gore-tex²¹, Mylarfolie²², Ethylen-Propylen-Copolymer Folie²³, Kohlenstofffolien für optische Anwendungen²⁴ und reiner Kohlenstoff²⁵) bezüglich ihrer Lithiumkontamination untersucht [82]. Es stellte sich heraus, dass eine Frischhaltefolie aus Polyethylen der Marke „Sylvana“²⁶ keine messbare Lithiumverunreinigung enthält [82]. Diese Folie wurde von ihrer ursprünglichen Dicke von $15\ \mu\text{m}$ auf unter $1,0\ \mu\text{m}$ gedehnt und auf den Probenrahmen befestigt²⁷ (siehe Abbildung 3.7 (b)). Durch elektrostatische Aufladung der Substratfolie kann diese jedoch sehr leicht mit Staub verunreinigt werden. Abbildung 3.8 zeigt die Messung einer Lithiumverteilung einer Gewebeprobe mit kleiner Lithiumkonzentration. Die Probenumrisse sind durch die schwarze Kontur markiert. Die Einträge innerhalb der Polygone werden vor allem durch Alpha- und Tritiumteilchen verursacht und die Einträge außerhalb entstehen durch Untergrundreaktionen. Zwischen den beiden Probenteilen sind drei punktuelle Verunreinigungsherde zu sehen, die durch Staubpartikel verursacht werden und ca. 60% aller Einträge enthalten. Um eine solche Lithium-Kontamination zu vermeiden und eine Langzeitstabilität zu gewährleisten wurde das Probensubstrat direkt nach der Herstellung mit bipolaren Ionen²⁸ behandelt, um die statische Aufladung der Probensubstrate zu neutralisieren [82]. Zahlreiche Messungen haben gezeigt, dass die punktuellen Verunreinigungen nach dieser Behandlung auch nach mehreren Tagen der Lagerung solcher Proben nicht wieder auftraten.

²¹Gore-tex Membran, $15\ \mu\text{m}$ PTFE Folie, Hersteller Gore-tex, <http://www.gore-tex.de/>

²²Mylarfolie, $2\ \mu\text{m}$ Biaxial orientierte Polyester-Folie (BoPET), Hersteller Bayer Dormagen

²³ $25\ \mu\text{m}$ Ethylen-Propylen-Copolymer Folie, Hersteller Goodfellow, <http://www.goodfellow.com/>

²⁴Spektraler Kohlenstoff, Folien mit $0,1\ \mu\text{m}$ hergestellt durch Dünnschicht-Deposition, Hersteller Ringsdorf-Werke GmbH, <http://www.sglgroup.com/>

²⁵Kohlenstoff ($c > 99,9995\%$), Folien mit $0,1\ \mu\text{m}$ hergestellt durch Dünnschicht-Deposition, Hersteller Chempur <http://www.chempur.de/>

²⁶Sylvana Frischhaltefolie, Hersteller Sylvana, Hausmarke von Penny Markt, Tochtergesellschaft von Rewe, <http://www.penny.de/>

²⁷UHU plus schnellfest 2-K-Epoxydharzkleber, <http://www.uhu.com/>

²⁸RI 65 P, Ringionisator, Hersteller Haug, <http://www.haug.de/>

Durch die extrem niedrige Nachweisgrenze ist diese Methode sensitiv auf kleinste Verunreinigungen. Daher ist neben den hier dargestellten technologischen Entwicklungen ein weiterer Schlüsselaspekt eine extreme Sorgfalt und sauberes Arbeiten in der Probenpräparation.

3.5. Extraktion der Gehirnareale und Mikroschnitte

Alle in dieser Arbeit diskutierten Gewebeproben wurden post mortem nach dem Exitus innerhalb von $t = 48\text{h}$ von Ärzten der Rechtsmedizin München²⁹ im Rahmen einer vollständigen Obduktion entnommen und tiefgefroren. Bis zur endgültigen Probenpräparation befand sich das organische Material bei $T \approx -20^\circ\text{C}$ zur Aufbewahrung in verschlossenen Polyethylen-Beuteln. Abbildung 3.9 (a) zeigt eine rechte Gehirnhälfte im eingefrorenen Zustand am Tag der Probenpräparation. In Abbildung 3.9 (b) - (d) sind zusätzlich die schematische Darstellung einer Gehirnhälfte, die wichtigsten Bestandteile des limbischen Systems sowie ein koronarer Schnitt durch das Gehirn³⁰ [133] gezeigt. Die Gehirnhälfte wurde in etwa 15 mm dicke Scheiben unterteilt, die in Abbildung 3.10 zu sehen sind.

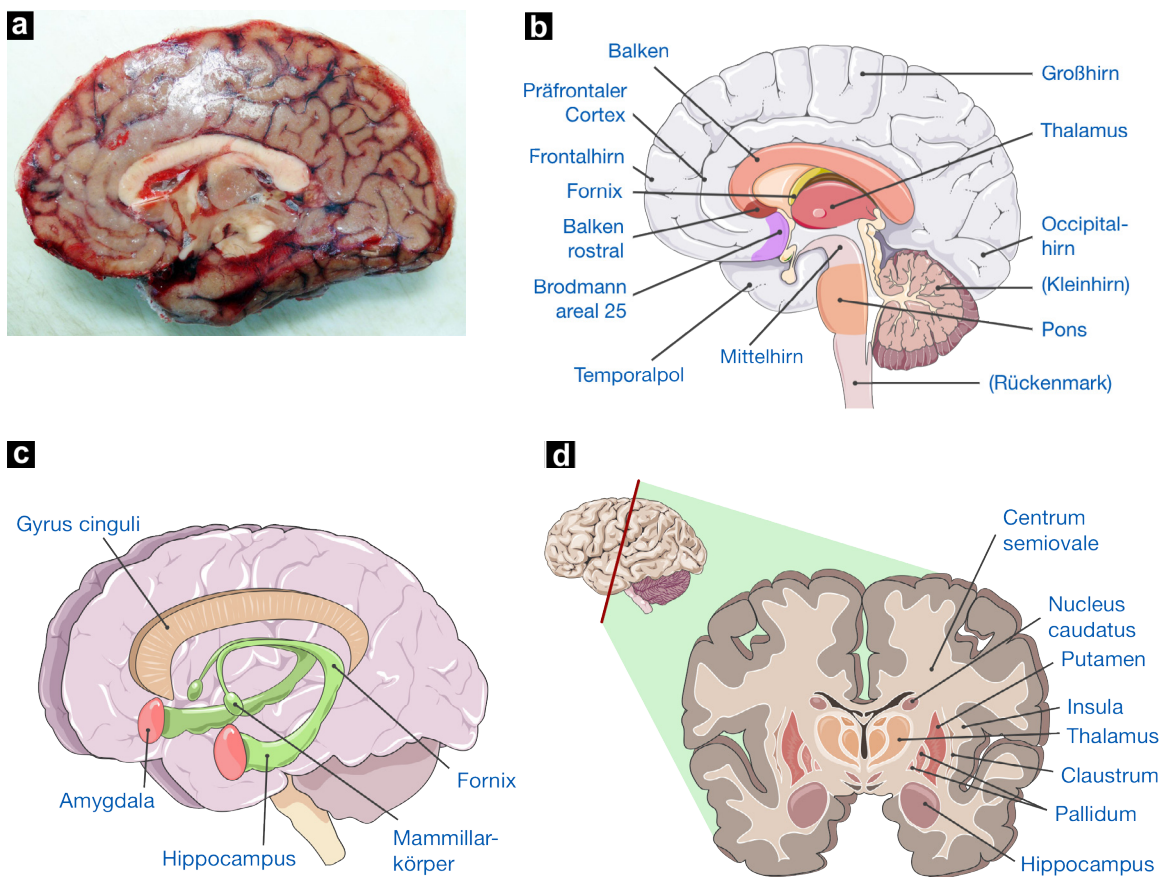


Abbildung 3.9.: a: Foto einer rechten Gehirnhälfte im tiefgefrorenen Zustand.

b: Schematische Darstellung der Gehirnhälfte von (a)³⁰.

c: Hauptbestandteile des limbischen Systems³⁰.

d: Koronarer Schnitt durch das Gehirn³⁰.

Soweit nach der Obduktion freigegeben, wurden alle benannten Bereiche zur Examinierung entnommen. Die Areale in Klammern wurden vollständigheitshalber mit angegeben.

²⁹Institut für Rechtsmedizin, Nußbaumstraße 26, 80336 München, <http://www.rechtsmedizin.med.uni-muenchen.de/index.html>

³⁰SERVIER Medical Art, Elsenheimerstr. 53, 80687 München; <http://www.servier.de/medical-art>

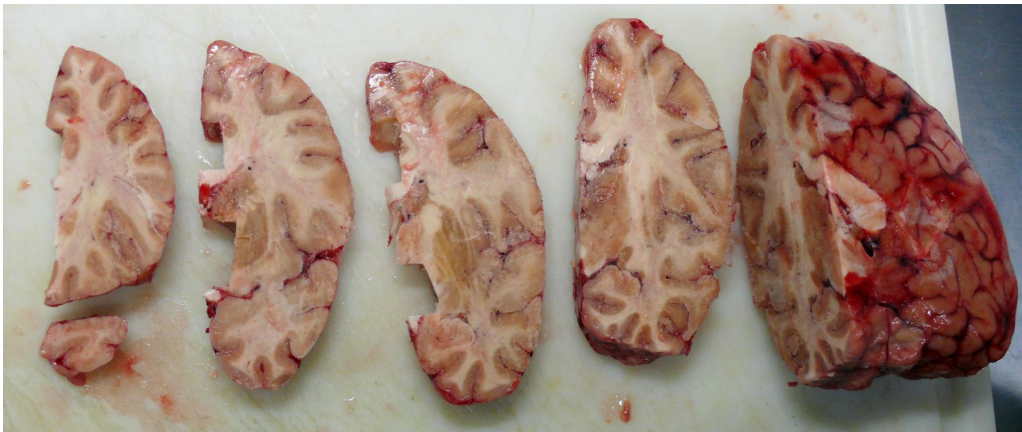


Abbildung 3.10.: Foto der Gehirnhälfte aus Abbildung 3.9 (a) während der Probenpräparation. Während der gesamten Verarbeitungszeit verblieb das organische Material im gefrorenen Zustand.

präparierte Gehirnregionen					
Gehirnregion	Akro- nym	Gesund G	Suizid S	Lithium L	Lithium2 I
Amygdala	Am	6 + 2	1	6	0
Balken	Ba	3 + 0	6	4	0
Centrum semiovale	Ce	0	2	2	0
Clastrum	Cl	1 + 0	1	0	0
Fornix	Fo	0	2	0	0
Frontalhirn	Fr	1 + 2	3	5	0
Gyrus cinguli	Gy	2 + 0	8	5	0
Hippocampus	Hi	6 + 4	4	8	2
Insula	In	1 + 0	1	3	0
Mammillarkörper	Ma	2 + 1	1	0	0
Mittelhirn	Mi	0	1	0	0
Nucleus caudatus	Nu	0	2	2	0
Occipitalhirn	Oc	0	3	7	0
Pallidum	Pa	3 + 1	1	3	0
Pons	Po	0 + 2	0	0	0
Putamen	Pu	3 + 1	1	3	0
Temporalpol	Te	0	1	0	0
Thalamus	Th	1 + 1	6	2	0
Striatum	St	0	2	0	2
Großhirn	Gr	0	0	0	4

Tabelle 3.3.: Liste aller Gehirnareale, die von den angegebenen Gehirnen untersucht wurden. Die Zahlen in der Tabelle geben an, in wie viele Unterbereiche das angegebene Gehirnareal unterteilt und vollständig vermessen wurde. In der Spalte des gesunden Gehirns sind jeweils zwei Zahlen angegeben. Diese geben die Anzahl aller Unterbereiche an, für die ein bzw. kein Dickenprofil existiert.

Daraus konnten die in Abbildung 3.9 (b) bis (d) bezeichneten Gehirnbereiche entnommen werden. Auf diese Weise wurden Proben von einem, bezüglich affektiver Störungen, gesunden Probanden (G) und einem Suizidenten (S) mit bekannter Depression, sowie von zwei Personen mit einer medizinisch induzierten Lithiumbehandlung, eine davon mit einer Lithiummedikation (L) und eine mit einer Lithiumintoxikation (I), gewonnen. Je nachdem wie viele Gehirnbereiche für die Obduktionsbefunde benötigt wurden, konnten je Gehirn unterschiedlich viele Regionen entnommen werden. Für eine detaillierte Untersuchung wurden viele Regionen in Unterbereiche unterteilt, da diese teilweise stark strukturiert sind und unterschiedliche Funktionen besitzen. Tabelle 3.3 zeigt eine Zusammenfassung der entnommenen Regionen der vier Gehirne. Die Zahlen in der Tabelle geben an, in wie viele Unterbereiche die einzelne Region unterteilt wurde. Für die weitere Benennung der einzelnen Gehirnregionen soll folgende Nomenklatur gelten. Als erstes wird das Gehirn angegeben, als zweites folgt die Region und schließlich die Unterregion. Beispielsweise beschreibt GAM1 den Unterbereich 1 der Gehirnregion Amygdala des gesunden Gehirns G.

Neben der vollständigen Untersuchung von vier Gehirnen wurde noch eine Serienmessung eines ausgewählten Gehirnbereichs aus 41 verschiedenen Gehirnen durchgeführt. Dabei wurde der rostrale Teil des Balkens gewählt, da dieser überwiegend aus Axone (Nervenfasern) besteht. Die Forschungsergebnisse von Kerry Ressler [118] weisen auf eine besondere Bedeutung des Gehirnbereichs Brodmann Areal 25 (Gyrus cinguli anterior subgenual) bei Depressionen hin, der direkt unterhalb dem rostralen Anteil des Balkens lokalisiert ist (siehe Abbildung 3.9 (b)). Daher sollten in der Serienmessung die Axone zu diesem Bereich näher untersucht werden. Hier wurden, in Zusammenarbeit mit dem „Lieber Institute for Brain Development“³¹ in Baltimore USA, etwa $V = 1 \text{ cm}^3$ große Proben entnommen, die im Folgenden mit B1 bis B41 abgekürzt werden.

Die vorbereiteten Materialien wurden zur Weiterverarbeitung auf der Vorschubplatte des Kryo-Mikrotoms mittels einem Klebstoff für organische Materialien³² fixiert (siehe Abbildung 3.12 (a)) und erneut bei $T = -20^\circ \text{C}$, bis zur vollständigen Aushärtung des Klebstoffes, gelagert. Die Unterbrechungen der Kühlkette waren während der gesamten Probenpräparation so kurz, dass das organi-

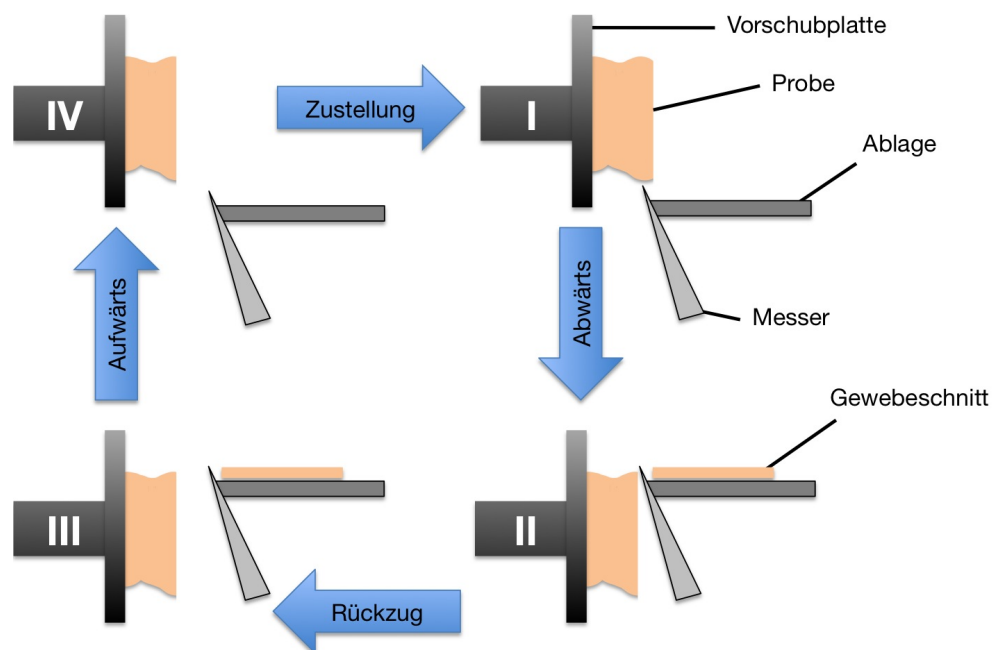


Abbildung 3.11.: Schematische Darstellung des Kryo-Schnittprozesses.

³¹LIBD, 855 North Wolfe Street, Baltimore, MD 21205; <http://www.libd.org/>

³²Tissue Freezing Medium, <http://www.leica-microsystems.com/>

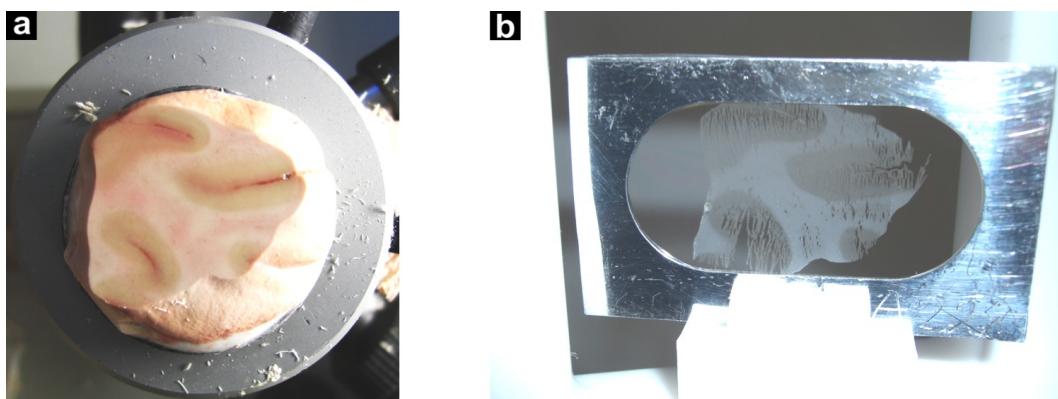


Abbildung 3.12.: a: Ein Gehirnbereich auf der Vorschubplatte des Kryo-Mikrotoms.
 b: Die geschnittene Probe mit einer Dicke von $10\ \mu\text{m}$ auf dem Probenhalter. Das Bild zeigt den Probenhalter auf der Probenleiter kurz vor der Vermessung.

sche Material permanent im Bereich $T \approx -20^\circ\text{C}$ gehalten wurde. Bei dieser Temperatur wurden die Mikroschnitte mit einem Kryo-Rotationsmikrotom nach dem in Abbildung 3.11 dargestellten Prinzip hergestellt. Durch die Abwärtsbewegung der Vorschubplatte schneidet das feststehende Messer einen Mikroschnitt des Gewebes ab, der auf die dahinter liegende Ablagefläche gleitet. Während des Schneideprozesses entstehen in der Gewebeprobe Mikrorisse, die je nach Substanzart unterschiedlich stark ausgeprägt sind. Diese Risse sind auf dem Foto in Abbildung 3.7 (b) und Abbildung 3.12 (b) sehr gut zu erkennen und werden bei der Datenanalyse in Kapitel 4 weiter diskutiert. Anschließend wird der Probenhalter zurückgezogen um bei der Aufwärtsbewegung das Messer nicht zu berühren. Als nächstes folgt die Zustellung der Vorschubplatte um eine definierte Länge (hier $10\ \mu\text{m}$), um einen erneuten Schneidevorgang zu beginnen. Im Punkt III des Schneide-Kreisprozesses wurden die Mikroschnitte auf den Probenträgern befestigt (siehe Abbildung 3.12 (b)). Diese haften durch Adhäsion an dem Probensubstrat. Dazu muss das sonst geschlossene Mikrotom geöffnet werden, wodurch sich die Temperatur im Innenraum geringfügig ändert. Es zeigte sich, dass etwa eine Minute Wartezeit nach dem Schließen nötig ist, um eine reproduzierbare Probendicke zu gewährleisten [81]. Zusätzlich wurden nach jedem Entnahmevergange zwei bis drei Schnitte angefertigt und verworfen um Temperatureinflüsse an der Probenoberfläche zu vermeiden. Pro Gehirn-Messserie wurden etwa 50 – 70 Mikroschnitte hergestellt. Die unterschiedlichen Gehirnbereiche zeigten verschiedene Schneideeigenschaften, so dass viel Erfahrung nötig ist um homogene, großflächige Gewebeschnitte zu erstellen.

Wie in Abschnitt 5.4.1 gezeigt wird, ist die maximale Massenbelegung der Proben auf $d = 0,75\ \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ beschränkt. Daher wurde die Massenbelegung der Gewebeschnitte durch Lyophilisation reduziert. Gleichzeitig wurde damit eine Konservierung der Proben erreicht. Für den Trocknungsvorgang wurden die Proben in gefrorenem Zustand im Vakuum platziert. Die Trocknungszeit betrug jeweils $t = 8\text{h}$, da eine geringere Zeit nicht ausreichte um den gesamten Wasseranteil aus den Proben zu verdampfen [81]. Während des Trocknungsprozesses kontrahiert das Gewebematerial unterschiedlich, so dass lokale Dickenschwankungen entstehen. Daher ist eine größere Probendicke trotz Lyophilisation nicht möglich.

Der Transport der Proben zum Messaufbau erfolgte in verschlossenen und versiegelten Polyethylen-Behältern.

3.6. Referenzproben

Für die Kalibration des Detektorsystems wurden verschiedene Referenzproben hergestellt. Dabei fanden die gleichen Probenhalter wie auch bei den Experimenten (siehe Abbildung 3.7 (b)) Verwendung. Lediglich das Probensubstrat substituierte man mit einer $1,5 \mu\text{m}$ dicken Mylarfolie mit einer 250 nm dicken Aluminium Beschichtung. Dieses Probensubstrat besitzt eine höhere mechanische Festigkeit und garantiert durch Reflexion der thermischen Strahlung bei dem Herstellungsprozess der Referenzproben eine thermische Stabilität. Auf das Probensubstrat wurde mittels Dünnschicht Deposition eine definierte Menge an $^{\text{nat}}\text{LiF}$ aufgebracht, wobei man verschiedene Blenden vor dem Target platzierte. Insgesamt wurden sechs homogene Proben mit drei verschiedenen Lithiumbelegungen von $\lambda = 0,54 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$ bis $\lambda = 1,08 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$ hergestellt³³, was in etwa 100 Atomlagen entspricht. Ziel war es die Lithiummenge so weit wie möglich zu reduzieren, um bei den Messungen mögliche vergleichbare Verhältnisse wie bei den Probenmessungen zu erhalten und dennoch eine ausreichende Signifikanz bei einer etwas geringen Messzeit zu gewährleisten. Diese Proben dienen sowohl zur Energiekalibration (siehe Abschnitt 5.1.2), als auch zur Referenzmessung für eine absolute Lithiumkonzentration. Alle Proben wurden vermessen und verglichen um die Reproduzierbarkeit der Produktion zu prüfen und systematischen Schwankungen zu quantifizieren. Es zeigte sich eine relative Abweichung von $\frac{\sigma_\lambda}{\lambda} = 2,7\%$. Diese Messunsicherheit setzt sich aus dem Fehler der Referenzproben sowie aus der Justageungenauigkeit der Proben zusammen. Die absolute Lithiumbelegung der Proben konnte mit einer Wiederfindungsmessung mit der Referenzprobe RT1 validiert werden (siehe Abschnitt 5.5), bei der eine integrale Lithiummenge von $14,2 \text{ ng}$ von einer Li_2O -Lösung aufpipettiert wurde. Die zweite getropfte Probe RT2 enthält in etwa die in der Literatur angegebene natürliche Lithiumkonzentration im menschlichen Gehirn. Diese Probe wurde in ersten Messungen am Neutronenstrahl verwendet, um die grundsätzliche Anwendbarkeit dieser Methode zu testen [81]. Neben diesen Proben wurden noch drei weitere Referenzproben mit einem Muster hergestellt. Probe RL enthält das Punktmuster einer Lochblende. Mittels dem definierten und sehr gut bekannten Punktabstand wird in Abschnitt 5.1.3 eine Ortskalibration durchgeführt. Die beiden letzten Proben RM und RF enthalten das TUM-Logo und ein Fadenkreuz. Damit konnte das Detektorsystem relativ zum Neutronenstahl ausgerichtet werden. Alle Referenzproben sind zur Übersicht in Tabelle 3.4 zusammengefasst.

Referenzproben		
Referenzprobe	Muster	Lithiumbelegung λ
RH1 / RH2	Homogen	$1,08 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
RH3 / RH4	Homogen	$0,81 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
RH5 / RH6	Homogen	$0,54 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
RL	Lochmuster	$0,80 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
RM	TUM-Logo	$0,82 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
RF	Fadenkreuz	$0,82 \mu\text{g}/\text{cm}^2$
RT1	5 Tropfen	$14,2 \text{ ng}/0,02 \text{ cm}^2$
RT2	1 Tropfen	$62 \text{ pg}/0,3 \text{ cm}^2$

Tabelle 3.4.: Liste aller Referenzproben, die zum Kalibrieren des Detektorsystems verwendet wurden. Die Flächenbelegung der Referenzproben mit Muster bezieht sich auf die Musterstruktur. Die Lithiumbelegung von RT2 entspricht in etwa der einer $10 \mu\text{m}$ dicken Gewebeprobe mit der in der Literatur angegebenen natürlichen Lithiumkonzentration [102, 79].

³³Targetlabor Physik Department E12, Technische Universität München

Analysekonzept

In den hier diskutierten Experimenten werden lediglich zwei unsegmentierte Detektoren mit je vier Signalkanälen verwendet. Trotz des sehr einfachen Messaufbaus ist die Analyse komplex und wird in mehreren Schritten durchgeführt. Zunächst werden die physikalischen Observablen: Teilchenemissionskoordinaten x und y , Teilchenenergie E_1 und E_2 sowie Einschlagszeiten der Teilchen in den Detektoren t_1 und t_2 rekonstruiert. Diese sind das Ergebnis einer komplexen Korrelationsanalyse und Kalibration, die in Abbildung 4.1 gezeigt und in Abschnitt 5.1 diskutiert wird. In diesem Kapitel wird das grundsätzliche Konzept der Datenanalyse in Hinblick auf Sensitivität und Präzision der Methode diskutiert.

4.1. Struktur der Datenaufbereitung

Abbildung 4.2 zeigt ein Datenflussdiagramm des Analysekonzeptes. Dies ist farblich in drei Bereiche unterteilt. Blau zeigt den Datenfluss der Analyse der Messdaten, die am FRM II aufgenommen wurden. Grün visualisiert den Verlauf der Messdaten der Schichtdickenmessungen, die mit Hilfe einer Alphaquelle mit den identischen Proben im Labor durchgeführt wurden. Die violetten Felder zeigen externe Einflussfaktoren der Analyse, die berechnet oder simuliert wurden oder aus anderen Arbeiten resultieren.

Für eine weitere Unterteilung ist das Diagramm in fünf Spalten gegliedert. Spalte II zeigt den Datenfluss bei der Rekonstruktion der Lithiumbelegung λ sowie der Lithiumkonzentration c . Die Messdaten werden mittels einer Referenzprobenmessung kalibriert. Der Analyseverlauf der Referenzprobe ist in Spalte III gezeigt. Bei jeder Messung wird der Untergrund individuell mit bestimmt und während der Datenanalyse subtrahiert. Die Extraktion des Untergrundes von den Messdaten und die Berechnung der Untergrundbelegung ist in der Spalte I dargestellt. Die beiden rechten, grünen Spalten zeigen einmal den Datenverlauf der Analyse der Dickenmessung (IV) der einzelnen Proben und den der zugehörigen Referenzmessung (V).

Die einzelnen Analysefelder sind dabei jeweils in zwei Bereiche unterteilt, die einmal den Analyseschritt und dessen Resultat zeigen.

Das gesamte Messkonzept basiert auf einer Koinzidenzanalyse unter kinematischen Randbedingungen der nachgewiesenen Teilchen. Daher wird auf die kalibrierten physikalischen Messdaten (siehe Abbildung 4.1) aus der Probenmessung am FRM II zunächst eine Zeitbedingung angewendet und somit die elektronische Koinzidenzselektion präzisiert. Damit kann der zufällig koinzidente Unter-

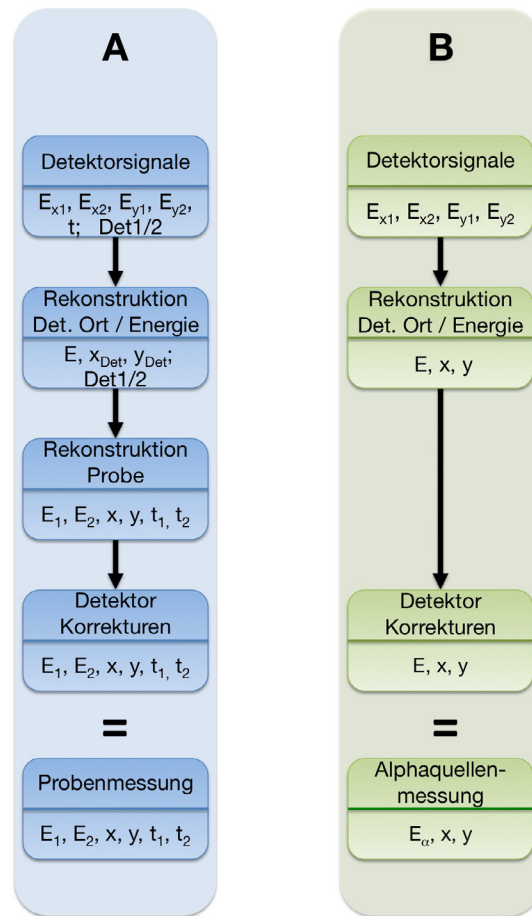


Abbildung 4.1.: Detailansicht des Datenflussdiagramms aus Abbildung 4.2. Die beiden Spalten (A) und (B) zeigen den Datenverlauf von den aufgenommenen Signalamplituden bis zu den korrigierten und kalibrierten physikalischen Messdaten der Lithiummessung am Reaktor (A) und der Schichtdickenmessung im Labor (B).

grund um etwa einen Faktor zehn reduziert werden (siehe Abschnitt 5.3). Zur vollständigen Diskriminierung des niederenergetischen Untergrundes wird die kinematische Randbedingung der Alpha- und Tritiumteilchen ausgenutzt und eine Energiebedingung gesetzt und so die Reaktionsprodukte aus der ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ -Reaktion selektiert. Somit ist aus der Messung nur die Verteilung $N_P(x, y)$ der Alpha- und Tritiumteilchen direkt zugänglich. Aus dieser wird die Flächenbelegung $\lambda_P(x, y)$ mit folgender Gleichung berechnet.

$$\lambda_P(x, y) = \underbrace{N_P(x, y)K(x, y)}_{\lambda_M(x, y)} - \lambda_{\text{TU}} \quad (4.1)$$

$K(x, y)$ ist die Kalibrationsmatrix, mit der aus der gemessenen Verteilung $N_P(x, y)$ eine absolute Lithium-Flächenbelegung $\lambda_M(x, y)$ angegeben werden kann. Dabei werden die ortsabhängige Nachweiseffizienz $\varepsilon(x, y)$, örtliche Fluktuationen im Neutronenfluss, der im Fall einer homogen verteilten Lithium-Massenbelegung eine ortsabhängige Luminosität $L(x, y)$ bewirkt, unterschiedliche Nachweiseffizienzen der Detektoren sowie die Justageungenauigkeit des Detektorsystems ausgeglichen. λ_M enthält noch einen hochenergetischen isotrop verteilten Teilchenuntergrund λ_{TU} . Durch Subtraktion dieses Untergrundbeitrags erhält man die tatsächliche ortsaufgelöste Lithium-Flächenbelegung $\lambda_P(x, y)$. Um λ_{TU} zu bestimmen wird eine weitere Energiebedingung im unphysikalisch hohen Energiebereich (siehe Abschnitt 5.4.2) gesetzt und so die Analyse in einen zweiten Untergrundzweig aufgespalten und die Verteilung des Teilchenuntergrundes $N_{\text{TU}}(x, y)$ gemessen. Durch erneutes Anwen-

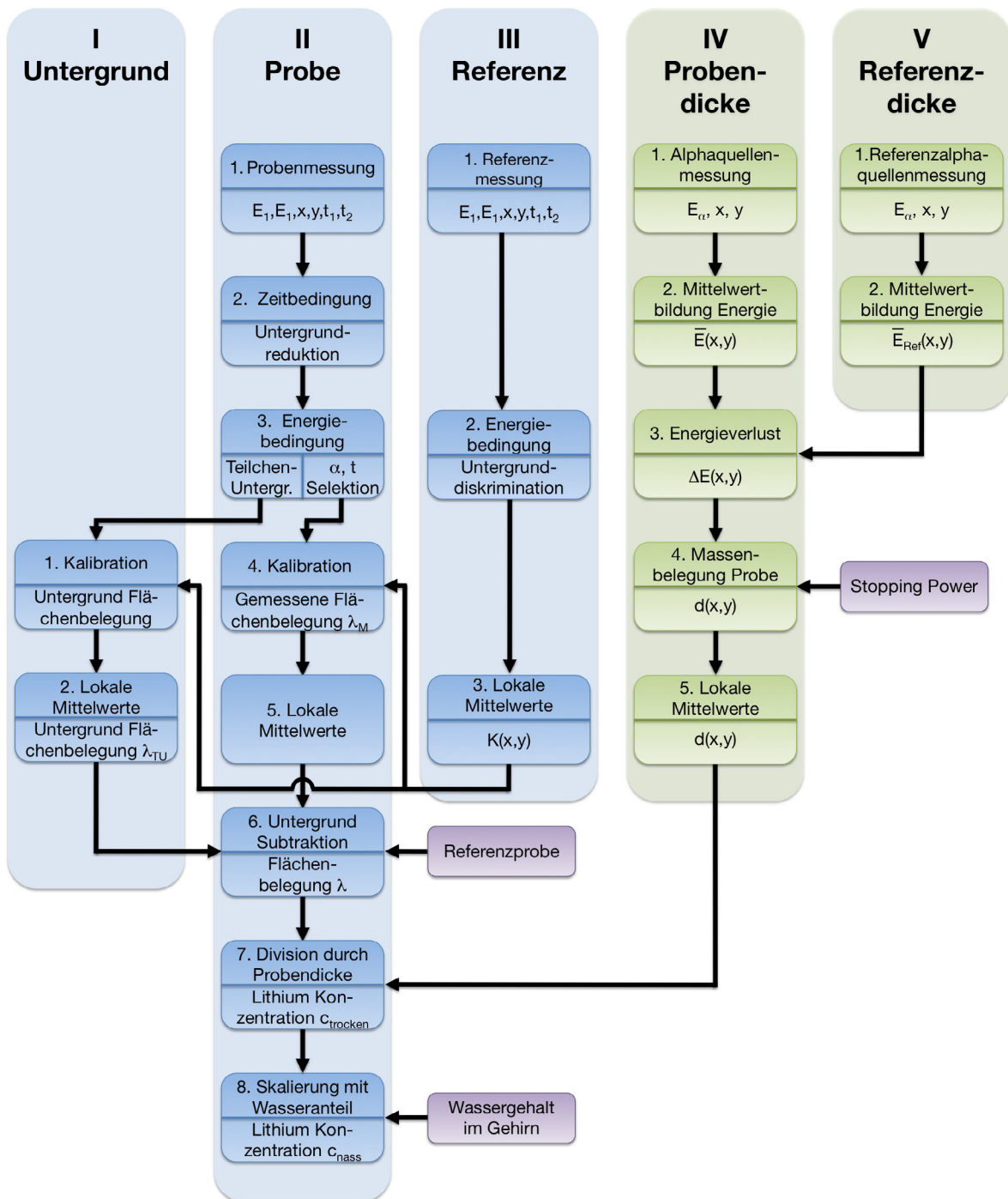


Abbildung 4.2.: Datenflussdiagramm der Messanalyse. Der blaue Bereich zeigt den Analyseverlauf der Messdaten, die am FRM II aufgenommen wurden. Die Datenanalyse der Messungen, die im Labor aufgenommen wurden, sind grün markiert. Alle Einflussfaktoren, die nicht in dieser Arbeit gemessen wurden sind in violetter Farbe dargestellt.

den der Kalibrationsmatrix $K(x, y)$ und einer Mittelwertbildung des isotropen Teilchenuntergrundes ergibt sich λ_{TU} .

Die Flächenbelegung $\lambda(x, y) := \lambda_p(x, y)$ ist abhängig von der Probendicke, also z.B. von Anzahl und Dimensionen von Mikrorissen, die beim Schnittprozess entstehen (siehe Abschnitt 3.5) und vom

Wasseranteil der Proben. Um diese systematischen Unsicherheiten auszuschließen wird mit dem gemessenen Profil der Proben-Massenbelegung $d(x,y)$ (siehe Abschnitt 4.1.2) die Trockenkonzentration $c_{\text{trocken}}(x,y)$ und mit dem Trockensubstanzanteil $\frac{m_{\text{TS}}}{m}$ im Gehirngewebe [80] die Nass-Konzentration $c_{\text{nass}}(x,y)$ berechnet.

$$c_{\text{nass}}(x,y) = \underbrace{\frac{\lambda(x,y)}{d(x,y)}}_{c_{\text{trocken}}(x,y)} \cdot \frac{m_{\text{TS}}}{m} \quad (4.2)$$

Diese Methode (NIK) ist bei der Messung von Lithium ausschließlich sensitiv auf das ^6Li -Isotop. Durch das gut bekannte natürliche Isotopenverhältnis kann daraus die natürliche Lithiumkonzentration berechnet werden. Dies ist möglich, da der menschliche Organismus nicht zwischen den Lithiumisotopen unterscheidet, wie in mehreren ICP-MS Messungen¹ an unterschiedlichem Gehirngewebe verifiziert wurde.

4.1.1. Kalibration der absoluten Lithium-Flächenbelegung

Für die Kalibration des Detektorsystems, die Korrektur der raumwinkelabhängigen Akzeptanz und die Vermessung der ortsabhängigen Luminosität wurde eine einfache, aber sehr effiziente Methode gewählt, die es erlaubt fast alle systematischen Fehler zu vermeiden. Dabei wird eine ausgedehnte homogene Referenzprobe mit einer gut bekannten Lithiumbelegung gemessen. Das Analysekonzept ist in Spalte III des Datenflussdiagramms von Abbildung 4.2 gezeigt. Wie auch bei der Probenmessung werden die Teilchen, die die $^6\text{Li}(n,\alpha)^3\text{H}$ -Hypothese erfüllen, vom Untergrund selektiert. Dieser ist hier im Gegensatz zu den Probenmessungen viel schwächer ausgeprägt, da die Referenzproben aufgrund einer höheren Lithium-Flächenbelegung mit einem kleineren Neutronenfluss gemessen wurden und der zufällig koinzidente Untergrund in etwa quadratisch vom Neutronenfluss abhängig ist. Aus der Verteilung der gemessenen Alpha- und Tritiumteilchen $N_{\text{Ref}}(x,y) \propto \varepsilon(x,y)L(x,y)$, die eine Funktion der Effizienz des Detektorsystems sowie der Luminosität $L(x,y)$ ist, lässt sich dann die Kalibrationsmatrix $K(x,y)$ berechnen.

$$K(x,y) = \frac{t_{\text{Ref}} \phi_{\text{Ref}}(x,y) v_{\text{P}}}{N_{\text{Ref}}(x,y) t_{\text{P}} \phi_{\text{P}}(x,y) v_{\text{Ref}} \omega_t} \lambda_{\text{Ref}} \quad (4.3)$$

λ_{Ref} gibt die gut bekannte isotrope Lithium-Flächenbelegung der homogenen Referenzprobe an. $t_{\text{P}} / t_{\text{Ref}}$ und $\phi_{\text{P}} / \phi_{\text{Ref}}$ sind die Messzeiten und Neutronenflüsse der Proben- (P) sowie der Referenzprobenmessung (Ref). ω_t beschreibt den Anteil aller Alpha- und Tritiummessungen aus der Lithiumreaktion, die im konstant kleinen Zeitfenster liegen (siehe Abschnitt 5.3). v_{P} bzw. v_{Ref} ist das Verhältnis aller Teilchen $N = N_a + \Delta N_a$, die den Detektor treffen, zu der Anzahl aller aufgenommenen Ereignisse N_a , die sich nur durch die verlorenen Events ΔN_a aufgrund der Totzeit der Datenaufnahmeelektronik unterscheiden. v kann mit Hilfe der Funktion

$$v = \frac{N}{N_a} = 1 - \ln \left(1 - \frac{N_{\text{tot}}}{N_a} \right) \quad (4.4)$$

berechnet werden (siehe Anhang C). N_{tot} ist dabei die Anzahl aller Auslesetotzeiten der Datenaufnahmeelektronik, in denen ein oder mehrere weitere Triggerevents auftraten und somit ein Informationsverlust stattfand.

4.1.2. Analysekonzept der Dickenprofil-Messungen

Bei der Probenanalyse wird die Lithiumkonzentration $c_{\text{trocken}}(x,y)$ in Punkt II.7 aus der Lithiumbelegung $\lambda(x,y)$ und dem Dickenprofil $d(x,y)$ der Probe berechnet. Dieses wurde, wie erwähnt, separat

¹ICP-MS: Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry

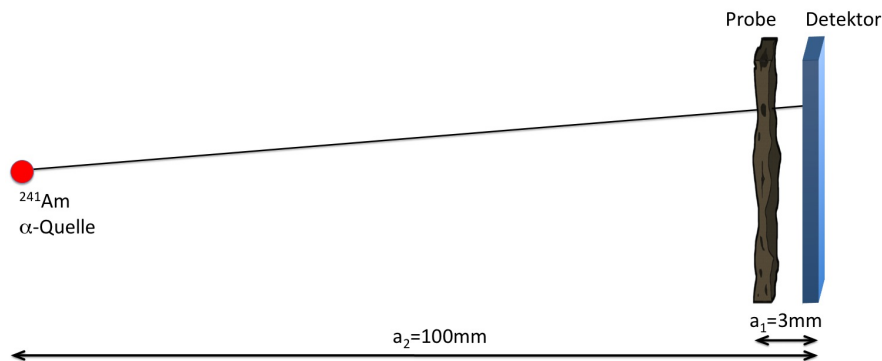


Abbildung 4.3.: Schematische Darstellung des Messaufbaus zur Bestimmung der Proben-Schichtdicke [165].

im Labor mittels einer ^{241}Am -Alphaquelle gemessen (siehe Spalte IV und V im Datenflussdiagramm von Abbildung 4.2). Die Probe wird dabei direkt vor einem identischen Detektor, wie er auch in der Probenmessung im FRM II verwendet wurde, platziert. Die punktförmige Quelle wird dabei in möglichst großem Abstand zu Probe und Detektor positioniert, so dass die Alphateilchen in erster Näherung senkrecht die Probe passieren und in den Detektor einschlagen. Abbildung 4.3 zeigt den schematischen Aufbau dieser Versuchsanordnung. Aus dem Energieverlust $\Delta\bar{E}(x,y)$ monoenergetischer Alphateilchen, der mittels der Probenmessung und einer Referenzmessung mit einem Probenträger ohne Probe bestimmt wurde, und der Stopping Power² [172] für Gehirngewebe kann die effektive Massenbelegung $d(x,y)$ der Proben orts aufgelöst dargestellt werden.

4.2. Fehlerdiskussion

Durch die einfache und sehr effektive Kalibration dieser Messmethode werden, wie erwähnt, viele systematische Unsicherheiten korrigiert. Allerdings existieren noch eine Reihe statistischer und systematischer Fehler bei der Rekonstruktion der Lithium-Flächenbelegung $\lambda(x,y)$ nach Gleichung 4.1 und Gleichung 4.3, die im Folgenden diskutiert und abgeschätzt werden.

Die lokale Signifikanz der Eintragsverteilung $N_P(x,y)$ aber auch von $N_{\text{Ref}}(x,y)$ definiert einen lokalen statistischen Fehler für $\lambda(x,y)$. Durch die, im Gegensatz zu den gemessenen Proben, um drei bis sechs Größenordnungen höhere Flächenbelegung der Referenzproben ist die lokale Signifikanz von $N_{\text{Ref}}(x,y)$ höher, so dass der dominante Fehler von $N_P(x,y)$ resultiert.

Die Messzeit der Probe und der Referenzprobe wird mit einer Genauigkeit von $\Delta t = \pm 1$ s aufgezeichnet. Dies führt bei Messzeiten von $t > 600$ s zu einem vernachlässigbaren systematischen Fehler von $\sigma t < 0,1\%$.

Eine weitere systematische Unsicherheit bei der Berechnung von $\lambda(x,y)$ wird durch die Neutronenflüsse $\phi_P(x,y)$ und $\phi_{\text{Ref}}(x,y)$ eingetragen. Die Gewebeproben und die Referenzproben werden aufgrund ihrer unterschiedlichen Lithiumbelegung λ mit verschiedenen Neutronenflüssen ϕ_i gemessen. So kann bei den Referenzprobenmessungen eine außerordentlich hohe Totzeitrate in der Datenaufnahmeelektronik und die damit verbundene systematische Unsicherheit vermieden werden. Dabei wurde die örtliche Fluktuation des Neutronenflusses bereits durch die Kalibration des Detektorsystems mit der Referenzprobe korrigiert. Eine Änderung der örtlichen Flussverteilung durch eine Flussreduktion, sowie eine Zeitabhängigkeit konnte nicht nachgewiesen werden. Der relative Fehler der Neutronenflüsse $\sigma\phi_P = 0,7\%$ und $\sigma\phi_{\text{Ref}} = 0,9\%$, der in Tabelle 4.1 mit den anderen systematischen Unsicherheiten zusammengefasst ist, wird durch eine endliche Messzeit der Referenzprobe bestimmt, mit der

²SRIM Stopping and Range of Ions in Matter; www.srim.org

Systematische relative Fehler		
Fehlereinfluss	Formelzeichen	relativer Fehler (%)
Neutronenfluss Probe	ϕ_P	0,7
Neutronenfluss Referenzprobe	ϕ_{Ref}	0,9
Messzeit Probe	t_P	< 0,1
Messzeit Referenzprobe	t_{Ref}	< 0,1
TDC Drift	ω_t	3,0
Lithiumbelegung Referenzprobe	λ_{Ref}	2,7
Modellfehler Stopping Power	f_d	6,7
Probensubstratdicke	d_{PS}	4,3
Trockensubstanzanteil des Gewebes	m_{PTS}/m_P	< 0,6 [80]

Tabelle 4.1.: Liste aller systematischen Unsicherheiten, die bei der Fehlerrechnung berücksichtigt werden. Die relativen Fehler beziehen sich jeweils auf die Flächenbelegung λ bzw. auf die Lithiumkonzentration c .

die verschiedenen diskret wählbaren Flüsse (siehe Abschnitt 2.3) relativ zueinander bestimmt wurden. Der absolute Neutronenfluss wurde mittels Aktivierungsanalyse mit einer Goldfolie bestimmt. Mit den aufgenommenen Zeitsignalen t_1 und t_2 wurde eine bestmögliche Untergrunddiskriminierung mit einem sehr schmalen Zeitfenster erreicht, wodurch ein kleiner Anteil $(1 - \omega_t)$ der Alpha- und Tritiumteilchen aus der Lithiumreaktion diese Zeithypothese nicht erfüllt. Durch einen nicht linearen elektronischen Drift von t_1 und t_2 innerhalb einer Messperiode von etwa zehn Tagen schwankt dieser Anteil um ca. $\sigma\omega_t = 3\%$.

Aufgrund der Kalibration des Messsystems mit der Referenzmatrix $K(x, y)$, ist die gemessene Lithiumbelegung abhängig von der tatsächlichen Lithiumbelegung λ_{Ref} der Referenzprobe. Der Lithiumgehalt der Referenzprobe ist mit einem Fehler von 2,7% bekannt, wobei diese Unsicherheit ebenfalls die Einbaugenauigkeit von Probe und Referenzprobe im Messaufbau beinhaltet. Der Fehler wurde durch eine Wiederfindungsmessung, die in Abschnitt 5.5 gezeigt wird, und durch eine systematische Vermessung sämtlicher Referenzproben (siehe Abschnitt 3.6) ermittelt.

Für eine exakte Lithiumbelegung $\lambda(x, y)$ wird von der gemessenen Lithiumbelegung $\lambda_M(x, y)$ ein isotroper Teilchenuntergrund λ_{TU} subtrahiert (siehe Gleichung 4.1). λ_{TU} wird dabei aus einer Eintragsverteilung $N_{\text{TU}}(x, y)$ und Skalierung mit der Kalibrationsmatrix $K(x, y)$ berechnet. Folglich müssen die eben diskutierten systematischen Unsicherheiten auch hier berücksichtigt werden. Der dominante Fehler allerdings ist hier die Signifikanz der gemessenen Untergrundereignisse, der abhängig von der Messzeit t der Proben etwa 20 – 30% beträgt. Dieser Untergrundbeitrag zur Lithiumbelegung, der im Mittel $\lambda_{\text{TU}} = 0,30 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$ beträgt, hat bei Proben mit $\lambda < 1 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$ einen entscheidenden Einfluss auf die Präzision der Messung.

Die Lithiumkonzentration $c_{\text{nass}}(x, y)$ wird aus der Flächenbelegung $\lambda(x, y)$, der Massenbelegung der Probe $d(x, y)$ sowie dem Trockensubstanzanteil $\frac{m_{\text{TS}}}{m}$ des Gbewematerials berechnet. Die Unsicherheit in der Massenbelegung der Probe setzt sich zusammen aus dem Modellfehler der Stopping Power sowie aus einer Unsicherheit der Probensubstrat-Dicke, die eine Unsicherheit im Energieverlust ΔE der Teilchen verursacht.

Diverse Messungen der Massenbelegung unterschiedlicher Probensubstrate haben gezeigt, dass diese um eine mittlere Massenbelegung von $\bar{d}_{\text{PS}} = 90 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$ mit einer Standardabweichung von $\sigma\bar{d}_{\text{PS}} = 12 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$ fluktuieren. Zusätzlich wurde eine Inhomogenität von $\sigma d'_{\text{PS}} = 6 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$ innerhalb eines Probensubstrats festgestellt. Die Massenbelegung des Referenz-Substrates konnte mit einer Messung ohne Probenrahmen ermittelt werden. Folglich geht die Unsicherheit der mittleren Dicke des Probensubstrats und dessen Fluktuation innerhalb des Probensubstrats in die Dickenmessung der Probe mit ein und ergibt

so eine systematische Unsicherheit von $\sigma d_{\text{PS}} = 18 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$. Um diesen Messfehler bei der Schichtdickenmessung mit der nicht linearen Stopping Power Funktion f_d zu berücksichtigen, wurden neben dem Dickenprofil $d(x, y)$ zwei weitere Dickenmatrizen $d_{\Delta d_{\text{PS}+}}(x, y)$ und $d_{\Delta d_{\text{PS}-}}(x, y)$ berechnet, wobei einmal σd_{PS} zur berechneten Massenbelegung $d(x, y)$ hinzu addiert und einmal subtrahiert wurde. Mit Hilfe dieser Matrizen konnte der Fehler in der Lithiumkonzentration $c_{\text{nass}}(x, y)$ aufgrund der Unsicherheit in der Probensubstrat-Dicke auf durchschnittlich 4,3% abgeschätzt werden.

Die lokale Probendicke wurde mit der Stopping Power für trockenes Gehirngewebe berechnet. Da keine gut bekannten experimentellen Messdaten für diese Stopping Power vorliegen, wurde diese mit SRIM³ [172] aus den Hauptbestandteilen des trockenen Gewebes mit der sogenannten Additivitätsregel von Bragg [14] berechnet. Da die genaue Anregungs- und Orbitalstruktur des Gewebematerials nicht bekannt ist, kann die berechnete Stopping Power bis zu 20% abweichen [170, 171, 173, 132]. Um den tatsächlichen Fehler abzuschätzen wurde ebenfalls die Stopping Power für reines Wasser und Polyethylen berechnet. Wasser ist der Hauptbestandteil des nassen Gewebes und Polyethylen besteht ausschließlich aus Kohlenwasserstoffketten. Somit ist es annähernd identisch zu getrocknetem Gewebe aufgebaut. Beide Berechnungen weichen in der Teilchenreichweite, bei einer Emissionsenergie von $E = 5486 \text{ keV}$, einmal nach unten und einmal nach oben um 6,7% ab. Daher wurde dies als relativer systematischer Modellfehler für die Massenbelegung $d(x, y)$ angenommen.

Die letzte bekannte systematische Fehlerquelle bei der Berechnung von $c_{\text{nass}}(x, y)$ ist der Wassergehalt des menschlichen Gehirns. Dieser wurde separat für weiße und graue Substanz durch eine biochemische Analysemethode bestimmt [80] und ist daher mit einem Fehler von $< 0,6\%$ sehr genau bekannt. Unbekannt ist allerdings, wie sich der Wassergehalt der Gewebesubstanzen zwischen den einzelnen Individuen ändert.

³Stopping and Range of Ions in Matter; www.srim.org

Kalibrationsmessungen

Mit dem in Abschnitt 3.1 beschriebenen Detektorsetup wurden fünf Messzeiten von je acht bis zehn Tagen Dauer am Messplatz PGAA¹ am FRM II² durchgeführt. Um eine exakte Datenanalyse zu gewährleisten ist es notwendig, den Aufbau in jeder Messzeit neu zu kalibrieren und diverse nicht ideale Eigenschaften der positionsempfindlichen Detektoren zu korrigieren. Mit Hilfe von Referenzproben werden die geometrischen Eigenschaften des Aufbaus vermessen und die Ortsrekonstruktion kalibriert. Mit den aufgenommenen Zeitsignalen und der Energiedeposition der Teilchen im Detektor werden weitere Einschränkungen getroffen, um den Untergrund, der bereits durch diverse mechanische und elektronische Maßnahmen erheblich reduziert werden konnte, noch weiter zu diskriminieren. In Abschnitt 5.1 und Abschnitt 5.2 werden die Detektorkorrekturen und die Kalibration des Messaufbaus gezeigt bevor in Abschnitt 5.3 die Untergrunddiskriminierung diskutiert und in Abschnitt 5.4 die Grenzen der Messmethode ausgewertet werden.

5.1. Eigenschaften der ortsauflösenden Detektoren

Monolithische Silizium PSD (Position Sensitive Detector) erlauben es mit geringem elektronischen Aufwand (siehe Abschnitt 3.3) ortsauflösende Messungen durchzuführen. Allerdings ist die Detektorantwort dieser Sensoren relativ komplex und oft nicht linear. Um die Eigenschaften dieser Detektoren zu analysieren und daraus notwendige Detektorkorrekturen abzuleiten, wurden vor dem Experiment im Labor diverse Kalibrationsmessungen durchgeführt. Dazu wurde ein PSD³ in einer Vakuumkammer montiert. Im Abstand von $a = 100\text{ mm}$ wurde zentral vor dem Detektor eine Dreifach-Alphaquelle mit ²³⁹Pu, ²⁴¹Am und ²⁴⁴Cm mit einer Aktivität von $A = 3 \cdot 10^4\text{ Bq}$ platziert. Alle Messungen wurden bei einem Druck von $P = 10^{-6}\text{ mbar}$ ⁴ und mit einer Detektor-Gegenspannung von $U = 25,0\text{ V}$ durchgeführt.

5.1.1. Elektronische Korrekturen

Abbildung 5.1 (a) zeigt eine Messung über eine Zeit von $t = 40\text{ h}$ dieser Dreifach-Alphaquelle. Auf der Ordinate wurde die unkalibrierte Energie $E' = E'_{y_1} + E'_{y_2}$ aufgetragen. Auf der Abszisse ist der nach Gleichung 5.1 rekonstruierte Einschlagsort y zu sehen. Die Häufungen bei einer Amplitude

¹<http://www.mlz-garching.de/instrumente/bildgebende-verfahren-und-analyse/pgaa.html>

²<http://www.frm2.tum.de/startseite/>

³Bezeichnung 2L20UV_SU9, Hersteller SiTek (<http://www.sitek.se/>), deutsche Vertretung: Laser Components (<http://www.lasercomponents.com/de/>)

⁴Typ. TSH 071, Firma Pfeiffer (<http://www.pfeiffer-vacuum.de/>)

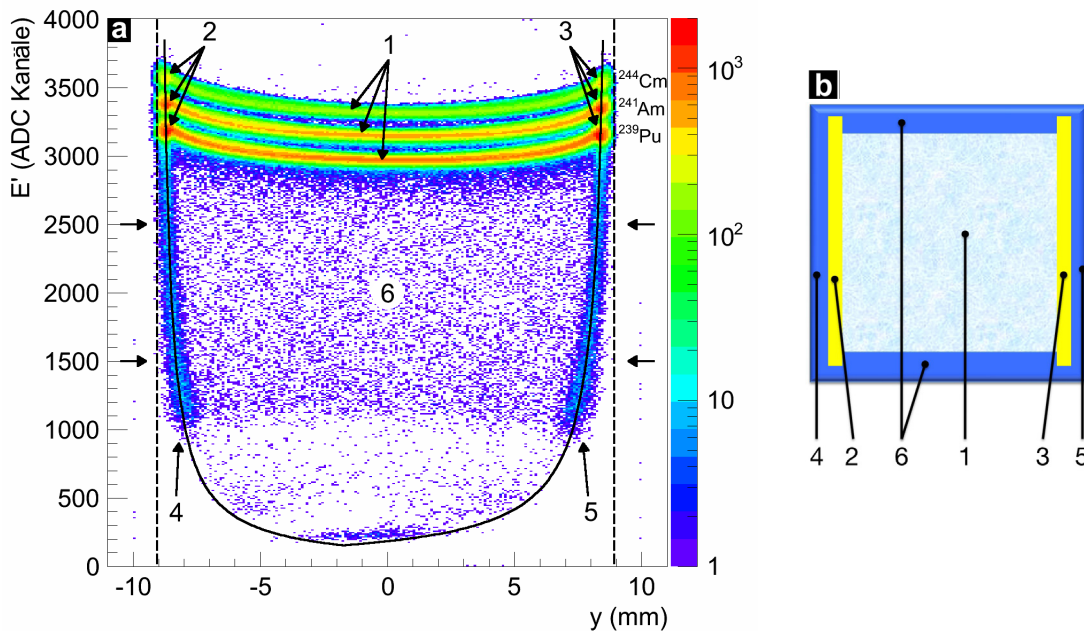


Abbildung 5.1.: a: Ort-Energiespektrum einer Messung einer Dreifach-Alphaquelle mit einem Detektor des Messaufbaus dP2r. Die unterschiedlichen Einträge resultieren aus verschiedenen Einschlagspositionen im Detektor, die in (b) gezeigt sind. Die schwarze Kurve zeigt einen Fit der Einträge, die durch einen Teilcheneintrag am Rand des Detektors entstehen.

b: Draufsicht einer schematischen Darstellung eines PSD. Der hellblaue Bereich zeigt die aktive Detektorfläche und die gelben Streifen die zugehörigen Kontaktstreifen. Der dunkelblaue Rand visualisiert den Bereich mit einer abgeschwächten inhomogenen Raumladungszone.

von $E'_{\text{Cm}} = 3600$, $E'_{\text{Am}} = 3400$ und $E'_{\text{Pu}} = 3100$ entstehen durch Alphateilchen aus den Kernen ^{244}Cm , ^{241}Am und ^{239}Pu mit einer dominanten Energie von $E_{\text{Cm}} = 5805\text{keV}$, $E_{\text{Am}} = 5486\text{keV}$ und $E_{\text{Pu}} = 5157\text{keV}$ [38, 6, 122, 54]. Die energetischen Äquipotentiallinien zeigen über den Ort y keine konstante Energie aufgrund von nicht identischen Einstellungen des Vorverstärkers und einer ortsabhängigen Signalausbeute (siehe dazu Abschnitt B.2). Die dadurch notwendige Energiekorrektur wird zusammen mit der Energiekalibration im nächsten Abschnitt gezeigt (siehe Abschnitt 5.1.2). Die vermehrten Einträge links und rechts am Rand der Äquipotentiallinien entstehen durch Teilcheneinschläge in die Kontaktstreifen des PSD (siehe 2 und 3 in Abbildung 5.1 (b)), auf deren Oberflächen eine leitfähige Goldschicht aufgebracht ist.

Die Einträge mit einer unkalibrierten Energie von $E' < 3000$ entstehen durch Teilcheneinschläge am Rand des Detektors in einem Bereich, in dem nur eine schwache und sehr inhomogene Raumladungszone existiert. Daher ist die Anstiegszeit des Vorverstärkersignals hier sehr viel länger und die Amplitude kleiner als die im aktiven Bereich (1) des Detektors. Die isotrop verteilten Einträge resultieren dabei von Randtreffern in x -Richtung (6) und die Häufungen links und rechts von Randtreffern in y -Richtung (4 und 5). Dieser Häufungsverlauf zeigt eine starke nicht lineare Abhängigkeit von der gemessenen Teilchenenergie, wie die schwarze Kurve zeigt, die nach dem Modell $E'(y) = \frac{c_1}{c_2 - y}$ von Abschnitt B.1 an die Häufungen gelegt wurde. Ursache dieser Verzerrung ist ein individueller elektronischer Offset O der Signalkanäle, der durch nicht ideale Eigenschaften der Komponenten der Datenaufnahmeelektronik, wie z.B. der Eingangs-Offset-Spannung eines Operationsverstärkers oder dem ADC-Offset, verursacht wird.

Die gestrichelte Linie in Abbildung 5.1 (a) zeigt die Asymptote der schwarzen Kurve $E'(y)$. Diese liegen nicht wie bei einer idealen Widerstandsschicht nach Gleichung 5.1 bei den absoluten Detektordimensionen, sondern sind in Richtung Koordinatenursprung verschoben. Der Grund dafür sind

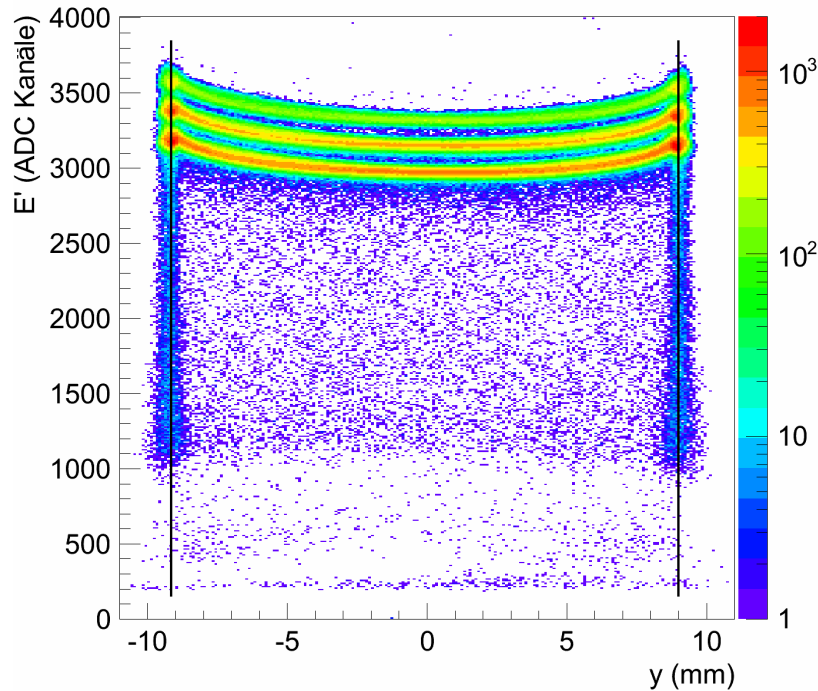


Abbildung 5.2.: Ort-Energiespektrum von Abbildung 5.1 (a) nach der Korrektur des absoluten Signaloffsets. Die Ortskoordinate y zeigt nun keine Energieabhängigkeit mehr.

endliche Widerstände zwischen Detektor und Vorverstärker (siehe Abschnitt B.1). Diese Korrektur wird in Abschnitt 5.1.3 diskutiert.

Um die Energieabhängigkeit zu korrigieren und eine präzise, energieunabhängige Rekonstruktion der Teilcheneinschlagsorte zu gewährleisten, wurde der konstante Offset O für jeden Energiekanal ermittelt und subtrahiert. Abbildung 5.2 zeigt das resultierende Spektrum. Die Ortskoordinate zeigt nun keine Energieabhängigkeit mehr, wie die Teilcheneinschläge am Rand des Detektors zeigen. Ansonsten ist das Spektrum im Vergleich zu Abbildung 5.1 (a) unverändert.

5.1.2. Ortsabhängige Energie-Rekonstruktion

Die Widerstandsschicht des PSD in Kombination mit dessen Kapazität bedingt eine variable Signalanstiegszeit, abhängig vom Teilcheneinschlagsort. Bei einer konstanten Signal-Shapingzeit variiert daher die Signalamplitude von monoenergetischen Teilchen mit der Einschlagsposition im Detektor (siehe dazu Abschnitt B.2). In Abbildung 5.2 ist deutlich das Energiedefizit der Äquipotentiallinien, der Alphateilchen aus den Kernzerfällen von ^{244}Cm , ^{241}Am und ^{239}Pu zu erkennen.

Es zeigte sich, dass eine eindimensionale Betrachtung nicht ausreichte um die Ortsabhängigkeit zu beschreiben. Daher soll das Energiedefizit im Rahmen einer zweidimensionalen linearen Energiekalibration $E = A(x,y) \cdot (E'(x,y) - O)$ korrigiert werden. Hier ist E die kalibrierte Teilchenenergie für eine konstante Energiedeposition im Detektor. $E'(x,y)$ beschreibt die unkalibrierte Energie, die von der Einschlagsposition abhängig ist. O ist der konstante Offset, der aus Abschnitt 5.1.1 bekannt ist, und $A(x,y)$ die Kalibrations-Parametermatrix.

Um $A(x,y)$ zu bestimmen, wurde für jede Energie-Äquipotentiallinie der Dreifach-Alphaquellenmessung von Abschnitt 5.1.1 die orts aufgelöste mittlere unkalibrierte Teilchenenergie $\bar{E}'(x,y)$ be-

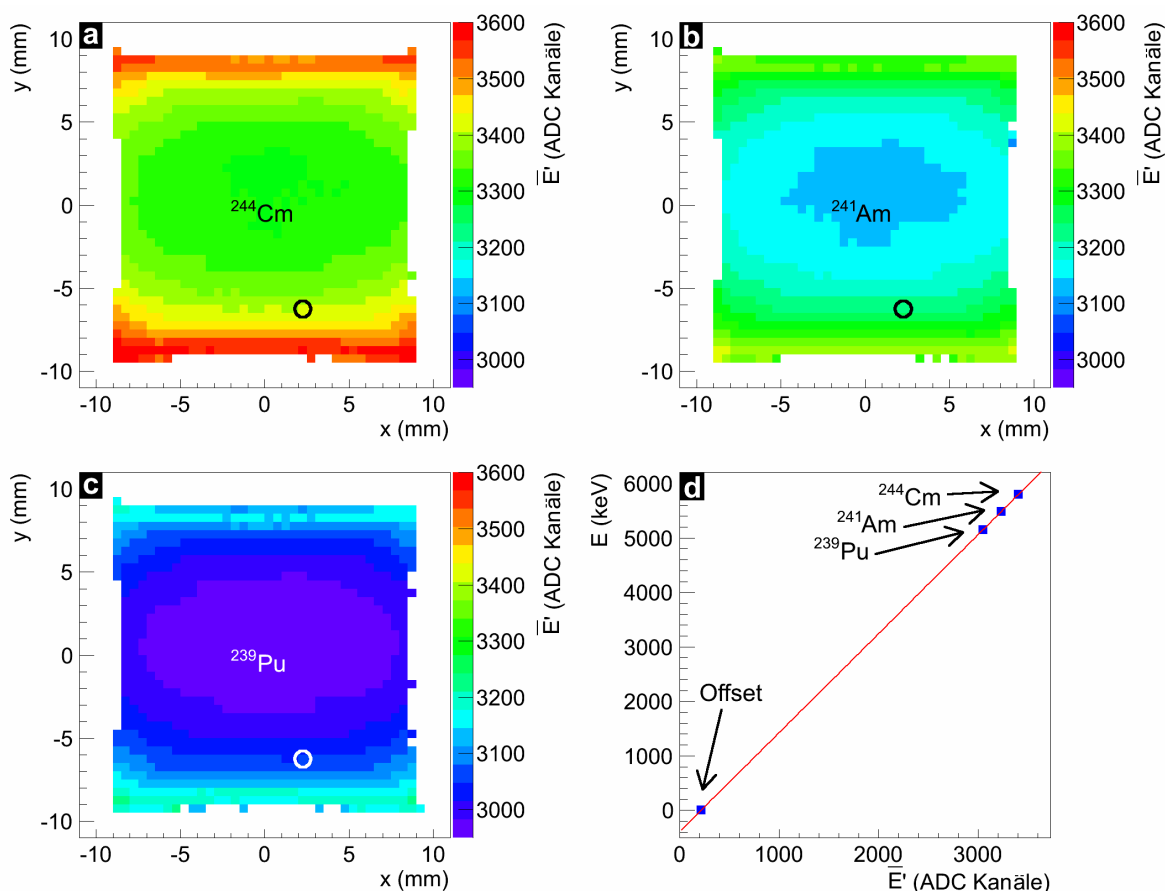


Abbildung 5.3.: (a), (b) und (c) zeigen die zweidimensionale, orts aufgelöste mittlere unkalibrierte Energie der Alphateilchen aus den Kernen ^{244}Cm , ^{241}Am und ^{239}Pu von Abbildung 5.2. Deutlich ist die Abhängigkeit der aufgenommenen Teilchenenergie vom Teilcheneinschlagsort zu erkennen. (d) zeigt einen linearen Kalibrationsfit (rote Gerade) des in (a), (b) und (c) markierten Gitterpunktes.

rechnet (siehe Abbildung 5.3 (a), (b) und (c)). Sowohl in x - als auch in y -Richtung wurde eine Diskretisierung von $\Delta x = \Delta y = 0,5$ mm gewählt, um eine ausreichende Signifikanz für jeden Gitterpunkt zu gewährleisten. Deutlich ist sowohl bei ^{244}Cm , als auch bei ^{241}Am und ^{239}Pu der Anstieg der unkalibrierten Teilchenenergie \bar{E}' zum Detektorrand erkennbar. Darüber hinaus ist bei allen drei Histogrammen, vor allem am Rand der Spektren, eine zweidimensionale Verzerrung der Ortskoordinaten zu sehen. Diese wird in Abschnitt 5.1.3 korrigiert.

Die ortsabhängige Energiekalibration wurde für jeden einzelnen diskreten Gitterpunkt (x, y) durchgeführt und konnte so auf eine einfache lineare ortsunabhängige Energiekalibrierung zurückgeführt werden. Die tatsächliche mittlere Teilchenenergie \bar{E} wurde dabei aus allen, bei den Alphazerfällen von ^{244}Cm , ^{241}Am und ^{239}Pu vorkommenden, Teilchenenergien mit einer Gewichtung ihrer relativen Häufigkeit [38, 6, 122, 54] berechnet (alle Teilchenenergien mit einer Häufigkeit von $< 1\%$ wurden vernachlässigt). Beispielhaft ist ein linearer Fit (rote Gerade in Abbildung 5.3 (d)) der in (a), (b) und (c) markierten Gitterpunkte gezeigt. Um Diskretisierungseffekte zu vermeiden, wurden zusätzlich zu dem in Abbildung 5.3 (a) bis (c) gezeigten Gitternetz mittels einer Delaunay-Triangulation [26] Zwischengitterplätze im Abstand von $\Delta x = \Delta y = 0,01$ mm berechnet. Die Gitterpunkte dieses sehr feinen Kalibrations-Netzwerkes definieren die Parametermatrix $A(x, y)$. Die einzelnen Werte wurden in eine „Look-Up“ Tabelle eingetragen und diese bei der weiteren Datenanalyse verwendet, da die Berechnung der Delaunay-Triangulation sehr rechenintensiv ist. Abbildung 5.4 zeigt das Ort-

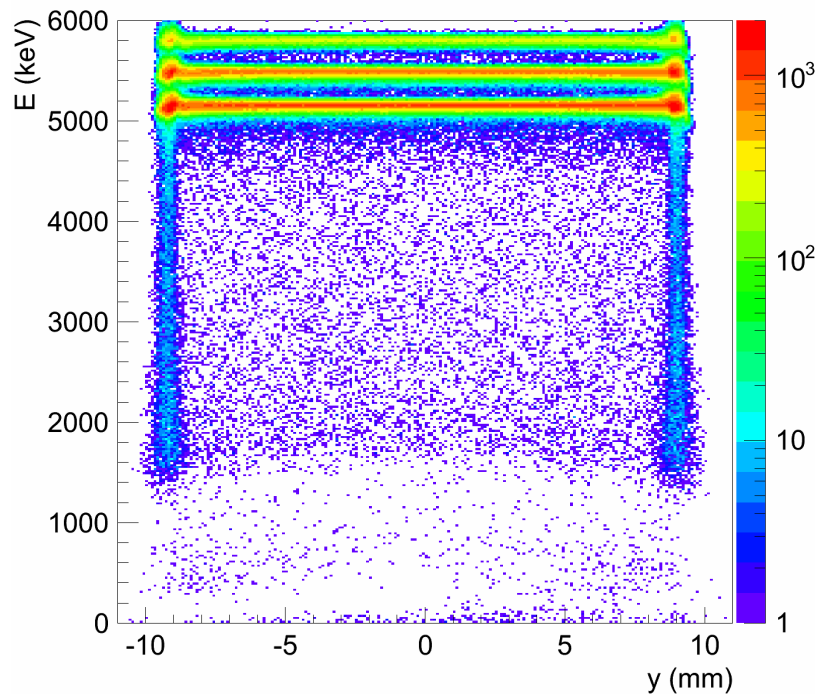


Abbildung 5.4.: Ort-Energiespektrum der Messung von Abschnitt 5.1.1 nach der mehrdimensionalen Energiekalibration mit konstanten Energien einer ^{244}Cm , ^{241}Am und ^{239}Pu Alphaquelle.

Energiespektrum von Abbildung 5.2 nach der Energiekalibration. Die Teilchenenergien hängen nun nicht mehr vom Ort der Wechselwirkung ab.

Die Energiekalibration des NIK-Messaufbaus ist identisch mit der oben gezeigten Korrektur. Hier wird allerdings für die Kalibration keine Dreifach-Alphaquelle verwendet, sondern die Energie der Alpha- und Tritiumteilchen, die unter Neutronenbestrahlung einer homogenen $^{\text{nat}}\text{LiF}$ Referenzprobe mit einer extrem dünnen Schichtdicke von $2,0 - 4,0 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$ (siehe Abschnitt 3.6) entstehen.

5.1.3. Nichtlineare Orts-Rekonstruktion

Die PSD erlauben eine Rekonstruktion des Teilcheneinschlagsortes aus nur vier Detektorsignalen E_{x_1} , E_{x_2} , E_{y_1} und E_{y_2} nach den Gleichungen

$$x = \frac{L}{2} \cdot \frac{E_{x_1} - E_{x_2}}{E_{x_1} + E_{x_2}} \quad y = \frac{L}{2} \cdot \frac{E_{y_1} - E_{y_2}}{E_{y_1} + E_{y_2}}. \quad (5.1)$$

Dabei ist $L = 20\text{ mm}$ die Detektorbreite. Durch die Berechnung der Ortskoordinaten aus den Einzel-Energiesignalen sind diese ebenfalls durch die nicht idealen Eigenschaften der Detektoren verzerrt. Aufgrund dessen ist eine zusätzliche Korrektur der Ortskoordinaten x und y notwendig. Dazu wurde über eine Messzeit von $t = 24\text{ h}$ eine weitere Kalibrationsmessung durchgeführt, bei der ein PSD, eine Lochblende mit 399 Bohrungen und eine ^{241}Am -Alphaquelle mit einer Aktivität von $A = 3,4\text{ kBq}$, in einer Linie in einer Vakuumkammer platziert wurden. Der Abstand der Lochblende zum Detektor wurde mit $a_1 = 3\text{ mm}$ sehr viel kleiner gewählt als der Abstand zur Alphaquelle ($a_2 = 100\text{ mm}$), um Paralaxeneffekte zu vermeiden. Abbildung 5.5 zeigt das rekonstruierte Ortsdiagramm. Deutlich werden die einzelnen Löcher der Blende abgebildet. Etwas außerhalb der Mitte ist eine Fehlstelle zu sehen. Diese dient der Orientierung, da dort in der Blende auf eine Bohrung verzichtet wurde.

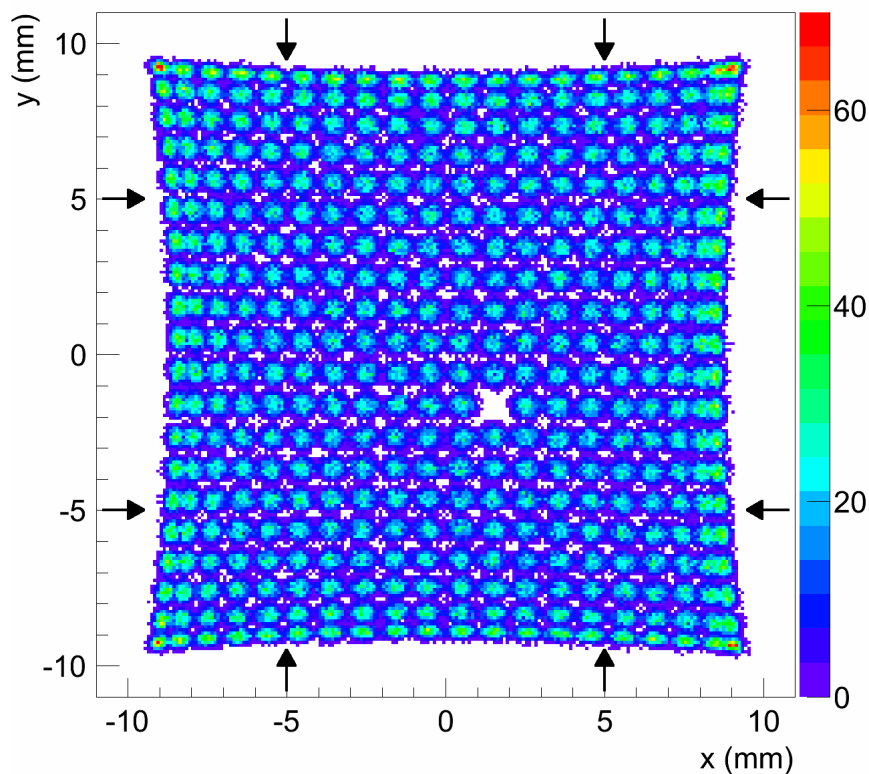


Abbildung 5.5.: Eine ^{241}Am -Alphaquellenmessung mit einem PSD. Vor dem Detektor wurde eine Blende mit 399 Löchern mit einem Lochabstand von $\Delta x = \Delta y = 1,0\text{ mm}$ und einem jeweiligen Lochdurchmesser von $D = 0,7\text{ mm}$, platziert. Zur Orientierung wurde in der Blende auf eine Bohrung verzichtet.

Das Ortsspektrum zeigt verschiedene Verzerrungsmerkmale. Am deutlichsten ist die kissenförmige Verzeichnung des Spektrums zu erkennen, die durch die Abhängigkeit der x -Koordinate von y und umgekehrt verursacht wird. Weiterhin erkennt man eine lineare Verkleinerung des Ortsspektrums, die durch die schwarzen Pfeile in Abbildung 5.5 angezeigt wird. Diese Skalierung der Ortskoordinaten wird, wie bereits erwähnt wurde, durch die endlichen Widerstände zwischen Detektor und Vorverstärker verursacht. Darüber hinaus sieht man, dass der konstante Lochabstand der Blende von $\Delta x = \Delta y = 1,0\text{ mm}$ in der Mitte des Spektrums bis zu etwa $x = \pm 7\text{ mm}$ und $y = \pm 7\text{ mm}$ annähernd exakt abgebildet wird. Weiter außen hingegen folgt ein zunehmend nicht linearer Bereich, bei dem der Lochabstand bis zu $\Delta x = \Delta y = 0,45\text{ mm}$ immer weiter abnimmt.

Um eine Rekonstruktion des exakten Teilcheneinschlagsortes zu gewährleisten, ist es notwendig diese Effekte zu korrigieren. Dazu wurden zunächst alle 399 Häufungspositionen numerisch bestimmt und damit die Schwerpunkte aller gemessenen Häufungen ermittelt. Zusammen mit den tatsächlichen Teilchen-Einschlagspositionen im Detektor, die durch die Lochblendengeometrie bekannt sind, wurde jeweils für x und y ein diskretes Gitternetzwerk definiert. Diese diskreten Punkte wurden mit zweidimensionalen Funktionen dritter Ordnung $f_x(x, y)$ und $f_y(x, y)$ angenähert. Abbildung 5.6 zeigt das Ortshistogramm von Abbildung 5.5 nach der Kalibration. Die kissenförmige Verzeichnung konnte sehr gut korrigiert werden. Lediglich die äußerste Punkteschar zeigt nach wie vor eine leichte Verzerrung. Diese ist allerdings kleiner als $0,20\text{ mm}$ und liegt somit in der Größenordnung der Detektorauflösung.

Durch die in diesem Kapitel gezeigte Ortskalibration erhält man den tatsächlichen Einschlagsort

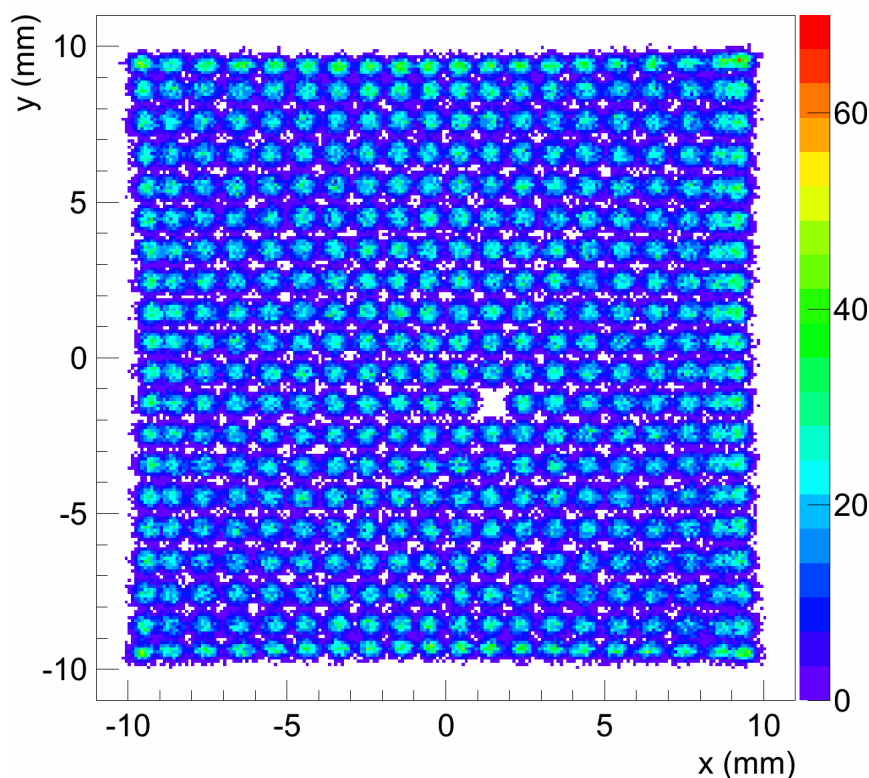


Abbildung 5.6.: Ortshistogramm von Abbildung 5.5 nach der Kalibration.

der Teilchen im Detektor. Diese Kalibrierung wird, so wie hier gezeigt, bei der Bestimmung der Proben-
dicke (siehe Abschnitt 6.2.1) angewendet.

Bei der NIK-Methode ist aber vor allem der rekonstruierte Teilchenemissionsort in der Probe von In-
teresse. Daher wird hier die Ortskalibration mit einer Referenzprobe durchgeführt, auf die eine Loch-
blendengeometrie ${}^{\text{nat}}\text{LiF}$ -Struktur aufgebracht wurde. Unter Neutronenexposition werden die aus den
 ${}^6\text{Li}$ -Kernen resultierenden Alpha- und Tritiumteilchen von beiden Detektoren nachgewiesen und aus
den Einschlagspositionen in beiden Detektoren der Emissionsort berechnet. Diese so rekonstruierten
Häufungspunkte werden dann, wie in diesem Kapitel beschrieben, mit analogen Algorithmen dazu
verwendet, die Ortskoordinaten für den Probenort zu kalibrieren. Einzige Ausnahme dabei ist, dass
vor der Kalibration eine Korrektur der Raumwinkel-effizienz durchgeführt wird (siehe Abschnitt 5.2).

Die intrinsische Detektorauflösung für den Messaufbau dP2r der NIK-Methode beträgt für Al-
phateilchen mit einer kinetischen Energie von $E \approx 2000\text{keV}$ nach dieser präzisen Ortskalibration
 $\sigma_x = 0,2\text{mm}$. Diese wurde im Labor mit einer speziell dafür konzipierten Experimentanordnung
direkt vermessen (siehe Anhang D).

5.2. Kalibration des Detektorsystems mit der Referenzprobe

Mittels der Kalibrationsmatrix $K(x,y)$ (siehe Gleichung 4.3) kann aus der gemessenen Verteilung
 $N(x,y)$ der Alpha- und Tritiumteilchen aus der ${}^6\text{Li}(n,\alpha){}^3\text{H}$ -Reaktion die absolute ortsaufgelöste
Lithiumbelegung $\lambda(x,y)$ berechnet werden. Dabei wird $K(x,y)$ durch die Messung der ausgedehnten
homogenen Referenzprobe RH1 mit einer gut bekannten Lithium-Flächenbelegung von $\lambda_{\text{RH1}} =$
 $1,1 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2} {}^{\text{nat}}\text{Li}$ (siehe Abschnitt 3.6) definiert. Abbildung 5.7 zeigt das Energie-Korrelationspektrum
der RH1, die mit $t = 700\text{s}$ und dem kleinstmöglichen Neutronenfluss $\phi = 0,15 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2\text{s}}$ vermessen
wurde. Trotz der Minimierung des Neutronenflusses ϕ und der sehr geringen Lithiumbelegung λ_{RH1}

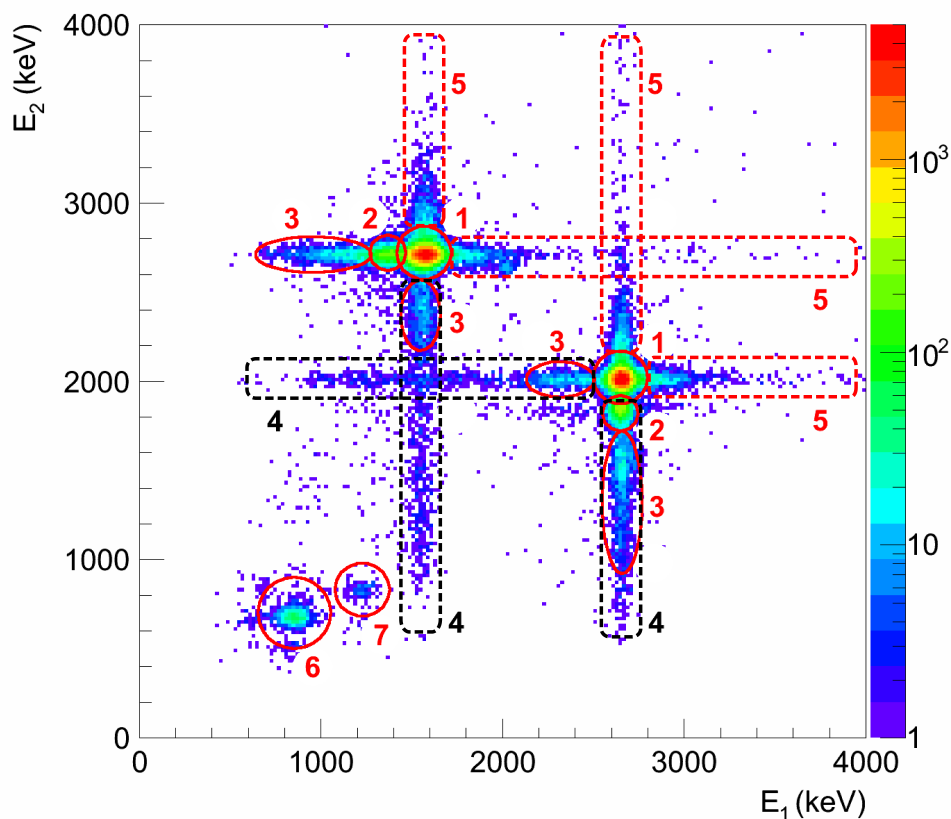


Abbildung 5.7.: Energiekorrelationsspektrum einer Messung der Referenzprobe RH1. Die beiden Häufungen 1 werden von Alpha- und Tritiumteilchen aus der Lithiumreaktion verursacht.

der Referenzprobe erhielt man hier aufgrund der sehr kleinen Nachweisgrenze des Detektorsystems eine durchschnittliche Triggerrate von $R = 270$ cps. Auf der Abszisse ist die Energie von Detektor 1, im Folgenden Det 1 genannt, und auf der Ordinate die Energie von Detektor 2 (Det 2) aufgetragen. Die beiden Häufungen in den roten Kreisen 1 zeigen die korrelierten Alpha- und Tritiumteilchen aus der Lithiumreaktion. Die gemessene Energie der Alphateilchen in Det 1 ist gegenüber der Energie in Det 2 um etwa $\Delta E = 400$ keV reduziert. Die Teilchen deponieren hier weniger Energie, da sie auf dem Weg zu Det 1 das Probensubstrat, eine $1,5 \mu\text{m}$ dicke Mylarfolie, durchqueren. Die Alphateilchen verlieren dabei deutlich mehr Energie als die Tritiumteilchen. Die zu etwas kleineren Energien verschobenen Häufungen 2 werden durch Teilcheneinschläge in den Kontaktstreifen der Detektoren verursacht (siehe Abschnitt 5.1.1). Diese besitzen eine etwas dickere Totschicht auf der Detektoroberfläche, wodurch die Alphateilchen etwa 170 keV zusätzlich verlieren. Die Einträge mit verminderter Energie in den roten Ellipsen 3 werden durch Randtreffer an den Kanten der aktiven Fläche des Detektors verursacht, in denen eine inhomogene Raumladungszone existiert (siehe Abschnitt 5.1.1). Die zu kleineren Energien homogen verteilten Einträge in den schwarzen gestrichelten Rechtecken 4 resultieren aus zufällig koinzidenten Alpha- und Tritiumteilchen. Durch die variable Zeitbedingung beider Teilcheneinschläge wird dabei von einem Teilchen immer nur ein Teil der Energie aufgezeichnet. Die Verschmierungen zu höheren Energien in den roten gestrichelten Rechtecken 5 werden vor allem durch „Pile up“ von „echten Koinzidenzen“ mit Untergrund- oder anderen Alpha- und Tritiumteilchen eingetragen. Die beiden Häufungen 6 und 7 zeigen eine Bor-Verunreinigung der Referenzprobe. Nach der Reaktion $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ befindet sich der ^7Li -Kern zu 94% im 1. angeregten Zustand [49] (siehe Tabelle 5.1). Im Spektrum ist ausschließlich der kinematische Ausschnitt mit dem Lithiumkern

Emissionsenergie aus der neutroneninduzierten ^{10}B -Reaktion		
	E_α (keV)	$E_{^7\text{Li}}$ (keV)
Li-Kern im Grundzustand	1775	1015
Li-Kern im 1. angeregten Zustand	1471	841

Tabelle 5.1.: Kinetische Energien der Zerfallsprodukte Alphateilchen und ^7Li -Kern aus der neutroneninduzierten ^{10}B -Reaktion [49].

im Det 2 zu sehen. Aufgrund des hohen spezifischen Energieverlustes des ^7Li -Kerns in der Mylar-Trägerfolie von RH1, liegt dessen deponierte Energie im Det 1 unterhalb der Triggerschwelle. Die Alpha- und Tritiumteilchen aus der Lithiumreaktion werden durch eine Energiebedingung separiert und für die Rekonstruktion der Einschlagskoordinaten x_i und y_i im Detektor $i \in \{1, 2\}$ nach Gleichung 5.1 verwendet. Die Einschlagspositionen definieren eine Gerade im Raum. Durch die symmetrische Anordnung der Detektoren um die Probe und dem Reaktionsmechanismus von ^6Li mit Neutronen können mittels eines Schnittes dieser Geraden mit der Probenebene die Emissionsorte der Alpha- und Tritiumteilchen wie folgt berechnet werden [81].

$$x := x_{\text{Probe}} = \frac{x_{\text{Det1}} - x_{\text{Det2}}}{2} \quad \text{und} \quad y := y_{\text{Probe}} = \frac{y_{\text{Det1}} + y_{\text{Det2}}}{2} \quad (5.2)$$

Abbildung 5.8 (a) zeigt die rekonstruierte Verteilung der Alpha- und Tritiumteilchen. Auf der Abszisse ist die horizontale Probenposition x und auf der Ordinate die vertikale Probenposition y aufgetragen. Trotz der sehr präzisen homogenen Lithiumbelegung ist hier ein starker Gradient zum Histogrammursprung zu sehen. Dieser wird durch die ortsabhängige Raumwinkelakzeptanz des Detektorsystems verursacht (siehe Abschnitt 3.1) [81]. Während die Dimension in x -Richtung, die durch die Detektorgeometrie beschränkt ist, bis $x = \pm 10\text{mm}$ reicht, sind kaum Einträge jenseits von $y = \pm 9\text{mm}$ zu sehen. Hier wird die Verteilung durch die Höhe $h = 19\text{mm}$ der Referenzprobe und den kollimierten Neutronenstrahl ($h_n = 18\text{mm}$) eingeschränkt. Tendenziell sind in positiver x -Richtung mehr Einträge zu sehen als auf der negativen Seite. Dieser Unterschied wird durch einen höheren Neutronenfluss ϕ auf der rechten Seite verursacht. Die statistischen Fluktuationen im Histogramm Abbildung 5.8

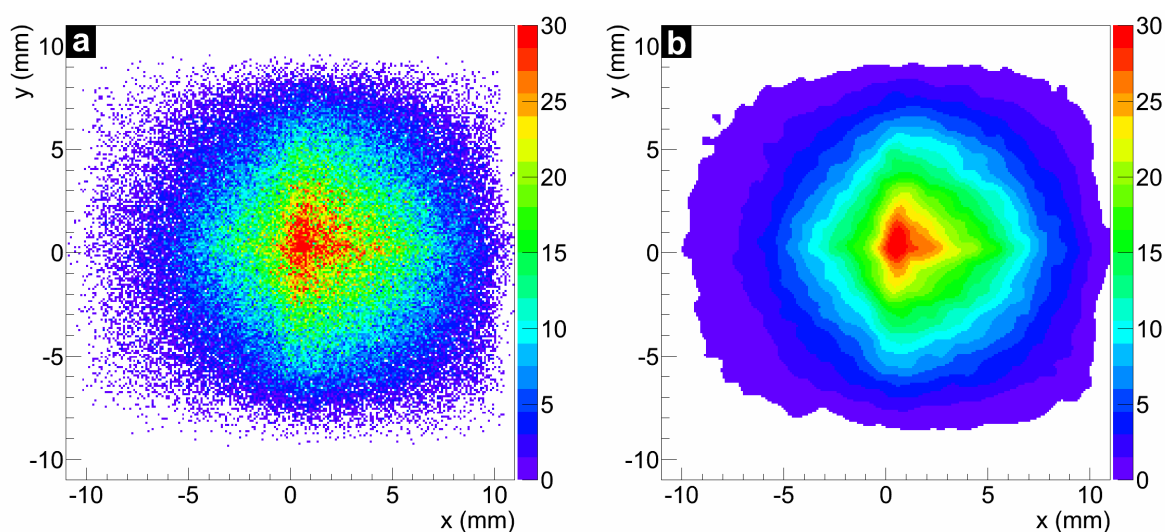


Abbildung 5.8.: a: Ortshistogramm, der Referenzprobe RH1, das aus den Einzelenergien rekonstruiert wurde. b: Das weichgezeichnete Histogramm aus (a). Es visualisiert den ortsabhängigen Teil der Kalibrationsmatrix $K(x, y)$.

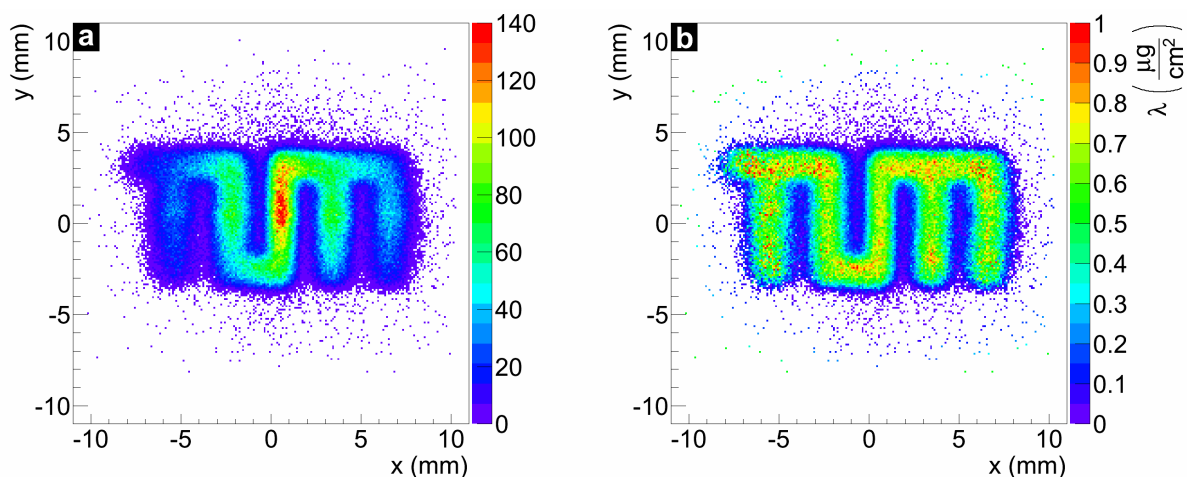


Abbildung 5.9.: a: Rekonstruiertes Ortshistogramm der Referenzprobe RM mit einem definierten Lithium-Muster.
 b: Das mit der Kalibrationsmatrix korrigierte Histogramm. Deutlich ist das Logo der „Technischen Universität München“ mit einer homogenen Intensitätsverteilung zu sehen.

(a) werden mit Hilfe eines Weichzeichnungsfilters mit normalverteilten Gewichten mit einem Sigma unterhalb der Detektoraufösung ausgeglichen. Abbildung 5.8 (b) zeigt dieses Histogramm nach dem Filteralgorithmus. Am äußeren Rand bricht der Weichzeichnungsalgorithmus zugunsten der Signifikanz ab, wenn die Unsicherheit der mittleren Eintragsanzahl über 20% steigt. Außerhalb dieser Abbruchkante werden alle Einträge verworfen.

Abbildung 5.8 (b) visualisiert den ortsabhängigen Teil der Kalibrationsmatrix $K(x,y)$. Die endgültige Kalibrationsmatrix $K(x,y)$ ergibt sich nach Gleichung 4.3 mit der Skalierung der Verteilung von Abbildung 5.8 (b) mit dem mittleren Neutronenfluss ϕ_i , der Messzeit t_i , dem Verhältnis v_i aller aufgenommenen Teilchen zu der Anzahl aller Teilchen die die Detektoren treffen ($i \in \{P, \text{Ref}\}$, siehe Abschnitt 4.1.1), dem Anteil ω_i der Alpha- und Tritiumteilchen innerhalb der Zeitbedingung (siehe Abschnitt 5.3) und der Lithiumbelegung der Referenzprobe $\lambda_{\text{Ref}} = \lambda_{\text{RH1}}$.

Um das grundsätzliche Konzept der Kalibration zu zeigen, wurde eine weitere Referenzprobe RM mit einem definierten Muster untersucht. Diese Probe enthält im Muster eine Lithiumbelegung von $\lambda_{\text{RM}} = 0,8 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2} \text{Li}$ und wurde mit einem Neutronenfluss von $\phi = 2,0 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2\text{s}}$ über eine Zeit von $t = 900\text{s}$ bestrahlt. Abbildung 5.9 (a) zeigt das rekonstruierte Ortsdiagramm der Messung nach den Detektorkorrekturen (siehe Abschnitt 5.1). Deutlich ist bereits jetzt das Lithiummuster zu erkennen, das das Logo der „Technischen Universität München“ zeigt. In der Mitte ist, wie bereits oben erwähnt, durch die ortsabhängige Raumwinkelakzeptanz die Signifikanz der Messung sehr hoch. Weiter außen fällt diese immer weiter ab. Durch die Kalibration mit $K(x,y)$ werden die vielen Einträge in der Mitte schwächer gewichtet, während die weniger Einträge weiter außen ein größeres Gewicht erhalten. Abbildung 5.9 (b) zeigt das Histogramm von (a) nach der Kalibration. Der Schriftzug zeigt nun eine homogene Intensitätsverteilung und die Farbskala gibt die absolute Lithiumbelegung $\lambda(x,y)$ des Musters an.

5.3. Untergrunddiskriminierung

Eine sehr effektive Untergrundunterdrückung wurde bereits durch diverse mechanische Maßnahmen erreicht (siehe Abschnitt 3.1). Insgesamt konnte damit bei dem maximal möglichem Neutro-

nenfluss von $\phi = 43 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2 \cdot \text{s}}$ die Untergrundrate für einen $20 \times 20 \text{ mm}^2$ Detektor von annähernd $R_U = 1,0 \text{ Mcps}$ um etwa einen Faktor 160 auf unter $R_U = 5,5 \text{ kcps}$ gesenkt werden. Durch die Anpassung des Messaufbaus an die Kinematik der ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ -Reaktion und die Anwendung eines $\Delta t = 600 \text{ ns}$ breiten elektronischen Koinzidenzfensters war es möglich R_U um einen weiteren Faktor 400 zu reduzieren. Mit den aufgenommenen Zeitsignalen der Teilcheneinschläge in den Detektoren kann der Untergrund noch weiter reduziert werden.

Eine detaillierte Analyse der Zeitsignale t_i , $i \in \{\text{Det1}, \text{Det2}\}$ ergab eine Abhängigkeit von der Energiedeposition und den Einschlagpositionen im Detektor. Des Weiteren sind sie abhängig von der Teilchenenergie und dem Einschlagsort am gegenüberliegenden Detektor, da der TDC durch das Triggersignal gestartet (Common Start Mode) und von der eigenen Detektorzeit gestoppt wurde (siehe Abschnitt 3.3). Somit ist jedes Zeitsignal t_i eine Funktion $t_i(E_1, x_1, y_1, E_2, x_2, y_2)$ mit sechs Variablen. Da das Tritiumteilchen beim Durchqueren der Probe kaum Energie verliert, kann diese als konstant angenommen werden, wodurch sich die Abhängigkeit der Teilchenzeit $t_i(E_\alpha, x_1, y_1, x_2, y_2)$ auf fünf Variablen reduziert. Diese Abhängigkeiten wurden analysiert und sogenannte „Walk-Korrekturen“ abgeleitet.

Aus den korrigierten Zeitsignalen wurde die Differenzzeit $\Delta t = t_1 - t_2$ gebildet und ein neues, verkleinertes Zeitfenster mit der Breite von 150 ns definiert. Mit dieser Zeiteinschränkung ist es möglich den zufällig koinzidenten Untergrund signifikant um über 80% zu reduzieren, wie die Histogramme in Abbildung 5.10 (a) und (b) vor und nach der Zeiteinschränkung zeigen.

Die tannenzapfenförmigen Häufungen in den schwarzen Ellipsen 1 und 2 werden durch koinzidente Alpha- und Tritiumteilchen verursacht. Durch die endliche Zeitaufösung der Detektoren liegt nur etwa ein Anteil von $\omega_i = 96\%$ aller Alpha- und Tritiumteilchen im Zeitfenster. Der „verlorene“ Anteil wird bei der Berechnung der absoluten Lithiumbelegung in Gleichung 4.3 wieder mit berücksichtigt. Aufgrund der geringeren kinetischen Energie und der größeren Ladung verlieren die Alphateilchen mehr als viermal so viel Energie wie die Tritiumteilchen. Die Verschmierung der Alpha- und Tritiumhäufungen zu höheren Energien wird durch „Pile up“ verursacht, während die Verschmierung zu kleineren Energien durch zufällig koinzidente Alpha- und Tritiumteilchen hervorgerufen wird. Da

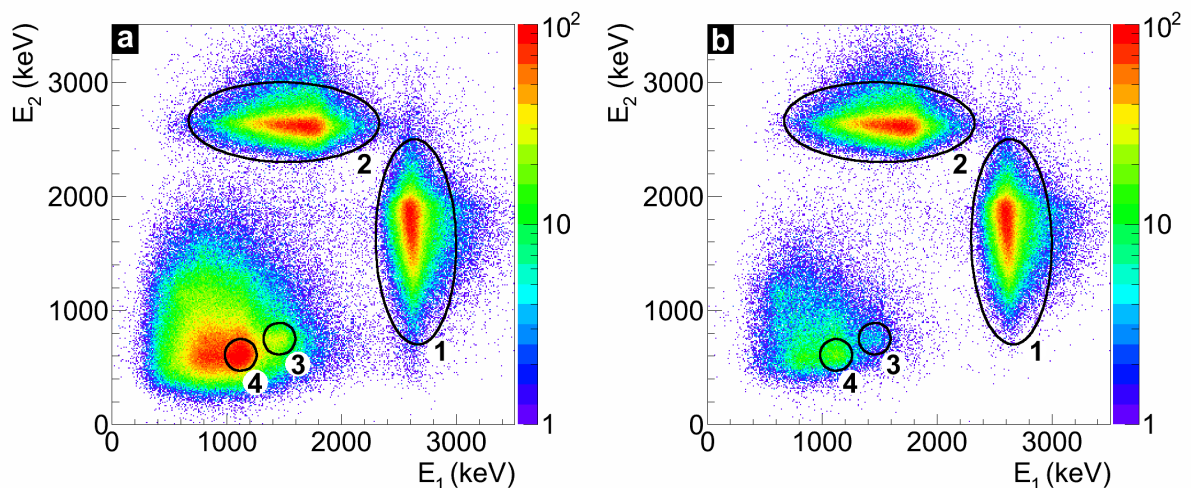


Abbildung 5.10.: a: Energiekorrelationsspektrum einer Messung einer Gewebeprobe mit einer hohen Lithiumkonzentration. Die tannenzapfenförmigen Häufungen in den Ellipsen 1 und 2 werden durch koinzidente Alpha- und Tritiumteilchen aus der Lithiumreaktion verursacht. Die Kreise 3 und 4 zeigen die Energien der Reaktionsprodukte eines neutroneninduzierten ${}^{10}\text{B}$ -Zerfalls.

b: Das Energiekorrelationsspektrum von (a) nach der Zeiteinschränkung. Es konnten 80% des zufällig koinzidenten Untergrundes entfernt werden. Es wird ebenfalls ein Großteil der Alpha- und ${}^7\text{Li}$ -Teilchen aus der Bor-Reaktion entfernt, da diese die Anfangsbedingungen für das Modell der Zeitkorrektur nicht erfüllen.

diese Teilchen keine zeitliche Korrelation besitzen, wird immer nur ein Teil der Teilchenenergie abhängig von der Position im ADC-Fenster aufgezeichnet, wie bereits in Abschnitt 5.2 erklärt wurde. Die Teilcheneinträge in den schwarzen Kreisen 3 und 4 resultieren aus koinzidenten α - und ${}^7\text{Li}$ -Teilchen aus der (n, α) -Reaktion mit ${}^{10}\text{B}$ (siehe Tabelle 5.1). Diese Teilcheneinträge werden trotz einer Koinzidenzbedingung stark dezimiert, wie in Abbildung 5.10 (b) zu sehen ist, da das Modell zur Zeitkorrektur immer eine annähernd konstante Tritiumenergie von $E_t \approx 2700\text{keV}$ an einem Detektor voraussetzt. Diese Bedingung ist jedoch bei den Reaktionsprodukten der ${}^{10}\text{B}$ -Reaktion mit Neutronen nicht erfüllt. Die restlichen Untergrundeinträge unterhalb $E_{1/2} = 1700\text{keV}$ bis zur Triggerschwelle werden von zufällig koinzidenten Beta- und Gammateilchen hervorgerufen.

Nach der Zeiteinschränkung existieren nur noch wenige niederenergetische Untergrundeinträge, die mit einer Energieeinschränkung auf die Alpha- und Tritiumteilchen der Lithiumreaktion (siehe schwarze Ellipsen 1 und 2) vollständig diskriminiert werden können.

5.4. Grenzen der Messmethode

Durch den koinzidenten Teilchennachweis ist es notwendig, dass sowohl das Alpha-, als auch das Tritiumteilchen die Probe verlassen. Da der spezifische Energieverlust beider Teilchen in Materie hoch ist, definiert die Probendicke eine Limitation dieser Methode, die in Abschnitt 5.4.1 diskutiert wird. Mit der in Abschnitt 2.2 gezeigten Messmethode und der zugehörigen Datenanalyse, deren konzeptionelle Vorgehensweise in Abschnitt 4.1 diskutiert wurde, sind sehr geringe Lithiumspuren nachweisbar. Die genaue Nachweisgrenze wird in Abschnitt 5.4.2 evaluiert.

5.4.1. Tiefeninformation und Probendicke

Durch die koinzidente Energiemessung beider Reaktionsprodukte der Lithiumreaktion, deren spezifischer Energieverlust im Probenmaterial und die festgelegte Zweikörperkinematik steht auch eine implizite Tiefeninformation für den Reaktionsort in der Probe zur Verfügung. Allerdings ist durch den Energieverlust auch die maximale Massenbelegung der Proben auf $d_{\max} = 0,75 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ limitiert, wie mit der Software SRIM⁵ [172] berechnet wurde. Durch den deutlich höheren Energieverlust der Alphateilchen ist deren Einfluss hier entscheidend. Um die optimale Dicke für verschiedene Gewebearten zu verifizieren wurden Schnitte unterschiedlicher Dicke vermessen. Als Beispiel wird im Folgenden die Messung einer Gewebeprobe mit einer Schnittdicke von $15\mu\text{m}$ gezeigt. Hier soll der Einfluss einer zu großen Probendicke auf die Messung diskutiert werden. In Abbildung 5.11 (a) sieht man das ortsaufgelöste Dickenprofil (vergleiche Schichtdickenmessung in Abschnitt 6.2.1). Die Farbskala zeigt die lokale Probendicke. Alle Rottöne visualisieren die Stellen, die eine maximale Massenbelegung von $d_{\max} = 0,75 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ überschreiten. In diesen Bereichen verlassen nicht mehr alle Alphateilchen die Probe. Demzufolge kann hier, aufgrund der Koinzidenzbedingung, nur ein Teil der Lithiumreaktionen koinzident nachgewiesen werden. Die maximale lokale Probendicke lag hier bei $d = 1,13 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ und ist somit größer als die Reichweite der Alphateilchen $d_{\text{Alphareichweite}} = 1,05 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ im Gehirngewebe⁵. Abbildung 5.11 (b) zeigt die Korrelation der in beiden Detektoren gemessenen Energie. Die beiden Häufungen 1 und 2, oberhalb einer Energie von $E = 2000\text{keV}$ resultieren aus Alpha- und Tritiumteilchen aus der Lithiumreaktion. Die anderen Einträge stammen von Untergrundstrahlung oder elektronischen Störsignalen. Eine genauere Betrachtung der Alpha- und Tritiumeinträge lässt erkennen, dass die „Häufungsdreiecke“ 1 und 2 bei der Triggerschwellen-Energie abgeschnitten wurden. Somit können nicht alle Alpha- und Tritiumteilchen nachgewiesen werden, was zu einem systematischen Fehler bei der Bestimmung der Lithiumkonzentration führen würde. Daher ist es sehr wichtig eine reproduzierbare Probendicke sicherzustellen, die unterhalb der maximalen Massenbelegung von

⁵Stopping and Range of Ions in Matter; www.srim.org

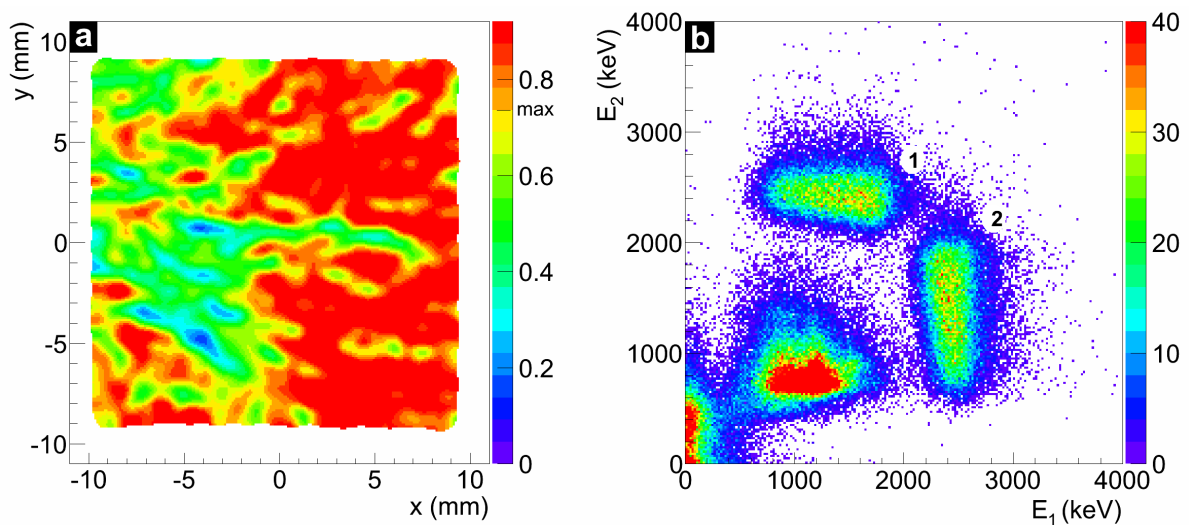


Abbildung 5.11.: a: Ortsabhängige Massenbelegung einer Probe, die stellenweise zu dick für die, in Abschnitt 2.2 beschriebene, Methode ist. Alle Rottöne zeigen die Bereiche, in denen nicht alle Alphateilchen die Proben verlassen können.

b: Energiekorrelationspektrum von der Probe aus (a). Die beiden Alpha- und Tritiumhäufungen 1 und 2 wurden bei der Triggerschwelle „abgeschnitten“.

$d_{\max} = 0,75 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ liegt. Um Umwelteinflüsse und andere Unsicherheiten für die Probendicke mit zu berücksichtigen, wurde für die Gewebemessungen eine Schnittdicke von $10 \mu\text{m}$ gewählt.

5.4.2. Nachweisgrenze

In diesem Abschnitt soll die Nachweisgrenze, also die Sensitivität auf Lithium, der Messmethode bestimmt werden. Dazu wurde eine Leermessung eines vollständigen Probenträgers ohne Probe exakt nach dem in Abschnitt 2.2 und Abschnitt 4.1 vorgestellten Prinzip durchgeführt. Die Messung wurde mit einem Neutronenfluss von $\phi = 22 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2\text{s}}$, wie er hauptsächlich auch bei den Gewebeproben verwendet wurde, über eine Messzeit von $t = 2 \text{ h}$ durchgeführt. Abbildung 5.12 zeigt die Korrelation der aufgenommenen Energien beider Detektoren. Hier wurde bereits eine zeitliche Einschränkung angewendet, die in Abschnitt 5.3 diskutiert wurde, wodurch der nicht koinzidente Untergrund stark reduziert werden konnte. Unterhalb einer Energie von $E_1 + E_2 = 2000 \text{ keV}$ ist der niederenergetische Untergrund zu sehen, der zu kleinen Energien stark ansteigt. Dieser wird vor allem durch Beta und Compton gestreute Gammastrahlung aus einer Neutronenaktivierung des umgebenden Materials (C, F und Al, siehe Abschnitt 3.1) verursacht. Die vereinzelt sehr homogen verteilten Einträge bei höheren Energien werden durch koinzidente Teilchen verursacht, die linear vom Neutronenstrahl abhängen und ebenfalls einer Koinzidenzbedingung folgen, wie in verschiedenen Messungen mit unterschiedlichen Neutronenflüssen verifiziert wurde. Somit können diese Einträge nicht durch eine Zeiteinschränkung diskriminiert werden. Die Ursache dieser Einträge liegt im Kollimatormaterial, wie Untergrundmessungen ohne Strahlkollimation gezeigt haben. Hauptbestandteil des Kollimatormaterials ist ein hochangereichertes ${}^6\text{Li}$ Polymer⁶ [46], wodurch eine Strahlabsorption durch die ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ -Reaktion erreicht wird. Mit einem Neutronenfluss von ca. $\phi \approx 10^{10} \frac{1}{\text{cm}^2\text{s}}$ und einer Messzeit von teilweise $t \approx 10^4 \text{ s}$ werden im Kollimatormaterial etwa 10^{14} Tritium- und Alphateilchen erzeugt. Diese können in Sekundärreaktionen mit drei Teilchen im Ausgangskanal, wie z.B. ${}^6\text{Li}(t, n){}^2\text{He}$ ($Q = 16115 \text{ keV}$), ${}^7\text{Li}(t, 2n){}^2\text{He}$ ($Q = 8850 \text{ keV}$) oder ${}^{19}\text{F}(t, n){}^4\text{He}$ ($Q = 3780 \text{ keV}$) [86] einen koin-

⁶Hersteller: Petersburg Nuclear Physics Institute PNPI; <http://www.pnpi.spb.ru/>

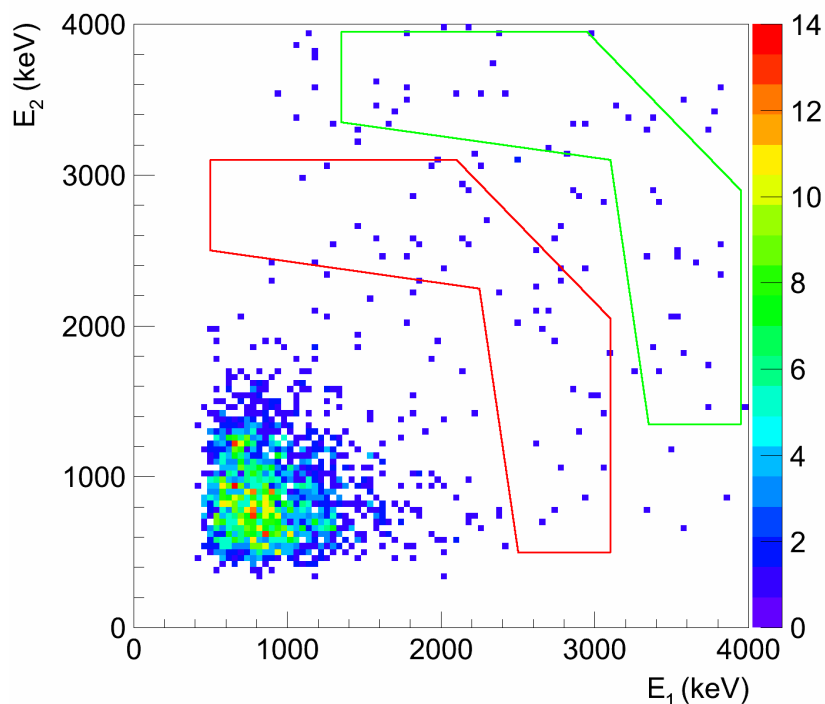


Abbildung 5.12.: Energie von Detektor 2, die gegen die Energie von Detektor 1 aufgetragen wurde. Das Spektrum zeigt eine Untergrundmessung eines Probenträgers ohne Probe. Das rote Polygon grenzte die Alpha- und Tritiumteilchen bei einer Probenmessung ein und die Einträge im grünen Polygon werden für die Untergrundbestimmung verwendet.

zidenten Teilchenuntergrund mit einer Rate von etwa $R_{TU} = 1$ mcps verursachen. Durch die exotischen Reaktionskanäle sind diese allerdings nur schwer zu identifizieren. Zusätzlich werden durch die Sekundärreaktionen schnelle Neutronen erzeugt, die wiederum in weiteren Reaktionen parasitäre Teilchen erzeugen können.

Das rote Polygon in Abbildung 5.12 zeigt den Bereich, in dem die Alpha- und Tritiumhäufungen aus der Lithiumreaktion entstehen würden. Es sind keine Häufungen zu erkennen. Somit enthält das Probensubstrat keine nachweisbare Lithiumkontamination. Der einzige Untergrundbeitrag wird durch die hochenergetischen Teilcheneinträge verursacht. Die Anzahl ändert sich mit dem Neutronenfluss ϕ und der Messzeit t . Aber auch die Probengeometrie hat einen Einfluss auf den hochenergetischen Untergrund, da aufgrund der Koinzidenzbedingung immer ein Teilchen auf dem Weg zum Detektor das Probensubstrat mit der Probe durchdringen muss. Dadurch wird ein Anteil dieser Teilchen, speziell wenn es sich um ein Alphateilchen handelt, zu kleineren Energien verschoben oder ganz abgeschirmt. Um diesen Untergrundbeitrag abzuschätzen, wurde ein zweites, identisches Polygon definiert und zu höheren Energien verschoben (grüne Kontur). So kann der Untergrund bei jeder Probenmessung individuell mit gemessen werden, da der hochenergetische Untergrund sehr homogen verteilt ist und sich der relative Inhalt beider Polygone nicht signifikant ändert. Wie in Tabelle 5.2 gezeigt wird, beinhalten beide Polygone etwa gleich viele Einträge. Die rekonstruierte mittlere Lithiumbelegung λ ist ebenfalls innerhalb der Fehlergrenzen identisch. Da diese Messunsicherheit linear vom Neutronenfluss abhängt, besteht eine Verbesserungsmöglichkeit vor allem in einem verbesserten Kollimatorkonzept, das die oben diskutierten Reaktionsmechanismen vermindert oder die Reaktionsprodukte abschirmt bevor sie die Detektoren erreichen.

Um eine Nachweisgrenze anzugeben, wurde der Untergrundbeitrag zu den Alpha und Tritium-

Untergrundvergleich am Beispiel von Abbildung 5.12		
	Lithiumenergie-Fenster	Hochenergie-Fenster
Einträge N	39	34
Korrespondierende Korrektur λ_{TU}	$0,31 \pm 0,08 \text{ pg/cm}^2$	$0,29 \pm 0,07 \text{ pg/cm}^2$

Tabelle 5.2.: Vergleich der Untergrundbeiträge im roten Polygon (Lithiumenergie-Fenster) zu dem im grünen Polygon (Hochenergie-Fenster).

teilchen für 40 Proben ausgewertet. Es ergab sich ein Mittelwert von $\bar{\lambda}_{TU} = 0,30 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$ mit einer Standardabweichung von $\sigma\lambda_{TU} = 0,06 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$. Nach Kaiser [67] ist für den sicheren Nachweis eines Stoffes zu fordern, dass die Differenz zwischen der analytischen Messgröße λ_M und dem mittleren Blindwert $\bar{\lambda}_{TU}$ größer ist als ein bestimmtes Vielfaches k der Standardabweichung $\sigma\lambda_{TU}$ der Blindwerte. Welcher Wert für k gewählt wird hängt von der geforderten statistischen Sicherheit ab. In [67] wird die Empfehlung für $k = 3$ ausgesprochen, um eine Sicherheit von 99,7% zu gewährleisten. Somit ergibt sich eine Nachweisgrenze für den minimalen Messwert von $\lambda_M = \bar{\lambda}_{TU} + 3 \cdot \sigma\lambda_{TU}$ [67] [65] [66] [87]. Aus dieser Definition lässt sich der minimale nachweisbare Analysewert zu $\lambda_{\min} = \lambda_M - \bar{\lambda}_{TU} = 3 \cdot \sigma\lambda_{TU} = 0,18 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$ berechnen.

Bei der Definition des minimal nachweisbaren Analysewerts ist zu beachten, dass λ_{\min} per Definition als untere Grenze gewählt wurde. Es lassen sich durchaus noch geringere Lithiumbelegungen messen. Allerdings wird dann die Unsicherheit einer Einzelmessung größer.

5.5. Validierung der Messmethode

Neben den bekannten Messunsicherheiten, die in Abschnitt 4.2 diskutiert wurden, könnten noch weitere, unbekannt systematische Fehler existieren. Um deren maximalen Einfluss auf die Messergebnisse zu quantifizieren, wird in diesem Abschnitt die Methode durch Vergleichsmessungen mit anderen Messmethoden und einer Wiederfindungsmessung validiert.

Bei den Vergleichsmessungen wurden die Messergebnisse der NIK-Methode denen der Atomabsorptionsspektrometrie mit Graphitrohr⁷ (AAS) und der Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma⁸ (ICP-MS) gegenübergestellt. Als Proben für die drei unterschiedlichen Nachweismethoden wurden hier Gewebeteile aus jeweils vier verschiedenen Quellen verwendet. Die Proben 1 und 2 haben dabei eine relativ hohe, die Proben 3 und 4 eine geringe Lithiumkonzentration. Durch die destruktiven Verarbeitungsschritte bei der Probenherstellung können diese zwar nicht identisch sein, jedoch wurde darauf geachtet, dass aus jedem Präparat strukturell möglichst ähnliche, direkt benachbarte Volumenelemente für die einzelnen Methoden zu Verfügung gestellt wurden. Dabei wurden die Proben für die AAS und ICP-MS Messungen mit Mikrowellenstrahlung mit einer variierenden Leistung (bis $P = 650 \text{ W}$) und Temperatur (bis $T = 115^\circ \text{ C}$) aufgeschlossen. In 5 ml Aufschlusslösung, bestehend aus 2 ml 65-prozentiger Salpetersäure (HNO_3), 0,5 ml 30-prozentigem Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und 2,5 ml destilliertem Wasser [148], wurde bei den ICP-MS Proben ca. 250 mg Probenmaterial zersetzt. Beim AAS-Aufschluss konnte die doppelte Gewebemasse bei einer Aufschlusslösung von nur 3 ml verwendet und somit eine geringere Vorverdünnung erreicht werden, da diese Messmethode eine geringere intrinsische Nachweisgrenze für Lithium besitzt und unempfindlicher auf Feststoffpartikel in der Probe ist [69]. Für die NIK Methode wurde das Gewebematerial nach dem in Kapitel 3 gezeigten Konzept präpariert. Die oben beschriebene Aufschlusslösung war hier nicht verwendbar.

⁷Die Messungen wurden am Institut für Rechtsmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt; Nußbaumstraße 26, 80336 München; <http://www.rechtsmedizin.med.uni-muenchen.de/index.html>

⁸Die Proben wurden in der Radiochemie München RCM der Technischen Universität München gemessen; Walther-Meißner-Straße 3, 85748 Garching; <http://www.rcm.tum.de/>

Vergleichsmessungen			
Probennummer	NIK (ppb)	AAS (ppb)	ICP-MS (ppb)
1	$50 \pm 1 \pm 12$	60 ± 5	126 ± 5
2	$49 \pm 1 \pm 13$	61 ± 2	96 ± 4
3	$0,37 \pm 0,06 \pm 0,06$	$0,28 - 0,69$	< 2
4	$0,18 \pm 0,06 \pm 0,03$	$0,39 - 0,76$	< 2

Tabelle 5.3.: Ergebnisse der Vergleichsmessungen mit verschiedenen Messmethoden. Insgesamt wurden 4 verschiedene Proben mit unterschiedlichen Lithiumkonzentrationen gemessen.

Die Ergebnisse der Vergleichsmessungen sind in Tabelle 5.3 mit den Fehlern zusammengefasst. Der Lithiumgehalt der Proben 1 und 2 konnte mit allen drei Analysemethoden bestimmt werden. Das Ergebnis der Atomabsorptionsspektrometrie stimmt innerhalb der Fehler mit der NIK- Methode überein. Das Ergebnis der ICP-MS Messung liegt einen Faktor 1,5 – 2 darüber. Hier gab es erhebliche Matrixprobleme, da das Gewebematerial, trotz der größeren Menge an Aufschlusslösung und Verdünnung, nicht vollständig zersetzt werden konnte [69]. Eine weitere Ursache für die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen der ICP-MS Messung und den beiden anderen Methoden könnte das unterschiedliche Probenmaterial sein. In Abschnitt 6.1 wird gezeigt, dass sich die Lithiumkonzentration innerhalb weniger Millimeter ändert, wodurch eine Abweichung der Lithiumkonzentration zwischen den einzelnen Messmethoden möglich erscheint. Daher können die Vergleichsmessungen lediglich zur Verifizierung der gemessenen Größenordnung der Lithiumkonzentration verwendet werden.

In den Proben 3 und 4 war etwa um zwei Größenordnungen weniger Lithium enthalten, wodurch die AAS und die ICP-MS erhebliche Probleme hatten die Lithiumkonzentration nachzuweisen. Die ICP-MS Messung könnte lediglich eine obere Grenze von $c = 2$ ppb angeben. Die Nachweisgrenze der ICP-MS für Lithium wird von Herstellern oft bei einer Konzentration von $c < 0,05$ ppb angegeben [31, 152]. Allerdings beziehen sich diese Angaben auf Standardlösungen, die nicht weiter verdünnt werden müssen. Bei Anwendungen an Feststoffen liegt die Nachweisgrenze, abhängig vom untersuchten Element und dem Matrixmaterial, das eine Aufschlusslösung und eine Verdünnung bedingt, in etwa bei einer Konzentration von $c = 1$ ppb [50, 51]. Die Messwerte der AAS wichen in Wiederholungsmessungen des gleichen Gehirnbereichs um über 100% vom ersten Wert ab. Daher werden in Tabelle 5.3 beide Messergebnisse angegeben. Die Messwerte der NIK-Methode liegen sehr nahe an, oder in dem angegebenen Konzentrationsintervall.

Da sowohl die AAS als auch die ICP-MS durch die unterschiedliche Probenherstellung mit systematischen Unsicherheiten behaftet sein können und die einzelnen Messwerte nicht direkt vergleichbar sind, wurde zur Validierung dieser Messmethode eine Wiederfindungsmessung durchgeführt. Dazu wurde eine definierte Menge Lithiumoxid (Li_2O) in destilliertem Wasser gelöst. Die exakte Konzentration der Lösung von $c = 2,985 \pm 0,033$ ppm wurde mit der AAS bestimmt, da die Lithiumeinwaage durch das hygroskopische Verhalten von Li_2O mit einer großen systematischen Unsicherheit behaftet wäre. Durch die hohe Konzentration und die Lösung des Lithiumoxids im Wasser traten bei der AAS Messung kaum Matrixeffekte auf und der Messwert konnte mit einem Fehler von 1,1% bestimmt werden. Fünf Tropfen der Lithiumlösung wurden mit einer Pipette auf ein Probensubstrat aufgebracht und gewogen⁹. Die so präparierte Referenzprobe RT1 wurde nach dem Trocknen unter Neutronenexposition am FRM II mit dem Messsetup dP2r (siehe Abschnitt 3.1) mit einem Neutronenfluss von $\phi = 22 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2\text{s}}$ für $t = 15$ min vermessen. Abbildung 5.13 zeigt das aufgenommene Ortshistogramm. Deutlich sind die 5 Häufungen aus den getrockneten Tropfen der Lithiumlösung zu sehen. Rechts neben 1, zwischen den Häufungen 2 und 3, ist eine sechste, schwächer ausgeprägte

⁹Mettler UMT2, http://de.mt.com/de/de/home/products/Laboratory_Weighing_Solutions/Analytical.html

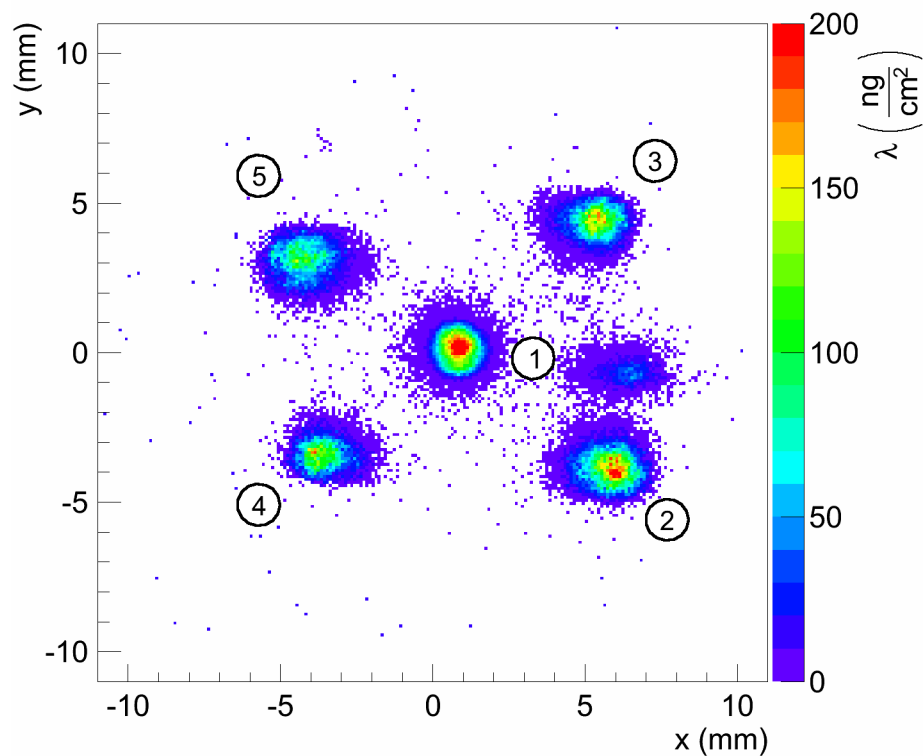


Abbildung 5.13.: Das gemessene Tropfenmuster von Referenzprobe RT1 zur Validierung der Messmethode. Mit einem Integral über alle fünf Tropfenflächen erhält man die gemessene Lithiummenge m_{Li}^m pro getrocknetem Tropfen.

Häufung erkennbar. Diese entstand während des Pipettiervorganges von 1. In Tabelle 5.4 sind die Tropfenmassen m , der enthaltene Lithiumanteil m_{Li}^r und die integrale, für jeden Tropfen separat gemessene, Lithiummenge m_{Li}^m aufgeführt. Für den Messwert m_{Li}^m wurde jeweils der statistische und der systematische Fehler mit angegeben. Zusätzlich ist noch das Verhältnis von gemessener zu tatsächlicher Lithiummenge gezeigt.

Die gemessene Lithiummenge von Tropfen 1 weicht um etwa 20% von der erwarteten Lithiummenge ab. Zu Beginn des Tropfvorgangs wurde die Pipette mit destilliertem Wasser ausgewaschen. Trotz eines anschließenden Spülvorgangs mit der Lithiumlösung blieb hier offensichtlich noch etwas destilliertes Wasser in der Pipette zurück, wodurch die Lithiumkonzentration im Tropfen kleiner war, als mit der AAS gemessen wurde. Durch den Pipettenspülvorgang und den geteilten Tropfen ist der Messwert von 1 mit einem großen systematischen Fehler behaftet. Die Lithiummenge der Tropfen 2 bis 5 konnte innerhalb der Fehler exakt rekonstruiert werden. Somit war es mit der Wiederfindungsmessung möglich, die Lithiumkonzentration der aufgetropften Lösung und damit die NIK-Methode absolut zu validieren.

Wiederfindungsmessungen				
Tropfennummer	Tropfenmasse m (mg)	Lithiummasse m_{Li}^r (ng)	Lithiummasse gemessen m_{Li}^m (ng)	Verhältnis $m_{\text{Li}}^m/m_{\text{Li}}^r$
1	$1,46_{-0}^{+0,03}$	$4,36_{-0,05}^{+0,14}$	$3,50 \pm 0,04 \pm 0,14$	$0,80_{-0,04}^{+0,04}$
2	$1,04_{-0}^{+0,02}$	$3,10_{-0,03}^{+0,10}$	$3,30 \pm 0,08 \pm 0,14$	$1,06_{-0,06}^{+0,05}$
3	$0,81_{-0}^{+0,02}$	$2,42_{-0,03}^{+0,08}$	$2,45 \pm 0,06 \pm 0,10$	$1,02_{-0,06}^{+0,05}$
4	$0,65_{-0}^{+0,01}$	$1,94_{-0,02}^{+0,06}$	$2,01 \pm 0,06 \pm 0,08$	$1,04_{-0,06}^{+0,05}$
5	$0,79_{-0}^{+0,02}$	$2,36_{-0,03}^{+0,07}$	$2,39 \pm 0,06 \pm 0,10$	$1,02_{-0,06}^{+0,05}$

Tabelle 5.4.: Messergebnisse der Wiederfindungsmessung. Der gemessene Lithiumgehalt m_{Li}^m der Tropfen 2 bis 5 stimmt innerhalb der Fehler mit dem erwarteten Lithiumgehalt m_{Li}^r überein. Die unsymmetrischen Fehler resultieren aus dem Massenverlust, der durch die Verdunstung der Tropfen entsteht. Die Verdunstungsrate pro Milligramm Lösung wurde zu $R_{\text{Verdunstung}} \approx 0,04 \frac{\text{mg}}{\text{min}}$ bestimmt. Ein Pipettiervorgang dauerte etwa $0,5 \frac{\text{min}}{\text{Tropfen}}$, so dass bei den einzelnen Tropfen eine einseitige Unsicherheit von etwa 2% zu berücksichtigen war.

Analyse typischer Gewebeproben

Mit der örtlichen Verteilung $N(x, y)$ der Alpha- und Tritiumteilchen, die nach der Kalibration des Detektorsystems (siehe Kapitel 5) und der Diskriminierung des niederenergetischen Untergrundes zur Verfügung stehen, lässt sich die absolute ortsaufgelöste Lithium-Flächenbelegung $\lambda(x, y)$ nach Gleichung 4.1 mit der Kalibrationsmatrix $K(x, y)$ berechnen. Die Flächenbelegung ist abhängig von der Probendicke. Um diese systematische Unsicherheit auszuschließen wurde eine Schichtdickenmessung entwickelt, mit der die ortsaufgelöste Massenbelegung der Probe $d(x, y)$ bestimmt wird. Damit lässt sich die lokale Lithiumkonzentration $c_{\text{trocken}}(x, y)$ ermitteln. Mit dem bekannten Wasseranteil im Gehirngewebe kann daraus die ortsaufgelöste Lithiumkonzentration $c_{\text{nass}}(x, y)$ im ursprünglichen Gewebe rekonstruiert werden. In Abschnitt 6.1 wird die Rekonstruktion der ortsaufgelösten Lithiumbelegung $\lambda(x, y)$ am Beispiel von zwei typischen Gewebeproben gezeigt, bevor in Abschnitt 6.2 die Rekonstruktion der Lithiumkonzentration $c_{\text{nass}}(x, y)$ diskutiert wird.

6.1. Lithiumbelegung der Gewebeproben

Im letzten Kapitel wurden die Korrekturen der Observablen x , y und E sowie die Kalibration des Detektorsystems gezeigt. Damit lässt sich aus der örtlichen Verteilung $N(x, y)$ der Alpha- und Tritiumteilchen eine absolute Lithium-Flächenbelegung $\lambda(x, y)$ der gemessenen Probe angeben. In diesem Abschnitt soll nun die Rekonstruktion von $\lambda(x, y)$ am Beispiel von zwei typischen Gewebeproben gezeigt werden. In Abschnitt 6.1.1 wird die ortsaufgelöste Flächenbelegung einer Gewebeprobe mit einer hohen Lithiumkonzentration diskutiert, bevor in Abschnitt 6.1.2 die Flächenbelegung einer Gehirnpote mit einer Lithiumkonzentration im sub-ppb Bereich gezeigt wird.

6.1.1. Eine Gewebeprobe mit hoher Lithiumbelegung

In diesem Abschnitt wird die Rekonstruktion der örtlichen Lithiumverteilung einer Gewebeprobe aus dem Gehirn einer 77 Jahre alten Frau diskutiert, die an einer Lithiumintoxikation verstarb. Die $10\mu\text{m}$ dicke Probe wurde aus dem Striatum entnommen, das eine zentrale Schaltstelle für motorische Impulse ist [154]. Aufgrund einer Lithiumtherapie wird hier eine hohe Lithiumkonzentration im ppm-Bereich erwartet. Die Probe wurde mit einem Neutronenfluss von $\phi = 9,3 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2\text{s}}$ über eine Messzeit von 1,5h bestrahlt. Mit einer Zeitbedingung und einer Energieeinschränkung auf koinzidente Alpha- und Tritiumteilchen (siehe Abschnitt 5.3) konnte der niederenergetische Untergrund annähernd vollständig diskriminiert werden. Aus den Signalamplituden der verbleibenden Einträge wurde nach Gleichung 5.1 und Gleichung 5.2 die örtliche Verteilung der Emissionspositionen re-

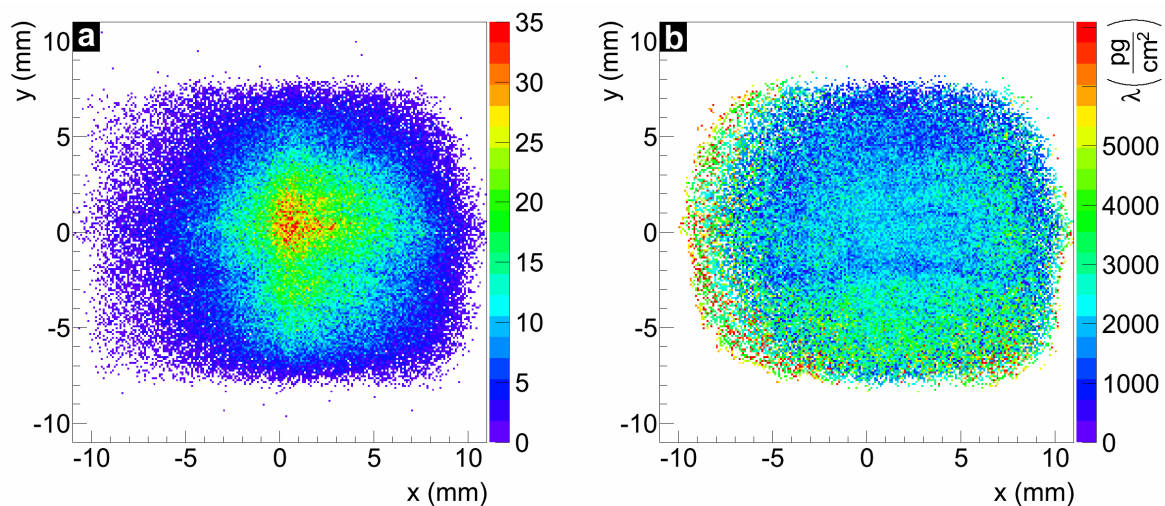


Abbildung 6.1.: a: Örtliche Verteilung der gemessenen Alpha- und Tritiumteilchen aus einer organischen Probe mit einer hohen Lithiumkonzentration im ppm-Bereich.

b: Das Histogramm aus (a) nach der Kalibration mit der Matrix $K(x,y)$ aus Abschnitt 4.1.1. Damit konnte die ortsabhängige Raumwinkelakzeptanz, der inhomogene Neutronenfluss sowie Justageungenauigkeiten von Probe und Setup korrigiert werden.

konstruiert, die in Abbildung 6.1 (a) gezeigt ist. Hier wurden bereits die Detektorkorrekturen aus Abschnitt 5.1 durchgeführt. Wie auch in Abbildung 5.8 (a) ist wieder die ortsabhängige Raumwinkelakzeptanz das dominante Muster der Verteilung. Des Weiteren sind auf der rechten Seite der Verteilung deutlich mehr Einträge als auf der linken zu sehen. Dies resultiert von einem inhomogenen Neutronenstrahlprofil bei dieser Messung. Durch die Kalibration mit der Matrix $K(x,y)$, die aus einer Referenzprobenmessung abgeleitet wurde, wird der inhomogene Neutronenfluss korrigiert. Durch die gleichzeitige Korrektur der ortsabhängigen Raumwinkelakzeptanz wird ein deutliches Muster in der Lithiumbelegung erkennbar (siehe Abbildung 6.1 (b)). Die äußersten Einträge von Abbildung 6.1 (a) fehlen in (b), da diese bei der Kalibration aufgrund der lokalen Signifikanzschwelle verworfen wurden (siehe Abschnitt 5.2). Die Applikate zeigt hier bereits eine absolute Lithiumbelegung $\lambda(x,y)$ der Probe. Allerdings sind erhebliche statistische Fluktuationen vor allem am Rand der Ortsverteilung zu sehen. Um diese auszugleichen wurde wieder ein Weichzeichnungsfilter mit gaußförmig verteilten Gewichten angewendet, wobei $\sigma_{\text{Detektorauflösung}} > \sigma_{\text{Weichzeichnungsfilter}} = 0,2 \text{ mm}$ war. Abbildung 6.2 (a) zeigt die Ortsverteilung der Gewebeprobe nach dem Filteralgorithmus. Am linken Rand ist die Verteilung durch das Abbruchkriterium (siehe Abschnitt 5.2) der Kalibrationsfunktion $K(x,y)$ begrenzt. Ansonsten ist sehr deutlich der Rand der Probe zu erkennen. Dieser stimmt sehr exakt mit der Probengeometrie überein, die durch die schwarze dünne Kontur visualisiert wird. Die Dimension der Probe wurde mit Hilfe eines Fotos der Probe bestimmt, welches in Abbildung 6.2 (b) gezeigt ist. Im Weiteren wird die Ortsverteilung immer auf diese Kontur eingeschränkt, um Randeffekte bei der Weichzeichnung zu vermeiden. Die dicke schwarze Kontur zeigt zwei Gebiete mit weißer Substanz, während der Rest der Probe von grauer Substanz dominiert ist. Die Dimension der weißen Substanz ist ebenfalls im Bild (weiße Kontur in Abbildung 6.2 (b)) markiert. Der untere Bereich mit $y < 3 \text{ mm}$ enthält signifikant mehr Lithium. Dagegen zeigt das zweite Areal mit weißer Substanz eine kaum höhere Lithiumbelegung als das umliegende Gewebe. Dieses besteht aus grauer Substanz und besitzt überwiegend eine homogene Lithiumverteilung. Lediglich zwei Stellen fallen mit einer erhöhten Flächenbelegung auf $((x_1, y_1) = (7,5 \text{ mm}, -0,5 \text{ mm}))$ und $((x_2, y_2) = (-8,5 \text{ mm}, -0,5 \text{ mm}))$. Die gemessene integrale Lithiumbelegung λ der beiden Bereiche mit weißer und der Bereich mit grauer Substanz ist in Tabelle 6.1 mit den statistischen und systematischen Fehlern zusammengefasst.

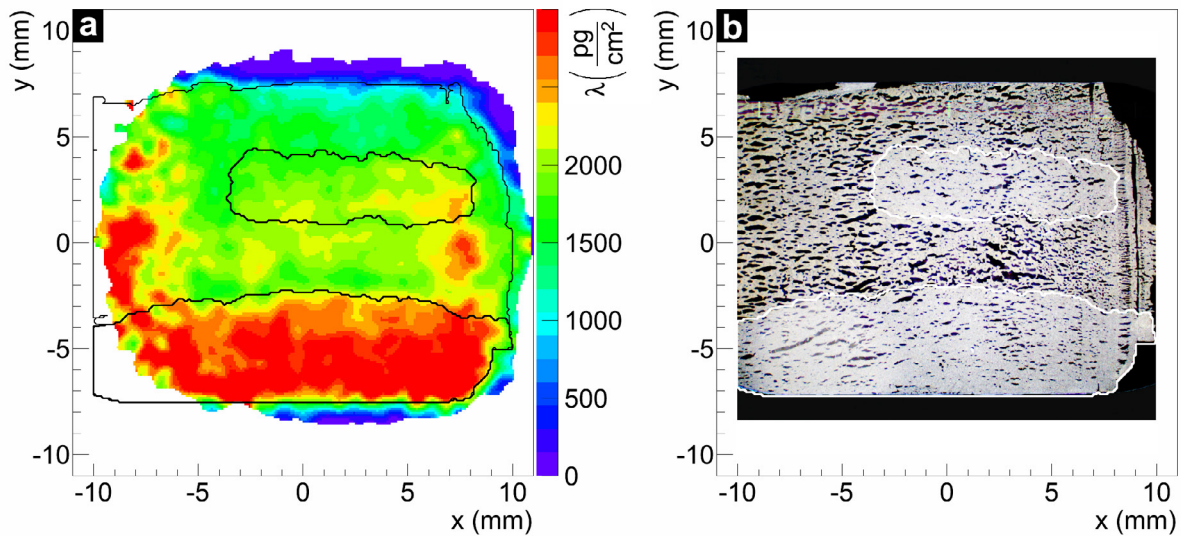


Abbildung 6.2.: a: Weichgezeichnete Lithiumverteilung einer Gewebeprobe mit einer hohen Lithiumkonzentration. Der schwarz umrandete Bereich zeigt die Dimension der Proben und die Stellen mit weißer Substanz. b: Ein Foto der Probe von (a). Die weiße Substanz ist hier durch die weiße Umrandung markiert.

Lithiumverteilung im Striatum einer Lithiumintoxikation			
Gewebe	λ (pg/cm^2)	c_{trocken} (ppb)	c_{nass} (ppb)
ws* oben	$2020 \pm 11 \pm 149$	$7823 \pm 41 \pm 1044$	$2112 \pm 11 \pm 284$
ws* unten	$2862 \pm 22 \pm 212$	$9047 \pm 61 \pm 1208$	$2443 \pm 17 \pm 329$
ws* gesamt	$2621 \pm 16 \pm 194$	$8787 \pm 47 \pm 1173$	$2372 \pm 13 \pm 319$
gs*	$1841 \pm 12 \pm 136$	$10294 \pm 62 \pm 1745$	$1853 \pm 11 \pm 316$

Tabelle 6.1.: Integrale Lithium-Flächenbelegung λ , Trocken- c_{trocken} und Nass-Konzentration c_{nass} der verschiedenen Bereiche des Striatum aus dem Gehirn einer Person, die durch eine Lithiumintoxikation verstarb.

*ws = weiße Substanz; gs = graue Substanz.

Die untersuchte Probe wurde, wie oben erwähnt, aus dem Gehirnbereich Striatum entnommen. Dieses besteht aus Putamen und Nucleus Caudatus, das sich wiederum in Unterbereiche mit verschiedenen Funktionen unterteilen lässt. Die beiden Bereiche mit weißer Substanz könnten also unterschiedlichen Gehirnbereichen angehören, die jeweils eine verschiedene Lithium-Flächenbelegung besitzen. Eine Verwechslung der Substanzart scheidet aus, da die weiße Substanz neben ihrer Farbe eindeutig durch ihren Wassergehalt und die damit verbundene höhere Dicke im getrockneten Zustand identifizierbar ist (siehe Abschnitt 6.2.1). Der sehr fein strukturierte Gehirnbereich könnte ebenfalls die beiden Stellen mit einer angehobenen Lithiumbelegung in der grauen Substanz erklären. Um generell eine lokal erhöhte Probendicke auszuschließen, wird mit dem ortsaufgelösten Dickenprofil (siehe Abschnitt 6.2) die Lithiumkonzentrationen $c(x,y)$ berechnet.

6.1.2. Eine Gewebeprobe mit geringer Lithiumbelegung

Bei Proben mit einer sehr geringen Lithiumbelegung im sub-ppb Bereich muss die Analyse in spezifischen Details verändert werden, da verschiedene Untergrundbeiträge nun eine Rolle spielen und statistische Verfahren auf kleine Zahlen optimiert werden müssen. Die hier gezeigte $10\mu\text{m}$ dicke Probe wurde ebenfalls wie in Abschnitt 6.1.1 aus dem Striatum einer mit Lithium unbehandelten Person entnommen. Sie wurde mit einem Neutronenfluss von $\phi = 25 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2\text{s}}$ über eine Messzeit von

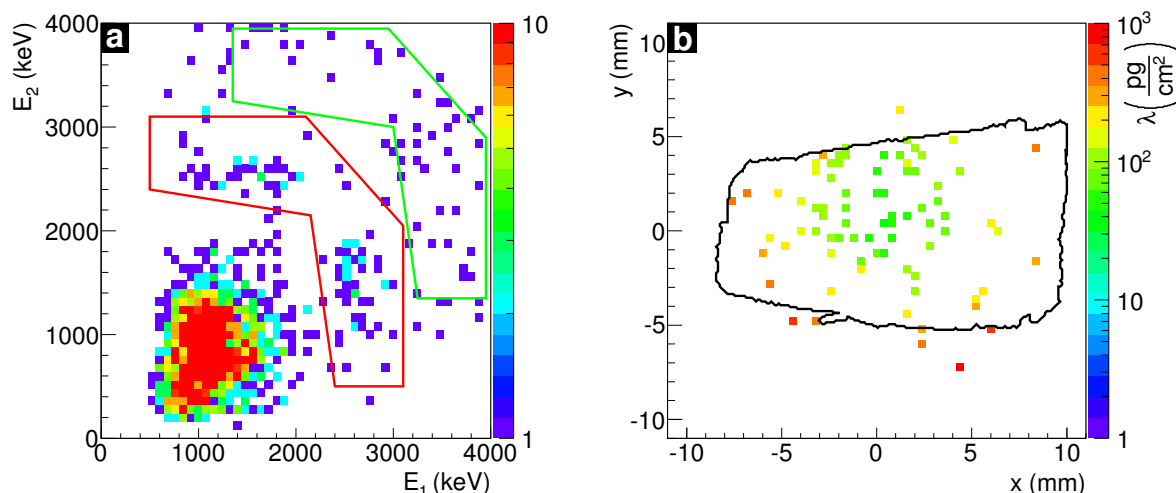


Abbildung 6.3.: a: Energiekorrelationsspektrum einer Probe aus dem Gehirnbereich Striatum von einer mit Lithium unbehandelten Person. Die Farbskala zeigt die Anzahl der Einträge. b: Örtliche Verteilung der Einträge aus dem roten Polygon von (a). Die Farbskala zeigt hier das statistische Gewicht der einzelnen Einträge nach der Skalierung mit der Kalibrationsmatrix $K(x,y)$.

$t = 2,0\text{h}$ bestrahlt. Abbildung 6.3 (a) zeigt das Energiekorrelationsspektrum der beiden Detektoren. Hier wurde bereits die Zeitbedingung (siehe Abschnitt 5.3) angewendet und damit der zufällig koinzidente Untergrund signifikant verringert. Die beiden Häufungen in der roten Kontur werden vor allem durch Alpha- und Tritiumteilchen verursacht. Obwohl hier nur noch sehr wenige Einträge vorhanden sind, sind diese noch deutlich zu erkennen und lassen sich sehr einfach vom niederenergetischen Untergrund separieren. Dieser Untergrund war zu Entwicklungsbeginn der Messmethode sehr viel stärker ausgeprägt, wodurch die Alpha- und Tritiumeinträge nicht eindeutig separierbar waren und somit eine erhebliche Messunsicherheit verursacht wurde [81]. Die Untergrundrate konnte im Laufe des Entwicklungsprozesses sukzessive reduziert werden, wodurch nun eine vollständige Separation der Alpha- und Tritiumeinträge von diesem Untergrund möglich ist. Oberhalb wie auch innerhalb der Alpha- und Tritiumhäufungen sind weitere teilcheninduzierte Untergrundeinträge zu sehen (siehe Abschnitt 5.4.2). Mit $R_{\text{TU}} = 0,005\text{cps}$ ist die Teilchenuntergrundrate etwa 30% kleiner als die der Alpha- und Tritiumteilchen ($R = 0,007\text{cps}$). Der Anteil der Untergrundeinträge im roten Polygon wurde durch ein Polygon mit identischer Fläche (grüne Kontur) bei den unphysikalisch hohen Energien abgeschätzt (siehe Abschnitt 5.4.2). Dies geschah unter der Annahme, dass der Teilchenuntergrund energetisch isotrop verteilt ist.

Nach der energetischen Einschränkung auf die Alpha- und Tritiumhäufungen kann die örtliche Verteilung dieser Einträge nach Gleichung 5.1 und Gleichung 5.2 berechnet werden (siehe Abbildung 6.3 (b)). Die Verteilung wurde bereits mit $K(x,y)$ kalibriert (siehe Abschnitt 4.1.1), wodurch die wenigen Einträge am Rand der Verteilung ein höheres statistisches Gewicht erhalten. Die meisten Einträge, bestehend aus Alpha-, Tritium- und Untergrundteilchen, befinden sich innerhalb der Probenabmessung, die durch die schwarze Kontur angedeutet ist. Aufgrund der geringen Anzahl der Messpunkte wurde bei der Mittelwertbildung (siehe Abschnitt 4.1) auf die bestmögliche Ortsauflösung verzichtet und nur zwischen weißer und grauer Substanz unterschieden. Grundsätzlich muss mit dieser Methode zwischen Ortsauflösung und lokaler Signifikanz unterschieden werden. Bei strukturierten Proben, mit einer Lithiumbelegung von $\lambda > 100 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$, wie es in Abschnitt 6.1.1 der Fall war, kann eine lokale Mittelwertbildung in der Größenordnung der Detektorauflösung ohne einen wesentlichen Verlust der Messsignifikanz definiert werden. Bei kleineren Lithiumbelegungen muss zwischen der Ortsauflösung und einer lokalen Signifikanz gewählt werden [82]. Bei einer Lithiumbelegung unter $1 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$, wie es hier der Fall ist, und einer endlichen Messzeit von $t \approx 2\text{h}$ werden nur wenige Alpha- und Tritium-

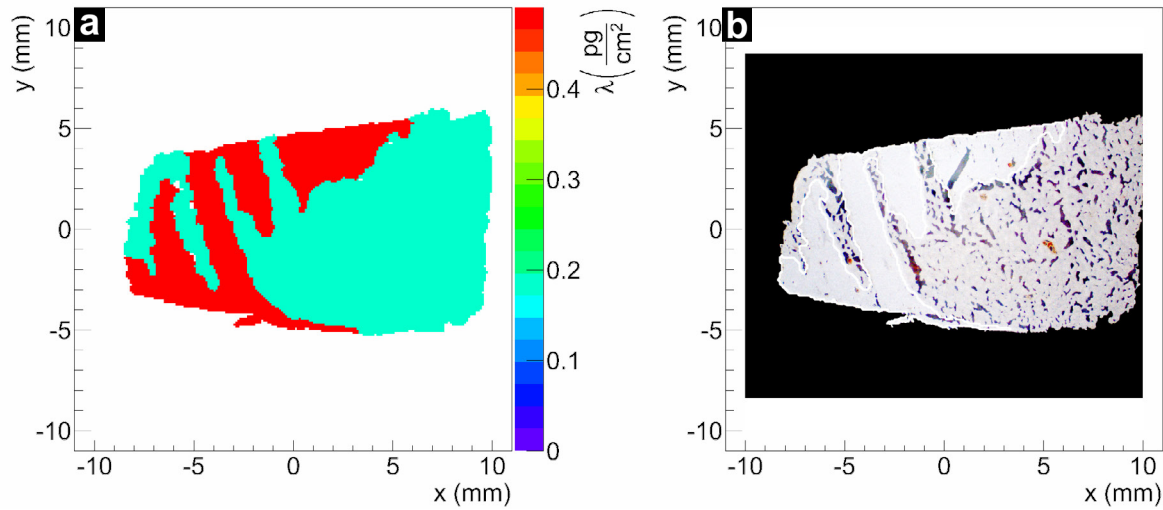


Abbildung 6.4.: a: Die Lithium-Flächenbelegung einer Gewebeprobe nach einer lokalen Mittelwertbildung, bei der zwischen den Substanzarten unterschieden wurde. Die Farbskala zeigt die mittlere Lithium-Flächenbelegung der beiden Substanzarten.

b: Ein Foto der Gewebeprobe auf schwarzem Hintergrund. Die weiße Substanz ist hier durch die weiße Umrandung markiert.

meinträge gemessen. Daher wird bei diesen Proben lediglich zwischen den Substanzarten im Gehirn unterschieden und zugunsten der Signifikanz der Lithiumbelegung auf eine detaillierte Ortsauflösung verzichtet. Abbildung 6.4 (a) zeigt das Histogramm nach der Mittelwertbildung. Hier wurde bereits der Teilchenuntergrundbeitrag $\lambda_{TU} = 0,31 \pm 0,07 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$ subtrahiert, der zuvor mit der Energiebedingung auf die Einträge bei den unphysikalisch hohen Energien (siehe grüne Kontur in Abbildung 6.3 (a)) auf gleiche Weise berechnet wurde. Die numerischen Messwerte von λ mit den Fehlern sind in Tabelle 6.2 zusammengefasst.

In Abbildung 6.4 ist ein Foto der gemessenen Probe zu sehen, in dem die weiße Substanz mit einer weißen Kontur umrandet wurde. Die weiße Substanz ist sehr dicht und enthält kaum Geweberisse. Im Gegensatz dazu erkennt man in der grauen Substanz viele Gewebelücken. Da die Dimensionen der Risse unterhalb der Ortsauflösung der Detektoren liegen, besitzt die graue Substanz somit eine geringere effektive Dicke. Zusätzlich besitzt sie einen höheren Wasseranteil, wodurch die Gewebedicke nach der Trocknung noch weiter reduziert ist. Um diese Effekte und andere mögliche Fluktuationen in der Probendicke zu berücksichtigen wird die orts aufgelöste Massenbelegung $d(x,y)$ der Probe gemessen und daraus die absolute orts aufgelöste Lithiumkonzentration $c(x,y)$ berechnet (siehe Abschnitt 6.2).

Lithiumverteilung im Striatum einer Person ohne Lithiummedikation			
Gewebe	$\lambda \left(\frac{\text{pg}}{\text{cm}^2} \right)$	c_{trocken} (ppb)	c_{nass} (ppb)
ws*	$0,50 \pm 0,17 \pm 0,06$	$1,40 \pm 0,48 \pm 0,32$	$0,38 \pm 0,13 \pm 0,09$
gs*	$0,18 \pm 0,12 \pm 0,02$	$0,78 \pm 0,52 \pm 0,20$	$0,14 \pm 0,09 \pm 0,04$

Tabelle 6.2.: Lithiumbelegung λ , trocken- c_{trocken} und Nass-Konzentration c_{nass} der verschiedenen Substanzarten aus dem Gehirn einer Person ohne Lithiummedikation.

*ws = weiße Substanz; gs = graue Substanz

6.2. Lithiumkonzentration im Gewebe

Die Dicke der Gewebeproben, wie sie mit dem Kryomikrotom geschnitten werden, ist lokalen und globalen Schwankungen unterworfen. Um diese systematische Unsicherheit auszuschließen, wurde eine Schichtdickenmessung mit einer Alphaquelle entwickelt [165]. Dabei wird mit dem Energieverlust der Alphateilchen bei Durchgang durch das Probenmaterial die orts aufgelöste Massenbelegung $d(x,y)$ der Probe gemessen. Mit Hilfe dieser Dickeninformation, die in Abschnitt 6.2.1 diskutiert wird, kann dann in Abschnitt 6.2.2 die orts aufgelöste Lithiumkonzentration $c_{\text{trocken}}(x,y)$ im getrockneten Gewebe und mit dem Wasseranteil der Proben die Nass-Konzentration $c_{\text{nass}}(x,y)$ nach Gleichung 4.2 ermittelt werden.

6.2.1. Schichtdickenmessung

Der Probenpräparationsprozess bedingt je nach Gewebeart und Gehirnregion eine unterschiedliche Anzahl von Mikrorissen im Gewebematerial. Die Dimensionen dieser Risse lagen oft unterhalb der Ortsauflösung der Detektoren, so dass dies zu einer reduzierten effektiven Dicke des Gewebes führte. Darüber hinaus variiert die absolute Schnittdicke und verursacht so einen systematischen Fehler. Um diese Unsicherheit auszuschließen, wurde eine Schichtdickenmessung mit Hilfe einer Alphaquelle entwickelt [165]. Dabei wurde ein Setup nach dem Prinzip von Abschnitt 4.1.2 aufgebaut und das orts aufgelöste Dickenprofil jeder Probe unmittelbar nach der Messung am FRM II bestimmt. Die Rekonstruktion der orts aufgelösten Massenbelegung $d(x,y)$ soll am Beispiel der Probe von Abbildung 6.2 (b) aus Abschnitt 6.1.1 gezeigt werden.

Abbildung 6.5 (a) und (b) zeigen die gemessene Energie der Alphateilchen, die gegenüber dem Ort x bzw. y aufgetragen wurde, nach dem Durchgang durch die Probe. Ungestörte Alphateilchen aus der ^{241}Am -Quelle besitzen eine Energie von $E_{\alpha} = 5486 \text{ keV}$. Diese verlieren in dem Probensubstrat nur etwa 80 keV . Da das Gewebematerial nicht die ganze Probensubstratfläche ausfüllt, ist dies ein signifikanter Anteil aller gemessenen Teilchen. Mit einer Referenzmessung eines Probensubstrats ohne

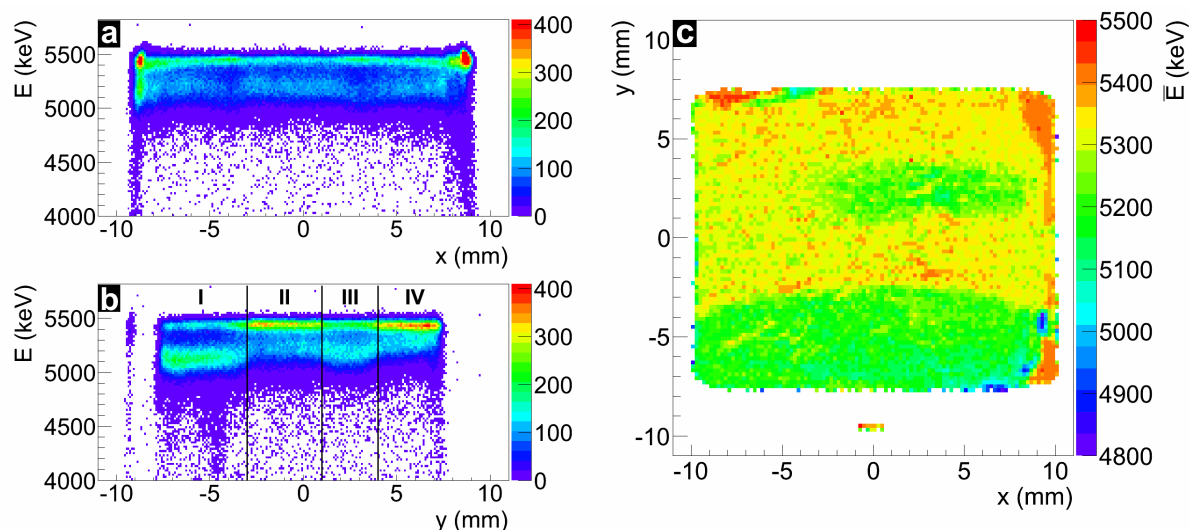


Abbildung 6.5.: a: Energiedeposition der Alphateilchen im Detektor, die gegenüber der Teilcheneinschlagsposition x aufgetragen wurde, aus der Schichtdickenmessung einer Gewebeprobe. b: Teilchenenergie, die gegenüber dem y -Ort aufgetragen wurde. c: Zweidimensional orts aufgelöste mittlere Energie der Schichtdickenmessung der Probe aus Abbildung 6.2 (b).

Vertikale Verteilung der Substanzarten von Abbildung 6.5 (b)		
Bereich	Intervall y (mm)	Substanzart
I	$[-7,5; -3,0]$	weiß
II	$[-3,0; 1,0]$	grau
III	$[1,0; 4,5]$	weiß + grau
IV	$[4,5; 7,5]$	grau

Tabelle 6.3.: Vertikale Verteilung der verschiedenen Substanzarten bei einer Schichtdickenmessung der Gewebeprobe aus Abschnitt 6.1.1.

Probe wird der exakte orts aufgelöste Energieverlust $\Delta E_{PS}(x,y)$ der Alphateilchen in der Substratfolie bestimmt. Bei kleineren Energien bis etwa $E = 4900\text{keV}$ haben die Alphateilchen einen Teil ihrer kinetischen Energie beim Durchgang durch das Gewebeprobenmaterial verloren. In x -Richtung (Abbildung 6.5 (a)) existieren im Intervall $[E_{\alpha}, 5000\text{keV}]$ alle Teilchenenergien, mit einer leichten Anhäufung bei $E = 5150\text{keV}$. Die Verteilung von x erstreckt sich über die gesamte Detektorbreite. In y -Richtung (Abbildung 6.5 (b)) hingegen existieren nur Einträge zwischen $\pm 7,5\text{mm}$. Hier schränkt der Probenrahmen (siehe Abschnitt 3.4) die maximale Höhe auf 15mm ein. Eine detailliertere Analyse über die y -Richtung lässt vier verschiedene Bereiche erkennen. In Tabelle 6.3 sind die Substanzarten dieser Areale zusammengefasst. In den Bereichen mit weißer Substanz ist vor allem eine Häufung bei einer Energie von $E = 5150\text{keV}$ zu erkennen. Im Gegensatz dazu zeigen die Gebiete, in denen die graue Substanz dominiert, eine breitere Verteilung der Teilchenenergien. Während die weiße Substanz also eine relativ homogene Dicke mit wenig Fehlstellen besitzt, existiert bei der grauen Substanz mit vielen Geweberissen (siehe Abbildung 6.2 (b)) keine einheitliche Gewebedicke.

Um die zweidimensionale Energiedeposition der Alphateilchen im Detektor abzubilden, wurde für jeden lokalen örtlichen Rasterpunkt (x,y) die mittlere Energie \bar{E} berechnet (siehe Abbildung 6.5 (c)). Die Farbskala visualisiert die mittlere Teilchenenergie. Die grünen Bereiche mit einer mittleren Energie von ca. $\bar{E} = 5150\text{keV}$ bestehen vor allem aus weißer Substanz (siehe Abbildung 6.2 (b)). Im restlichen Gewebe, das vornehmlich aus grauer Substanz besteht, wurde eine signifikant höhere mittlere Energie von ca. $\bar{E} = 5350\text{keV}$ gemessen. Hier beträgt der mittlere Energieverlust der Alphateilchen lediglich 40% des Energieverlustes in der weißen Substanz. Aufgrund eines höheren Wasseranteils von 82,1% ist in der grauen Substanz die getrocknete Dicke geringer als bei der weißen, die einen Wasseranteil von 73,0% [35] besitzt. Bei genauem Hinsehen erkennt man über das gesamte Histogramm verteilt viele mikroskopische längliche Häufungen mit einer höheren mittleren Energie. Diese werden durch die oben erwähnten Geweberisse verursacht.

Um zu einer absoluten Dickenskala zu gelangen, wird mittels der Stopping Power für Alphateilchen in getrocknetem Gehirngewebe die lokale Massenbelegung der Probe rekonstruiert. Dazu wurde mit SRIM¹ [172] die Teilchenreichweite im Gewebe für diskrete Alphaenergien berechnet, die in Anhang E in Tabelle E.1 zusammengefasst sind. Für die Berechnung der Stopping Power wurden die Hauptbestandteile von getrocknetem Gehirngewebe verwendet, die in Tabelle 6.4 aufgelistet sind. Die relativen Häufigkeiten der einzelnen Elemente ließen sich dabei durch Subtraktion des Wasseranteils aus der Zusammensetzung des nassen Gewebes [63] berechnen. Da sich die berechnete Stopping Power zwischen weißer und grauer Substanz nicht signifikant unterscheidet, wurde der mittlere Wasseranteil der beiden Substanzarten verwendet. Die Elemente Natrium, Phosphor, Schwefel, Chlor und Kalium, wurden vernachlässigt, da sie im nassen Gewebe einen Massenanteil von jeweils unter 0,4% besitzen. Aus den in Tabelle E.1 angegebenen Alphaenergien und Teilchenreichweiten kann so aus dem Energieverlust ΔE die durchquerte Massenbelegung d berechnet werden. Dieser nichtlineare numerische Zusammenhang der Kalibrationsfunktion $f_d(\Delta E)$ ist in Abbildung 6.6 (a) gezeigt. Typischerweise liegt der Energieverlust in der Gewebeprobe unter $\Delta E = 1000\text{keV}$.

¹Stopping and Range of Ions in Matter; www.srim.org

Zusammensetzung von getrocknetem Gehirngewebe			
Element	Massenprozent nass	Massenprozent trocken	Massenprozent SP
H	10,7	9,0	9,6
C	14,5	64,4	68,7
N	2,2	9,8	10,4
O	71,2	10,5	11,2
Andere	1,4	6,2	—

Tabelle 6.4.: Chemische Zusammensetzung eines menschlichen Gehirns im erwachsenen Alter im nassen und getrockneten Zustand. Die dritte Spalte zeigt die verwendete Zusammensetzung zur Berechnung der Stopping Power. Dabei wurden die „Anderen“ Elemente vernachlässigt. Diese sind Na, P, S, Cl und K und haben einen Massenanteil von jeweils unter 0,4% im nassen Gewebe.

Mit $f_d(\Delta E)$ kann aus dem ortsaufgelösten Energieverlust $\Delta E(x, y)$ die zweidimensionale Massenbelegung $d(x, y)$ der Probe rekonstruiert werden. In Abbildung 6.6 (b) ist dieses Histogramm für die Probe aus Abschnitt 6.1.1 gezeigt, wobei statistische Fluktuationen durch eine lokale Mittelwertbildung mit Gaußschen Weichzeichnungsgewichten ($\sigma x \approx 0,2 \text{ mm}$) ausgeglichen wurden. Wie auch im letzten Abschnitt wurde die Verteilung auf die Dimensionen der Probe eingeschränkt (siehe Abbildung 6.2 (b)) um Randeffekte durch die Mittelwertbildung zu vermeiden.

Die zwei Bereiche mit weißer Substanz zeigen eine ähnliche mittlere Dicke von $\bar{d}_{ws} = 0,35 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$. Die durchschnittliche Dicke der grauen Substanz ist mit $\bar{d}_{gs} = 0,20 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ signifikant geringer. Wie bereits oben erwähnt wurde, liegt dies vor allem am unterschiedlichen Wassergehalt. Eine Rekonstruktion der ursprünglichen Probendicke vor der Trocknung mit dem Trockensubstanzanteil des Gewebes ergibt eine mittlere Dicke von $\bar{d}_{ws}(\text{nass}) = 1,30 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ und $\bar{d}_{gs}(\text{nass}) = 1,12 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$. Die Dicken der beiden Substanzarten unterscheiden sich vor allem aufgrund der unterschiedlichen Anzahl und Größe von Geweberissen, die in der grauen Substanz stärker ausgeprägt sind, da vor allem dieses Gewebe beim

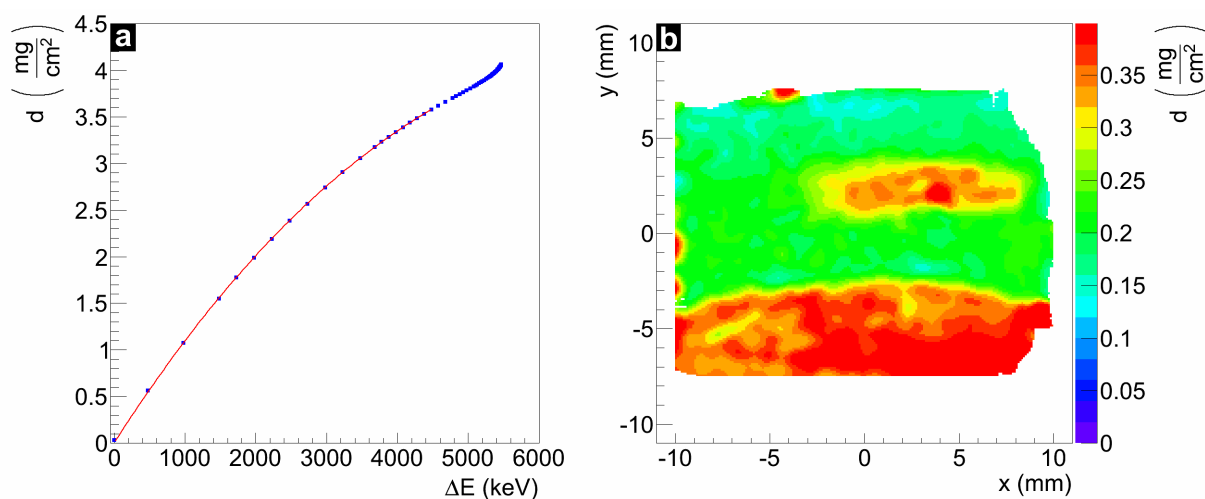


Abbildung 6.6.: a: Kalibrationsfunktion $f_d(\Delta E)$ (rote Linie) zur Berechnung der lokalen Massenbelegung d aus dem Energieverlust ΔE der Alphateilchen. Die blauen Punkte zeigen die diskreten Stützstellen des Fits. $f_d(\Delta E)$ ist bis zu einem Energieverlust von $\Delta E = 4500 \text{ keV}$ definiert. Typischerweise liegt der Energieverlust in den Gewebeproben unter $\Delta E = 1000 \text{ keV}$.

b: Die, aus dem ortsaufgelösten, zweidimensionalen Energieverlust $\Delta E(x, y)$ der Alphateilchen berechnete, Massenbelegung $d(x, y)$ der Gewebeprobe aus Abbildung 6.2. Um statistische Fluktuationen auszugleichen, wurden lokale Mittelwerte gebildet.

Schnittprozess in die Länge gezogen wird.

Im getrockneten Zustand werden beide Substanzarten deutlich abgebildet. Somit sind diese innerhalb einer Probe eindeutig durch ihre Massenbelegung identifizierbar.

6.2.2. Rekonstruktion der Lithiumkonzentration

Mit Hilfe der zweidimensionalen Massenbelegung $d(x,y)$ (siehe Abbildung 6.6 (b)) der Gewebeprobe aus Abschnitt 6.1.1 kann aus der Lithiumbelegung $\lambda(x,y)$ (siehe Abbildung 6.2 (a)) die absolute, orts aufgelöste Lithiumkonzentration $c_{\text{trocken}}(x,y)$ des trockenen Gewebes nach Gleichung 4.2 rekonstruiert werden. Die resultierende örtliche Verteilung der Lithiumkonzentration ist in Abbildung 6.7 (a) gezeigt. Das schwarze Polygon zeigt die Dimensionen der Probe. Auf der linken Seite der Verteilung wurde durch die Definition einer minimalen lokalen Signifikanz auf eine Rekonstruktion der Lithiumkonzentration verzichtet (vergleiche dazu Abschnitt 5.2). Die dargestellte Konzentrationsverteilung ist nun unabhängig von der lokalen Gewebestruktur.

Die Bereiche 1 und 2 zeigen eine signifikant kleinere Lithiumkonzentration c_{trocken} als das umgebende Gewebematerial. Ein Vergleich mit der Lithium-Flächenbelegung $\lambda(x,y)$ (siehe Abbildung 6.2 (a)) zeigt, dass gerade diese Areale eine höhere Lithiumbelegung aufweisen als das restliche Gewebe. Die Ursache für diesen Unterschied ist die unterschiedliche Massenbelegung der verschiedenen Substanzarten (siehe Abschnitt 6.2.1). Trotz der identischen Gewebeart in den Arealen 1 und 2 unterscheidet sich die Lithiumkonzentration um etwa 15%. Aber auch innerhalb der grauen Substanz, das eine etwa 25% höheren Lithiumkonzentration enthält sind Unterschiede in c_{trocken} zu erkennen.

In Abbildung 6.7 (b) ist ein Foto der Probe gezeigt. Dieses wurde während der Probenpräparation im Kryomikrotom aufgenommen. Das Foto zeigt den gefrorenen Gehirnbereich nur wenige μm nach dem gemessenen Probenschnitt. Der Bereich, der auf das Probensubstrat aufgebracht wurde, ist in Farbe dargestellt, während das restliche Bild in schwarz-weiß gehalten ist. Dieses Foto dient nur als grobe Orientierung und stimmt nicht exakt mit der Struktur der gemessenen Probe überein, da während des Schneidevorgangs das Gewebe durch die Bildung von Mikrorissen in vertikaler Richtung

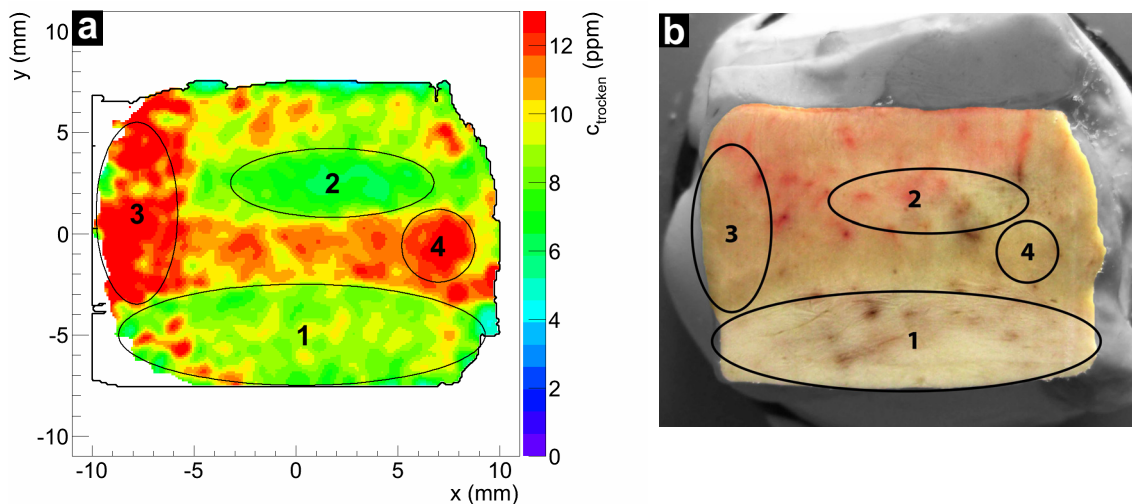


Abbildung 6.7.: a: Ortsaufgelöste Lithiumkonzentration $c_{\text{trocken}}(x,y)$ in einer getrockneten Gewebeprobe aus dem Gehirn einer Person, die an einer Lithiumintoxikation verstarb. Die Konzentration wurde aus der Lithiumbelegung $\lambda(x,y)$ von Abbildung 6.2 (a) und aus der orts aufgelösten Schichtdickenmessung von Abbildung 6.6 (b) berechnet.

b: Ein Foto des Gehirnbereichs, das im Kryomikrotom unmittelbar nach dem Schnittprozess aufgenommen wurde. Der gemessene Bereich ist in Farbe dargestellt.

gestreckt wurde. Allerdings lassen sich in dieser Darstellung Details erkennen, die auf dem Foto des $10\mu\text{m}$ dicken Gewebeschnittes (siehe Abbildung 6.2 (b)) nicht sichtbar sind. Beispielsweise sieht man hier sehr deutlich, dass sich die Gewebestruktur zwischen Bereich 1 und 2 unterscheidet. Während in 1 die weiße Substanz klar identifiziert werden kann, überlagert sich in 2 das Gewebematerial mit Blutgefäßen, so dass in dieser Darstellung die weiße Substanz nur schwer zu erkennen ist. Auch bei der grauen Substanz sind Unterschiede zu erkennen. Unterhalb des Bereichs 2 und im Areal 3, in denen eine erhöhte Lithiumkonzentration c_{trocken} vorliegt, ist deutlich eine andere Gewebestruktur erkennbar als oberhalb von 2. Dieser Bereich hat viele rote Blutgefäße. Die maximale Lithiumkonzentration zeigen die Areale 3 und 4. Hier ist keine optisch erkennbare andere Struktur vorhanden als im umgebenden Gewebe zwischen 1 und 2. Wie schon in Abschnitt 6.1.1 erwähnt, stammt diese Probe aus dem Striatum, das viele Unterbereiche mit verschiedenen neuronalen Funktionen enthält, in denen es zu unterschiedlicher Lithiumanreicherung kommen kann.

Die Lithiumkonzentration in dieser Probe änderte sich innerhalb weniger Millimeter vor allem zwischen weißer und grauer Substanz. Aber auch innerhalb der einzelnen Substanzarten konnten Konzentrationsunterschiede festgestellt werden. Um eine Lithiumkonzentration für den gesamten Bereich dieser Probe anzugeben, wurde die integrale Konzentration der einzelnen Substanzarten berechnet. Die numerischen Messwerte sind in Tabelle 6.1 zusammengefasst und wurden in Abbildung 6.8 (a) visualisiert.

Die in Abbildung 6.7 (a) und Abbildung 6.8 (a) gezeigten Konzentrationsverteilungen beziehen sich auf die Trockensubstanz des untersuchten Gewebes. Aufgrund des hohen Wasseranteils im Gehirngewebe unterscheiden sich diese signifikant von den Lithiumkonzentrationen c_{nass} im nassen Zustand. Mit Hilfe des Trockensubstanzanteils $\frac{m_{\text{TS}}}{m}$ der weißen (27%) und grauen Substanz (17,9%) [80] lässt sich die Trocken-Konzentration c_{trocken} nach Gleichung 4.2 in die Lithiumkonzentration im nassen Gewebe c_{nass} umrechnen. In Abbildung 6.8 (b) ist c_{nass} gezeigt und in Tabelle 6.1 sind die zugehörigen numerischen Werte zusammengefasst. Die weiße Substanz besitzt im nassen Zustand gegenüber der grauen Substanz eine signifikant höhere Lithiumkonzentration, wie es auch bei der Lithiumbelegung λ der Fall war.

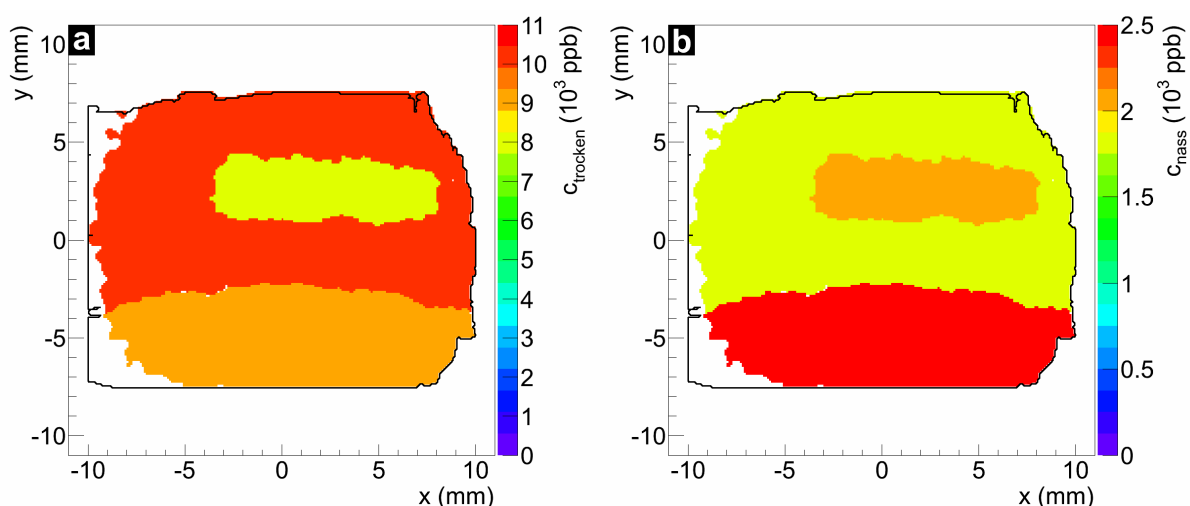


Abbildung 6.8.: a: Visualisierung der integralen Lithiumkonzentration c_{trocken} des trockenen Gewebes in der Probe aus Abbildung 6.6. Diese Probe stammte aus dem Gehirn einer Person, die durch eine Lithiumintoxikation ums Leben kam.

b: Die Lithiumkonzentration aus (a) nach der Korrektur mit dem Wasseranteil der jeweiligen Substanzarten.

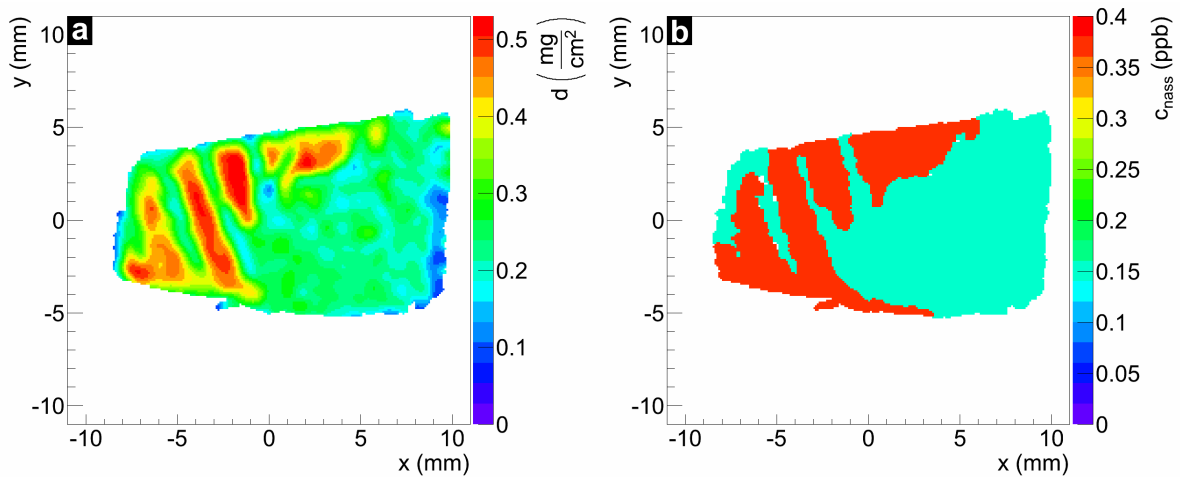


Abbildung 6.9: a: Die ortsaufgelöste Massenbelegung $d(x,y)$ der Gewebeprobe aus Abschnitt 6.1.2. Die weiße Substanz zeigt eine signifikant höhere Massenbelegung aufgrund des höheren Trockensubstanzanteils des Gewebes.

b: Die rekonstruierte Lithiumkonzentration c_{nass} im nassen Gewebe.

Auf die Diskussion der Rekonstruktion der Lithiumkonzentration im Striatum einer Person ohne Lithiummedikation von Abschnitt 6.1.2 soll hier verzichtet werden. Diese ist vollständig identisch zu der oben gezeigten Vorgehensweise. Vollständigkeitshalber sind die Ergebnisse der Schichtdickenmessung und der rekonstruierten Lithiumkonzentration im nassen Gewebe c_{nass} in Abbildung 6.9 (a) und (b) gezeigt. Die numerischen Werte für c_{trocken} und c_{nass} sind für die verschiedenen Substanzarten in Tabelle 6.2 angegeben.

Messergebnisse und Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zahlreiche Bereiche von vier menschlichen Gehirnen post mortem hinsichtlich ihrer Lithiumkonzentration detailliert untersucht (siehe Abschnitt 7.1). Dabei wurde ein Gehirn von einem potentiell gesunden Probanden und eines von einem Patienten mit affektiven Störungen, der durch Suizid verstarb, vermessen. Die Gehirnschnitte von zwei weiteren untersuchten Gehirnen stammten von Patienten, die zu Lebzeiten mit lithiumhaltigen Antidepressiva behandelt wurden. Dabei kam der Eine durch Suizid und der Andere durch eine Lithiumintoxikation ums Leben. Von jedem Gehirn wurden bis zu 50 verschiedene Areale untersucht.

Des Weiteren wurde der Lithiumgehalt im Gehirnareal Balken in einer Serienmessung von über 40 verstorbenen Personen mit affektiven Störungen und unterschiedlichen Todesursachen gemessen.

Alle Gehirnbereiche wurden wie in Abschnitt 3.5 präpariert und der Lithiumgehalt entsprechend der Analyse in Kapitel 4 bestimmt. Um Verunreinigungen auszuschließen oder zu lokalisieren und zu diskriminieren wurde zu jeder Probe bei den Messungen des gesunden und des Suizid-Gehirns auch eine Alternativprobe untersucht, die im Schnittverfahren (siehe Kapitel 3) nur wenige Mikrometer tiefer entnommen wurde. Beide Messungen wurden verglichen, statistische signifikante Verunreinigungen eliminiert und anschließend die Messwerte gemittelt. Bei der Serienmessung des Gehirnbereichs Balken war eine doppelte Messung eines Gehirnbereichs nicht mehr notwendig, da inzwischen der Probenpräparationsprozess so weit optimiert wurde, dass kaum mehr Verunreinigungen auftraten. Ebenso reichte bei den Probanden mit einer Lithiummedikation eine Messung pro Gehirnbereich aus, da hier die Lithiumkonzentration sehr viel größer als die einer möglichen Verunreinigung war. Mit der Schichtdickenmessung der einzelnen Proben ist es möglich, aus der gemessenen Lithium-Flächenbelegung λ die absolute Konzentration c_{trocken} im getrockneten Gewebe zu berechnen. Um die Ergebnisse mit der nassen Konzentration anderer Messungen zu vergleichen, wurde die Trockenkonzentration mit dem in [35] gemessenen Wasseranteil im Gehirngewebe in die Nass-Konzentration c_{nass} umgerechnet und im Weiteren diese Messwerte diskutiert.

Die Messergebnisse werden in Abschnitt 7.1 und Abschnitt 7.2 gezeigt. Die wichtigsten Erkenntnisse werden schließlich in Abschnitt 9.1 noch mal zusammengefasst.

7.1. Lithiumverteilung im menschlichen Gehirn

In diesem Kapitel wird die Lithiumverteilung in vier verschiedenen menschlichen Gehirnen untersucht. Als Referenz wird in Abschnitt 7.1.1 zuerst die Verteilung eines, bezüglich affektiver Störungen, potentiell gesunden Probanden diskutiert. Diese Messergebnisse werden dann mit den Ergebnissen der Lithiumverteilung im Gehirn des Suizid-Opfers (siehe Abschnitt 7.1.2) und den beiden

Probanden mit Lithiummedikation (siehe Abschnitt 7.1.3 und Abschnitt 7.1.3 verglichen).

7.1.1. Referenzmessung an einem gesunden Gehirn

Die Lithiumkonzentration in den ausgewählten Gehirnbereichen der Person ohne medizinische Indikation, die im Nachfolgenden als Messserie G (Gesund) bezeichnet wird, wurde in zwei Experimenten untersucht. Im ersten Teil der Messungen wurden die Proben mit einem Neutronenfluss von $\phi = 8,8 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2\text{s}}$ vermessen. Die Messzeit betrug pro Probe etwa vier Stunden um eine ausreichende Sensitivität zu erreichen. Bei diesem Teil der Messserie war die Schichtdickenmessung noch nicht vollständig entwickelt, wodurch bei etwa 40% aller Messwerte ausschließlich die Lithium-Flächenbelegung λ verfügbar ist. Daher wird in diesem Kapitel vor allem die Flächenbelegung diskutiert. In Abschnitt 7.1.2 wird gezeigt, dass die Lithiumbelegung sehr exakt mit der Konzentration im ungetrockneten Gewebe korreliert ist und somit die Flächenbelegung λ eine alternative Observable für die Nass-Konzentration c_{nass} darstellt. Im zweiten Teil konnte die Untergrunddiskriminierung signifikant verbessert werden, wodurch der maximal verfügbare Neutronenfluss von $\phi = 43 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2\text{s}}$ anwendbar war. Hier wurden die Proben mit einer durchschnittlichen Messzeit von $t = 1,5 - 2 \text{ h}$ einer Neutronenexposition ausgesetzt. Inzwischen konnte auch die Schichtdickenmessung integriert werden, wodurch eine absolute Lithiumkonzentration c_{nass} im Gewebe angegeben werden konnte.

Abbildung 7.1 (a) zeigt die Verteilung aller gemessenen Werte der Lithium-Flächenbelegung. Die grünen Einträge visualisieren die Messergebnisse aus dem ersten Teil der Messung und die roten zeigen die Einträge für die sowohl λ als auch c_{nass} ermittelt werden konnte. Die exakten numerischen Messwerte der Flächenbelegung λ , der Konzentration in der Trockensubstanz c_{trocken} und der Konzentration im nassen Gewebe c_{nass} sind in Tabelle A.1 in Anhang A zusammengefasst. Alle Einträge liegen sehr dicht beieinander und es bildet sich eine Häufung bei etwa $\lambda = 0,35 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$. Lediglich wenige

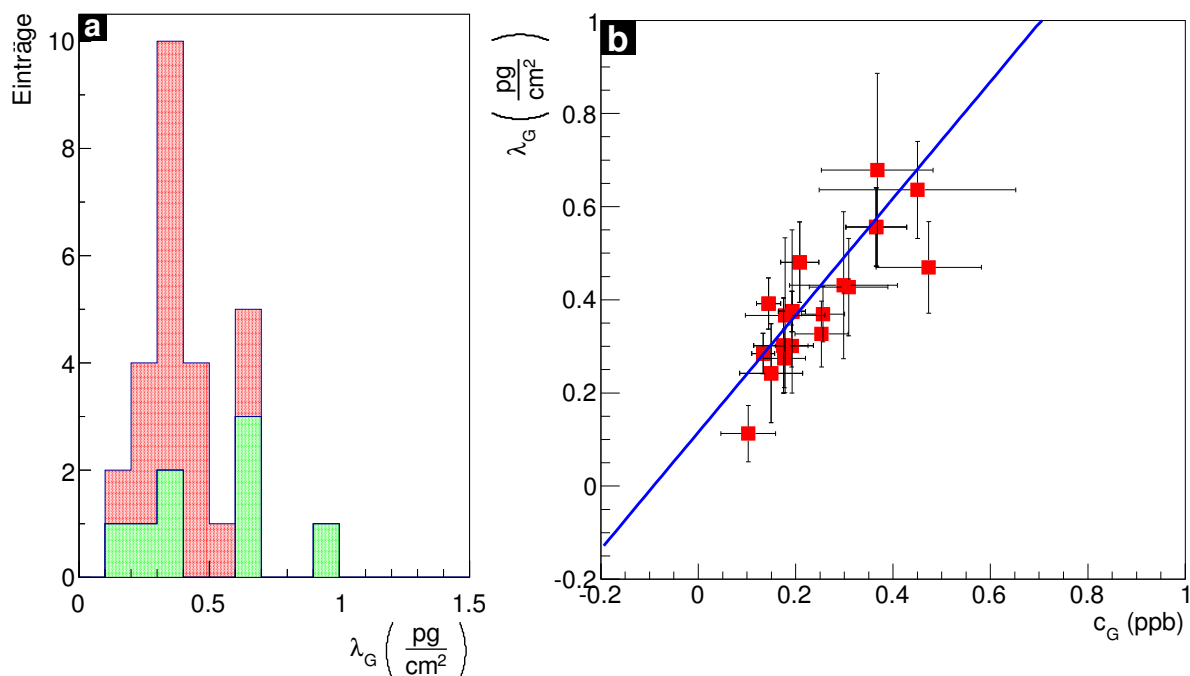


Abbildung 7.1.: a: Statistische Verteilung der Lithiumbelegung λ von Messserie G. Die grünen und roten Einträge zeigen die Messwerte aus dem ersten und zweiten Teil der Messserie.

b: Korrelationsdiagramm der Lithiumbelegung λ zur Lithiumkonzentration c_{nass} der Messserie G. Das Diagramm zeigt alle roten Einträge von (a).

Einträge zu einer höheren Lithiumbelegung lassen eine Abweichung von einer statistisch, gaußförmigen Verteilung vermuten. Die Einträge mit einer leicht erhöhten Lithiumbelegung von $\lambda \geq 0,6 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$ werden von den Proben GAm5/GHi5, GAm8/GHi8, GBa3, GGy2 und GMa3/GPa4/GPu4 verursacht. Die sehr hohe Lithiumbelegung von $\lambda = 0,99 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$ resultiert von der Probe GTh2. Gehirnregionen mit einer Lithiumbelegung von mehr als $\lambda = 1,0 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$ wurden bei der Messserie G nicht gefunden. Eine Lithiumbelegung von weniger als $\lambda = 0,1 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$ wurde ebenfalls in keinem Gehirnbereich gemessen. Insgesamt konnte für alle Messwerte eine mittlere Lithiumbelegung von $\bar{\lambda} = 0,36 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$ mit einer Standardabweichung von $\sigma\lambda = 0,12 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$ ermittelt werden. Die einzelnen Werte wurden dabei mit ihrem Messfehler gewichtet. In Abbildung 7.2 (a1) bis (c2) sind alle Messwerte für die Lithiumkonzentration c_{nass} in der schematischen Darstellung eines Gehirns visualisiert. Spalte 1 zeigt dabei die Lithiumkonzentration in der grauen Substanz und Spalte 2 visualisiert die Lithiumverteilung in der weißen Substanz. Um die einzelnen Bereiche besser zu erkennen ist in (a) ein sagittaler Schnitt, in (b) das limbische System und (c) ein koronarer Schnitt des Gehirns gezeigt. Abbildung 7.2 (a1) bis (c2) enthalten alle in Abbildung 7.1 (a) rot markierten Messergebnisse. Hier wurde die Lithiumkonzentration c_{nass} anstatt der Lithium-Flächenbelegung λ aufgetragen, um eine Vergleichbarkeit mit den weiter unten diskutierten Messungen zu gewährleisten.

Abbildung 7.1 (b) zeigt das Korrelationsdiagramm der Lithiumbelegung λ , die gegenüber der Lithiumkonzentration c_{nass} des nassen Gewebes aufgetragen ist. Das Diagramm zeigt ausschließlich die roten Einträge aus Abbildung 7.1 (a). Die Einträge bilden eine starke Korrelation mit einem Pearsonschen-Korrelationskoeffizienten von $r = 0,809$ bei einem einseitigen Signifikanzniveau von $p < 0,001$ ¹. Der Korrelationskoeffizient r ist eine Schätzung der normierten Kovarianz und wird nach

$$r = \frac{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (c_i - \bar{c})(\lambda_i - \bar{\lambda})}{\sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (c_i - \bar{c})^2} \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\lambda_i - \bar{\lambda})^2}}$$

berechnet [64]. Er besitzt einen Wertebereich von $[-1, 1]$ und gibt die Stärke der Korrelation an (1 : perfekte Korrelation, -1 : perfekte Antikorrelation, 0 : keine lineare Korrelation). Das Signifikanzniveau p gibt die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Hypothese, dass c und λ einer Korrelation unterliegen, an.

Die blaue Gerade zeigt den Fit der Messwerte in Abbildung 7.1 (b). Die Steigung $\bar{d} = 1,25$ gibt die mittlere Dicke der Gewebeprouben in Einheiten von $\frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ an. Eine genauere Analyse der Probendicken und deren Fluktuationen wird in Abschnitt 7.1.2 durchgeführt, da dort wesentlich mehr Einträge mit sowohl einer Lithiumbelegung λ als auch einer Konzentration c_{nass} vorliegen. Mit der mittleren Dicke \bar{d} kann nun eine mittlere Lithiumkonzentration von $\bar{c}_{\text{nass}} = \frac{\bar{\lambda}}{\bar{d}} = 0,29 \text{ ppb}$ mit einer Standardabweichung von $\sigma_{c_{\text{nass}}} = \frac{\sigma\lambda}{\bar{d}} = 0,10 \text{ ppb}$ berechnet werden.

Soweit nach der Obduktion verfügbar, wurde von vielen Gehirnbereichen die Lithiumbelegung λ der grauen und weißen Substanz gesondert bestimmt. Abbildung 7.3 zeigt das entsprechende Korrelationsdiagramm. Dabei ist auf der Abszisse die Lithiumkonzentration der grauen Substanz (gs) und auf der Ordinate die Lithiumkonzentration der weißen Substanz (ws) aller gemessenen Gehirnregionen aufgetragen. Die blaue Gerade in Abbildung 7.3 zeigt die Winkelhalbierende. Deutlich ist zu sehen, dass der größte Teil der Einträge oberhalb der Winkelhalbierenden liegt. Folglich enthält die weiße Substanz durchschnittlich mehr Lithium als die graue. Unter Berücksichtigung der Messfehler kann ein mittleres Lithiumbelegungs-Verhältnis von $\frac{\lambda(\text{ws})}{\lambda(\text{gs})} = 1,30 \pm 0,09$ berechnet werden.

¹SPSS Statistics Version 21, Entwickler IBM

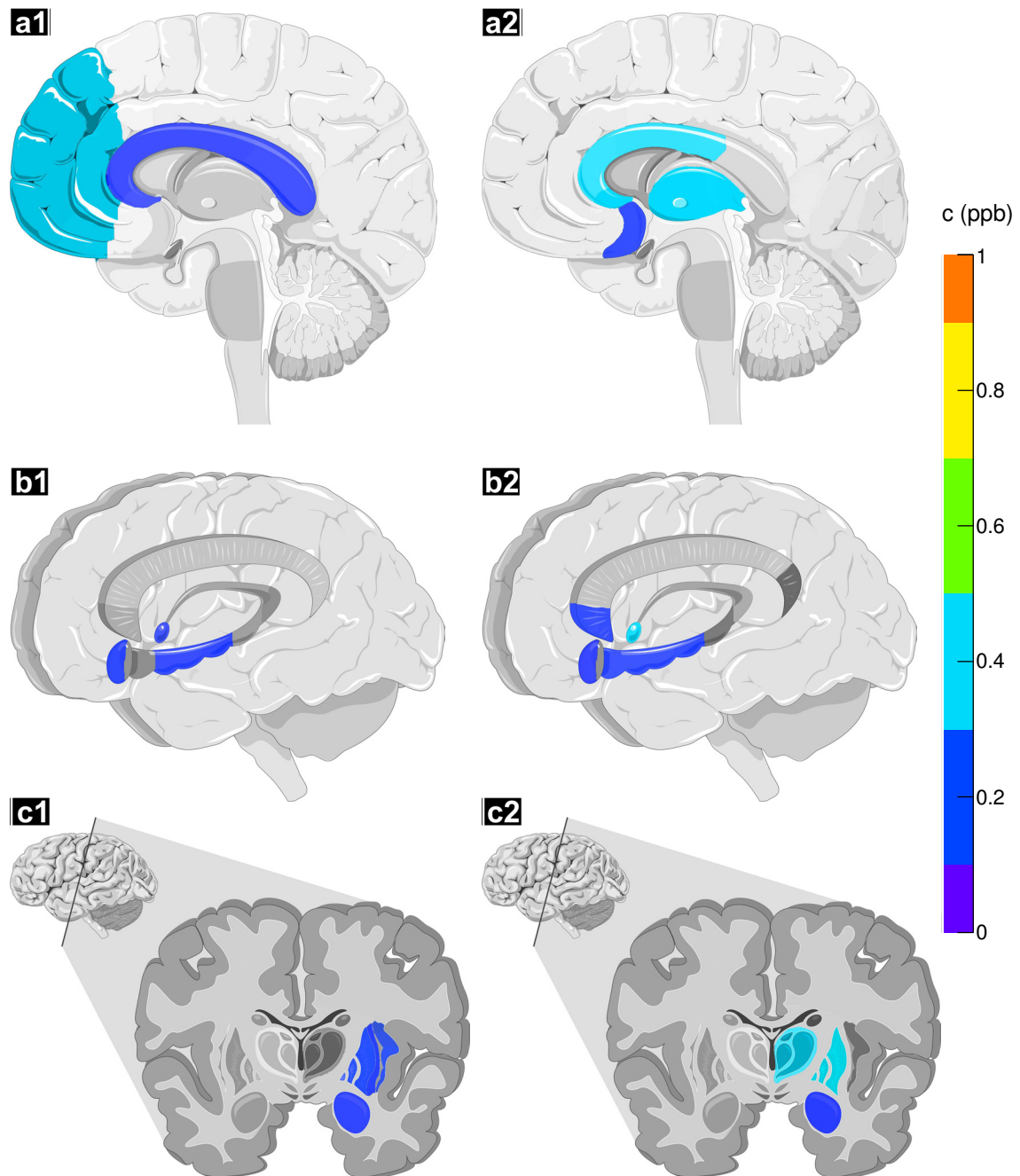


Abbildung 7.2.: Schematische Darstellung eines menschlichen Gehirns² [133]. Die Farbskala visualisiert die gemessene Lithiumkonzentration c_{nass} der verschiedenen Bereiche der Messserie G. Spalte 1 zeigt die Konzentration in der grauen und Spalte 2 die Konzentration in der weißen Substanz. Zur besseren Erkennbarkeit der einzelnen Bereiche ist in (a) ein sagittaler Schnitt, in (b) das limbische System und in (c) ein koronarer Schnitt des Gehirns gezeigt.

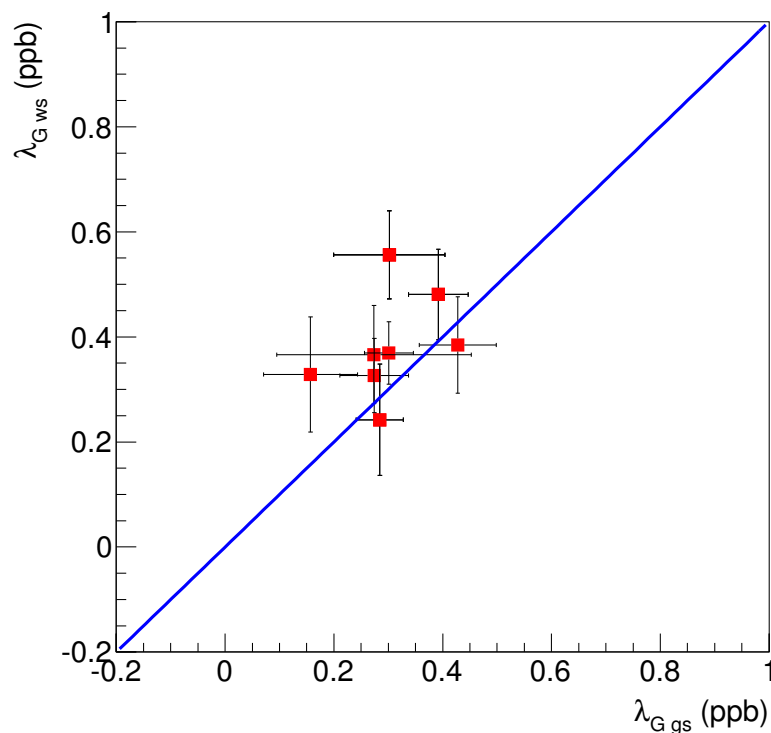


Abbildung 7.3.: Korrelationsdiagramm der Lithiumbelegung von weißer Substanz zu grauer Substanz der Gehirnbereiche von Messserie G. Die blaue Gerade zeigt die Winkelhalbierende. Es befinden sich signifikant mehr Einträge oberhalb der Winkelhalbierenden als darunter.

Fehlerbetrachtung

Die Fehlerbalken der Korrelationsdiagramme geben vor allem die statistischen Messfehler an. Systematische Fehler, die für beide Observablen korreliert sind, werden vernachlässigt, da diese den Messpunkt lediglich auf einer Ursprungsgeraden durch den Messpunkt verschieben. Somit bleibt die relative Verteilung in den Diagrammen unverändert und die Korrelation der Observablen ändert sich nicht.

So werden im Korrelationsdiagramm der Lithium-Flächenbelegung λ zur Konzentration c_{nass} (siehe Abbildung 7.1 (b)) vor allem die statistischen Messfehler betrachtet. Als einzige systematische Unsicherheit wird der Fehler der Stopping Power und des Wasseranteils der Gehirnsubstanz mit einbezogen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Korrelation der weißen zur grauen Substanz (siehe Abbildung 7.3) sind vor allem die statistischen Fehler relevant. Die systematischen Fehler können hier vollständig vernachlässigt werden, da in den meisten Fällen die weiße Substanz mit der grauen Substanz auf einer Probe gemessen wurde. Somit ist der relative Unterschied der systematischen Unsicherheiten zwischen den beiden Messgrößen klein, wodurch diese vernachlässigbar sind.

Bei der Analyse der weiter unten diskutierten Messserien werden die Ergebnisse in Korrelation zu den Messergebnissen in diesem Abschnitt gesetzt (siehe Abbildung 7.7 und Abbildung 7.12). Hier gehen neben dem statistischen Fehler die Einbaugenauigkeit der Proben, die Unsicherheit der Probensubstratdicken, der Fehler der TDC-Drift sowie die Unsicherheit der verschiedenen Neutronenflüsse mit ein (siehe Tabelle 4.1). Vernachlässigbar ist hier die Modellunsicherheit der Stopping Power und des Wasseranteils im Gewebe.

²SERVIER Medical Art, Elsenheimerstr. 53, 80687 München; <http://www.servier.de/medical-art>

Interpretation der Messergebnisse

Ein Großteil der Proben von Messserie G, mit der die Gehirnbereiche des Probanden ohne medizinische Indikation gemessen wurden, zeigten innerhalb der Messfehler annähernd identische Lithiumbelegungen. Lediglich in einzelnen Unterbereichen der Areale Amygdala, Balken, Gyrus cinguli anterior subgenual (Brodmann Areal 25), Hippocampus, Mamillarkörper, Pallidum und Putamen wurden mit $\lambda \geq 0,6 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$ etwas erhöhte Lithiumbelegungen gefunden. Vor allem im Bereich des Thalamus wurde eine signifikant höhere Lithiumbelegung von $\lambda = 0,99 \frac{\text{pg}}{\text{cm}^2}$ gemessen. Der mediale Anteil des Thalamus, aus dem die Probe GTh2 entnommen wurde, besteht vor allem aus dem Nucleus mediodorsalis. Dieser Bereich hat intensive efferente (Informationsweiterleitung) Beziehungen zum präfrontalen Kortex (vorderer Bereich des Großhirns) [154]. Afferenzen (Informationszufluss) erhält der Nucleus mediodorsalis aus anderen Thalamuskernen, dem Hypothalamus und dem Corpus amygdaloideum (Großhirnteil des limbischen Systems). Mit den frontalen Rindenarealen soll dieser Thalamusbereich an der Verarbeitung psychischer Vorgänge beteiligt sein. Eine entscheidende Rolle des Nucleus mediodorsalis bei der Entstehung von Depressionen wurde bereits in der Mitte des 20. Jahrhunderts vermutet. Damals, vor der Entwicklung neuroleptischer Medikamente, war eine gängige Methode Depressionen mit einer sogenannten Leukotomie zu behandeln [76, 145]. Dabei wurden in einem neurochirurgischen Eingriff die Nervenfasern zum Großhirn durchtrennt. Eine Durchtrennung dieser Nervenfasern, sowie eine selektive Zerstörung des Kernareals führten allerdings oft zu allgemeiner Gleichgültigkeit, schweren Persönlichkeitsveränderungen und Störungen des sozialen Verhaltens [154].

Die mittlere Lithiumkonzentration in diesem Gehirn ohne Befund ist deutlich geringer als der Literaturwert der natürlichen Lithiumkonzentration im menschlichen Serum, der 2015 von der Organisation „International Group for the Study of Lithium treated patients“ (IGSLi)³ von $c_{\text{Natürlich}} = 1,0 - 42 \text{ ppb}$ [79], bis zu einem Maximum von $c_{\text{Natürlich}} = 111 \text{ ppb}$, angegeben wurde. Nach Hans Vanhoe ist die natürliche Lithiumkonzentration im Menschen nur sehr ungenau bekannt und es existieren nur wenige

Literaturwerte für die natürliche Lithiumkonzentration im Menschen				
Jahr	Erstautor	Messmethode	Basismaterial	Konzentration ($\mu\text{g}/\ell$)
1951	Hinsberg [60]		Serum	30
1965	Lang [78]	Flammen-AES	Serum	9,2 (< 3 – 44)
1967	Bowman [13]	Flammen-AAS	Serum	3,0 (1,9 – 4,4)
1970	Christian [22]	Flammen-AAS	Serum	11 (6 – 22)
1971	Delves [27]	Flammen-AAS	Blut	0,3
1975	Grime [55]	Flammen-AAS	Serum	8
1982	Matusiewicz [89]	Flammen-AES	Serum	9
1985	Bourret [12]	Elektrotherm. AAS	Serum	8 (2 – 17)
1987	Wei [164]	Elektrotherm. AAS	Serum	13,5 (6,7 – 33,3)
1988	Matusiewicz [90]	Flammen-AES	Serum	15
1988	Luan [134]	Elektrotherm. AAS	Serum	2,8 (1,2 – 7,3)
1988	Luan [134]	Elektrotherm. AAS	Blut	2,1 (0,6 – 6,1)
1989	Miller [96]	Elektrotherm. AAS	Serum	1,11 (0,5 – 2,98)
1991	Vanhoe [159]	ICP-MS	Serum	0,59 (0,22 – 0,97)
1992	Dol [30]	Flammen-AES	Serum	1,17

Tabelle 7.1.: Literaturwerte für die natürliche Lithiumkonzentration im Serum oder Blut. Die Konzentration gibt den Mittelwert jeder Messserie in $\frac{\mu\text{g}}{\ell}$ an. In Klammern ist der kleinste und größte Messwert, soweit vorhanden, aufgeführt.

³<http://www.igsli.org/>

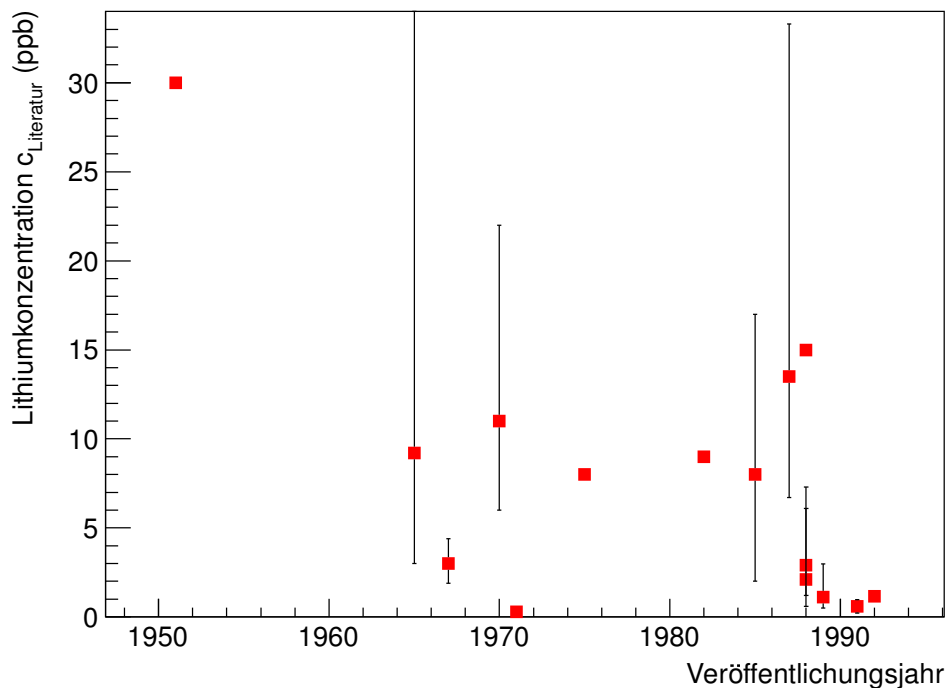


Abbildung 7.4.: Chronologischer Verlauf der Literaturwerte aus Tabelle 7.1 für die gemessene natürliche Lithiumkonzentration im Menschen.

Literaturwerte, da sie aufgrund der sehr geringen Lithiumanreicherung nur von wenigen Analysemethoden gemessen werden kann [159]. In Tabelle 7.1 sind einige chronologisch geordnete Literaturwerte mit der zugehörigen Messmethode zusammengefasst und in Abbildung 7.4 ist die chronologische Entwicklung dieser Lithiumliteraturwerte visualisiert. Die „Fehlerbalken“ geben, falls vorhanden, die Spanne der jeweiligen Messserie an. Die mittlere Lithiumkonzentration aller angegebenen Werte beträgt $\bar{c}_{\text{Literatur}} = 7,66$ ppb. Die einzelnen Messwerte schwanken sehr stark [159] von $0,2$ [96] bis $44 \frac{\mu\text{g}}{\ell}$ [78]. Die Ursache für diese Schwankungen liegt vermutlich zum Einen an einer individuellen Ernährungsweise und einer unterschiedlichen Lithiumkonzentration im Trinkwasser. Zum Anderen ist erkennbar, dass mit zunehmendem Veröffentlichungsjahr die gemessene natürliche Lithiumkonzentration sukzessive sinkt. Vermutlich gab es früher erhebliche Probleme bei der Lithiumbestimmung durch unzureichende Nachweisgrenzen (AAS und AES ≈ 1 ppb [27, 89]), unbekannt systematische Fehler der Analysemethoden und durch eine nicht ausreichende Verunreinigungsdiskriminierung. Durch verbesserte Messmethoden scheinen die jüngsten Messwerte von [159] und [30] die höchste Signifikanz zu besitzen. Diese stimmen ebenfalls mit den Ergebnissen der Messserie G überein. Die Literaturwerte in Tabelle 7.1 geben einen Lithiumgehalt in Körperflüssigkeiten an. Diese sind jedoch mit der Lithiumkonzentration im Gehirn vergleichbar wie verschiedene Studien [25, 113, 97, 137, 70, 138] (Gehirn-zu-Serum-Verhältnis $\frac{c_{\text{Gehirn}}}{c_{\text{Serum}}} = 0,5 - 0,9$ [70, 138]) zeigten.

7.1.2. Lithiumkonzentration im Gehirn eines durch Suizid verstorbenen Probanden

In diesem Unterkapitel wird die Lithiumverteilung der Messserie S, eines Probanden mit bekannter Depression, der durch Suizid ums Leben kam, diskutiert. Dabei wird, im Gegensatz zum letzten Kapitel, die Lithiumkonzentration c_{nass} betrachtet, da hier präzise Schichtdickenmessungen für alle Proben vorlagen. Insgesamt wurde die Lithiumkonzentration von 46 Gehirnarealen ermittelt. Alle Einzelproben wurden mit dem, bei diesem Experiment, maximal möglichen Neutronenfluss von $\phi = 25 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2\text{s}}$ gemessen. Die durchschnittliche Messzeit pro Probe lag hier bei etwa $t = 1,5 - 2$ h.

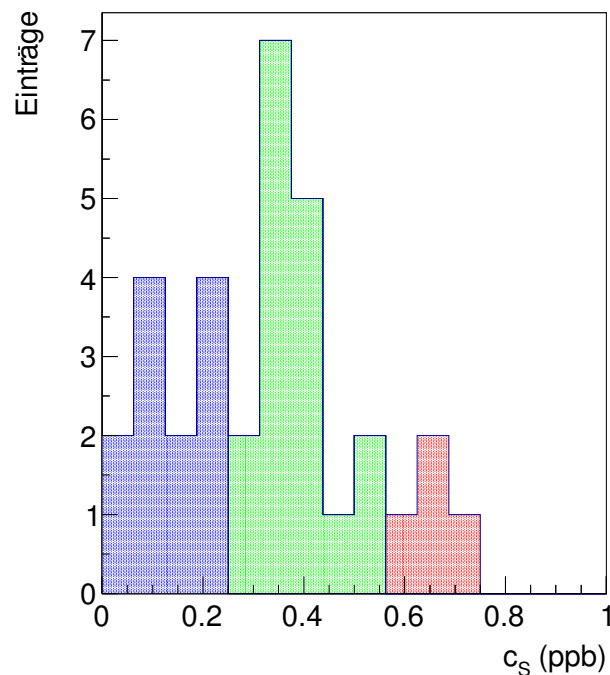


Abbildung 7.5.: Die Verteilung der Lithiumkonzentration von Messserie S. Die Verteilung wurde in drei Bereiche mit einer niedrigen (blau), mittleren (grün) und erhöhten (rot) Lithiumkonzentration unterteilt.

Abbildung 7.5 zeigt die Verteilung der gemessenen Lithium-Konzentrationswerte c_{nass} . Die mittlere Konzentration dieser Verteilung mit ihrer Standardabweichung wurde unter Berücksichtigung der Messfehler zu $\bar{c}_{\text{nass}} = 0,26 \pm 0,17$ ppb berechnet. Bei $c_{\text{max}} = 0,35$ ppb ist wie auch bei Messserie G eine Häufung zu sehen (grüner Bereich). Gegenüber diesem zentralen Bereich gibt es zu kleineren Konzentrationen hin sehr viele Einträge (blauer Bereich). Hier reicht die Verteilung bis zur Konzentration Null. Ein Vergleich mit der Serienmessung G zeigt, dass dort keine annähernden Nulleinträge existieren. Hier beginnt die Verteilung erst bei $c_{\text{nass}} = 0,1$ ppb. Zu höheren Konzentrationen (roter Bereich) existieren bei Messserie S nur wenige Einträge. In Abbildung 7.6 (a1) bis (c2) sind in den schematischen Darstellungen alle Messwerte der grauen (Spalte 1) und weißen Substanz (Spalte 2) im sagittalen Schnitt (a), im limbischen System (b) und im koronaren Schnitt (c) visualisiert. Die zugehörigen numerischen Messwerte sind in Tabelle A.2 in Anhang A zusammengefasst.

Abbildung 7.7 (a) zeigt ein Korrelationsdiagramm der Messserie S zu G. Die einzelnen roten Einträge zeigen die unterschiedlichen Gehirnbereiche von beiden Messserien. Hier lässt sich aufgrund der geringen Anzahl von Einträgen eine Antikorrelation nur erahnen. Um die Antikorrelation genauer zu analysieren, wurden in Abbildung 7.7 (b) die Lithiumbelegungen λ_G und λ_S gegeneinander aufgetragen. Aufgrund der höheren Eintragsstatistik (siehe Abschnitt 7.1.1) ist hier die Antikorrelation zwischen der Lithiumbelegungen der Serie S zur Serie G mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,436$ bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,035$ (einseitig) besser zu erkennen. Der rote Bereich zeigt ein Antikorrelations-Band von λ_S und λ_G , das durch einen Fit und dessen Fehler unter Berücksichtigung der Messunsicherheiten berechnet wurde.

Wie auch bei Messserie G, soll hier die Korrelation von weißer Substanz zu grauer Substanz untersucht werden. Abbildung 7.8 zeigt diesen Graphen für die Bereiche, von denen beide Substanz-

⁴SERVIER Medical Art, Elsenheimerstr. 53, 80687 München; <http://www.servier.de/medical-art>

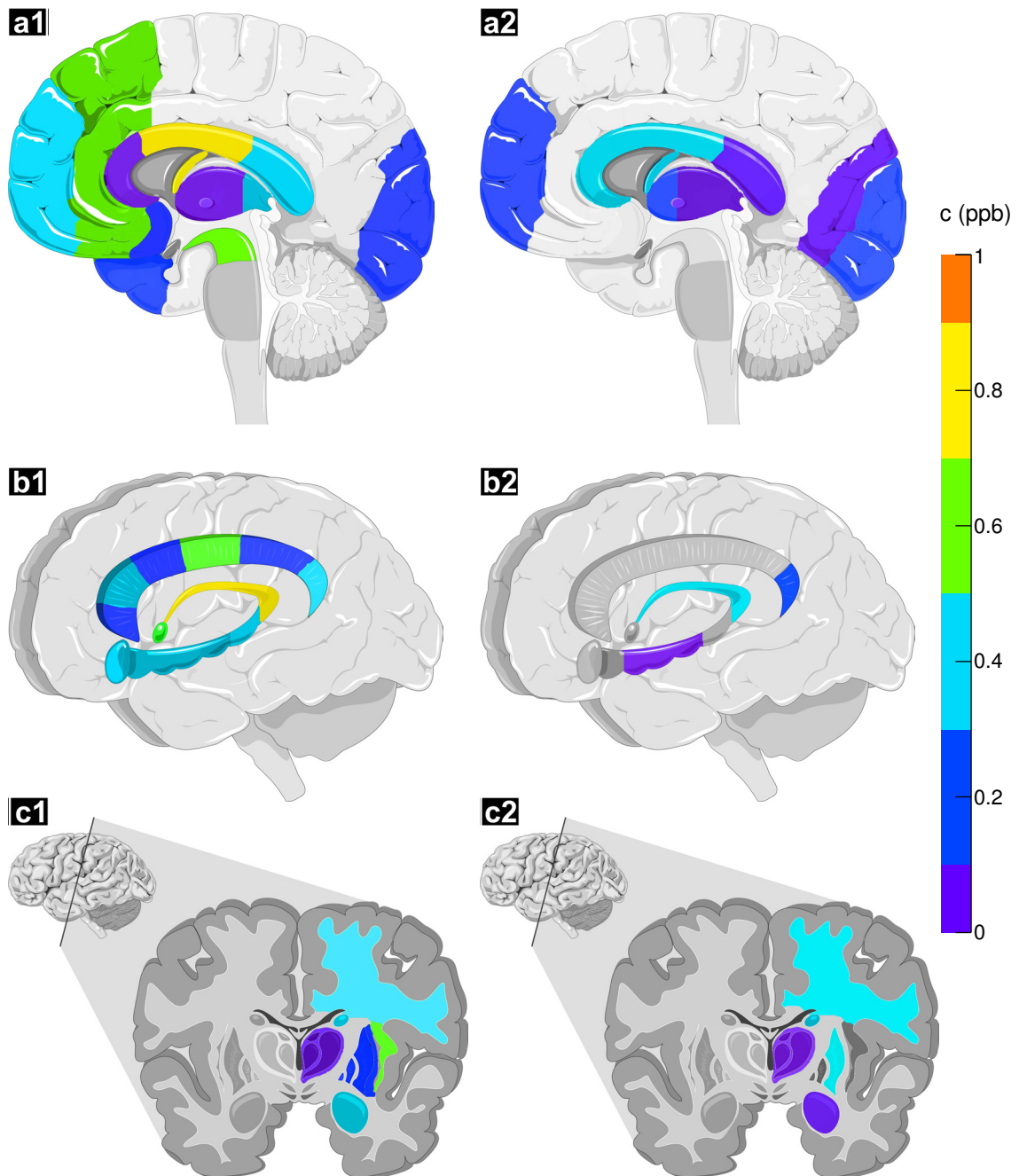


Abbildung 7.6.: Schematische Darstellung eines menschlichen Gehirns⁴ [133]. Die Farbskala visualisiert die Lithiumkonzentration der verschiedenen Bereiche von Messserie S. Spalte 1 zeigt die Konzentration in der grauen und Spalte 2 die Konzentration in der weißen Substanz und die Zeilen zeigen einen sagittalen Schnitt (a), das limbische System (b) und einen koronaren Schnitt (c) des Gehirns.

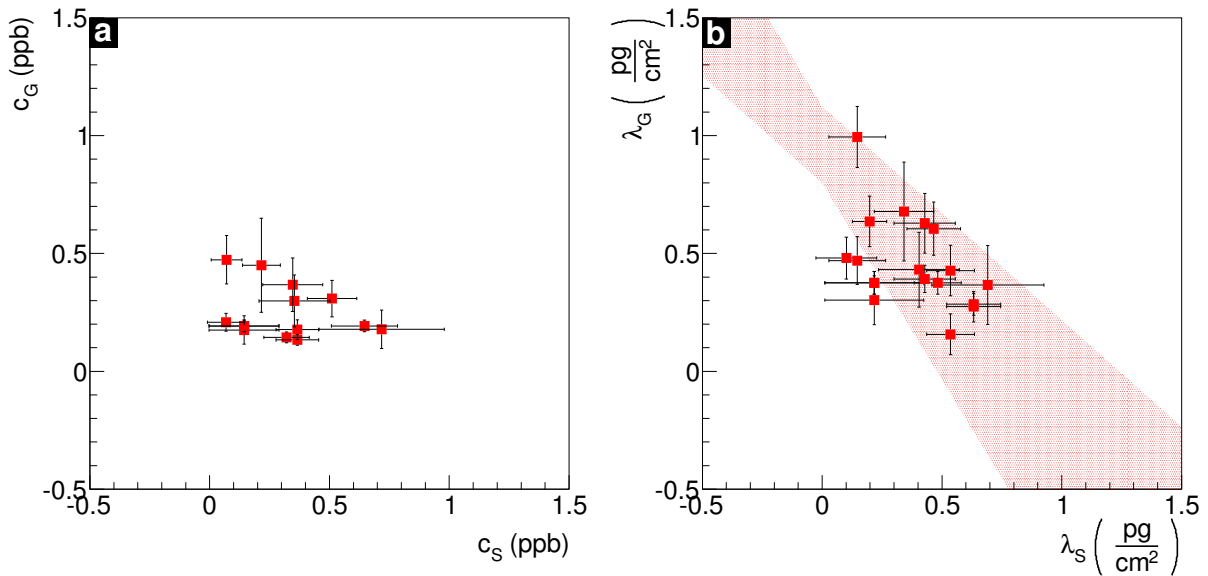


Abbildung 7.7.: a: Korrelationsdiagramm der Lithiumkonzentration c_{nass} der Gehirnbereiche von den Messserien G und S.
 b: Korrelationsdiagramm der Lithiumbelegung λ . Hier sind gegenüber (a) mehr Einträge zu sehen, da für alle Bereiche eine Flächenbelegung vorliegt.

arten verfügbar waren. Auf der Abszisse ist die Lithiumkonzentration der grauen Substanz und auf der Ordinate die Lithiumkonzentration der weißen Substanz der Gehirnbereiche aufgetragen. Die blaue Gerade zeigt die Winkelhalbierende. Deutlich ist zu sehen, dass sich der überwiegende Anteil aller Einträge unterhalb der Winkelhalbierenden befindet. Folglich ist hier in der weißen Substanz

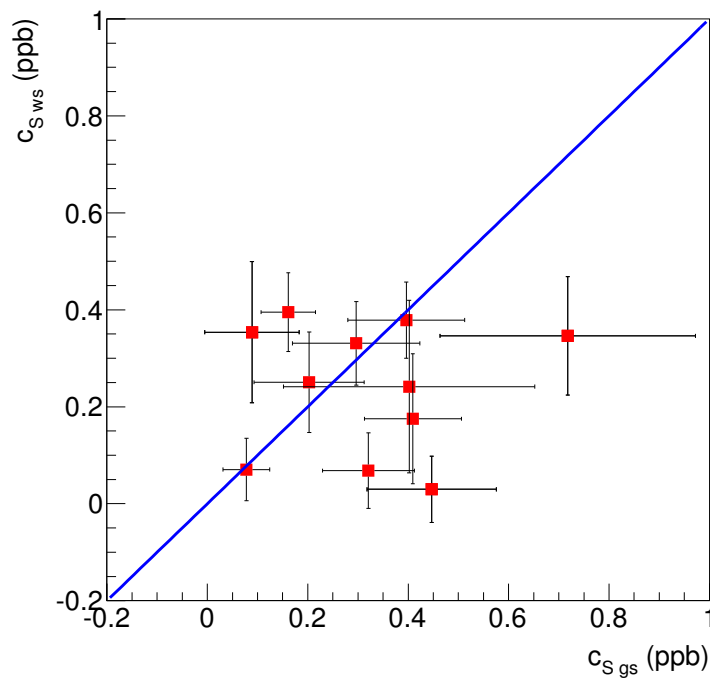


Abbildung 7.8.: Korrelationsdiagramm der Lithiumkonzentration von weißer Substanz zu grauer Substanz der Messserie S. Die blaue Gerade zeigt die Winkelhalbierende. Es befinden sich signifikant mehr Einträge unterhalb der Winkelhalbierenden als oberhalb.

durchschnittlich weniger Lithium enthalten als in der grauen. Eine Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung, beide mit ihren jeweiligen Messfehlern gewichtet, ergab ein Verhältnis der Lithiumkonzentration von weißer Substanz zu grauer Substanz von $\frac{c^{(ws)}}{c^{(gs)}} = 0,68 \pm 0,14$. Dieses Konzentrationsverhältnis ist deutlich unter Eins, im Gegensatz zum Verhältnis der Messserie G ($\frac{\lambda^{(ws)}}{\lambda^{(gs)}} = 1,30 \pm 0,09$).

Zuletzt soll noch die Korrelation der Lithiumbelegung λ zur Lithiumkonzentration c_{nass} in der nassen Substanz analysiert werden. Abbildung 7.9 zeigt das entsprechende Korrelationsdiagramm. Die Einträge bilden eine starke Korrelation mit $r = 0,892$ auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,001$. Die blaue Gerade zeigt den Fit der Messwerte. Die Steigung $\bar{d} = 1,07$ gibt die mittlere Dicke der Gewebeproben in Einheiten von $\frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ an. Der Fehler des Fits $\sigma d = 0,17 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ ist ein Maß für die Schnittdicken-Fluktuation der Proben.

Bei der Probenherstellung wurde immer eine Dicke von $10 \mu\text{m}$ im Kryo-Mikrotom eingestellt (siehe Abschnitt 3.5). Mit einer Dichte von $\rho = 1,04 \frac{\text{g}}{\text{cm}^3}$ für Gehirngewebe [7, 1] ist diese Dicke äquivalent zu einer Massenbelegung von $d = 1,04 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$. Somit hatte das Kryo-Mikrotom bei dieser Probenreihe einen systematischen Fehler in der Probendicke von etwa 3%.

Bei dieser Messserie lag das Maximum der Verteilung bei $c_{\text{max}} = 0,35 \text{ ppb}$. Das Häufungsmaximum ist somit etwas größer als das Konzentrationsmaximum der Messserie G ($c_{\text{max}} \approx 0,30 \text{ ppb}$). Dieser sehr geringe Unterschied ist durch eine unterschiedliche Ernährung, Lebensweise und andere biologische Faktoren zu erklären.

Des Weiteren wurden einige Gehirnbereiche mit einem besonders kleinen Lithiumgehalt ($c_{\text{nass}} < 0,15 \text{ ppb}$) gefunden. Diese sind Bereiche des Balken, Hippocampus und des Occipitalhirns. Vor allem wurde aber in den meisten Regionen des Thalamus eine geringe Lithiumkonzentration von $c_{\text{Thalamus}} \leq 0,1 \text{ ppb}$ gemessen. Die Lithiumkonzentration all dieser Areale lag bei dem gesunden Ge-

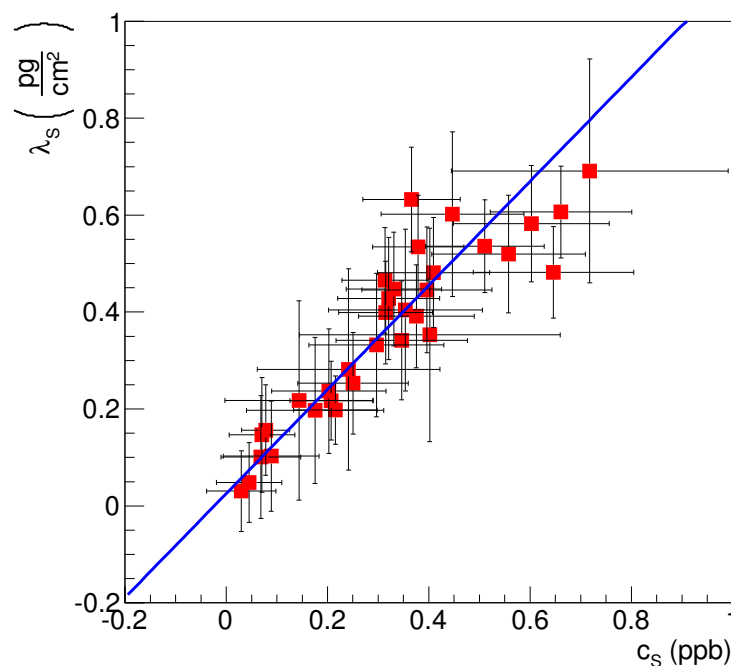


Abbildung 7.9.: Korrelationsdiagramm der Lithiumbelegung λ zur Lithiumkonzentration c_{nass} im nassen Gewebe der Serienmessung S. Die blaue Gerade zeigt die Winkelhalbierende.

hirn von Messserie G in oder über dem Maximum der Verteilung.

Die Regionen mit einer erhöhten Konzentration von $c_{\text{nass}} \geq 0,6$ ppb sind Insula, ein Bereich des Balken der an Fornix angrenzt und manche Bereiche des Gyrus cinguli. Alle diese Konzentrationen wurden ausschließlich in der grauen Substanz gemessen, während beim gesunden Menschen die Gehirnbereiche mit einer erhöhten Lithiumkonzentration aus beiden Substanzarten resultierten.

Bei genauer Betrachtung der einzelnen Messwerte (siehe Tabelle A.2) fällt auf, dass die Lithiumkonzentration innerhalb eines Bereichs teilweise stark fluktuiert. Dies liegt vermutlich daran, dass die meisten Gehirnbereiche eine Substruktur mit unterschiedlichen neuronalen Funktionen aufweisen und damit vermutlich unterschiedlich viel Lithium beinhalten.

7.1.3. Lithiumverteilung im Gehirn einer Person mit einer Lithiummedikation

Die in der Messserie L untersuchten Proben wurden von einer 46 Jahre alt gewordenen männlichen Person entnommen, die sich vor ihrem Tod durch Suizid in einer Lithiumtherapie befand. Dabei wurde versucht deren Depressionen mit dem Medikament Quilonum retard [45] 250mg zu behandeln. Dieses Antidepressivum besteht aus Lithiumcarbonat und enthält als Wirkstoff 47mg Lithium und sollte einmal täglich eingenommen werden.

Aufgrund der Lithiummedikation war hier der Lithiumspiegel im Gehirn, gegenüber den Messserien G und S, angehoben. Somit war bei diesen Proben eine Messzeit von jeweils $t \approx 30$ min bei einem Neutronenfluss von $\phi = 4,3 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2 \cdot \text{s}}$ ausreichend, um den statistischen Messfehler für eine Gehirnregion, je nach dessen Größe, auf drei bis unter ein Prozent zu senken. Insgesamt standen 50 verschiedene Gehirnareale zur Verfügung. Abbildung 7.10 (a) zeigt die Verteilung der gemessenen Lithiumkonzentrationen c_{nass} . Die mittlere Konzentration dieser Verteilung liegt bei $\bar{c}_{\text{nass}} = 66$ ppb, mit einer Standardabweichung von $\sigma_{c_{\text{nass}}} = 30$ ppb. Bei genauerer Betrachtung der Lithiumverteilung ist eine deutliche Häufung, wie auch bei den Messserien G und S, zu erkennen (grüner Bereich). Bei $c_{\text{nass}} > 80$ ppb sieht man Einträge, mit einer signifikant höheren Lithiumkonzentration. Auffällig ist vor allem, dass der Großteil dieser Bereiche aus weißer Substanz besteht. Abbildung 7.10 (b)

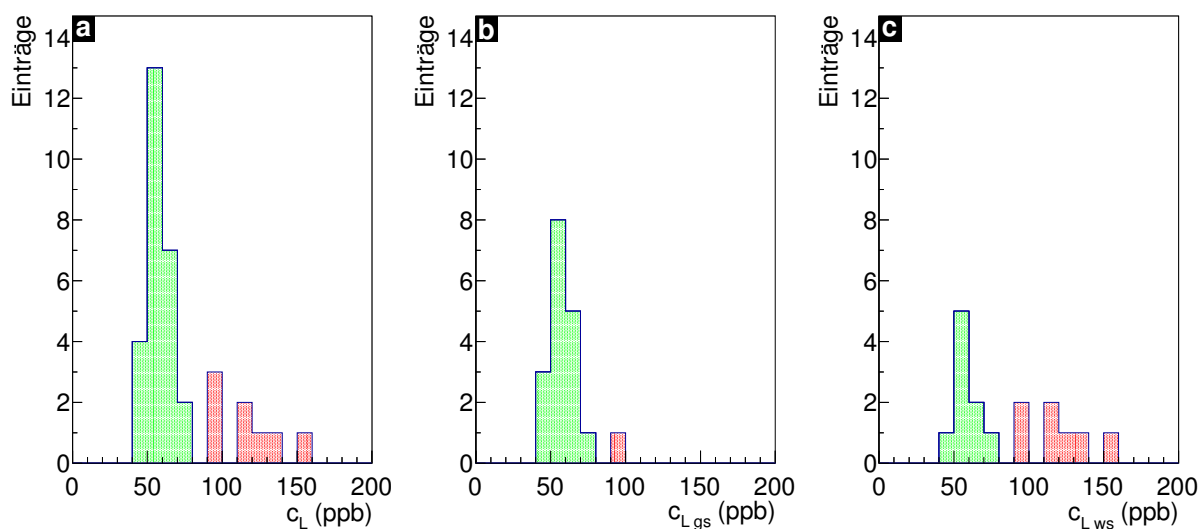


Abbildung 7.10.: a: Verteilung der Lithiumkonzentration c_{nass} der Messserie L. Die grünen Einträge zeigen den zentralen Konzentrationsbereich mit der am häufigsten vorkommenden Lithiumkonzentration und die roten Einträge visualisieren alle Einträge mit einer erhöhten Lithiumkonzentration von $c_{\text{nass}} > 80$ ppb.

b: Konzentrationsverteilung der grauen Substanz.

c: Konzentrationsverteilung der weißen Substanz. Etwa die Hälfte der Proben enthalten mit $c_{\text{nass}} > 80$ ppb eine erhöhte Lithiumkonzentration (rote Einträge).

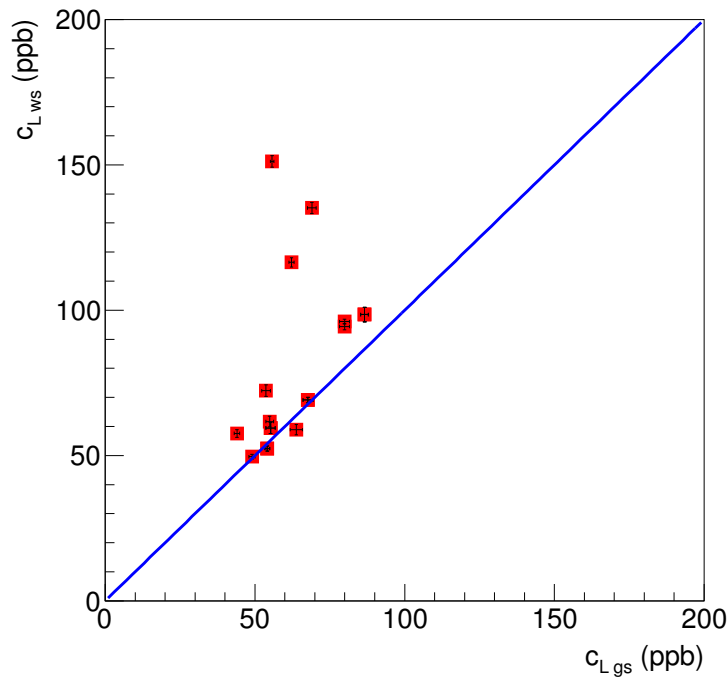


Abbildung 7.11.: Korrelationsdiagramm der Lithiumkonzentration von weißer Substanz zu grauer Substanz der Messserie L. Die blaue Gerade zeigt die Winkelhalbierende. Es befinden sich kaum Einträge unterhalb der Winkelhalbierenden.

zeigt die Lithiumverteilung in der grauen Substanz und in Abbildung 7.10 (c) ist die Verteilung in der weißen Substanz zu sehen. Hier erkennt man sehr deutlich, dass kaum Gehirnbereiche aus grauer Substanz mit $c_{nass} > 80$ ppb existieren, während in etwa die Hälfte aller gemessenen Bereiche aus weißer Substanz eine signifikant erhöhte Lithiumkonzentration aufweisen.

Eine detailliertere Analyse des Lithiumkonzentrations-Verhältnis der weißen zur grauen Substanz von Messserie L erlaubt das in Abbildung 7.11 gezeigte Korrelationsdiagramm. Dabei ist, wie auch bei der Analyse der Messserien in Abschnitt 7.1.1 und Abschnitt 7.1.2, auf der Abszisse die Konzentration der grauen Substanz und auf der Ordinate der Lithiumgehalt der weißen Substanz aufgetragen. Die Fehlerbalken sind hier, aufgrund der hohen Signifikanz, kaum zu erkennen. Die blaue Gerade zeigt die Winkelhalbierende zwischen grauer und weißer Substanz. Annähernd alle Einträge befinden sich auf oder oberhalb der Gerade. Der Durchschnittswert für das Verhältnis der Lithiumkonzentration von weißer zu grauer Substanz, unter Berücksichtigung der nur kleinen Fehler, wurde zu $\frac{c^{(ws)}}{c^{(gs)}} = 1,44 \pm 0,01$ berechnet. Wie auch bei Messserie G ($\frac{\lambda_G^{(ws)}}{\lambda_G^{(gs)}} = 1,30 \pm 0,09$) erhält man hier ein Verhältnis, das signifikant größer Eins ist, während bei Messserie S das Verhältnis deutlich unter Eins liegt ($\frac{c_S^{(ws)}}{c_S^{(gs)}} = 0,68 \pm 0,14$).

Die vergleichbaren Verhältnisse von weißer zu grauer Substanz der Messserien G und L lassen eine Korrelation zwischen diesen vermuten. Für eine genauere Analyse wurde in Abbildung 7.12 die Lithiumkonzentration der verschiedenen Bereiche aus beiden Messserien in Korrelation gesetzt. Der größte Teil der Einträge häuft sich um einen Konzentrations-Bereich bei $c_L = 60$ ppb und $c_G = 0,15$ ppb. Allerdings wurde in beiden Messserien bei einigen Proben eine erhöhte Lithiumkonzentration gemessen. Die Einträge bilden eine deutliche Korrelation von $r = 0,610$ auf dem einseitigen Signifikanzniveau von $p < 0,002$. Der rote Bereich zeigt das Korrelations-Band, das durch einen Fit der Messwerte mit deren Fehler berechnet wurde.

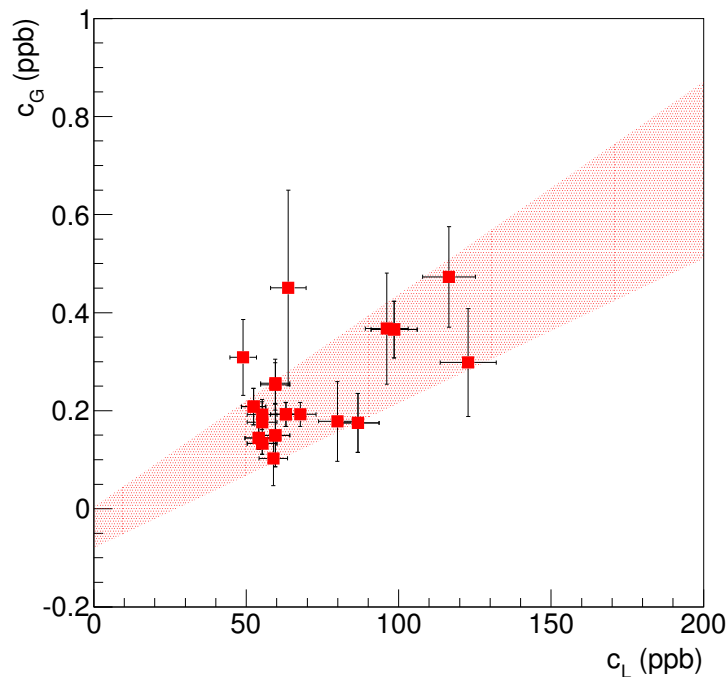


Abbildung 7.12.: Korrelationsdiagramm der Lithiumkonzentration der Messserien G und L. Der rote Bereich zeigt ein Korrelationsband.

Die durchschnittliche Lithiumkonzentration der Proben von Messserie L, die post mortem aus dem Gehirn einer Person mit einer Lithiummedikation entnommen wurden, liegt mit $\bar{c}_{\text{nass}} = 66 \text{ ppb}$ um etwa einen Faktor 200 über der mittleren Konzentration der Messserien G und S. Allerdings ist die Lithiumkonzentration weit unterhalb eines therapeutischen Lithiumspiegels, der im Serum zwischen drei und sieben ppm liegt [159, 117]. Laut Literatur ist das mittlere Verhältnis der Gehirn zu Serum Lithiumkonzentration $\frac{c_{\text{Gehirn}}}{c_{\text{Serum}}} = 0,5 - 0,9$ [70, 138, 97, 137]. Somit kann angenommen werden, dass die Lithiumkonzentration im Serum ähnlich gering war. Eine fehlerhafte Medikation scheint hier als Ursache auszuschließen, da in einer Lithiumtherapie der Serumspiegel regelmäßig überprüft wird. Aufgrund der hohen Konzentration durch die Medikation ist der Lithiumgehalt mit einem geringen Fehler bestimmbar. Vielmehr wahrscheinlich scheint hier, dass der Patient selbst das Medikament absetzte, da die Obduktion keine pathologisch-anatomisch nachweisbare Todesursache ergab und ein Suizid als wahrscheinliche Todesursache diagnostiziert wurde.

Eine signifikant angehobene Lithiumkonzentration wurde in den Gehirnbereichen Thalamus, Balken, Occipitalhirn und Gyrus cinguli gemessen. Aber auch im Pallidum, Putamen, Nucleus caudatus und Centrum semiovale konnte eine leicht erhöhte Lithiumkonzentration beobachtet werden. Eine detaillierte Visualisierung der Konzentrationsverteilung ist in den schematischen Darstellungen eines menschlichen Gehirns in Abbildung 7.13 (a1) bis (c2) gezeigt. Spalte 1 zeigt dabei die Lithiumkonzentration in der grauen Substanz und Spalte 2 visualisiert die Lithiumverteilung in der weißen Substanz. Um die einzelnen Bereiche besser erkennen zu können, ist in (a) ein sagittaler Schnitt, in (b) das limbische System und in (c) ein koronarer Schnitt des Gehirns gezeigt. Die Farbskala visualisiert die Lithiumkonzentration in den gemessenen Gehirnbereichen. Die zugehörigen numerischen Messwerte sind in Anhang A in Tabelle A.3 zusammengefasst.

Auffällig an der Lithiumverteilung ist vor allem, dass alle Bereiche mit erhöhter Lithiumkonzentration von Proben aus weißer Substanz resultieren, während die Konzentration in der grauen Substanz weniger fluktuiert.

⁵SERVIER Medical Art, Elsenheimerstr. 53, 80687 München; <http://www.servier.de/medical-art>

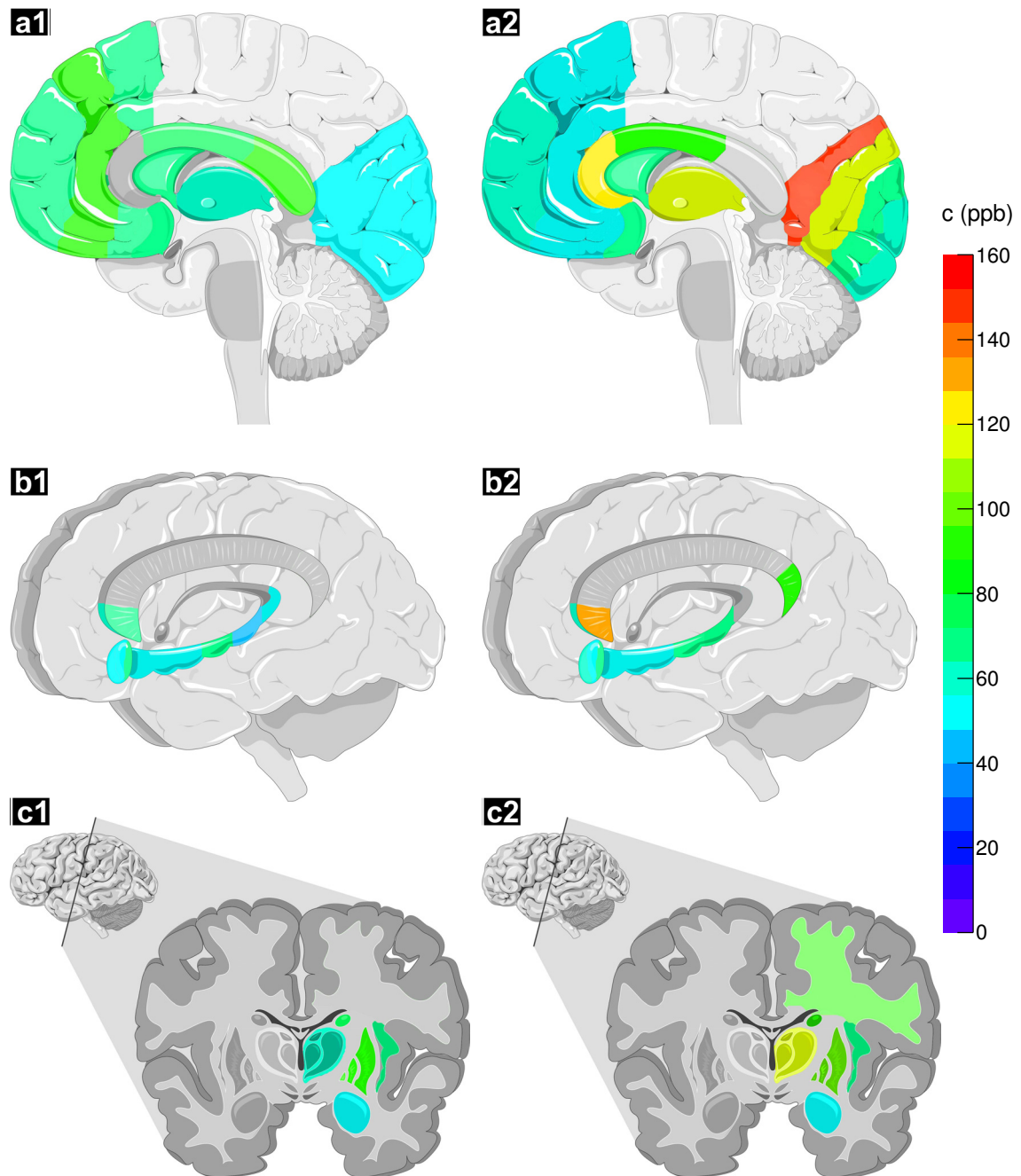


Abbildung 7.13.: Schematische Darstellung eines menschlichen Gehirns⁵ [133]. Die Farbskala visualisiert die gemessene Lithiumkonzentration der verschiedenen Areale von Messserie L. Spalte 1 zeigt die Konzentration in der grauen und Spalte 2 die Konzentration in der weißen Substanz. Zur besseren Erkennbarkeit der einzelnen Bereiche ist in (a) ein sagittaler Schnitt, in (b) das limbische System und in (c) ein koronarer Schnitt des Gehirns gezeigt.

7.1.4. Lithiumkonzentration im Gehirn einer Person mit einer Lithiumintoxikation

In diesem Abschnitt wird die Lithiumverteilung einer weiteren Person mit einer Lithiummedikation (Messserie I) untersucht. Die Gewebeprobe stammte aus dem Gehirn einer 77 Jahre alt gewordenen Frau, deren Depressionen mit dem Antidepressivum Hypnorex retard 400 mg [124], das als Wirkstoff Lithiumcarbonat enthält, behandelt wurden. Eine pathologisch-anatomisch eindeutige Todesursache hat sich bei der Obduktion nicht ergeben. Im Rahmen der chemisch-toxikologischen Untersuchungen wurde ein extrem hoher Lithiumspiegel im Serum von 19,2 ppm festgestellt, so dass in Zusammenschau mit der angegebenen klinischen Symptomatik als Todesursache von einer Lithiumintoxikation auszugehen ist.

Bei dieser Messserie wurde eine mittlere Lithiumkonzentration und Standardabweichung von $\bar{c}_{\text{nass}} = 2167 \pm 428$ ppb für alle gemessenen Bereiche festgestellt. Abbildung 7.14 (a) zeigt die Verteilung der Lithiumkonzentration der verschiedenen Gehirnbereiche. Die grau eingefärbten Einträge visualisieren die Lithiumkonzentration der grauen Substanz und die weißen Einträge zeigen die Lithiumkonzentration in der weißen Substanz. Die grauen Einträge liegen zwischen $c_{\text{nass}}(\text{IGr1}) = 1500$ ppb und $c_{\text{nass}}(\text{IH1}) = 2050$ ppb. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus der Messung L in Abschnitt 7.1.3 kann vermutet werden, dass die graue Substanz eine Häufung bei einer Konzentration von etwa $c_{\text{nass}} = 1700 - 1900$ ppb aufweist, während die weiße Substanz durchschnittlich mehr Lithium enthält. Eine detailliertere Darstellung der Lithiumkonzentration von weißer Substanz zu grauer Substanz zeigt Abbildung 7.14 (b). Hier ist die Korrelation beider Gehirnsubstanzen gezeigt, wobei auf der Abszisse die Lithiumkonzentration der grauen und auf der Ordinatenachse die der weißen Substanz aufgetragen wurde. Alle Einträge liegen deutlich oberhalb der blau eingezeichneten Winkelhalbierenden. Für das mittlere Verhältnis der Lithiumkonzentration von weißer zu grauer Substanz ergibt sich $\frac{c^{(\text{ws})}}{c^{(\text{gs})}} = 1,28 \pm 0,02$. Wie auch bei Messserie L ($\frac{c^{(\text{ws})}}{c^{(\text{gs})}} = 1,44 \pm 0,01$) liegt dieses Verhältnis deutlich über Eins.

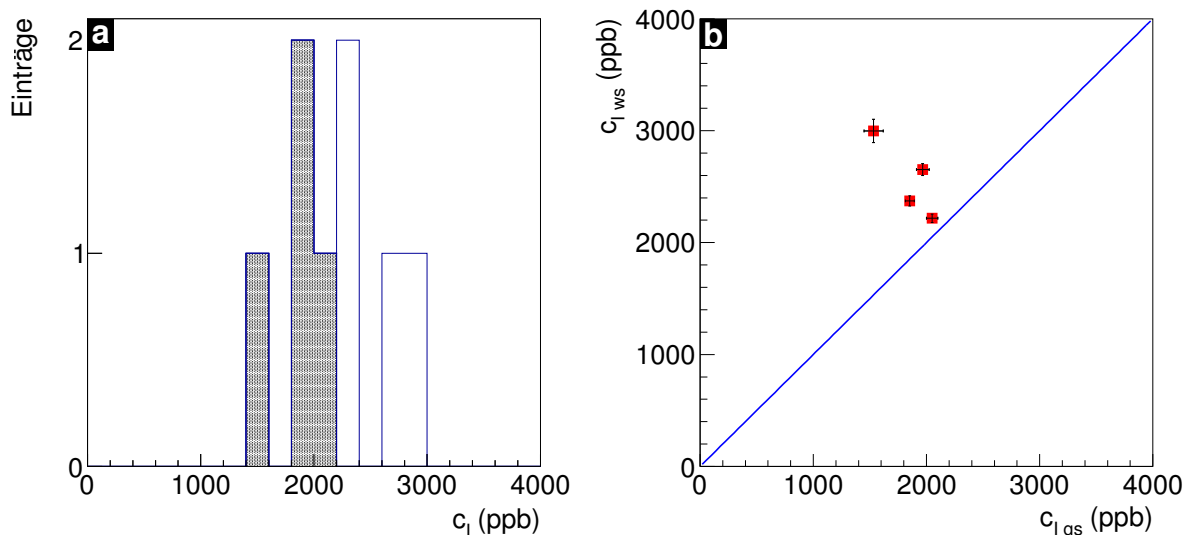


Abbildung 7.14.: a: Lithiumverteilung der Messserie I. Die Einträge in grau und weiß visualisieren die Lithiumkonzentration in der grauen und weißen Substanz.

b: Korrelation der Lithiumkonzentration von weißer zu grauer Substanz. Die blaue Gerade zeigt die Winkelhalbierende. Aufgrund der hohen Signifikanz der Messung haben die einzelnen Messwerte nur kleine statistische Fehler. Der Messpunkt mit dem größten Verhältnis von $\frac{c^{(\text{ws})}}{c^{(\text{gs})}} = 2,0$ besitzt etwas größere Fehler, da hier beide Substanzen auf unterschiedlichen Probenträgern gemessen wurden und so die systematischen Fehler für die Substratdicke der Trägerfolie mit berücksichtigt wurde.

Die in diesem Gehirn gemessene mittlere Lithiumkonzentration von $\bar{c}_{\text{nass}} = 2167 \pm 428$ ppb ist etwa einen Faktor neun geringer als der Lithiumspiegel im Serum. Dieser wurde am Todestag in der Klinik zu $c_{\text{Serum}} = 19200$ ppb bestimmt. Laut Literatur beträgt das mittlere Verhältnis der Gehirn-zu-Serum Lithiumkonzentration $\frac{c_{\text{Gehirn}}}{c_{\text{Serum}}} = 0,5 - 0,9$ [70, 138, 97, 137]. Damit kann das große Gehirn-zu-Serum-Verhältnis in diesem Gehirn nicht erklärt werden. Allerdings bewirkt eine Änderung der Lithiumkonzentration im Blut aufgrund der geringen Permeabilität der Blut-Gehirn-Schranke nur eine langsame Änderung der Lithiumkonzentration im Gehirn [127]. So stellte Schou [127] bei einem Experiment an Ratten fest, dass nach 48h noch kein Gleichgewicht im Gehirn erreicht wurde. Dagegen verhalten sich die Lithiumkonzentrationen in Niere und Serum sehr ähnlich [127] und sprechen unmittelbar auf eine Lithiumgabe an. Laut Schou [126] entfaltet sich die toxische Wirkung von Lithium vor allem in der Niere, die bei chronischer Überdosierung permanent geschädigt wird. Ein chronischer Nierenschaden war im Rahmen der Obduktion feststellbar. Durch das schnelle Ansprechen der Niere auf eine Lithiumgabe und die verzögerte Wirkung auf das Gehirn kann vermutet werden, dass bei einer angenommenen Überdosis, im Gehirn noch annähernd die ursprüngliche Lithiumkonzentration vorhanden war. Mit einem Gehirn-zu-Serum-Verhältnis von $\frac{c_{\text{Gehirn}}}{c_{\text{Serum}}} = 0,5 - 0,9$ kann ein ursprünglicher Serumspiegel von $c_{\text{Serum}} = 2400 - 4300$ ppm berechnet werden. Dieses Intervall überschneidet sich exakt mit dem therapeutischen Intervall der Serumkonzentration von 3000 – 7000 ppb [159, 117]. Eine mögliche Erklärung für den hohen Lithium-Serumspiegel ist eine plötzlich auftretende Verminderung der Lithiumausscheidung durch Dehydration oder eine beginnende Niereninsuffizienz [102]. Aber auch eine Überdosierung in suizidaler Absicht konnte für diesen Fall nicht ausgeschlossen werden.

7.2. Serienmessung am Balken

In Abschnitt 7.1 wurde die Lithiumverteilung im menschlichen Gehirn von unterschiedlichen, ausgewählten Fällen untersucht. In diesem Kapitel soll nun die Lithiumkonzentration eines definierten Gehirnareals von unterschiedlichen Personen mit affektiven Störungen analysiert werden. Diese Serien-Messstudie B wurde in Zusammenarbeit mit dem „Lieber Institute for Brain Development“⁶ in Baltimore, USA durchgeführt. Insgesamt wurde dabei von 41 Probanden der rostrale Anteil des Gehirnbereichs Balken untersucht, der in Abbildung 7.15 grün markiert ist. Dieser wurde gewählt, da

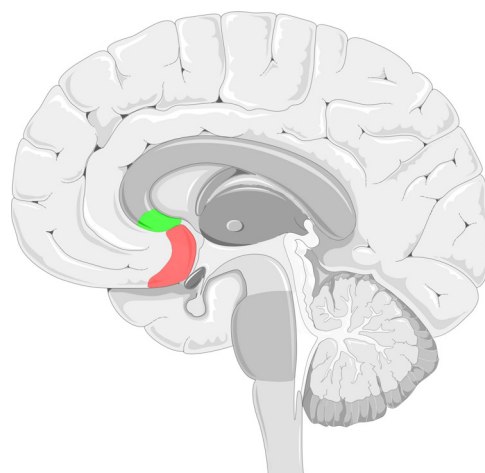


Abbildung 7.15.: Schematische Darstellung eines Gehirns im sagittalen Schnitt⁷. Der in dieser Messserie B untersuchte Gehirnbereich ist grün markiert. Das Brodmann Areal 25 wurde in rot hervorgehoben.

⁶LIBD, 855 North Wolfe Street, Baltimore, USA, MD 21205; <http://www.libd.org/>

er vor allem aus Axonen (Nervenfasern), also aus weißer Substanz, besteht. In Abschnitt 7.1 wurde festgestellt, dass sich bei gesunden Personen, sowie bei Patienten mit einer Lithiummedikation, das Lithium in der weißen Substanz anreichert. Des Weiteren wird von K. J. Ressler [118] ein Zusammenhang des Gehirnbereichs Brodmann Areal 25, das direkt unterhalb des Balken anterior lokalisiert ist und in Abbildung 7.15 rot markiert wurde, mit Depressionen vermutet. Daher sollen in dieser Serienmessung die Axone zu diesem Bereich genauer untersucht werden. Dabei wurden ebenfalls persönliche Merkmale und Eigenschaften der jeweiligen Probanden in Korrelation zu der gemessenen Lithiumkonzentration gestellt.

Alle Proben wurden mit einem Neutronenfluss von $\phi = 22 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2 \cdot \text{s}}$ mit einer Messzeit von $t = 1,5 - 2 \text{ h}$ gemessen. Abbildung 7.16 (a) zeigt die zugehörige Verteilung. Bei fast allen Proben wurde eine ähnlich geringe Lithiumkonzentration c_{nass} um etwa ein ppb gemessen. Abbildung 7.16 (b) zeigt die Häufung im Bereich $0 - 2 \text{ ppb}$ noch einmal detaillierter. Eine genaue Berechnung der mittleren Konzentration dieser Verteilung ergab $\bar{c}_{\text{nass}} = 0,59 \text{ ppb}$ mit einer Standardabweichung von $\sigma_{c_{\text{nass}}} = 0,26 \text{ ppb}$.

Neben diesen Proben mit einer geringen Lithiumkonzentration wurde, wie auch in Abbildung 7.16 (a) zu sehen ist, in zwei Gewebeschnitten eine signifikant höhere Lithiumkonzentration gemessen. Beide Proben wurden post mortem von zwei männlichen Personen im Alter von 36 und 37 Jahren mit bipolaren Störungen entnommen. In Tabelle 7.2 sind die Lithiumkonzentrationen der Messungen mit den Fehlern und den persönlichen Merkmalen und Eigenschaften zusammengefasst.

Die restlichen Proben mit einer geringen Lithiumkonzentration wurden ebenfalls zu den individuellen Eigenschaften und Merkmalen in Korrelation gesetzt. Abbildung 7.17 (a) - (f) zeigen die Korrelationsdiagramme und in Tabelle 7.3 sind alle Korrelationskoeffizienten r mit der Irrtumswahrscheinlichkeit p zusammengefasst. In (a) und (b) wurde die gemessene Lithiumkonzentration jeder Probe gegen das Todesalter und den pH-Wert aufgetragen. In beiden Fällen wurde keine signifikante Korrelation

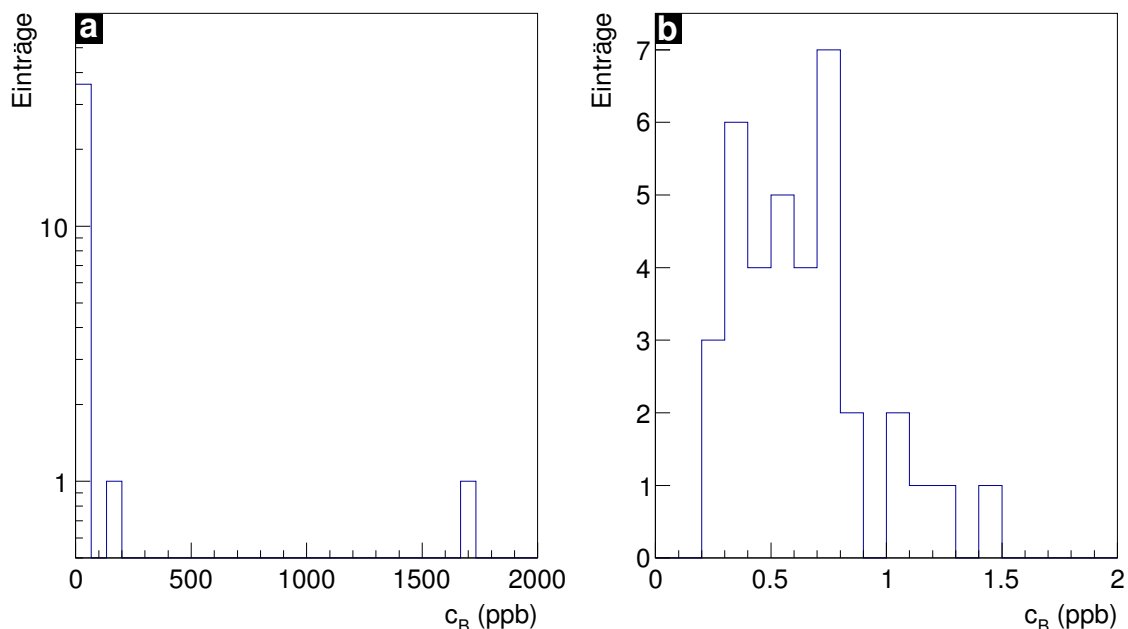


Abbildung 7.16.: a: Lithiumverteilung der Serienmessung B.
b: Die Verteilung aus (a) im Bereich von $0 - 2 \text{ ppb}$.

⁷SERVIER Medical Art, Elsenheimerstr. 53, 80687 München; <http://www.servier.de/medical-art>

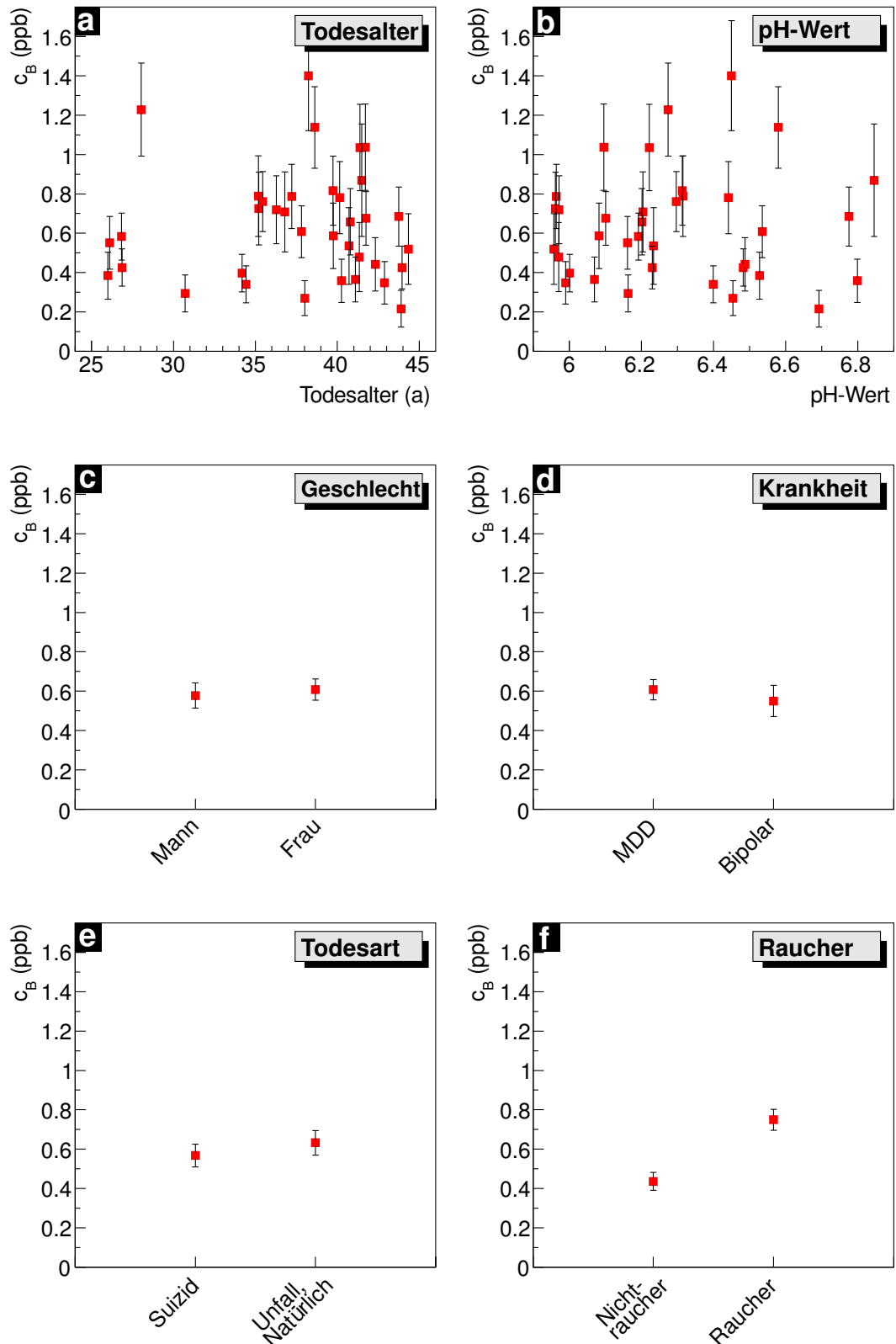


Abbildung 7.17.: Die Korrelationsdiagramme aus der Serienmessung B. In (a) und (b) sind die einzelnen Messpunkte mit den zugehörigen Fehlern (statistisch und systematisch) eingezeichnet. In (c) - (f) wurde dagegen der, mit den Fehlern gewichtete, Mittelwert \bar{c}_{nass} und Standardabweichung des Mittelwertes $\sigma \bar{c}_{\text{nass}}$ (Fehlerbalken) aufgetragen.

Probandenmerkmale und Messergebnisse der Proben mit einer erhöhten Lithiumkonzentration								
Nr	Bezeichnung	Geschlecht	Erkrankung	Todesalter (a)	Todesart	c (ppb)	σc_{stat} (ppb)	σc_{sys} (ppb)
1	B9	männlich	Bipolar	37	Natürlich	1672	6	310
2	B37	männlich	Bipolar	36	Suizid	168	2	28

Tabelle 7.2.: Persönliche Eigenschaften und Merkmale der Personen aus der Serienmessung B mit erhöhter Lithiumkonzentration.

gefunden. In den restlichen vier Diagrammen von Abbildung 7.17 ist jeweils die Lithiumkonzentration c_{nass} von Männern zu Frauen (c), Depressionen (MDD = Major Depressive Disorder) zu bipolaren Störungen (d), Suizid zum natürlichen bzw. Unfalltod (e) und Nichtraucher zu Raucher (f) gezeigt. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung des Mittelwerts $\sigma \bar{c}_{\text{nass}}$. Es wurden keine in Geschlecht, Krankheit oder Todesart spezifischen Unterschiede in der Lithiumkonzentration gefunden. Allerdings ist die Lithiumkonzentration bei den Rauchern mit $\bar{c}_{\text{Raucher}} = 0,75$ ppb signifikant um mehr als einen Faktor 1,7 höher als bei den Nichtrauchern. Alle Mittelwerte \bar{c}_{nass} mit den zugehörigen Standardabweichungen σc_{nass} und den Standardabweichungen vom Mittelwert $\sigma \bar{c}_{\text{nass}} = \frac{\sigma c_{\text{nass}}}{\sqrt{n}}$ sind in Tabelle 7.4 zusammengefasst, wobei n die Anzahl der Proben für die jeweilige Mittelwertberechnung darstellt.

Die Verteilung der Lithiumkonzentration c_{nass} der Balken-Messserie ergab eine mittlere Konzentration mit Standardabweichung von $\bar{c}_{\text{nass}} = 0,59 \pm 0,26$ ppb für alle Einträge mit $c_{\text{nass}} < 10$ ppb. Damit liegt der Konzentrationsmittelwert signifikant höher und die Verteilung ist breiter als bei den Messserien des gesunden ($\bar{c}_G = 0,30 \pm 0,09$ ppb, siehe Abschnitt 7.1.1) und des suizidalen Gehirns ($\bar{c}_S = 0,25 \pm 0,18$ ppb, siehe Abschnitt 7.1.2). Diese Differenz kann durch die Lebensweise und Ernährung der einzelnen Individuen und vor allem durch die regional unterschiedliche Lithiumkonzentration im Grundwasser begründet sein. Während die Probanden der Messserie B in den USA wohnhaft waren, lebten sowohl die gesunde Person als auch der Suizident im Großraum München. Hier wurde während der Serienmessung B am 02.09.2013 um 17 : 00 Uhr vom zuständigen Wasserwirtschaftsamt eine Grundwasserprobe entnommen. Diese Wasserprobe wurde auf ein Probensubstrat aufgetropft und, wie in Kapitel 4 beschrieben, der Lithiumgehalt bestimmt. Es wurde eine Lithiumkonzentration von $c_{\text{Grundwasser München}} = 2,75 \pm 0,05 \pm 0,15$ ppb gemessen. Diese Konzentration ist im Vergleich zu anderen Lithium-Grundwasserstudien [130, 129, 109, 68] sehr gering (Lithium-Grundwasserkonzentration bis zu 160 ppb). Somit sind die Ergebnisse aus Abschnitt 7.1.1 und Ab-

Statistikoeffizienten der Messserie B		
Korrelationskriterium	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau p
Todesalter	-0,058	0,731
pH-Wert	0,088	0,606
Geschlecht	-0,054	0,749
Krankheit*	-0,086	0,613
Todesart**	0,134	0,428
Raucher	0,580	0,001

Tabelle 7.3.: Die Korrelationskoeffizienten r mit den zugehörigen Signifikanzniveaus p der verschiedenen Korrelationskriterien der Messserie B. Lediglich zwischen Rauchern und Nichtrauchern konnte eine signifikante Korrelation festgestellt werden.

* Depression (MDD) / Bipolare Störungen; ** Suizid / Natürlich oder Unfall

Mittelwerte und Standardabweichungen				
Eigenschaft		Mittelwert \bar{c} (ppb)	Standardabw. vom Mittelwert $\sigma_{\bar{c}}$ (ppb)	Standardabw. σ_c (ppb)
Geschlecht	Mann	0,56	0,06	0,29
	Frau	0,61	0,05	0,21
Krankheit	MDD	0,61	0,05	0,26
	Bipolar	0,55	0,08	0,25
Todesart	Suizid	0,57	0,06	0,28
	Natürlich*	0,63	0,06	0,23
Raucher	Nichtraucher	0,44	0,05	0,18
	Raucher	0,75	0,05	0,24

Tabelle 7.4.: Mittelwerte \bar{c}_{nass} , Standardabweichungen $\sigma_{c_{\text{nass}}}$ und Standardabweichungen von den Mittelwerten $\sigma_{\bar{c}_{\text{nass}}}$ der Einträge in den Graphen Abbildung 7.17 (c) bis (f).

* Die Todesart „Natürlich“ beinhaltet auch alle Fälle, die durch einen Unfall ums Leben kamen.

schnitt 7.1.2, die zeigen dass die Lithiumkonzentration des gesunden und des suizidalen Gehirns in der unteren Flanke der Verteilung der Serienmessung B lokalisiert ist, konsistent.

Zusätzlich wurden, wie bereits oben diskutiert, noch zwei Proben mit einer signifikant höheren Lithiumkonzentration gemessen (siehe Tabelle 7.2). Während die Konzentration von B9 unter Berücksichtigung des Lithium-Gehirn-zu-Serum-Verhältnisses (siehe Abschnitt 7.1.4) im therapeutischen Intervall liegt, ist die Konzentration von Probe B37 um etwa eine Größenordnung geringer. Vergleicht man von beiden Probanden die Todesursache, fällt auf, dass diese bei B9, „natürlich“ war und dass Patient B37 Suizid beging. Dies lässt die Vermutung zu, dass bei Patient B9 die Lithiumtherapie erfolgreich verlief, während bei Patient B37 kein antidepressiver Effekt vorhanden war. Die Ursache dafür kann allerdings nur vermutet werden. Entweder vergaß der Patient des öfteren die Einnahme des Antidepressivums, so dass die Wirkung nachgelassen hatte oder die Lithiummedikation stand erst am Anfang und die antidepressive Wirkung hatte noch nicht einsetzt. Eine andere Möglichkeit wäre, dass der Patient das Medikament in Hinblick auf einen geplanten Suizid selbstständig abgesetzt hatte. Eine Verringerung der Lithiumkonzentration im Körper aufgrund einer vermehrten Flüssigkeitsaufnahme scheint aufgrund der großen Abweichung zum therapeutischen Intervall nicht in Frage zu kommen. Die dritte Erkenntnis der Serienmessung B war eine Korrelation in der Lithiumkonzentration zwischen Rauchern und Nichtrauchern. Laut Literatur reichert sich im Tabak Lithium an [149]. So konnte beispielsweise in Tabakasche ein Massenanteil von 0,5% Lithium festgestellt werden, was den erhöhten Lithiumgehalt im Gehirn von Rauchern erklären könnte.

Konzeptstudie für Lithiummessung an dicken Proben

Die in Abschnitt 2.2 gezeigte Koinzidenzmethode wurde speziell für den Nachweis von kleinsten Lithiumkonzentrationen in sehr dünnen Proben mit einer Massenbelegung von $d < 0,75 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ (siehe Abschnitt 5.4.1) entwickelt. Es lassen sich durchaus auch dickere Proben vermessen, dann allerdings mit höheren Lithiumkonzentrationen im einstelligen-ppm-Bereich. Dazu wurden einige Modifikationen im Detektoraufbau vorgenommen. Diese Anpassungen werden in Abschnitt 8.1 beschrieben. In Abschnitt 8.2 bzw. Abschnitt 8.3 wird die Anwendbarkeit dieses Konzeptes bei der Bestimmung der Lithiumkonzentration in TiO_2 -Nanoröhrchen bzw. in geologischen Proben gezeigt.

8.1. Modifizierter Experimentaufbau

Eine Proben-Massenbelegung von $d > 0,75 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ ist für Alphateilchen aus der Lithiumreaktion zu groß um die Probe zu durchdringen und ausreichend Energie im Detektor zu deponieren. Daher ist für dicke Proben eine koinzidente Messung nicht mehr möglich. Um dennoch die Lithiumkonzentration solcher Proben orts aufgelöst darzustellen, wurde das Prinzip der Camera obscura aufgegriffen. Die Camera obscura gilt als eine der ersten Fotoapparate und wurde bereits das erste mal im vierten Jahrhundert vor Christus in der „Problemata physica“ von Aristoteles erwähnt [36]. Abbildung 8.1 (a) zeigt eine Zeichnung einer Camera obscura aus dem 17. Jahrhundert. Die älteste, erhaltene Fotografie mit diesem Prinzip stammt von Joseph Nicéphore Niepce aus dem Jahr 1826, der den Blick aus seinem Arbeitszimmer in Le Gras festhielt (siehe Abbildung 8.1 (b)). Er nutzte dabei eine mit Asphalt beschichtete Zinnplatte, die er mehrere Stunden durch die Lochblende der Camera obscura belichtete. Der Asphalt härtete dabei unter der Lichteinwirkung aus und mit einer anschließende Behandlung mit Lavendelöl und Petroleum lösten sich die weniger belichteten Stellen heraus und machten das Bild gleichzeitig lichtbeständig [161]. Diese als Heliografie bekannte Technik gilt als die Geburtsstunde der Fotografie [57]. Im 18. und zu Beginn des 19. Jahrhunderts war die Camera obscura ein weit verbreiteter und viel genutzter Apparat in der Kunst, Unterhaltung und Wissenschaft [111].

Um das Prinzip der Camera obscura nachzubilden, wurde vor einem der in Abschnitt 3.2 beschriebenen Silizium Detektoren eine definierte Lochblende positioniert. Abbildung 8.2 zeigt die schematische Darstellung des Messaufbaus, der im folgenden SP2 (Single PSD mit 2cm Detektorbreite) genannt wird. Mit der Variation der Lochblende zwischen dem Detektor und der Probe ist es möglich eine Vergrößerung zu realisieren und diese optimal an die zu vermessenden Proben anzupassen. Bei den Messungen in Abschnitt 8.2 und Abschnitt 8.3 wurde, wie auch in Abbildung 8.2 eingezeichnet, eine Vergrößerung von $V = \frac{b}{g} = 4$ gewählt, wodurch mit dieser Lochkamera-Anordnung eine Probe mit einer Fläche von $A = 5 \times 5 \text{ mm}$ vermessen werden kann. Als Blende dient eine $100 \mu\text{m}$ di-

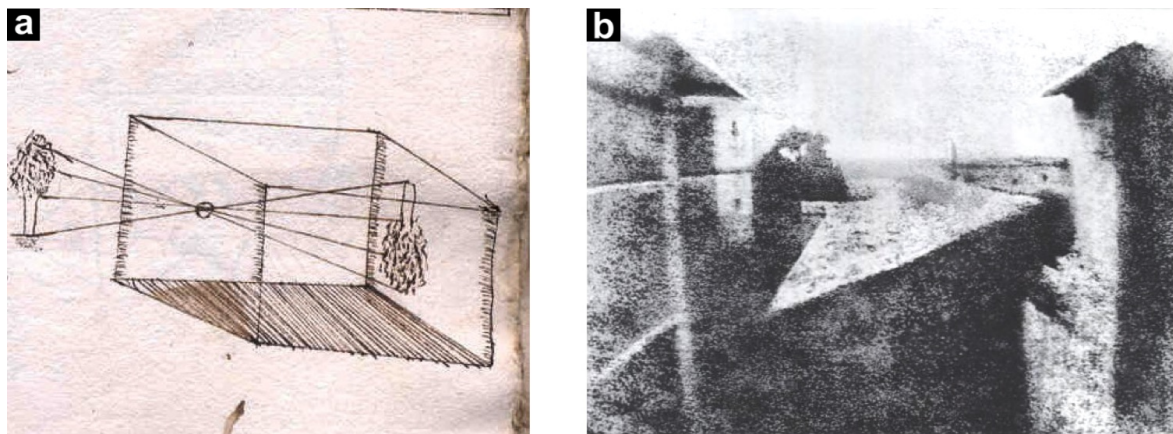


Abbildung 8.1.: a: Federzeichnung einer Camera obscura aus dem 17. Jahrhundert [125].
b: Erste, noch erhaltene, Fotografie mit einer Camera obscura von Niepce aus dem Jahr 1826. Das Bild zeigt einen Blick aus seinem Arbeitszimmer [42].

cke Teflonfolie, die die Teilchen aus der ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ -Reaktion stoppt. Mit einem Stempelwerkzeug wurden drei Löcher B1, B2 und B3 mit unterschiedlichen Durchmessern von $D_1 = 0,39 \pm 0,01$ mm, $D_2 = 0,87 \pm 0,05$ mm und $D_3 = 2,17 \pm 0,06$ mm hergestellt. Der Durchmesser mit den Abweichungen wurden mit dem Pferch- (ist definiert durch den größtmöglichen Kreis, bei dem alle Messpunkte des Lochrandes auf oder außerhalb des Kreises liegen [163]) und Hülldurchmesser (ist definiert mit dem kleinstmöglichen Kreis, der alle Messpunkte des Lochrandes umschließt [163]) der Löcher bestimmt. Die Wahl der Lochblende hängt von der Nachweisgrenze und der gewünschten Ortsauflösung ab. Bei Proben mit einer hohen Lithiumkonzentration kann mit der Wahl von B1 die Ortsauflösung optimiert werden.

Für die Rekonstruktion der ortsaufgelösten Lithium-Flächenbelegung $\lambda(x, y, z)$ werden bei dieser Methode ausschließliche Tritiumteilchen aus der Reaktion verwendet, da nur diese eindeutig vom Untergrund separiert werden können. Durch den Energieverlust der Teilchen in der Probe wird hier auch die Tiefeninformation im Material über einen Bereich von etwa $0 < d < 2,5 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ zugänglich, der durch

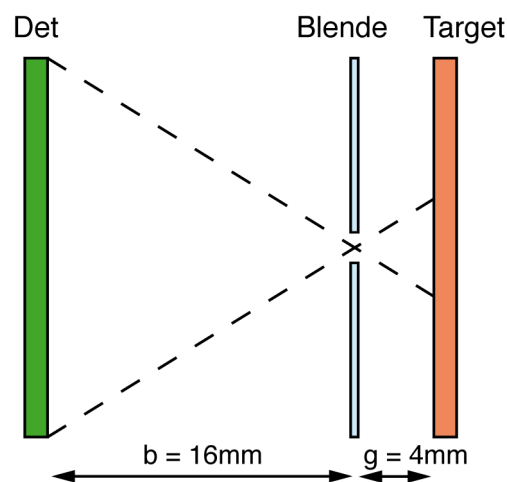


Abbildung 8.2.: Schematische Darstellung des Lochblenden-Messaufbaus SP2, bei dem das Prinzip der Lochkamera genutzt wurde. Mit einer Bildweite von $b = 16$ mm und einer Gegenstandsweite von $g = 4$ mm ergibt sich ein Vergrößerungsfaktor von $\times 4$.

die Differenz der Emissionsenergien der Tritiumteilchen zu der Emissionsenergie der Alphateilchen aus der Lithiumreaktion definiert ist. Bevor in Abschnitt 8.2 und Abschnitt 8.3 zwei Anwendungsbeispiele dieses Messaufbaus an dicken Proben gezeigt wird, wird in Abschnitt 8.1.1 die Ortsauflösung und in Abschnitt 8.1.2 die Nachweisgrenze von sP2 bestimmt.

8.1.1. Ortsauflösung von Messaufbau sP2

Die Ortsauflösung für den Messaufbau sP2 setzt sich aus der intrinsischen Ortsauflösung des PSD $\sigma_{x_{\text{int}}}$ (siehe Anhang D) und einem Lochblendenbeitrag $\sigma_{x_{\text{LB}}}$ zusammen, der durch die endliche Ausdehnung der Lochblende verursacht wird. Beide Beiträge können als stetige und stochastisch unabhängige Zufallsvariablen angesehen werden, wodurch folgende Ortsauflösung für die gemessene Probe mit Messaufbau sP2 resultiert:

$$\sigma_x = \frac{1}{V} \sigma_{x_{\text{Det}}} = \frac{g}{b} \sqrt{\sigma_{x_{\text{int}}}^2 + \sigma_{x_{\text{LB}}}^2} \quad (8.1)$$

$V = \frac{b}{g}$ ist dabei der Vergrößerungsfaktor der Messanordnung (siehe Abbildung 8.2) und $\sigma_{x_{\text{Det}}} = \sqrt{\sigma_{x_{\text{int}}}^2 + \sigma_{x_{\text{LB}}}^2}$ die Ortsauflösung am Detektorort. $\sigma_{x_{\text{LB}}}$ lässt sich aus der zweidimensionalen Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion f berechnen, die proportional zum differentiellen Raumwinkelement $\frac{d\Omega}{dA}$ ist.

$$f(x_{\text{Det}}, y_{\text{Det}}) \propto \frac{dI}{dA} \propto \frac{d\Omega}{dA} = \frac{\hat{r} \cdot \hat{A}}{r^2} = \frac{a}{((x_{\text{Det}} - x)^2 + (y_{\text{Det}} - y)^2 + a^2)^{\frac{3}{2}}} \quad (8.2)$$

Dabei sind x und y die Emissionskoordinaten in der Probe, x_{Det} und y_{Det} die Teilcheneinschlagskoordinaten im Detektor, $a = b + g$ der Probe-Detektor-Abstand, \hat{r} der normierte Einheitsvektor von den Teilchenemissionskoordinaten und \hat{A} der normierte Normalenvektor der Detektorfläche. $\sigma_{x_{\text{LB}}} = \sqrt{\text{Var}(X, Y)}$ lässt sich dann aus der Varianz $\text{Var}(X, Y)$ der Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion f berechnen. In Tabelle 8.1 ist der Beitrag der Lochblende $\sigma_{x_{\text{LB}}}$ zur Ortsauflösung des Messaufbaus sP2 für verschiedene Lochblenden zusammengefasst. Zusätzlich wurde noch die Ortsauflösung des Detektors $\sigma_{x_{\text{Det}}}$ angegeben, die sich nur durch den Vergrößerungsfaktor V von der Ortsauflösung σ_x der gemessenen Probe unterscheidet.

Ortsauflösung von Messaufbau sP2				
Bezeichnung	Durchmesser (mm)	$\sigma_{x_{\text{LB}}}$ (mm)	$\sigma_{x_{\text{Det}}}$ (mm)	σ_x (mm)
B1	0,39 ± 0,01	0,50	0,58	0,15
B2	0,87 ± 0,05	1,25	1,29	0,32
B3	2,17 ± 0,06	2,48	2,50	0,62

Tabelle 8.1.: Zusammenfassung der Ortsauflösung σ_x des Messaufbaus sP2 für verschiedene Lochblenden. $\sigma_{x_{\text{LB}}}$ ist der Beitrag der Lochblende zur Ortsauflösung und $\sigma_{x_{\text{Det}}}$ beschreibt die Ortsauflösung am Detektor, die sich nur durch den Vergrößerungsfaktor V von der Ortsauflösung σ_x der Probe unterscheidet. Bei der Auswertung der Ortsauflösung wurde eine konstante Detektorauflösung von $\sigma_{x_{\text{int}}} = 0,30$ mm angenommen.

8.1.2. Evaluation der Nachweisgrenze für Detektor Setup sP2

Durch die Lochblendenanordnung ändert sich die Nachweisgrenze von Messaufbau sP2 gegenüber der von Aufbau dP2r, wie er bei den Gewebeproben verwendet wurde. Die Nachweisgrenze ändert sich je nach Lochdurchmesser der Blende. Daher soll sie im folgenden beispielhaft für B3 bestimmt werden. Dazu wurde die Referenzprobe RH3 (siehe Abschnitt 3.6) mit einem Neutronenfluss von $\phi = 22 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2 \text{s}}$ über eine Messzeit von $t = 10$ min gemessen. Abbildung 8.3 zeigt das resultierende

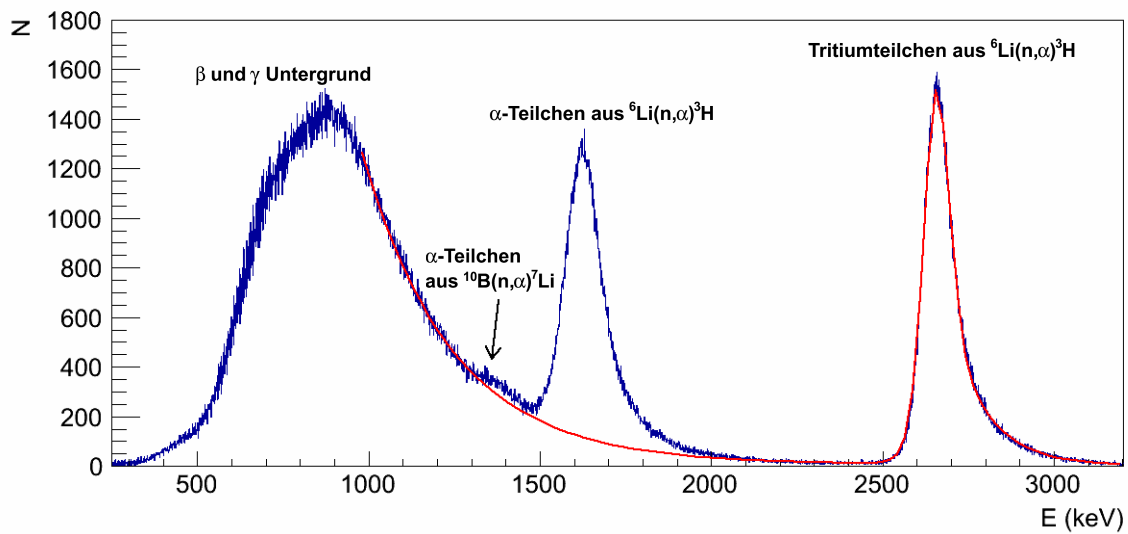


Abbildung 8.3.: Energiespektrum der gemessenen Referenzprobe RH3. Die Alpha- und Tritiumteilchen aus der Lithiumreaktion sind klar zu erkennen. Die rote Kurve zeigt einen Fit der Tritiumhäufung mit dem zu kleineren Energien exponentiell zunehmenden Beta- und Gammauntergrund.

Energiespektrum. Die Häufung bei $E_t = 2700 \text{ keV}$ wird von Tritiumteilchen aus der Lithiumreaktion mit Neutronen mit einer Rate von $R_t = 340 \text{ cps}$ verursacht und die Häufung bei $E_\alpha = 1600 \text{ keV}$ resultiert von Alphateilchen aus dieser (n, α) -Reaktion. Die Teilchen verlieren beim Durchgang durch das ca. $1,5 \mu\text{m}$ dicke Probensubstrat aus Mylarfolie einen Teil ihrer kinetischen Energie wodurch die Häufung um etwa $\Delta E_\alpha = 400 \text{ keV}$ gegenüber der Alphateilchen-Emissionsenergie abgesenkt ist. Die Verschmierung der Alpha- und Tritiumhäufung zu höheren Energien wird durch Pile up mit dem β - und γ -Untergrund verursacht, der bei etwa $E_U = 2200 \text{ keV}$ beginnt und zu kleineren Energien exponentiell zunimmt. Die dominante Untergrundquelle ist dabei die Lochblende, die einer vollständigen Neutronenexposition ausgesetzt ist und sich nahe am Detektor befindet. Zwischen der breiten Untergrundhäufung und den Alphateilcheneinträgen ist eine Schulter bei etwa 1400 keV zu erkennen. Diese wird von Alphateilchen der $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ -Reaktion aus einer Verunreinigung auf der Blende verursacht.

Die rote Kurve zeigt einen gaußförmigen Fit mit einem rechtsseitigen „Tail“ der Tritiumhäufung und einem exponentiell abfallenden Untergrund. Die Alphahäufung sowie die Borhäufungen blieben dabei unberücksichtigt. Wie bereits erwähnt werden bei dicken Proben nur Tritiumteilchen mit einer Energie von $E_t > 2200 \text{ keV}$ zur Rekonstruktion der Lithium-Flächenbelegung λ verwendet. Die Anzahl der Untergrundeinträge N_U in diesem Energiebereich kann mittels der Fitfunktion abgeschätzt und daraus der Untergrundbeitrag λ_U zu der Lithium-Flächenbelegung bestimmt werden.

$$\lambda_U = \frac{N_U}{N_t} \lambda_{\text{RH3}} = 12 \pm 1 \frac{\text{ng}}{\text{cm}^2}$$

N_t ist die Anzahl der gemessenen Tritiumeinträge bei einer Energie von $E > 2200 \text{ keV}$ und λ_{RH3} beschreibt die gut bekannte Lithium-Flächenbelegung der homogenen Referenzprobe. Der Fehler der Untergrundbelegung wird durch die Unsicherheit der Modellfunktion aber auch durch eine Justageunsicherheit bestimmt, wodurch der Aluminiumrahmen der Lochblende einer unterschiedlichen Neutronenexposition ausgesetzt ist. Diese Messunsicherheit wurde durch verschiedene Wiederholungsmessungen bestimmt. Die Nachweisgrenze berechnet sich aus der Untergrundfluktuation, wie in Abschnitt 5.4.2 definiert, zu

$$\lambda_{\min} = 3 \cdot \sigma \lambda_U = 4 \frac{\text{ng}}{\text{cm}^2}. \quad (8.3)$$

Untergrundbeiträge und Nachweisgrenzen von Messaufbau sP2					
Blende	λ_U (ng/cm ²)	$\sigma\lambda_U$ (ng/cm ²)	λ_{\min} (ng/cm ²)	c_{\min} (C) (ppm)	c_{\min} (SiO ₂) (ppm)
B1	336	35	106	59	48
B2	60	8	24	13	11
B3	12	1	4	2	2

Tabelle 8.2.: Untergrundbeitrag $\lambda_U \pm \sigma\lambda_U$ und Nachweisgrenzen λ_{\min} für die Lithium-Flächenbelegung für die unterschiedlichen Lochblenden B1-B3. c_{\min} beschreibt die Konzentrations-Nachweisgrenze für die Elemente Kohlenstoff (C) und Siliziumdioxid (SiO₂).

Analog zur obigen Vorgehensweise wurden auch die Untergrundbeiträge und die Nachweisgrenze für die Lochblenden B1 und B2 berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8.2 zusammengefasst. Hier wurde auch die Konzentrations-Nachweisgrenze $c_{\min} = \frac{\lambda_{\min}}{d}$ für Kohlenstoff (C) und Siliziumdioxid (SiO₂) mit angegeben, da SiO₂ der Hauptbestandteil bei der Anwendung von Messaufbau sP2 in Abschnitt 8.3 ist. d ist dabei die maximale Massenbelegung, die die Tritiumteilchen bei einem Energieverlust von $\Delta E = 530 \text{ keV}$ in dem jeweiligen Material zurücklegen.

8.2. Lithiumbestimmung in TiO₂-Nanoröhrchen

Seit der Entdeckung von Kohlenstoff-Nanoröhrchen [62] findet die Nanotechnologie immer mehr Anwendung in der Physik, Chemie und vor allem in den Materialwissenschaften. Heute werden vor allem die nicht organischen TiO₂-Nanoröhrchen sehr vielseitig eingesetzt [121]. Aufgrund einer hohen Elektronenmobilität, großen spezifischen Oberfläche, hohen mechanischen Stabilität, Korrosionsresistenz und außergewöhnlich guten biologischen Verträglichkeit und Umweltfreundlichkeit eignen sich die eindimensionalen Nanostrukturen als Material in der photochemischen, elektrischen, elektrochromischen und biomedizinischen Anwendung [121]. Aktuell werden sie vor allem in Solarzellen, bei der Zersetzung von organischem Abfall, als Elektrodenmaterial bei der Elektrolyse oder in Brennstoffzellen, für Gassensoren und für medizinische Implantate verwendet [121]. Besonders vielversprechend scheinen die TiO₂-Nanoröhrchen vor allem auch als Energiespeichermaterial in der Anwendung als Elektroden bei Lithium-Ionen Batterien zu sein. Mit den Titandioxid Strukturen als Basismaterial kann damit eine graphimetrische Kapazität von bis zu $3580 \frac{\text{mAh}}{\text{g}}$ erreicht werden [17], die etwa um einen Faktor 20 über der aktuell erreichbaren Kapazität liegt.

Im Rahmen der Entwicklung dieses Anodenmaterials, ließ man in Zusammenarbeit mit dem „Institute for Advanced Studies“¹ (IAS) auf $36 \mu\text{m}$ dicke Titanfolien etwa 900nm lange TiO₂-Nanoröhrchen in einer Elektrolytlösung durch Anlegen eines elektrischen Felds aufwachsen [17]. Die Nanostrukturen richten sich dabei durch ihre räumliche Nähe gegenseitig aus. Dieses elektrochemische selbstorganisierte Wachstum der TiO₂-Nanoröhrchen wird Anodisierung genannt [17]. Um die Nanostrukturen als Batterie-Anodenmaterial zu verwenden, müssen die TiO₂-Nanoröhrchen mit Lithium-Ionen befüllt werden. Dazu werden die Nanoröhrchen mit einer Lithiummetall-Elektrode örtlich separiert voneinander unter einer Schutzatmosphäre aus Argon in ein Elektrolytbad platziert. Mit dem Anlegen eines konstanten Stroms von $I = 8 \mu\text{A}$ zwischen den beiden Elektroden driften die Lithium-Ionen zu den Nanoröhrchen und werden dort in die Materialstruktur eingebaut oder auf der Oberfläche abgelagert [16]. Diesen Vorgang nennt man Lithiierung und entspricht dem Entladevorgang bei einer Batterie. Während der Lithiierung findet ein Phasenübergang statt wodurch ein

¹Technische Universität München, Physik-Department E19, James-Franck-Str. 1, D-85748 Garching

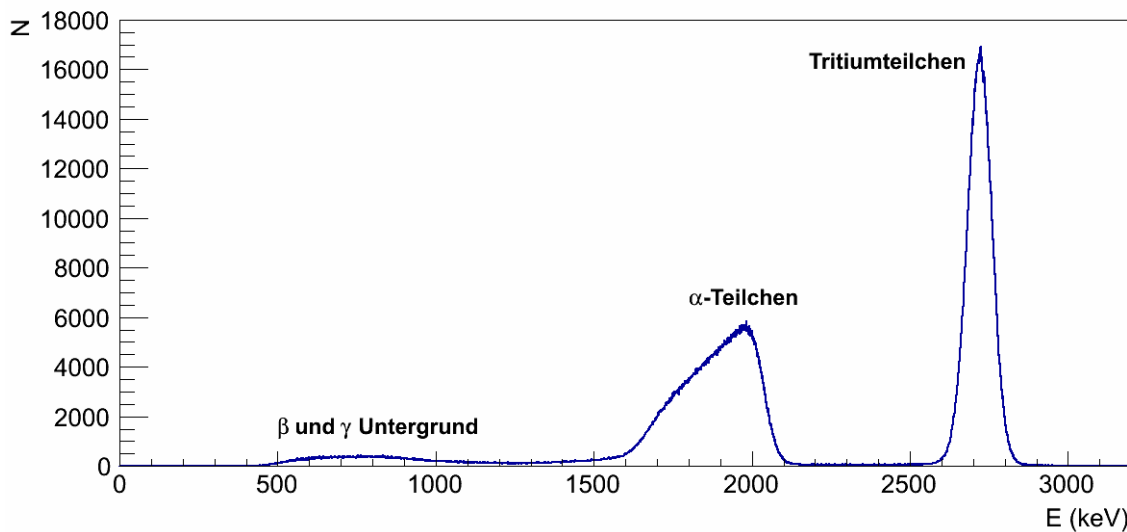


Abbildung 8.4.: Energiespektrum einer TiO_2 -Probenmessung. Die α - und t-Teilchen aus der Lithiumreaktion dominieren das Spektrum, während der Beta- und Gammauntergrund nur schwach ausgeprägt ist.

maximaler Teilchenfüllgrad von $1,0 \frac{\text{Li}}{\text{TiO}_2}$ erreicht werden kann. Jetzt liegt zwischen den beiden Elektroden eine Potentialdifferenz von $\Delta U = 1,1 \text{ V}$ an [16], die sich während dem Lithiierungs-Vorgang sukzessive reduzierte. Eine weitere Potentialabsenkung führt zu einer Zersetzung des Elektrolyts. Dabei bildet sich ein sogenanntes „Solid Elektrolyt Interface“ (SEI), was sich auf den Nanoröhrchen ablagert und eine potentielle Batterie irreversibel schädigt [17]. Um den Lithium-Füllgrad der Nanoröhrchen zu verifizieren und eine mögliche SEI-Bildung zu prüfen, soll mit dem Messaufbau sP2 die Lithiumkonzentration in der TiO_2 -Struktur bestimmt werden.

Nach der Herstellung und Lithiierung der TiO_2 -Nanoröhrchen wurden die 2 cm durchmessenden Proben in einem evakuierten Exsiccator zum Messplatz PGAA des FRM II gebracht. Innerhalb 2 Minuten wurden sie vom Exsiccator an der Probenleiter befestigt, in die Probenkammer eingebaut und diese evakuiert, um den Kontakt mit dem Luftsauerstoff und die damit verbundene Oxidation zu minimieren. Im Folgenden wird beispielhaft die Messung und Analyse einer Nanoröhrchen-Probe mit einer Lithiumbelegung von $\lambda > 10 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$ gezeigt. Aufgrund der hohen Flächenbelegung wurde die Probe mit dem geringstmöglichen Neutronenfluss von $\phi = 0,35 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2\text{s}}$ über eine Zeit von $t = 100 \text{ min}$ mit Blende B3 gemessen. In Abbildung 8.5 (a) ist die Nanoröhrchenprobe zu sehen. Der rote Bereich zeigt den gemessenen Ausschnitt der Probe. In Abbildung 8.4 ist das resultierende Energiespektrum der Messung zu sehen. Deutlich sind die Alpha- und Tritiumteilchen aus der Lithiumreaktion bei einer Energie von etwa $E_t = 2700 \text{ keV}$ und $E_\alpha = 2000 \text{ keV}$ zu erkennen, die das Spektrum aufgrund des hohen Lithiumgehalts der Probe dominieren, während der Beta- und Gammauntergrund bei $E < 1300 \text{ keV}$ nur sehr schwach ausgeprägt ist. Die Alphateilchen sind zu kleineren Energien verschmiert, da sie abhängig von der Emissionstiefe und dem Emissionswinkel auf dem Weg zum Detektor eine unterschiedliche TiO_2 -Massenbelegung zu durchqueren haben.

Unter der Annahme einer homogenen Lithiumverteilung auf den Titandioxid-Proben ist eine integrale Bestimmung der Lithium-Flächenbelegung λ_{TiO_2} nach Gleichung 4.1 ausreichend, die sich besonders einfach und schnell aus den Tritiumteilchen-Einträgen N_t bestimmen lässt. Die nun ortsunabhängige Kalibrationsfunktion K (siehe Gleichung 4.3) erhält man aus einer Referenzprobenmessung mit der identischen Lochblende, dessen Energiespektrum in Abbildung 8.3 gezeigt ist. Es ergibt sich

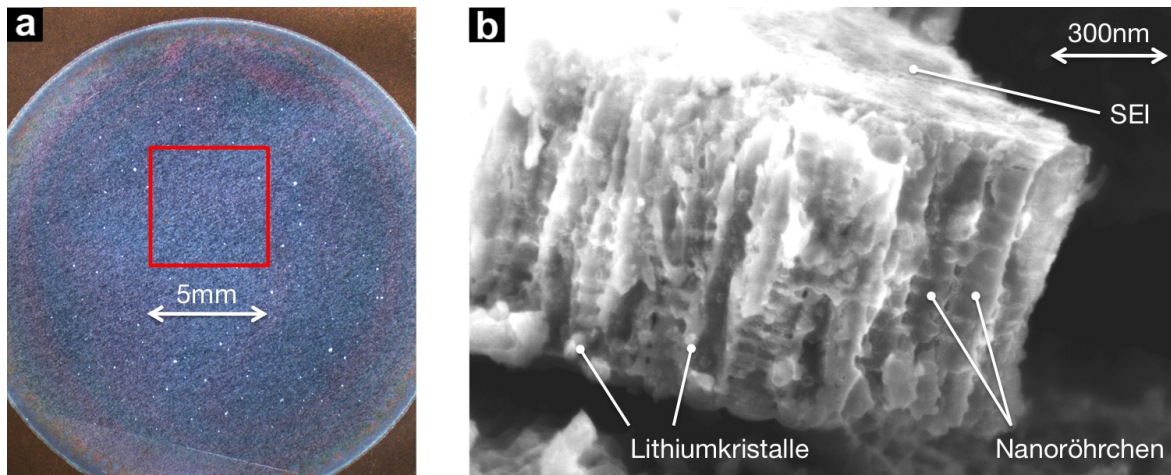


Abbildung 8.5.: a: Ein Foto der gemessenen TiO_2 -Nanoröhrchenprobe. Das rote Quadrat markiert den untersuchten Bereich.

b: Eine Rasterelektronenmikroskop-Aufnahme der gemessenen TiO_2 -Probe. Das zersetzte Elektrolyt, das ebenfalls Lithiumionen enthält lagert sich in und an den TiO_2 -Nanoröhrchen an.

eine absolute Lithium-Flächenbelegung von $\lambda_{\text{TiO}_2} = 30 \pm 1 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$. Mit der Massenbelegung der TiO_2 -Nanoröhrchen von $d_{\text{TiO}_2} = 210 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$, die aus den Abmessungen der Nanoröhrchen mittels einem Raster Elektronen Mikroskop (REM) bestimmt wurde, lässt sich der Teilchen-Füllgrad von $\frac{N_{\text{Li}}}{N_{\text{TiO}_2}} = 1,7$ berechnen. Dieser überschreitet den maximalen Füllgrad um etwa 70%. Abbildung 8.5 zeigt eine REM Aufnahme der Probe. Die selbstorganisierten, 900 nm langen Nanoröhrchen sind deutlich zu erkennen. In den Zwischenräumen und an der Oberfläche ist eine irreversible SEI-Ablagerung zu sehen, die die überhöhte Lithiumkonzentration erklärt. Offenbar zersetzte sich das Elektrolyt früher als in der Literatur erwähnt, oder die Lithiierung wurde über die Grenzpotentialdifferenz hinaus weitergeführt. Des Weiteren sind Cluster aus Lithiumkristallen zu erkennen, die von einer unzureichenden Reinigung der Probe nach der Lithiierung resultieren und ebenfalls zu der hohen Lithiumbelegung beitragen.

Mit der Messung der Lithium-Flächenbelegung λ konnten in dem Herstellungsprozess der lithiierten Nanoröhrchen grundlegende Probleme aufgezeigt werden. Im Dezember 2014 wurden im Rahmen der Masterarbeit von Giulia Neri weitere lithiierte Nanoröhrchen-Proben in verschiedenen Produktionsphasen gemessen, wobei hier der Herstellungsprozess optimiert wurde, indem zwischen den beiden Elektroden eine Referenzelektrode aus Lithiummetall für die Spannungsmessung integriert wurde. Des Weiteren wurden die Elektroden durch ein poröses Glasfasermaterial separiert um gleichzeitig den Abstand zwischen ihnen zu minimieren.

8.3. Lithiumbestimmung in geologischen Proben

Der weltweite Lithiumverbrauch lag 2013 bei etwa 30000 Tonnen und ist gegenüber 2012 um ca. 6% angestiegen [157]. Der größte Verbrauchsanteil lag 2013 bei der Keramik- und Glasproduktion (35%), bei der Anwendung in Batterien (29%) und bei der Herstellung von Hochleistungs-Schmierfetten (9%). Vor allem der Einsatz in Lithium-Ionen-Speichern hat den weltweiten Verbrauch von Lithium in den letzten Jahren erheblich gesteigert [157].

In den späten 1990er Jahren waren unterirdische Solelager die dominante Lithiumquelle, da hier Lithium einfacher und kostengünstiger zu gewinnen ist als in einem mineralischen Abbau. Durch

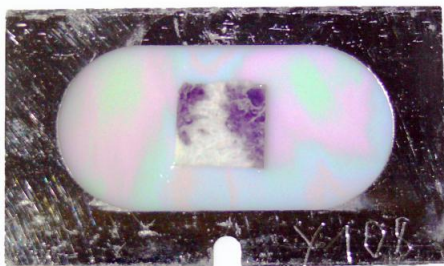


Abbildung 8.6.: Eine geologische $10 \times 10 \times 0,3 \text{ mm}^3$ große Probe aus Pegmatit vor der Neutronenbestrahlung. Das Foto zeigt die Gesteinsprobe auf dem Probenhalter.

die ständige Zunahme des Lithiumverbrauchs hat jedoch dieser in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Es wird geschätzt, dass 2013 etwa 50% des Lithiums in Minen gewonnen wurden [157]. Aufgrund der aktuell sehr begrenzten Anzahl an signifikanten Lithiumquellen und dem enormen Verbrauch ist es notwendig, die geochemischen Prozesse, die zu einer Anreicherung und Ablagerung in der Erdkruste führen, zu verstehen um damit neue Lithiumquellen zu erschließen. Dazu muss das sogenannte „Fingerprint-Element“ Lithium in gesteinsbildenden Mineralien ortsaufgelöst gemessen werden [115]. Darüber hinaus besteht die Notwendigkeit, Modelle zu verbessern, die die Verteilung des Metalls in verschiedenen mineralischen Komponenten beschreiben. Diese sind vor allem für metallurgische Technologien zur Gewinnung von Lithium von Bedeutung. Dazu ist es notwendig, die Lithiumverteilung von Proben mit Konzentrationen von 0,5 - 10% in primären Lithiummineralien wie z.B. Liberit ($\text{Li}_2\text{BeSiO}_4$), Eukryptit (LiAlSiO_4) oder Spodumen ($\text{LiAlSi}_2\text{O}_6$) und sekundären Lithiummineralien wie Hectorit ($\text{Na}_{0,3}(\text{MgLi})_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{F}, \text{OH})_2$) ortsaufgelöst zu messen [115].

Als Konzeptstudie, die als Basis für weitere geologische Messungen dienen soll, wird im Folgenden die Rekonstruktion der ortsaufgelösten Lithiumkonzentration in einer Probe aus Pegmatit mit Lithium-Glimmer Einlagerungen gezeigt. Die Studie wird in Zusammenarbeit mit dem „Helmholtz-Institut Freiberg für Ressourcentechnologie“ durchgeführt. Hierzu wurde eine $10 \times 10 \times 0,3 \text{ mm}^3$ große Probe auf einem Probensubstrat befestigt², wie in Abbildung 8.6 zu sehen ist.

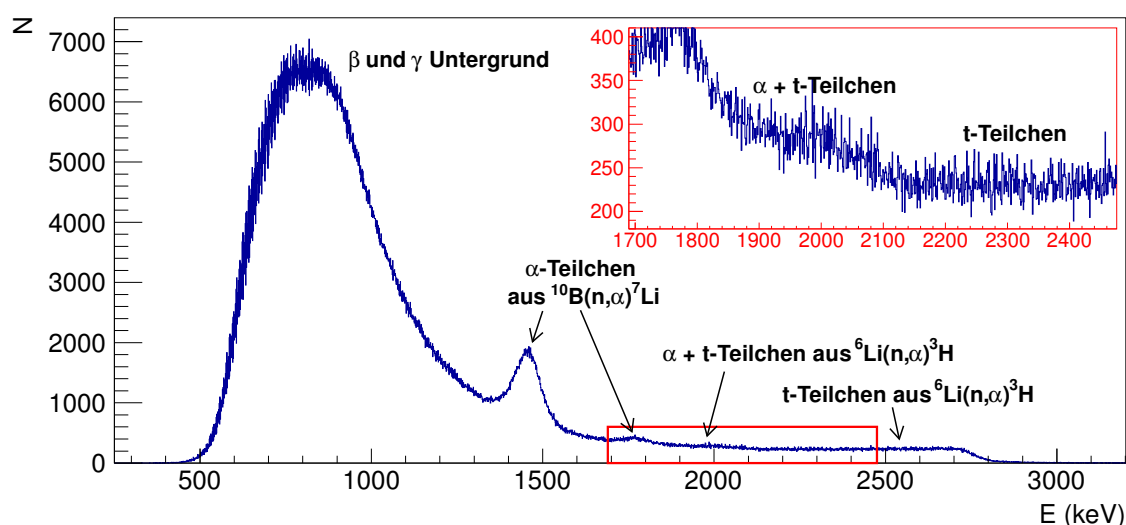


Abbildung 8.7.: Energiespektrum einer Messung einer geologischen Pegmatit-Probe.

²UHU plus schnellfest 2-K-Epoxidharzkleber

Die Probe wurde mit dem Messaufbau sP2 mit der Lochblende B1 (siehe Abschnitt 8.1) mit einem Neutronenfluss von $\phi = 3.8 \cdot 10^9 \frac{1}{\text{cm}^2 \cdot \text{s}}$ über eine Zeit von $t = 100 \text{ min}$ gemessen. Abbildung 8.7 zeigt das resultierende Energiespektrum. Bei kleinen Energien ist vor allem ein zu höheren Energien exponentiell abfallender β - und γ -Untergrund zu sehen. Die beiden Häufungen bei den Energien $E_1(^{10}\text{B}) = 1450 \text{ keV}$ und $E_0(^{10}\text{B}) = 1750 \text{ keV}$ resultieren wieder von Alphateilchen aus der $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ -Reaktion, wobei einmal der ^7Li -Kern in den 1. angeregten Zustand und einmal in den Grundzustand übergeht (siehe Tabelle 5.1). Diese Borverunreinigung befindet sich auf der Oberfläche der Probe, da hier monoenergetische Teilchen gemessen wurden und resultiert vermutlich von Schleifmittelrückständen. Bei höheren Energien sind vor allem Alpha- und Tritiumteilchen aus der Lithiumreaktion zu sehen. Diese sind ausgehend von ihrer Emissionsenergie zu kleineren Energien verschmiert, da die Teilchen aus unterschiedlichen Probentiefen emittiert wurden. Das rote Rechteck zeigt den Bereich, der in Abbildung 8.7 rechts oben vergrößert dargestellt wurde. Dort ist sehr deutlich zu sehen, dass bei $E > 2050$ eine homogene Eintragsverteilung vorliegt, die von den Tritiumteilchen resultiert. Darunter erkennt man eine Stufe, da hier homogen zu kleineren Energien verteilte Alphateilchen hinzukommen. Um die orts aufgelöste Lithiumbelegung zu bestimmen, werden ausschließlich Tritiumteilchen mit einer Energie von $E_t > 2200 \text{ keV}$ verwendet, da diese Einträge klar vom Beta- und Gammauntergrund, aber auch von den Alphateilchen aus der Lithiumreaktion separiert werden können. Damit kann eine Schichtdicke von etwa $d_{\text{SiO}_2} = 2,2 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ untersucht werden. Bei der Berechnung von d_{SiO_2} wurde als Material SiO_2 verwendet, da dies mit 75% der dominante Anteil des Pegmatit ist.

Abbildung 8.8 (a) zeigt die nach Gleichung 5.1 rekonstruierte örtliche Verteilung der Tritiumteilchen mit $E_t > 2200 \text{ keV}$. Dabei wurde die Verteilung bereits nach Gleichung 4.1 kalibriert, wodurch in Abbildung 8.8 (a) die absolute Lithium-Flächenbelegung $\lambda(x, y)$ der gemessenen Probe zu sehen ist. Die Kalibrationsmatrix $K(x, y)$ ergab sich dabei aus einer Messung einer homogenen

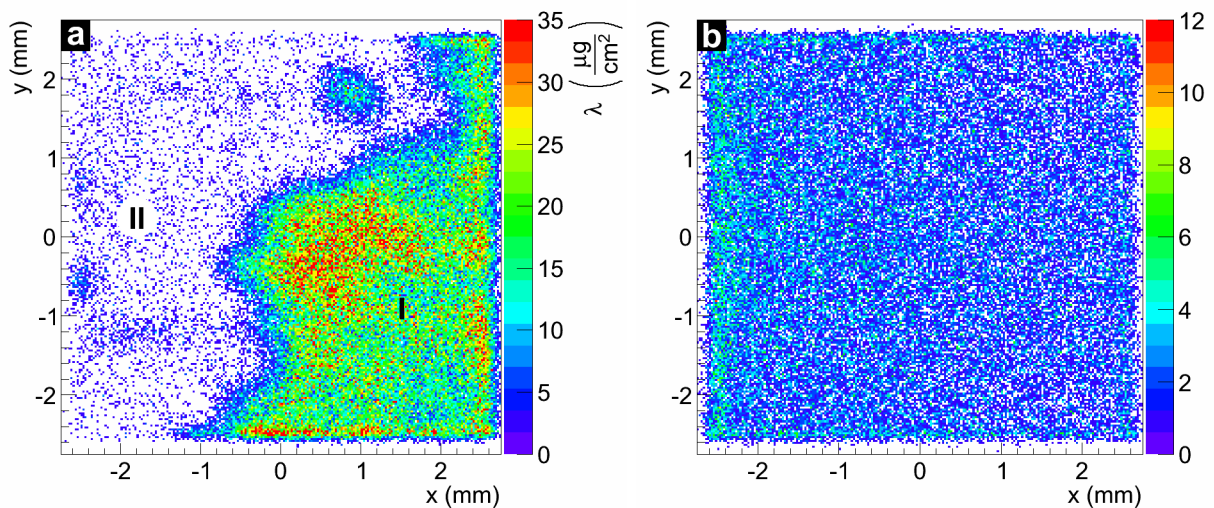


Abbildung 8.8.: a: Die aus den Tritiumteilchen rekonstruierte absolute Lithium-Flächenbelegung $\lambda(x, y)$ der geologischen Pegmatit-Probe. Deutlich sind zwei Bereiche mit einer hohen (I) und einer niedrigen (II) Lithium-Flächenbelegung zu erkennen.

b: Die örtliche Verteilung der Tritiumteilchen einer homogenen Referenzprobenmessung. Die erhöhte Eintragsstatistik auf der linken Seite resultiert von einem inhomogenen Neutronenfluss. Durch die Kalibration der Probenmessung von (a) auf diese Messung, wird diese systematische Unsicherheit eliminiert und es kann eine absolute orts aufgelöste Lithium-Flächenbelegung $\lambda(x, y)$ angegeben werden.

³Die Schichtdicke wurde mit SRIM (Stopping and Range of Ions in Matter; www.srim.org) berechnet

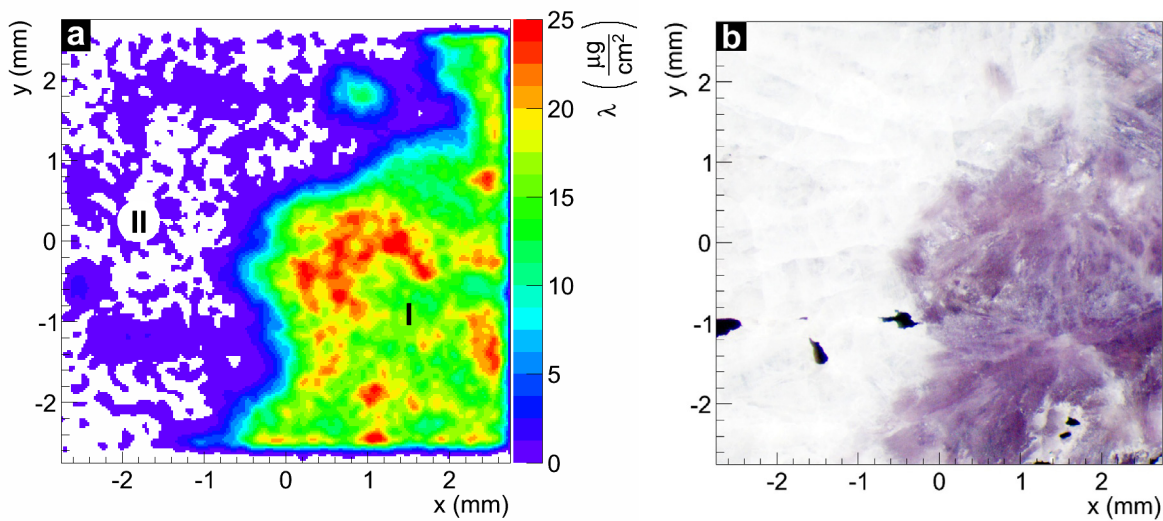


Abbildung 8.9.: a: Zweidimensionale, orts aufgelöste Lithiumbelegung $\lambda(x,y)$ der geologischen Probe. In Bereich (I) liegt eine hohe Lithiumbelegung vor, während in (II) eine kaum messbare Flächenbelegung vorhanden ist. In (I) erkennt man deutliche Fluktuationen in $\lambda(x,y)$.

b: Das Bild zeigt ein Foto der geologischen Probe. Im Vergleich mit Bild (a) erkennt man, dass die lilafarbenen Bereiche viel Lithium enthalten, während in den weißen Bereichen kaum Lithium vorhanden ist.

Referenzprobe (siehe Abschnitt 3.6), die in Abbildung 8.8 (b) zu sehen ist. Deutlich sind in Abbildung 8.8 (a) zwei Bereiche, einmal mit einer hohen (I) und einmal mit einer niedrigen (II) Lithiumkonzentration, zu erkennen. In beiden Arealen sind ebenfalls Konzentrationsunterschiede zu sehen, die jedoch aufgrund von statistischen Fluktuationen schwer zu beurteilen sind. Um diese Fluktuationen auszugleichen wurde auf das Ortsspektrum ein Weichzeichnungsfilter mit Gaußschen Gewichten mit einem Sigma von $\sigma_{WF} = 0,04\text{mm}$ angewendet. Abbildung 8.9 (a) zeigt die orts aufgelöste Lithium-Flächenbelegung $\lambda(x,y)$ der Probe nach dem Filteralgorithmus. Hier wurde auch der Beta- und Gamma-Untergrundbeitrag (siehe Tabelle 8.2) subtrahiert. Deutlich sind wieder die beiden Bereiche (I) und (II) mit den unterschiedlichen Lithiumbelegungen λ zu erkennen. Jetzt sind auch die Fluktuationen in (I) sehr gut sichtbar. Vergleicht man die Lithiumverteilung mit einem Foto der Probe (siehe Abbildung 8.9 (b)), sieht man eine Korrelation von Bereich (I) mit dem lilafarbenen Abschnitt des Fotos, während die weißen Bereiche (II) kaum Lithium enthalten. Deutlich erkennt man auf dem Foto eine inhomogene Färbung des lila-farbenen Abschnittes, was vermutlich durch eine unterschiedliche Einlagerung des lithiumreichen Lepidolithmischkristalls verursacht wird. Dies ist vermutlich die Ursache für die Fluktuationen in der Flächenbelegung. In Tabelle 8.3 sind die mittleren Lithium-Flächenbelegungen $\bar{\lambda}$ für (I) und (II) zusammengefasst. Zusätzlich wurde auch die Standard-

Mittlere Lithiumbelegung $\bar{\lambda}$ und -konzentration \bar{c} der geologischen Probe				
Bereich	$\bar{\lambda}$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	$\sigma\lambda$ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	\bar{c} (%)	σc (%)
I	$17,2 \pm 2,5$	3,2	$0,78 \pm 0,13$	0,15
II	$< 0,11$	0,25	$< 0,005$	0,011

Tabelle 8.3.: Zusammenfassung der mittleren Lithium-Flächenbelegung $\bar{\lambda}$ und -Konzentration \bar{c} der beiden Bereiche (I) und (II) der geologischen Probe. In Bereich (II) lagen die Flächenbelegung und die Lithiumkonzentration unterhalb der Nachweisgrenze, daher wurden diese hier angegeben. Zusätzlich sind die Standardabweichungen $\sigma\lambda$ und σc der verschiedenen Bereiche mit angegeben, die ein Maß für die Fluktuationen des Lithiumgehaltes sind.

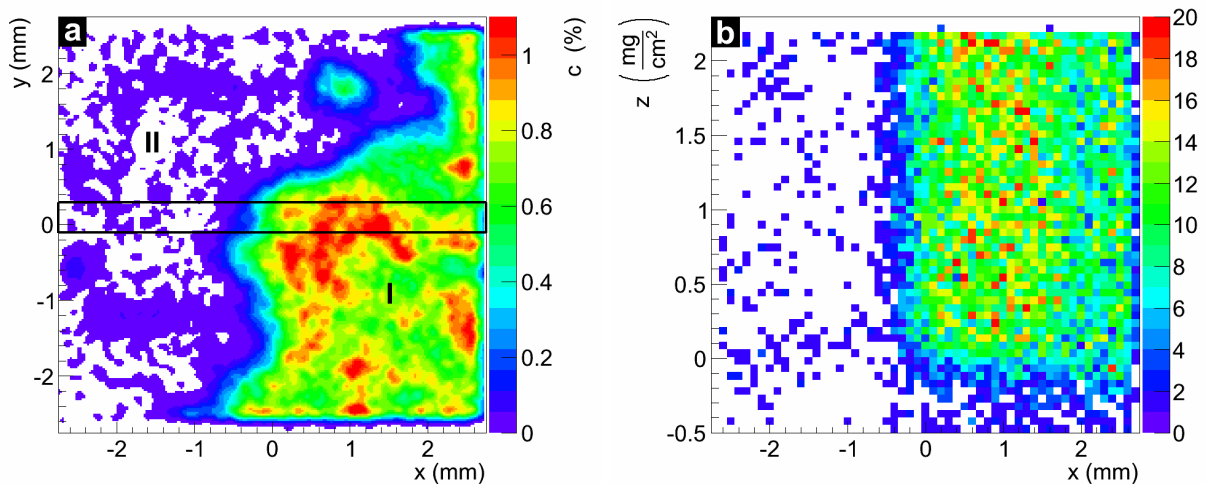


Abbildung 8.10.: a: Die ortsaufgelöste zweidimensionale Lithiumkonzentration $c(x,y)$ der geologischen Probe. Das schwarze Rechteck visualisiert den Bereich, der in (b) zur Analyse der Lithiumverteilung senkrecht zur Probenoberfläche (Tiefeninformation) verwendet wurde.

b: Tiefenaufgelöste Lithiumverteilung des in (a) mit einem schwarzen Rechteck gezeigten Bereichs. Über die gesamte gemessene Probentiefe von $2,2 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ ist eine homogene Lithiumverteilung erkennbar.

abweichung $\sigma\lambda$ mit angegeben, die ein Maß für Fluktuation der Lithiumbelegung ist. In Bereich (II) wurde eine mittlere Flächenbelegung von $\bar{\lambda}_{\text{II}} = 0,077 \pm 0,012 \frac{\mu\text{g}}{\text{cm}^2}$ gemessen, was kleiner als die in Abschnitt 8.1.2 definierte Nachweisgrenze ist. Somit wurde für λ_{II} diese als obere Grenze angegeben. Durch Division der Lithium-Flächenbelegung $\lambda(x,y)$ durch die untersuchte Massenbelegung d_{SiO_2} erhält man die absolute ortsaufgelöste Lithiumkonzentration $c(x,y) = \frac{\lambda(x,y)}{d}$ (siehe Abbildung 8.10 (a)). Die numerischen mittleren Konzentrationswerte \bar{c} für die Bereiche (I) und (II) sind in Tabelle 8.3 mit den Standardabweichungen σc zusammengefasst.

Mit Hilfe des Energieverlustes der Tritiumteilchen kann die Emissionstiefe der Teilchen rekonstruiert werden. Abbildung 8.10 (b) zeigt die Tiefenverteilung für den in Abbildung 8.10 (a) schwarz umrandeten Bereich. Die Ordinate gibt jetzt die dichteunabhängige Emissionstiefe in $\frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ an. $z = 0 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ beschreibt dabei eine Teilchenemission von der Probenoberfläche und ein Eintrag bei $z = 2,2 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ resultiert von einem Tritiumteilchen, das aus der maximalen Tiefe emittiert wurde und somit eine Teilchenenergie von $E_t = 2200 \text{keV}$ im Detektor deponierte. Es ist keine Tiefenstruktur erkennbar und die Einträge sind homogen im Bereich von $0 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2} < z < 2,2 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ verteilt. Die Ortsauflösung in z -Richtung wurde zu $\sigma_z = 0,3 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ bestimmt, wobei neben der intrinsischen Energieauflösung des Detektors auch der Fehler der Stopping Power und das „Energistraggling“ mit berücksichtigt wurden.

Mit Hilfe der Tiefeninformation können Strukturen im sub-Mikrometer-Bereich aufgelöst werden. So lassen sich z.B. Körner und Phasen mit unterschiedlichen Lithiumkonzentrationen in Kristallen und Werkstoffen identifizieren und deren Lithiumkonzentration bestimmen. Zusätzlich können Oberflächenverunreinigungen identifiziert und beseitigt werden.

Auf Basis dieser Konzeptstudie sind weitere Messungen in Zusammenarbeit mit dem „Helmholtz-Institut Freiberg für Ressourcentechnologie“ geplant um Lithiumanreicherungen in verschiedenen Gesteinsformationen zu analysieren und die damit verbundenen geochemischen Prozesse besser zu verstehen.

Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine neue Messmethode entwickelt und optimiert, so dass eine Nachweisgrenze im sub-ppb Bereich realisiert werden konnte. Damit war es erstmalig möglich die endogene Lithiumkonzentration im menschlichen Gehirn orts aufgelöst zu messen. In etwa 40 Tagen am FRM II wurden zahlreiche Areale aus insgesamt vier vollständigen Gehirnen mit und ohne Lithiummedikation untersucht, sowie eine Serienmessung von über 40 Personen mit einer affektiven Störung durchgeführt. Alle in Kapitel 7 beschriebenen Messungen sind wie geplant verlaufen und es konnte von allen Gewebeschnitten eine Lithiumkonzentration c oder eine Lithiumbelegung λ angegeben werden. Allerdings war die Präzision und Sensitivität durch den Messaufbau und die zur Verfügung stehende Experimentierzeit beschränkt, da die natürliche Lithiumkonzentration der untersuchten Gehirne typischerweise um einen Faktor 10 – 20 unterhalb der in der Literatur angegebenen endogenen Lithiumkonzentration lag. Die natürliche Lithiumkonzentration im menschlichen Gehirn entspricht also in etwa der Reinheit von intrinsischem Silizium, eines der Materialien mit der höchsten Reinheit die heute hergestellt werden können [95, 61, 94]. In Abschnitt 9.1 werden die wichtigsten Erkenntnisse aus den Messungen zusammengefasst und in Abschnitt 9.2 Empfehlungen für weiterführende Studien ausgesprochen.

9.1. Erkenntnisse aus den Messungen

Auf Basis der Messungen und der nachfolgenden Analyse wurden verschiedene Eigenschaften und Korrelationen der Lithiumverteilung im menschlichen Gehirn gefunden (siehe Kapitel 7). Die wichtigsten medizinisch relevanten Erkenntnisse (Publikation in Arbeit) sollen in diesem Abschnitt noch einmal zusammengefasst werden.

- 1 Aktuell wird von der Organisation „International Group for the Study of Lithium treated patients“ (IGSLi) ein Wert für die natürliche Serum-Lithiumkonzentration im Menschen von $c_{\text{natürlich}} = 1,0 - 42 \text{ ppb}$ [79], bis zu einem Maximum von $c_{\text{natürlich}} = 111 \text{ ppb}$, vorgeschlagen. Eine Literaturrecherche und Mittelwertbildung aus den Messergebnissen seit 1950 ergab einen Wert von $\bar{c}_{\text{natürlich}} = 7,7 \text{ ppb}$. Eine genauere Betrachtung der Messwerte für die natürliche Lithiumkonzentration im menschlichen Organismus lässt erkennen, dass diese seit 1950 sukzessive kleiner wurden. Dies lässt vermuten, dass erhebliche Probleme bei der Erfassung des natürlichen Lithiumspiegels im Menschen bestanden [159]. Die jüngsten Messergebnisse aus der Literaturrecherche (siehe Tabelle 7.1) und die Ergebnisse aus der Lithiumverteilung im gesunden Gehirn (siehe Abschnitt 7.1.1), im Suizidopfer (siehe Abschnitt 7.1.2) und der Serienmessung

des Balken (siehe Abschnitt 7.2) stimmen dagegen gut überein. Daher wird eine Anpassung des Literaturwertes für die mittlere natürliche Lithiumkonzentration im menschlichen Gehirn von $\bar{c}_{\text{natürlich}} = 0,1 - 1,6$ ppb vorgeschlagen.

- 2 Das Lithium greift vor allem an der weißen Substanz im Gehirn an. Dies zeigte die Korrelationsbetrachtung der Lithiumkonzentration der weißen Substanz zur grauen Substanz gleicher Gehirnbereiche. Dieses Resultat konnte sowohl bei dem gesunden Menschen mit $\frac{\lambda_{\text{Gesund}}(\text{WS})}{\lambda_{\text{Gesund}}(\text{GS})} = 1,30 \pm 0,09$ (siehe Abschnitt 7.1.1) als auch bei den beiden mit Lithium behandelten Personen mit $\frac{c_{\text{Lithium}}(\text{WS})}{c_{\text{Lithium}}(\text{GS})} = 1,44 \pm 0,01$ und $\frac{c_{\text{Lithiumintoxikation}}(\text{WS})}{c_{\text{Lithiumintoxikation}}(\text{GS})} = 1,28 \pm 0,02$ (siehe Abschnitt 7.1.3 und Abschnitt 7.1.4) festgestellt werden. Im Gehirn des Suizidenten war dieses Verhältnis mit $\frac{c_{\text{Suizid}}(\text{WS})}{c_{\text{Suizid}}(\text{GS})} = 0,68 \pm 0,14$ signifikant kleiner (siehe Abschnitt 7.1.2), so dass hier ein „Lithiummangel“ in der weißen Substanz vermutet werden könnte.
- 3 Es besteht eine Korrelation der räumlichen Verteilung von $r = 0,610$ zwischen der Lithiumkonzentration des gesunden Menschen und der Lithiumkonzentration des Menschen mit einer lithiumhaltigen Antidepressivabehandlung (siehe Abschnitt 7.1.3) auf einem einseitigen Signifikanzniveau von $p < 0,002$. Ein Großteil aller Bereiche in den jeweiligen Gehirnen zeigte innerhalb der Messgenauigkeit annähernd identische Konzentrationen. In einigen Bereichen dagegen wurde in beiden Gehirnen ein erhöhter Lithiumwert gefunden, insbesondere im Bereich des Thalamus zeigte sich jeweils eine signifikant erhöhte Lithiumkonzentration.
- 4 Eine Korrelationsbetrachtung der Lithiumkonzentration funktionaler Gehirnbereiche des Suizidenten gegenüber der gesunden Person lässt die Vermutung einer Antikorrelation zwischen diesen Probanden zu. Es konnte ein Korrelationskoeffizient von $r = -0,436$ auf dem einseitigen Signifikanzniveau von $p < 0,035$ (siehe Abschnitt 7.1.2) berechnet werden. Wie auch beim gesunden Menschen war im Rahmen der Messgenauigkeit die Mehrzahl aller gemessenen Lithiumwerte im Gehirn des Suizidenten annähernd identisch. Allerdings zeigten einige Bereiche eine verringerte Lithiumkonzentration. Der Lithiumanteil im Bereich des medialen Teils des Thalamus, der sowohl im gesunden als auch im mit Lithium behandelten Gehirn überdurchschnittlich hoch war, lag hier mit $c_{\text{Suizid}}(\text{Thalamus}) = 0,07 \pm 0,06 \pm 0,01$ ppb weit unter dem Mittelwert.
- 5 Die Serienmessung der Lithiumkonzentration im Balken von an affektiven Störungen erkrankten Personen ergab einen deutlichen Unterschied der gemessenen Konzentration zwischen Nichtrauchern und Rauchern. Dies ist vermutlich auf eine natürliche Anreicherung von Lithium im Tabak zurückzuführen [149]. Todesalter-, Geschlechts-, Krankheits- oder pH-Wert-spezifische Unterschiede konnten nicht festgestellt werden. Ebenso wurden für verschiedene Todesursachen, hier speziell Suizid und sonstige, keine signifikanten Abweichungen gefunden.
- 6 Insgesamt standen Proben von vier verschiedenen Personen (zwei Proben vom LIBD¹ sowie zwei Proben vom IfR München²) nach einer Lithiumtherapie zur Verfügung. Tabelle 9.1 zeigt die gemessenen Konzentrationswerte des Balken mit der diagnostizierten Todesart der Probanden.

¹Lieber Institute for Brain Development, 855 North Wolfe Street, Baltimore, USA, MD 21205; <http://www.libd.org/>

²Institut für Rechtsmedizin, Nußbaumstraße 26, 80336 München, <http://www.rechtsmedizin.med.uni-muenchen.de/index.html>

Lithiumkonzentration nach Therapie				
Nr.	Todesart	c (ppb)	$\sigma_{c_{\text{stat}}}$ (ppb)	$\sigma_{c_{\text{sys}}}$ (ppb)
1	Suizid ¹	96	1	22
2	Li-Intoxikation ¹	2167	-	428
3	Natürlich ²	1672	6	310
4	Suizid ²	168	2	28

Tabelle 9.1.: Lithiumkonzentrationen und Todesursachen der vier Probanden, die mit lithiumhaltigen Antidepressiva behandelt wurden.

Die Konzentration zweier Probanden (Nr. 2 und 3) lag dabei, unter Berücksichtigung des Gehirn-zu-Serum-Verhältnisses von $\frac{c_{\text{Gehirn}}}{c_{\text{Serum}}} = 0,5 - 0,9$ [70, 138, 97, 137], noch am unteren Ende des therapeutischen Serum-Intervalls von 3000 – 7000 ppb [159, 117]. Beide Patienten verstarben jeweils an einer natürlichen Ursache oder durch eine Lithiumintoxikation. Die Fälle Nr. 1 und 4 hingegen zeigen eine signifikant unter dem therapeutischen Intervall liegende Lithiumkonzentration. Unter der Annahme einer suizidpräventiven Potenz von Lithium, spräche diese, unter dem therapeutischen Intervall liegende, Lithiumkonzentration für eine suboptimale Therapie.

- 7 Die Messungen der Gewebeprobe (vgl. Abschnitt 6.2.2) haben gezeigt, dass sich innerhalb weniger Millimeter die Lithiumkonzentration c signifikant ändern kann. Dies konnte sowohl zwischen benachbarten unterschiedlichen Substanzarten, als auch innerhalb einer Gewebesubstanz festgestellt werden. Für eine exakte Analyse der Lithiumverteilung im menschlichen Gehirn ist es daher notwendig, diese im sub-Millimeterbereich zu messen, was mit der NIK-Methode selbst bei Proben mit einer Lithiumkonzentration von $c < 1$ ppb, bei ausreichender Messzeit möglich ist.

9.2. Ausblick

Mit dem gegenwärtigen NIK-Aufbau ist die bisher sensitivste Lithiummessung in organischen Proben mit einer Ortsauflösung möglich. Trotzdem sind Sensitivität und Messdauer immer noch limitierende Faktoren für dieses Spurenelement. Da der Aufbau bisher am Höchstflussreaktor FRM II die weltweit besten Strahlbedingungen zur Verfügung hatte, sind hier weitere Optimierungen nicht möglich. Der gegenwärtige Aufbau ist allerdings durch die aktuelle Detektortechnologie auf die Gesamtakzeptanz von etwa $\frac{\Omega}{4\pi} = 5\%$ limitiert. Durch Verwendung von noch großflächigeren segmentierten ortsempfindlichen Detektorarrays mit einer aktiven Fläche von etwa $A = 80 \times 80 \text{ mm}^2$ kann hier über eine Größenordnung an Akzeptanz und damit Nachweiseffizienz gewonnen werden. Durch eine kollineare Anordnung von Strahl und Detektoren sollte die Wechselwirkungsrate mit den optimierten Detektoren nicht höher als bisher sein. Hier wird allerdings ein größerer Analyseaufwand für die Emissionsorte der Teilchen erforderlich.

Dies erfordert aber zum einen einen massiven Umbau des existierenden Strahlplatzes um eine besser angepasste Probenkammer zur Verfügung zu stellen. Andererseits sind erhebliche Investitionen in neue Detektortechnologie notwendig. Beides konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt werden, stellt aber ein nicht unerhebliches Potential für zukünftige Messungen von Großserien dar. Diese können zum einen auf besondere Gehirnbereiche fokussiert sein. Zum anderen sollten auch die gefundenen Korrelationen mit deutlich höherer Statistik bestätigt werden. Insbesondere sollten die folgenden Aspekte noch genauer untersucht werden.

Bei den Messungen der Lithiumverteilung im menschlichen Gehirn wurde festgestellt, dass die Lithiumkonzentrationen im Thalamus zwischen den einzelnen Unterbereichen sehr stark fluktuieren. Der Thalamus gehört zu den komplexesten Gebilden des zentralen Nervensystems. Er setzt sich aus sehr vielen Einzelkernen zusammen, die zum Teil sehr unterschiedliche Aufgaben haben aber durch zahlreiche Assoziationsfasern eng miteinander verbunden sind [154]. Fast alle sensiblen und sensorischen Bahnen verlaufen zum Thalamus um von dort aus zur Großhirnrinde weitergeleitet zu werden. Die Funktion des Thalamus ist jedoch nicht einfach die Umschaltung sensibler Impulse zum Großhirn, sondern es finden in ihm zahlreiche Integrationsvorgänge für sensible und motorische Impulse statt [154]. Abbildung 9.1 zeigt eine schematische Darstellung der wichtigsten Thalamuskern und die Projektion zu den einzelnen Großhirnbereichen [154]. Die Abbildung soll einen Überblick über die vielfältige Struktur des Thalamus geben. Die genaue Funktion der einzelnen Unterbereiche kann in „Neuroanatomie - Struktur und Funktion“ von Martin Trepel [154] nachgelesen werden. Wegen des

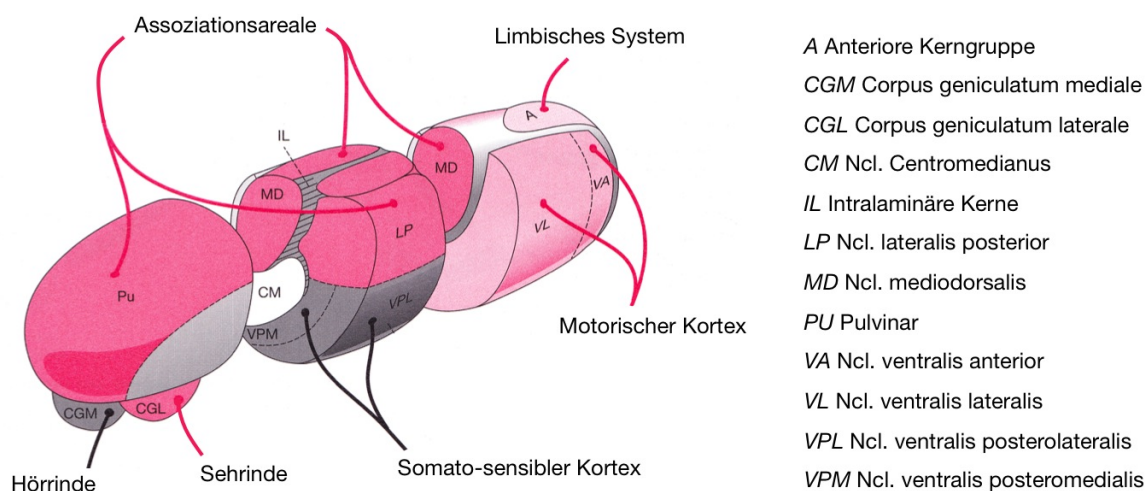


Abbildung 9.1.: Eine schematische Abbildung der wichtigsten Thalamuskern mit ihren Projektionen zu den einzelnen Großhirnbereichen [154]. Die Abkürzung Ncl. bei der Bezeichnung der einzelnen Unterbereiche steht für Nucleus.

multistrukturellen Aufbau und der zahlreichen Funktionen des Thalamus wird eine weitere detaillierte Untersuchung dieses Gehirnbereichs inklusive des afferenten und efferenten Gewebematerials empfohlen. Damit könnten weitere Erkenntnisse hinsichtlich einer zu hinterfragenden Essentialität von Lithium gewonnen werden.

In der Serienmessung des rostralen Teils des Balken wurde eine Korrelation zwischen der Lithiumkonzentration im Gehirn und der Tatsache, ob der Proband ein Raucher oder Nichtraucher gewesen war, gefunden. Daher sollte in weiteren Studien der Zusammenhang von affektiven Störungen von Rauchern und Nichtrauchern untersucht werden. Ebenfalls könnte es eine Korrelation zum Suizidverhalten geben, die in weiteren Studien geklärt werden kann.

Die Reaktionsprodukte aus dem Neutroneneinfang von ^{10}B stellen einen wesentlichen Untergrundbeitrag bei dem Nachweis von Lithium dar. Durch ähnliche kinematische Bedingungen ist damit dieses Isotop sehr gut durch die Kernreaktion $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ mit der NIK-Methode nachweisbar. Bor ist eines der wesentlichen Elemente zur Dotierung von Halbleitern. Der Fortschritt in der letzten Dekade wurde in diesem Feld vor allem durch das Verkleinern der Halbleiterelemente erreicht. Mit aktuellen Halbleitertechnologien ist das Potenzial der Strukturverkleinerung weitgehend ausgeschöpft [84].

Um dennoch kompaktere und leistungsstärkere Elektronikkomponenten herzustellen, ist eine vielversprechende Möglichkeit die Entwicklung von dreidimensionalen integrierten Schaltkreisen (3D-IC) [84, 40]. Der Vorteil der 3D-IC liegt vor allem in einer kompakten Integration unterschiedlicher IC-Technologien, einer einfachen Wiederverwendung bereits existierender integrierter Schaltkreise, einer Leistungssteigerung sowie einer Reduzierung des Energieverbrauchs durch kürzere Verbindungen [84, 40]. Die NIK-Methode könnte bei der Entwicklung dieser Technologie hilfreich sein. Durch den Energieverlust der ${}^7\text{Li}$ -Teilchen in Materie kann so eine exakte Tiefeninformation bis in den sub-100nm-Bereich bestimmt werden. Um die Anwendbarkeit der Methode diesbezüglich zu testen und die Nachweisgrenzen und die Limitation durch den Untergrund zu bestimmen, wurde im Dezember 2014 ein Experiment an $1\ \mu\text{m}$ dicken, bordotierten Silizium-Wafern durchgeführt. Die Auswertung dieser Daten hat gerade begonnen.

Auflistung der Messergebnisse

Im Folgenden sind alle numerischen Messwerte mit den statistischen und systematischen Fehlern zusammengefasst. Es ist sowohl die mittlere Lithium-Flächenbelegung λ , als auch die Trockenkonzentration c_{trocken} und die Nasskonzentration c_{nass} für jeden Gehirnbereich angegeben. Die einzelnen Messwerte des gesunden und des Suizid-Gehirns setzen sich dabei aus mindestens zwei Messungen unterschiedlicher Proben des gleichen Gehirnbereichs zusammen, die beim Kryoschnittprozess unmittelbar nacheinander, mit einem Tiefenunterschied von nur wenigen μm , entnommen wurden. Bei den Probanden der Balken-Messserie und den Patienten mit einer Lithiummedikation war eine doppelte Messung gleicher Gehirnbereiche nicht mehr notwendig, aufgrund eines optimierten Probenpräparationsprozesses und einer hohen Lithiumkonzentration in den Proben. Die Akronyme gs (= graue Substanz) bzw. ws (= weiße Substanz) beschreiben die Substanzart aus dem die Proben bestehen. Unterschiedliche Substanzarten des gleichen Gehirnbereichs wurden in den meisten Fällen zusammen auf einem Probenhalter gemessen. Einige kleine und benachbarte Gehirnbereiche, die mit hochgestellten Indizes gekennzeichnet sind, wurden ebenfalls auf dem gleichen Probenhalter gemessen.

Messergebnisse aus der Messserie G (Patient ohne Befund)						
Bezeichnung	Gehirnbereich	Substanz	Gehirnseite*	λ (pg/cm ²)	c _{trocken} (ppm)	c _{nass} (ppm)
GAm1 ^a	Amygdala rostral	gs	R	0,28 ± 0,04 ± 0,03	0,74 ± 0,12 ± 0,11	0,13 ± 0,02 ± 0,02
GAm2 ^b	Amygdala rostral	ws	R	0,24 ± 0,11 ± 0,02	0,55 ± 0,24 ± 0,08	0,15 ± 0,06 ± 0,02
GAm3 ^c	Amygdala medial	gs	R	0,39 ± 0,05 ± 0,03	0,80 ± 0,12 ± 0,12	0,14 ± 0,02 ± 0,02
GAm4 ^d	Amygdala medial	ws	R	0,48 ± 0,09 ± 0,04	0,77 ± 0,13 ± 0,11	0,21 ± 0,04 ± 0,03
GAm5 ^e	Amygdala occipital	gs	R	0,60 ± 0,11 ± 0,04	–	–
GAm6	Amygdala rostral	gs	L	0,30 ± 0,05 ± 0,03	1,07 ± 0,16 ± 0,18	0,19 ± 0,03 ± 0,03
GAm7	Amygdala rostral	ws	L	0,37 ± 0,06 ± 0,04	0,95 ± 0,15 ± 0,14	0,26 ± 0,04 ± 0,04
GAm8 ^f	Amygdala medial	gs	L	0,63 ± 0,12 ± 0,05	–	–
GBa1	Balken	gs	R	0,37 ± 0,17 ± 0,03	0,99 ± 0,45 ± 0,11	0,18 ± 0,08 ± 0,02
GBa2	Balken rostral	ws	L	0,43 ± 0,16 ± 0,03	1,10 ± 0,40 ± 0,12	0,30 ± 0,11 ± 0,03
GBa3	Balken medial	ws	L	0,68 ± 0,21 ± 0,05	1,36 ± 0,42 ± 0,14	0,37 ± 0,11 ± 0,04
GCl1	Clastrum	gs	R	0,38 ± 0,04 ± 0,04	1,07 ± 0,13 ± 0,16	0,19 ± 0,02 ± 0,03
GFr1	Frontalhirn	gs	R	0,43 ± 0,10 ± 0,04	1,71 ± 0,42 ± 0,30	0,31 ± 0,08 ± 0,05
GFr2	Frontalhirn	gs	L	0,16 ± 0,09 ± 0,01	–	–
GFr3	Frontalhirn	ws	L	0,33 ± 0,11 ± 0,02	–	–
GGy1	Gyrus cinguli anterior subgenual distal	ws	R	0,11 ± 0,06 ± 0,01	0,38 ± 0,21 ± 0,06	0,10 ± 0,06 ± 0,02
GGy2	Gyrus cinguli anterior subgenual distal	gs	L	0,64 ± 0,10 ± 0,05	2,50 ± 1,10 ± 0,40	0,45 ± 0,20 ± 0,07
GHi1 ^a	Hippocampus rostral	gs	R	0,28 ± 0,04 ± 0,03	0,74 ± 0,12 ± 0,11	0,13 ± 0,02 ± 0,02
GHi2 ^b	Hippocampus rostral	ws	R	0,24 ± 0,11 ± 0,02	0,55 ± 0,24 ± 0,08	0,15 ± 0,06 ± 0,02
GHi3 ^c	Hippocampus medial	gs	R	0,39 ± 0,05 ± 0,03	0,80 ± 0,12 ± 0,12	0,14 ± 0,02 ± 0,02
GHi4 ^d	Hippocampus medial	ws	R	0,48 ± 0,09 ± 0,04	0,77 ± 0,13 ± 0,11	0,21 ± 0,04 ± 0,03
GHi5 ^e	Hippocampus occipital	gs	R	0,60 ± 0,11 ± 0,04	–	–
GHi6	Hippocampus rostral	gs	L	0,27 ± 0,06 ± 0,03	0,98 ± 0,23 ± 0,16	0,18 ± 0,04 ± 0,03
GHi7	Hippocampus rostral	ws	L	0,33 ± 0,07 ± 0,03	0,94 ± 0,19 ± 0,14	0,25 ± 0,05 ± 0,04
GHi8 ^f	Hippocampus medial	gs	L	0,63 ± 0,12 ± 0,05	–	–

Bezeichnung	Gehirnbereich	Substanz	Gehirnseite	λ ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	c_{trocken} (ppm)	c_{nass} (ppm)
GHi9	Hippocampus occipital	gs	L	$0,43 \pm 0,07 \pm 0,03$	–	–
GHi10	Hippocampus occipital	ws	L	$0,38 \pm 0,09 \pm 0,03$	–	–
GIn1 ^g	Insula	gs	R	$0,38 \pm 0,04 \pm 0,04$	$1,07 \pm 0,13 \pm 0,16$	$0,19 \pm 0,02 \pm 0,03$
GMa1	Mamillarkörper	gs	R	$0,30 \pm 0,10 \pm 0,03$	$0,97 \pm 0,33 \pm 0,15$	$0,18 \pm 0,06 \pm 0,03$
GMa2	Mamillarkörper	ws	R	$0,56 \pm 0,08 \pm 0,06$	$1,35 \pm 0,20 \pm 0,20$	$0,37 \pm 0,06 \pm 0,05$
GMa3 ^j	Mamillarkörper	ws	L	$0,65 \pm 0,10 \pm 0,05$	–	–
GPa1 ^g	Pallidum rostral	gs	R	$0,38 \pm 0,04 \pm 0,04$	$1,07 \pm 0,13 \pm 0,16$	$0,19 \pm 0,02 \pm 0,03$
GPa2 ^h	Pallidum occipital	gs	R	$0,30 \pm 0,10 \pm 0,03$	$0,97 \pm 0,33 \pm 0,15$	$0,18 \pm 0,06 \pm 0,03$
GPa3 ⁱ	Pallidum occipital	ws	R	$0,56 \pm 0,08 \pm 0,06$	$1,35 \pm 0,20 \pm 0,20$	$0,37 \pm 0,06 \pm 0,05$
GPa4 ^j	Pallidum occipital	ws	L	$0,65 \pm 0,10 \pm 0,05$	–	–
GPo1	Pons	gs	R	$0,27 \pm 0,18 \pm 0,02$	–	–
GPo2	Pons	ws	R	$0,37 \pm 0,09 \pm 0,03$	–	–
GPu1	Putamen rostral	gs	R	$0,38 \pm 0,18 \pm 0,04$	$1,07 \pm 0,13 \pm 0,16$	$0,19 \pm 0,02 \pm 0,03$
GPu2 ^h	Putamen occipital	gs	R	$0,30 \pm 0,10 \pm 0,03$	$0,97 \pm 0,33 \pm 0,15$	$0,18 \pm 0,06 \pm 0,03$
GPu3 ⁱ	Putamen occipital	ws	R	$0,56 \pm 0,08 \pm 0,06$	$1,35 \pm 0,20 \pm 0,20$	$0,37 \pm 0,06 \pm 0,05$
GPu4 ^j	Putamen occipital	ws	L	$0,65 \pm 0,10 \pm 0,05$	–	–
GTh1	Thalamus	ws	R	$0,47 \pm 0,10 \pm 0,05$	$1,75 \pm 0,37 \pm 0,29$	$0,47 \pm 0,10 \pm 0,08$
GTh2	Thalamus	ws	L	$0,99 \pm 0,12 \pm 0,07$	–	–

Tabelle A.1.: Zusammenfassung der Messergebnisse der Lithiumverteilung im Gehirn einer Person ohne Befund bezüglich affektiver Störungen (Messserie G).

* R: rechte Gehirnseite, L: linke Gehirnseite

Messergebnisse aus der Messserie S (durch Suizid verstorbene Person)					
Bezeichnung	Gehirnbereich	Substanz	λ (pg/cm ²)	c _{trocken} (ppm)	c _{nass} (ppm)
SAm1 ^a	Amygdala occipital	gs	0,47 ± 0,11 ± 0,05	1,74 ± 0,42 ± 0,41	0,31 ± 0,08 ± 0,07
SBa1 ^b	Balken rostral	gs	0,10 ± 0,11 ± 0,01	0,49 ± 0,52 ± 0,12	0,09 ± 0,09 ± 0,02
SBa2 ^c	Balken rostral	ws	0,40 ± 0,17 ± 0,04	1,31 ± 0,54 ± 0,29	0,35 ± 0,15 ± 0,08
SBa2 ^e	Balken medial	gs	0,69 ± 0,23 ± 0,07	3,99 ± 1,41 ± 1,03	0,72 ± 0,25 ± 0,19
SBa4 ^f	Balken medial	ws	0,34 ± 0,12 ± 0,03	1,28 ± 0,45 ± 0,30	0,35 ± 0,12 ± 0,08
SBa5 ^g	Balken occipital	gs	0,60 ± 0,17 ± 0,06	2,48 ± 0,71 ± 0,59	0,45 ± 0,13 ± 0,11
SBa6 ^h	Balken occipital	ws	0,03 ± 0,08 ± 0,00	0,11 ± 0,25 ± 0,03	0,03 ± 0,07 ± 0,01
SCe1	Centrum semiovale medial	gs	0,45 ± 0,13 ± 0,04	2,20 ± 0,65 ± 0,55	0,40 ± 0,12 ± 0,10
SCe2	Centrum semiovale medial	ws	0,53 ± 0,11 ± 0,05	1,40 ± 0,29 ± 0,30	0,38 ± 0,08 ± 0,08
SCl1 ^d	Clastrum	gs	0,22 ± 0,21 ± 0,02	0,80 ± 0,81 ± 0,19	0,14 ± 0,15 ± 0,03
SFo1 ^e	Fornix	gs	0,69 ± 0,23 ± 0,07	3,99 ± 1,41 ± 1,03	0,72 ± 0,25 ± 0,19
SFo1 ^f	Fornix	ws	0,34 ± 0,12 ± 0,03	1,28 ± 0,45 ± 0,30	0,35 ± 0,12 ± 0,08
SFr1	Frontalhirn rostral	gs	0,35 ± 0,22 ± 0,04	2,23 ± 1,39 ± 0,61	0,40 ± 0,25 ± 0,11
SFr2	Frontalhirn rostral	ws	0,28 ± 0,21 ± 0,03	0,89 ± 0,66 ± 0,20	0,24 ± 0,18 ± 0,05
SFr3	Frontalhirn occipital	gs	0,54 ± 0,10 ± 0,05	2,84 ± 0,52 ± 0,73	0,51 ± 0,09 ± 0,13
SGy1	Gyrus cinguli anterior subgenual distal	gs	0,20 ± 0,07 ± 0,02	1,20 ± 0,43 ± 0,32	0,22 ± 0,08 ± 0,06
SGy2	Gyrus cinguli anterior rostral	gs	0,39 ± 0,11 ± 0,04	2,09 ± 0,57 ± 0,53	0,38 ± 0,10 ± 0,10
SGy3	Gyrus cinguli anterior medial	gs	0,22 ± 0,08 ± 0,02	1,15 ± 0,43 ± 0,29	0,21 ± 0,08 ± 0,05
SGy4	Gyrus cinguli anterior medial-occipital	gs	0,61 ± 0,09 ± 0,06	3,67 ± 0,57 ± 0,97	0,66 ± 0,10 ± 0,18
SGy5	Gyrus cinguli anterior occipital	gs	0,58 ± 0,12 ± 0,06	3,35 ± 0,71 ± 0,88	0,60 ± 0,13 ± 0,16
SGy6	Gyrus cinguli posterior rostral	gs	0,40 ± 0,11 ± 0,04	1,75 ± 0,46 ± 0,43	0,31 ± 0,08 ± 0,08

Bezeichnung	Gehirnbereich	Substanz	λ (pg/cm ²)	c _{trocken} (ppm)	c _{nass} (ppm)
SGy7	Gyrus cinguli posterior occipital	gs	0,48 ± 0,11 ± 0,05	2,27 ± 0,54 ± 0,56	0,41 ± 0,10 ± 0,10
SGy8	Gyrus cinguli posterior occipital	ws	0,20 ± 0,15 ± 0,02	0,65 ± 0,50 ± 0,15	0,18 ± 0,13 ± 0,04
SHi1	Hippocampus rostral	gs	0,63 ± 0,11 ± 0,06	2,03 ± 0,47 ± 0,47	0,37 ± 0,08 ± 0,09
SHi2	Hippocampus medial	gs	0,43 ± 0,13 ± 0,04	1,78 ± 0,51 ± 0,43	0,32 ± 0,09 ± 0,08
SHi3	Hippocampus medial	ws	0,10 ± 0,13 ± 0,01	0,25 ± 0,29 ± 0,05	0,07 ± 0,08 ± 0,01
SHi4 ^a	Hippocampus occipital	gs	0,47 ± 0,11 ± 0,05	1,74 ± 0,42 ± 0,41	0,31 ± 0,08 ± 0,07
SIn1	Insula medial	gs	0,48 ± 0,09 ± 0,05	3,59 ± 0,70 ± 1,00	0,65 ± 0,13 ± 0,18
SMA1	Mamillarkörper	gs	0,52 ± 0,12 ± 0,05	3,10 ± 0,72 ± 0,81	0,56 ± 0,13 ± 0,15
SMi1	Mittelhirn	gs	0,52 ± 0,12 ± 0,05	3,10 ± 0,72 ± 0,81	0,56 ± 0,13 ± 0,15
SNu1	Nucleus caudatus	gs	0,33 ± 0,15 ± 0,03	1,65 ± 0,70 ± 0,41	0,30 ± 0,13 ± 0,07
SNu2	Nucleus caudatus	ws	0,45 ± 0,12 ± 0,04	1,23 ± 0,32 ± 0,26	0,33 ± 0,09 ± 0,07
SOC1	Occipitalhirn medial	ws	0,05 ± 0,08 ± 0,00	0,17 ± 0,24 ± 0,04	0,05 ± 0,06 ± 0,01
SOC2	Occipitalhirn posterior	gs	0,24 ± 0,13 ± 0,02	1,13 ± 0,61 ± 0,28	0,20 ± 0,11 ± 0,05
SOC3	Occipitalhirn posterior	ws	0,25 ± 0,10 ± 0,02	1,39 ± 0,57 ± 0,36	0,25 ± 0,10 ± 0,06
SPa1 ^d	Pallidum	gs	0,22 ± 0,21 ± 0,02	0,80 ± 0,81 ± 0,19	0,14 ± 0,15 ± 0,03
SPu1 ^d	Putamen	gs	0,22 ± 0,21 ± 0,02	0,80 ± 0,81 ± 0,19	0,14 ± 0,15 ± 0,03
SSt1	Striatum	gs	0,22 ± 0,07 ± 0,02	0,90 ± 0,30 ± 0,21	0,16 ± 0,05 ± 0,04
SSt2	Striatum	ws	0,58 ± 0,12 ± 0,06	1,46 ± 0,30 ± 0,31	0,40 ± 0,08 ± 0,08
STe1	Temporalpol	gs	0,22 ± 0,21 ± 0,02	0,80 ± 0,81 ± 0,19	0,14 ± 0,15 ± 0,03
STh1 ^b	Thalamus rostral	gs	0,10 ± 0,11 ± 0,01	0,49 ± 0,52 ± 0,12	0,09 ± 0,09 ± 0,02
STh2 ^c	Thalamus rostral	ws	0,40 ± 0,17 ± 0,04	1,31 ± 0,54 ± 0,29	0,35 ± 0,15 ± 0,08
STh3	Thalamus medial	gs	0,16 ± 0,09 ± 0,02	0,43 ± 0,26 ± 0,09	0,08 ± 0,05 ± 0,02
STh4	Thalamus medial	ws	0,15 ± 0,12 ± 0,01	0,26 ± 0,24 ± 0,05	0,07 ± 0,06 ± 0,01
STh5 ^g	Thalamus occipital	gs	0,60 ± 0,17 ± 0,06	2,48 ± 0,71 ± 0,59	0,45 ± 0,13 ± 0,11
STh6 ^h	Thalamus occipital	ws	0,03 ± 0,08 ± 0,00	0,11 ± 0,25 ± 0,03	0,03 ± 0,07 ± 0,01

Tabelle A.2.: Zusammenfassung der Messergebnisse der Lithiumverteilung in der rechten Gehirnhälfte einer Person, die durch Suizid ums Leben kam (Messserie S).

Messergebnisse aus der Messserie L (eine Person mit einer Lithiummedikation)					
Bezeichnung	Gehirnbereich	Substanz	λ (pg/cm ²)	c _{trocken} (ppm)	c _{nass} (ppm)
LAM1 ^a	Amygdala rostral	gs	89 ± 2 ± 10	307 ± 8 ± 76	55 ± 1 ± 14
LAM2 ^b	Amygdala rostral	ws	110 ± 4 ± 12	220 ± 7 ± 49	59 ± 2 ± 13
LAM3 ^c	Amygdala medial	gs	94 ± 1 ± 11	301 ± 5 ± 74	54 ± 1 ± 13
LAM4 ^d	Amygdala medial	ws	95 ± 1 ± 11	194 ± 3 ± 43	52 ± 1 ± 12
LAM5 ^e	Amygdala occipital	gs	189 ± 5 ± 21	376 ± 9 ± 83	68 ± 2 ± 15
LAM6 ^f	Amygdala occipital	ws	192 ± 3 ± 22	256 ± 3 ± 53	69 ± 1 ± 14
LBa1	Balken rostral	ws	231 ± 4 ± 26	455 ± 8 ± 100	123 ± 2 ± 27
LBa2 ^h	Balken medial	gs	201 ± 4 ± 23	444 ± 10 ± 100	80 ± 2 ± 18
LBa3 ^g	Balken medial	ws	201 ± 1 ± 22	356 ± 3 ± 78	96 ± 1 ± 21
LBa4	Balken occipital	gs	200 ± 2 ± 22	518 ± 6 ± 120	93 ± 1 ± 22
LCe1	Centrum semiovale medial	ws	142 ± 2 ± 16	356 ± 4 ± 82	96 ± 1 ± 22
LCe2 ^g	Centrum semiovale occipital	ws	201 ± 1 ± 22	356 ± 3 ± 78	96 ± 1 ± 21
LFr1	Frontalhirn rostral	gs	68 ± 1 ± 8	244 ± 5 ± 61	44 ± 1 ± 11
LFr2	Frontalhirn rostral	ws	88 ± 2 ± 10	213 ± 5 ± 49	58 ± 1 ± 13
LFr3	Frontalhirn medial	gs	94 ± 2 ± 11	330 ± 8 ± 82	59 ± 1 ± 15
LFr4	Frontalhirn occipital	gs	71 ± 1 ± 8	272 ± 6 ± 69	49 ± 1 ± 13
LFr5	Frontalhirn occipital	ws	77 ± 1 ± 9	184 ± 3 ± 42	50 ± 1 ± 11
LGy1	Gyrus cinguli anterior subgenual distal	gs	96 ± 3 ± 11	354 ± 11 ± 89	64 ± 2 ± 16
LGy2	Gyrus cinguli anterior subgenual distal	ws	105 ± 3 ± 12	218 ± 6 ± 49	59 ± 2 ± 13
LGy3	Gyrus cinguli anterior subgenual proximal	gs	115 ± 2 ± 13	383 ± 8 ± 94	69 ± 1 ± 17
LGy4	Gyrus cinguli anterior subgenual proximal	ws	173 ± 3 ± 19	371 ± 7 ± 83	135 ± 2 ± 22
LGy5	Gyrus cinguli posterior occipital	ws	142 ± 2 ± 16	356 ± 4 ± 82	96 ± 1 ± 22
LHi1 ^a	Hippocampus rostral	gs	89 ± 2 ± 10	307 ± 8 ± 76	55 ± 1 ± 14
LHi2 ^b	Hippocampus rostral	ws	110 ± 4 ± 12	220 ± 7 ± 49	59 ± 2 ± 13

Bezeichnung	Gehirnbereich	Substanz	λ (pg/cm ²)	c_{trocken} (ppm)	c_{nass} (ppm)
LHi3 ^c	Hippocampus medial	gs	94 ± 1 ± 11	301 ± 5 ± 74	54 ± 1 ± 13
LHi4 ^d	Hippocampus medial	ws	95 ± 1 ± 11	194 ± 3 ± 43	52 ± 1 ± 12
LHi5 ^e	Hippocampus medial-occipital	gs	189 ± 5 ± 21	376 ± 9 ± 83	68 ± 2 ± 15
LHi6 ^f	Hippocampus medial-occipital	ws	192 ± 3 ± 22	256 ± 3 ± 53	69 ± 1 ± 14
LHi7	Hippocampus occipital	gs	82 ± 1 ± 9	234 ± 2 ± 56	42 ± 0 ± 10
LHi8	Hippocampus occipital ende	gs	94 ± 1 ± 11	309 ± 3 ± 76	56 ± 1 ± 14
LIn1 ⁱ	Insula rostral	gs	128 ± 2 ± 14	350 ± 4 ± 82	63 ± 1 ± 15
LIn2 ^e	Insula medial	gs	189 ± 5 ± 21	376 ± 9 ± 83	68 ± 2 ± 15
LIn3 ^f	Insula occipital	ws	192 ± 3 ± 22	256 ± 3 ± 53	69 ± 1 ± 14
LNu1 ^h	Nucleus caudatus	gs	201 ± 4 ± 23	444 ± 10 ± 100	80 ± 2 ± 18
LNu2	Nucleus caudatus	ws	217 ± 2 ± 24	350 ± 4 ± 75	94 ± 1 ± 20
LOc1	Occipitalhirn rostral	gs	94 ± 1 ± 11	309 ± 3 ± 76	56 ± 1 ± 14
LOc2	Occipitalhirn rostral	ws	185 ± 2 ± 21	560 ± 7 ± 134	151 ± 2 ± 36
LOc3	Occipitalhirn medial	ws	187 ± 1 ± 21	422 ± 3 ± 95	114 ± 1 ± 26
LOc4	Occipitalhirn medial-occipital	gs	78 ± 2 ± 9	299 ± 8 ± 76	54 ± 1 ± 14
LOc5	Occipitalhirn medial-occipital	ws	130 ± 4 ± 15	268 ± 7 ± 60	72 ± 2 ± 16
LOc6	Occipitalhirn occipital	gs	80 ± 2 ± 9	305 ± 7 ± 78	55 ± 1 ± 14
LOc7	Occipitalhirn occipital	ws	111 ± 3 ± 12	229 ± 7 ± 51	62 ± 2 ± 14
LPa1 ⁱ	Pallidum rostral	gs	128 ± 2 ± 14	350 ± 4 ± 82	63 ± 1 ± 15
LPa2 ^j	Pallidum occipital	gs	171 ± 2 ± 19	481 ± 7 ± 114	87 ± 1 ± 21
LPa3 ^k	Pallidum occipital	ws	187 ± 5 ± 21	365 ± 9 ± 80	98 ± 3 ± 22
LPu1 ⁱ	Putamen rostral	gs	128 ± 2 ± 14	350 ± 4 ± 82	63 ± 1 ± 15
LPu2 ^j	Putamen occipital	gs	171 ± 2 ± 19	481 ± 7 ± 114	87 ± 1 ± 21
LPu3 ^k	Putamen occipital	ws	187 ± 5 ± 21	365 ± 9 ± 80	98 ± 3 ± 22
LTh1	Thalamus	gs	122 ± 2 ± 14	346 ± 5 ± 82	62 ± 1 ± 15
LTh2	Thalamus	ws	211 ± 3 ± 24	431 ± 6 ± 96	116 ± 2 ± 26

Tabelle A.3.: Zusammenfassung der Messergebnisse der Lithiumverteilung in der rechten Gehirnhälfte einer Person mit einer Lithiummedikation (Messserie L).

Messergebnisse aus der Messserie I (eine Person, die an einer Lithiumintoxikation verstarb)					
Bezeichnung	Gehirnbereich	Substanz	λ (pg/cm ²)	c _{trocken} (ppm)	c _{nass} (ppm)
IGr1	Großhirn I	gs	1307 ± 25 ± 97	8516 ± 164 ± 1563	1533 ± 29 ± 283
IGr2	Großhirn I	ws	4725 ± 16 ± 379	11101 ± 37 ± 1363	2997 ± 10 ± 371
IGr3	Großhirn II	gs	1620 ± 45 ± 120	10928 ± 308 ± 2036	1967 ± 56 ± 368
IGr4	Großhirn II	ws	1771 ± 35 ± 131	9823 ± 198 ± 1657	2652 ± 54 ± 450
IHi1	Hippocampus	gs	2467 ± 59 ± 183	11388 ± 281 ± 1752	2050 ± 51 ± 317
IHi2	Hippocampus	ws	2824 ± 43 ± 209	8213 ± 165 ± 1035	2217 ± 37 ± 282
ISt1	Striatum	gs	1841 ± 12 ± 136	10294 ± 62 ± 1745	1853 ± 11 ± 316
ISt2	Striatum	ws	2621 ± 16 ± 194	8787 ± 47 ± 1173	2372 ± 13 ± 319

Tabelle A.4.: Zusammenfassung der Messergebnisse der Lithiumverteilung im Gehirn einer Person, die durch eine Lithiumintoxikation verstarb (Messserie I).

Messergebnisse aus der Messserie B (im rostralen Teil des Balken)

Bezeichnung	Todesalter (a)	Geschlecht ¹	pH ²	Todesart ³	Rauher ⁴	Krankheit ⁵	Substanz	λ (pg/cm ²)	c _{trocken} (ppm)	c _{nass} (ppm)
B1	39	F	6,6	S	J	B	ws	2,95 ± 0,32 ± 0,21	4,21 ± 0,46 ± 0,61	1,14 ± 0,13 ± 0,16
B2	35	M	6,3	S	J	D	ws	1,59 ± 0,17 ± 0,11	2,82 ± 0,30 ± 0,47	0,76 ± 0,08 ± 0,13
B3	40	M	6,3	S	J	B	ws	1,27 ± 0,19 ± 0,09	3,02 ± 0,44 ± 0,47	0,82 ± 0,12 ± 0,13
B4	38	M	6,5	S	J	D	ws	1,04 ± 0,15 ± 0,07	2,25 ± 0,32 ± 0,37	0,61 ± 0,09 ± 0,10
B5	26	F	6,2	U	J	D	ws	0,81 ± 0,14 ± 0,06	2,04 ± 0,36 ± 0,34	0,55 ± 0,10 ± 0,09
B6	27	F	6,2	U	J	B	ws	1,47 ± 0,20 ± 0,10	2,16 ± 0,30 ± 0,32	0,58 ± 0,08 ± 0,09
B7	42	M	6,1	S	N	D	ws	1,36 ± 0,18 ± 0,10	2,50 ± 0,32 ± 0,38	0,68 ± 0,09 ± 0,10
B8	38	M	6,5	S	J	D	ws	1,85 ± 0,22 ± 0,13	5,19 ± 0,61 ± 0,83	1,40 ± 0,17 ± 0,23
B9	37	M	6,4	N	J	B	ws	1825 ± 7 ± 130	6193 ± 23 ± 1142	1672 ± 6 ± 310
B10	44	F	6,8	U	J	B	ws	1,12 ± 0,16 ± 0,08	2,54 ± 0,36 ± 0,42	0,68 ± 0,10 ± 0,11
B11	37	F	6,0	U	J	D	ws	1,44 ± 0,21 ± 0,10	2,91 ± 0,43 ± 0,42	0,79 ± 0,12 ± 0,11
B12	36	F	6,0	N	J	D	ws	0,90 ± 0,15 ± 0,06	2,66 ± 0,44 ± 0,46	0,72 ± 0,12 ± 0,13
B13	34	M	6,0	S	N	B	ws	0,79 ± 0,14 ± 0,06	1,47 ± 0,27 ± 0,23	0,40 ± 0,07 ± 0,06
B14	35	M	6,3	N	J	B	ws	0,90 ± 0,15 ± 0,06	2,92 ± 0,50 ± 0,57	0,79 ± 0,13 ± 0,15
B15	40	F	6,8	S	N	B	ws	0,57 ± 0,15 ± 0,04	1,33 ± 0,36 ± 0,20	0,36 ± 0,10 ± 0,05
B16	40	M	6,4	U	J	D	ws	1,31 ± 0,21 ± 0,09	2,89 ± 0,46 ± 0,50	0,78 ± 0,12 ± 0,14
B17	41	F	6,0	U	J	D	ws	0,65 ± 0,20 ± 0,05	1,77 ± 0,56 ± 0,33	0,48 ± 0,15 ± 0,09
B18	27	F	6,5	S	N	D	ws	1,13 ± 0,17 ± 0,08	1,58 ± 0,23 ± 0,26	0,43 ± 0,06 ± 0,07
B19	27	F	6,5	S	N	D	gs	1,21 ± 0,41 ± 0,09	2,40 ± 0,82 ± 0,41	0,43 ± 0,15 ± 0,08
B20	41	M	6,8	S	J	D	ws	0,75 ± 0,20 ± 0,05	3,22 ± 0,85 ± 0,63	0,87 ± 0,23 ± 0,17
B21	44	M	6,7	S	N	B	ws	0,40 ± 0,16 ± 0,03	0,80 ± 0,32 ± 0,12	0,22 ± 0,09 ± 0,03
B22	41	F	6,2	U	N	D	ws	1,59 ± 0,22 ± 0,11	3,83 ± 0,53 ± 0,62	1,04 ± 0,14 ± 0,17
B23	26	M	6,5	S	J	B	ws	0,65 ± 0,17 ± 0,05	1,42 ± 0,38 ± 0,22	0,38 ± 0,10 ± 0,06
B24	28	M	6,3	S	J	D	ws	1,66 ± 0,21 ± 0,12	4,55 ± 0,56 ± 0,67	1,23 ± 0,15 ± 0,18
B25	41	M	6,2	S	J	D	ws	0,49 ± 0,15 ± 0,03	1,98 ± 0,62 ± 0,36	0,54 ± 0,17 ± 0,10
B26	41	M	6,2	S	J	D	ws	0,96 ± 0,19 ± 0,07	2,44 ± 0,48 ± 0,39	0,66 ± 0,13 ± 0,11
B27	42	F	6,5	S	N	B	ws	0,59 ± 0,15 ± 0,04	1,64 ± 0,42 ± 0,27	0,44 ± 0,11 ± 0,07
B28	44	F	6,0	S	N	D	ws	1,03 ± 0,32 ± 0,07	1,92 ± 0,59 ± 0,30	0,52 ± 0,16 ± 0,08

Bezeichnung	Todesalter	Geschlecht ¹	pH ²	Todesart ³	Raucher ⁴	Krankheit ⁵	Substanz	λ (pg/cm ²)	c _{trocken} (ppm)	c _{nass} (ppm)
B29	44	F	6,0	S	N	D	gs	0,09 ± 0,15 ± 0,01	0,31 ± 0,50 ± 0,05	0,06 ± 0,09 ± 0,01
B30	34	M	6,4	N	N	D	ws	0,67 ± 0,15 ± 0,05	1,26 ± 0,29 ± 0,19	0,34 ± 0,08 ± 0,05
B31	37	M	6,2	U	J	D	ws	0,85 ± 0,20 ± 0,06	2,62 ± 0,63 ± 0,42	0,71 ± 0,17 ± 0,11
B32	37	M	6,2	U	J	D	gs	2,50 ± 0,59 ± 0,18	8,96 ± 2,10 ± 1,28	1,61 ± 0,38 ± 0,23
B33	42	M	6,1	U	J	D	ws	1,37 ± 0,20 ± 0,10	3,84 ± 0,55 ± 0,59	1,04 ± 0,15 ± 0,16
B34	31	M	6,2	S	N	D	ws	0,59 ± 0,17 ± 0,04	1,09 ± 0,31 ± 0,17	0,29 ± 0,08 ± 0,05
B35	41	M	6,1	S	N	D	ws	0,65 ± 0,18 ± 0,05	1,35 ± 0,37 ± 0,20	0,37 ± 0,10 ± 0,05
B36	35	F	6,0	S	N	D	ws	0,81 ± 0,14 ± 0,06	2,69 ± 0,47 ± 0,50	0,73 ± 0,13 ± 0,13
B37	36	M	6,4	S	J	B	ws	232 ± 2 ± 17	622 ± 6 ± 104	168 ± 2 ± 28
B38	38	M	6,5	N	N	D	ws	0,47 ± 0,13 ± 0,03	1,00 ± 0,28 ± 0,17	0,27 ± 0,08 ± 0,05
B39	44	F	6,2	S	N	D	ws	0,94 ± 0,20 ± 0,07	1,58 ± 0,33 ± 0,23	0,43 ± 0,09 ± 0,06
B40	40	F	6,1	S	N	D	ws	0,78 ± 0,18 ± 0,06	2,17 ± 0,51 ± 0,35	0,59 ± 0,14 ± 0,09
B41	43	M	6,0	S	N	D	ws	0,60 ± 0,16 ± 0,04	1,29 ± 0,35 ± 0,19	0,35 ± 0,10 ± 0,05

Tabelle A.5.: Zusammenfassung der Messergebnisse aus der Serienmessung im rostralen Teil des Balken von Suizidopfern und Kontrollpersonen, die an affektiven Störungen litten (Messserie B). Die Gewebeschnitte aus grauer Substanz wurden bei der Analyse ausgeschlossen, da dort die Lithiumkonzentration in den Axionen untersucht werden sollte.

¹ Geschlecht: F: Frau, M: Mann; ² pH-Wert; ³ Todesart: S: Suizid, U: Unfall, N: Natürlich; ⁴ Raucher: J: ja, N: nein; ⁵ Krankheit: B: Bipolare Störungen, D: Depressionen (Major Depressive Disorder, MDD).

Simulation der Detektoreigenschaften

Für den Nachweis von kleinsten Lithiumspuren wurde ein speziell an die Kinematik der Reaktion ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ angepasster Detektoraufbau entwickelt (siehe Abschnitt 3.1). Dieser besteht aus zwei positionsempfindlichen Detektoren (PSD), mit einer aktiven Fläche von $A = 20 \times 20 \text{ mm}^2$ und gegenüber standardmäßig kommerziell erhältlichen Detektoren reduzierten Widerstandsschichten auf den Oberflächen. Trotz der speziellen Detektorentwicklung sind Detektorkorrekturen aufgrund von nicht idealen Eigenschaften (siehe Abschnitt 5.1) der PSD notwendig. Um die Detektorantwort der PSD bei einem Teilcheneinschlag zu analysieren und physikalisch richtige Korrekturen abzuleiten, wurden in diesem Kapitel zwei Modelle aufgestellt, die die beobachteten Detektoreigenschaften erklären. Darüber hinaus werden in Abschnitt B.2 die Anstiegszeiten von verschiedenen Detektorkonfigurationen simuliert und miteinander verglichen, die als Grundlage für die Auslegung einer speziellen Detektorentwicklung dienen.

B.1. Ein analytisches Modell für den Signaloffset der PSD

In Abschnitt 5.1.1 wurde eine Energieabhängigkeit der rekonstruierten Ortskoordinaten x und y beobachtet, die in Abbildung 5.1 zu sehen ist. Vor allem bei kleinen Energien unterhalb $E_t = 2000 \text{ keV}$ (entspricht in Abbildung 5.1 einer unkalibrierten Teilchenenergie von etwa $E' = 1100 \text{ ADC Kanäle}$) ist dieser Effekt sehr stark ausgeprägt. Je nach der, im Detektor deponierten, Energie ändern sich damit die Ortskoordinaten für einen konstanten Einschlagsort. Um diese Abhängigkeit zu korrigieren, wird in diesem Kapitel ein Modell aufgestellt, das die Energieabhängigkeit der Ortskoordinaten erklärt.

Die Positionsauflösung der PSD wurde durch eine homogene Widerstandsschicht r auf Vorder- und Rückseite des Detektors realisiert. Bei einem Teilcheneinschlag teilt sich damit die, im Detektor deponierte, Energie E_t entsprechend dem Spannungsteiler auf beide Seiten entsprechend $E_{1/2} = \frac{R_2/1}{R} E_t$ auf. R_1 bzw. R_2 sind dabei die Widerstände links bzw. rechts des Teilcheneinschlags und $R = R_1 + R_2$ bezeichnet die gesamte Widerstandsschicht des PSD. Bei der Datenaufnahme folgen nach den Detektoren die Vorverstärker (siehe Abschnitt 3.3). Zwischen dem Integrationskondensator und dem Detektor existieren verschiedene Widerstände wie endliche Leitungs-, Terminierungs- und andere parasitäre Widerstände. Diese wurden im eindimensionalen Ersatzschaltbild in Abbildung B.3 mit R_{01} und R_{02} bezeichnet. Diese Widerstände tragen ebenfalls zum Spannungsteiler bei und führen so zu einem energieabhängigen Offset $\frac{R_{01/02}}{R_{01}+R_{02}+R} E_t$.

Des Weiteren existieren noch weitere Offsetquellen zwischen dem Detektor- und dem digitalisierten ADC-Signal, die in Abbildung B.3 mit O_1 und O_2 bezeichnet wurden und einen energieunabhängigen

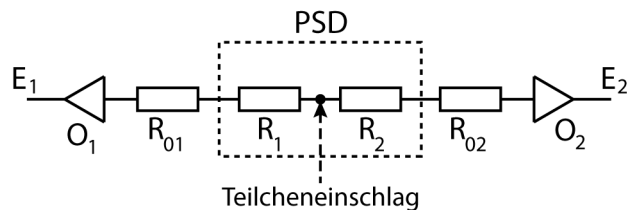


Abbildung B.1.: Eindimensionales Ersatzschaltbild eines PSD als Spannungsteiler.

Anteil zum Detektorsignal beitragen. Dieser konstante Offset wird durch nicht ideale Eigenschaften der Komponenten der Datenaufnahmeelektronik, wie ADC-, Shaper-, Vorverstärkeroffset oder anderen elektronischen Offsets, wie z.B. der Eingangs-Offset-Spannung eines Operationsverstärkers, erzeugt.

Die am ADC aufgenommenen Einzelkanal-Energien E_1 bzw. E_2 (siehe Abschnitt 3.2) setzen sich also wie folgt zusammen

$$E_1 = \frac{R_2 + R_{02}}{R_{01} + R_{02} + R} \cdot E_t + O_1 \quad (\text{B.1})$$

$$E_2 = \frac{R_1 + R_{01}}{R_{01} + R_{02} + R} \cdot E_t + O_2. \quad (\text{B.2})$$

Dabei ist E_t die im Detektor deponierte Teilchenenergie. Die gemessene Gesamtenergie ist somit

$$E = E_1 + E_2 = E_t + O_1 + O_2 \quad (\text{B.3})$$

und der aus den Einzelenergien berechnete Teilcheneinschlagsort x ergibt sich zu

$$\begin{aligned} x &= \frac{L}{2} \cdot \frac{E_1 - E_2}{E_1 + E_2} = \frac{L}{2E} \left(\frac{R_{02} - R_{01} + R_2 - R_1}{R_{01} + R_{02} + R} \cdot E_t + O_1 - O_2 \right) \\ &= \frac{L}{2} \left(\left(a - x_t b \frac{2}{L} \right) - \frac{(a - x_t b \frac{2}{L})(O_1 + O_2) + O_1 - O_2}{E} \right) \end{aligned}$$

$$\text{mit} \quad a = \frac{R_{02} - R_{01}}{R_{01} + R_{02} + R} \quad \text{und} \quad b = \frac{R}{R_{01} + R_{02} + R}$$

Dabei ist x_t der tatsächliche Einschlagsort des Teilchens im PSD und L die Detektorbreite. Durch Auflösen nach E erhält man die Energieabhängigkeit des rekonstruierten Ortes x für konstante Einschlagspositionen x_t der Teilchen im Detektor.

$$E(x) = \frac{(\frac{L}{2}a - x_t b)(O_1 + O_2) + \frac{L}{2}(O_1 - O_2)}{\frac{L}{2}a - bx_t - x} = \frac{c_1(x_t)}{c_2(x_t) - x} \quad (\text{B.4})$$

$c_1(x_t)$ und $c_2(x_t)$ sind dabei Konstanten, die den relativen und absoluten Offset, sowie die tatsächliche Einschlagsposition x_t der Teilchen im Detektor enthalten. Abbildung B.2 zeigt die Energiesumme $E(x)$ aus dem Modell von Gleichung B.4, die gegenüber dem berechneten Einschlagsort x aufgetragen wurde. In diesem Beispiel wurden die in Tabelle B.1 gezeigten Parameter für das Modell verwendet. Die Simulation stimmt konzeptionell exakt mit der Messung in Abbildung 5.1 überein, die in Abschnitt 5.1.1 gezeigt wird. Die senkrechten roten Punkteschare repräsentieren Äquipotentiallinien der tatsächlichen Einschlagsorte x_t im PSD für verschiedene Teilchenenergien von $E_t = 2900 \text{ keV}$ bis $E_t = 0 \text{ keV}$. Alle Punkteschare treffen sich bei abnehmender Energie an einem Punkt (grüner Punkt). Hier ist die Teilchenenergie $E_t = 0 \text{ keV}$ und der Energieeintrag E wird dabei ausschließlich von den konstanten Offsets $O_1 + O_2$ verursacht. Die blauen Kurven von $x_t = \pm 10 \text{ mm}$ zeigen Teilcheneinschläge am Rand des Detektors und die orangenen Linien die zugehörigen Asymptoten dieser Kurven.

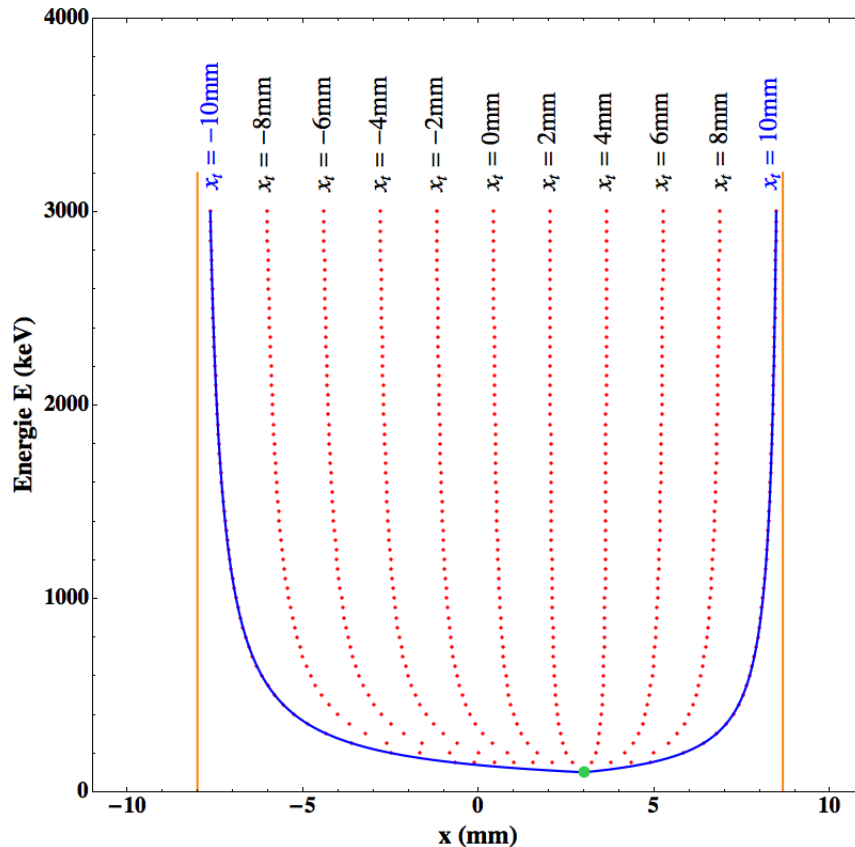


Abbildung B.2.: Simulation der Detektorantwort eines PSD für eine definierte Teilchenenergie mit einem konstanten und energieabhängigen Offset in der Datenaufnahmeelektronik. Auf der Ordinate ist die resultierende Teilchenenergie aufgetragen und die Abszisse zeigt den rekonstruierten Einschlagsort im Detektor. Die gepunkteten roten und die blauen Linien zeigen Äquipotentiallinien für die Teilcheneinschlagsposition im Detektor.

Die konstanten Offsets verursachen eine starke Krümmung, vor allem bei kleinen Teilchenenergien.

Der Offset kann durch eine Kalibrationsmessung mit einer Dreifach-Alphaquelle und einem Fit der Alphalinien bestimmt werden. Die Alphaenergien für eine ^{239}Pu -, ^{241}Am - und ^{244}Cm -Quelle liegen typischerweise bei $5000\text{keV} < E < 6000\text{keV}$, so dass sich die Fitunsicherheit sehr stark auf den Offset auswirkt. Daher wurde hier der Offset bestimmt, indem bei unveränderter Datenaufnahme ein externer Triggerimpuls erzeugt wird. Durch das entkoppelte Triggersignal nimmt die Datenaufnahme eine Energie von $E_t = 0\text{keV}$ auf. Wird dieser Offset von der jeweiligen aufgenommenen Energie $E_t \neq 0$ subtrahiert, verschwindet die Energieabhängigkeit des Ortes x , wie das korrigierte Spektrum in Abschnitt 5.1.1 zeigt.

Der energieabhängige Offset, der durch die Widerstände zwischen Detektor und Vorverstärker verursacht wird, bedingt eine Verschiebung der orangen Asymptoten von $x = \pm 10\text{mm}$ in Richtung des Detektormittelpunkts. Diese Verschiebung wird bei der zweidimensionalen Kalibration der Ortskoordinaten korrigiert (siehe Abschnitt 5.1.3).

B.2. Simulation der Anstiegszeit und Energiesumme der PSD

Im letzten Kapitel wurde für die Beeinträchtigung der Detektorsignale durch die Datenaufnahmeelektronik ein analytisches Modell aufgestellt. Jetzt soll der Einfluss des ortsauflösenden Detektors auf die in ihm deponierte Ladung simuliert werden. Dabei ist vor allem die Anstiegszeit der Vorver-

Modellparameter	
Gesamt-Detektorwiderstand r	5,0 k Ω
Zusatzwiderstand R_{01}	0,4 k Ω
Zusatzwiderstand R_{02}	0,6 k Ω
konstanter Offset O_1	35 keV
konstanter Offset O_2	65 keV

Tabelle B.1.: Parameter, die im Offset-Modell nach Gleichung B.4 für das Beispiel in Abbildung B.2 verwendet wurden.

stärkersignale, in Hinblick auf möglichst konstante Timing-Filter-Signale und die damit verbundene Untergrunddiskriminierung, von Interesse. Darüber hinaus soll noch die nachgewiesene Teilchenenergie und dessen Abhängigkeit vom Teilcheneinschlagsort untersucht werden. Dazu wurde ein einfaches, eindimensionales Modell aufgestellt [88], das in Abbildung B.3 gezeigt wird. Der Detektor wurde dabei in N Streifen unterteilt, die alle die gleiche Kapazität von $C_i = \frac{C_0}{N}$ besitzen, wobei C_0 die gesamte Detektorkapazität ist. Alle Kapazitäten sind über ein Widerstandsnetzwerk miteinander verschaltet, das in Summe die Widerstandsschicht R_0 auf der Detektoroberfläche wiedergibt. Es gilt also $R_0 = \sum_{i=1}^{N-1} R_i$. An beiden Seiten des Detektors wurde als Vorverstärker eine aktive Integrator-Schaltung implementiert, die die aus dem Detektor fließende Ladung aufammelt. Um die Detektorantwort auf einen Teilcheneinschlag an Position i zu analysieren wurde eine Ladung im Kondensator C_i generiert. Diese Ladung fließt über die angrenzenden Widerstände R_{i-1} bzw. R_i auf die benachbarten Kondensatoren C_{i-1} und C_{i+1} ab. Der infinitesimale Lade- bzw. Entladestrom eines beliebigen Kondensators C_j in diesem Netzwerk wurde dabei wie folgt berechnet [88]:

$$\begin{aligned}
 dI_j &= dI_j^{\text{laden}} + dI_j^{\text{entladen}} \\
 &= \frac{1}{R_j} \left(\frac{dQ_{j+1}}{C_{j+1}} - \frac{dQ_j}{C_j} \right) + \frac{1}{R_{j-1}} \left(\frac{dQ_{j-1}}{C_{j-1}} - \frac{dQ_j}{C_j} \right).
 \end{aligned}$$

Q_{j-1} , Q_j und Q_{j+1} sind dabei die in den Kondensatoren C_{j-1} , C_j und C_{j+1} gespeicherten Ladungen. Die Ladung in den Kapazitäten C_1 bzw. C_N fließt über R_{01} bzw. R_{02} auf den Vorverstärkerkondensator C_{VV} , der wiederum über R_{VV} entladen wird.

Mittels dieses Modells wurde in jedem Streifen $i \in [1, N]$ ein Teilcheneinschlag mit einer Energie von $E_0 = 5000$ keV, was einer Ladung von $Q_0 = 0,22$ pC entspricht, generiert und die Kondensatorsignale am Vorverstärker 1 und 2 simuliert. Dabei wurde ein Vorverstärkerladewiderstand von $R_{01} = R_{02} = 0,25$ k Ω angenommen. Die Vorverstärkerkapazität wurde auf $C_{VV} = 10$ pC ausgelegt und dessen Entladewiderstand wurde derart gewählt, dass die Entladezeitkonstante $\tau \propto R_{VV} \cdot C_{VV}$, wie auch im Experiment, $50 \mu\text{s}$ beträgt. Diese numerische Simulation wurde für verschiedene De-

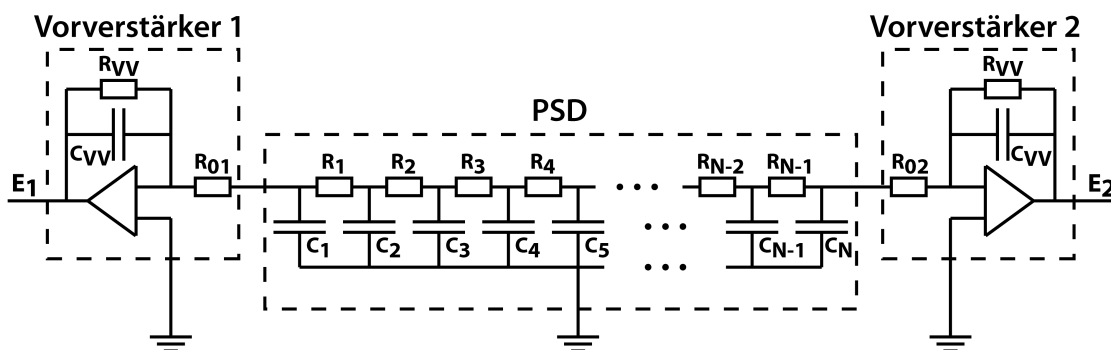


Abbildung B.3.: Eindimensionales Ersatzschaltbild eines PSD mit Vorverstärkerelektronik.

Simulationsparameter					
	PSD			Si-PIN	
Farbcode der Simulation	●	●	●	●	●
aktive Detektorfläche A (mm ²)	20 × 20	20 × 10	20 × 20	20 × 20	10 × 10
Streifenanzahl N	100	100	100	1	1
Detektorwiderstand R_0 (kΩ)	100	16	4	0	0
Detektorkapazität C_0 (pF)	360	360	360	360	90
Vorverstärkerkapazität C_{VV} (pF)	10	10	10	10	10
VV-Entladewiderstand R_{VV} (MΩ)	5	5	5	5	5
VV-Ladewiderstand R_{01}/R_{02} (kΩ)	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Simulationszeit t (μs)	30	30	30	30	30
Schrittweite Δt (ps)	10	10	10	1	1
Teilchenenergie E_0 (keV)	5000	5000	5000	5000	5000

Tabelle B.2.: Modellparameter der verschiedenen Simulationen der PSD Detektoren und Silizium PIN-Dioden. Für die Detektorkapazität $C_0 = 360$ pF der PSD wurde die typische Kapazität dieser Detektoren¹ gewählt.

tektorparameter wiederholt um die Abhängigkeit der Vorverstärkersignale von diesen zu analysieren. Dies bildet die Grundlage um einen optimalen Detektor für den Lithiumnachweis mit der Reaktion ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ zu entwickeln. Dabei wurde bei dem PSD mit einer aktiven Fläche von 20×20 mm² die typische Kapazität von $C_0 = 360$ pF¹ verwendet. Die Modellparameter für jede Simulation wurden in Tabelle B.2 zusammengefasst. Abbildung B.4 (a) zeigt die resultierenden Signale des Vorverstärker 1 in einem Zeitbereich von $\Delta t = 30$ μs für einen Teilcheneinschlag im Detektormittelpunkt. In Abbildung B.4 (b) sind die identischen Vorverstärkersignale in einem Zeitbereich von $\Delta t = 3$ μs zu sehen, um das Anstiegsverhalten der Signale zu vergleichen. Auf den Ordinaten ist jeweils der Energieanteil des Vorverstärkersignals zur gesamten, im Detektor deponierten, Energie aufgetragen. Die blaue Kurve zeigt die Simulation eines PSD mit einer Widerstandsschicht von $R_0 = 16$ kΩ. Die Eigenschaften dieser Simulation entsprechen denen der standardmäßig kommerziell erhältlichen Detektoren. Bei der roten Kurve wurde eine Widerstandsschicht von $R_0 = 4$ kΩ simuliert. Dies entspricht der Widerstandsschicht der Detektoren von Aufbau dP2r, die in Zusammenarbeit mit SiTek² entwickelt wurden. Die grüne Kurve zeigt, wie sich das Vorverstärkersignal bei einem sehr hohen Oberflächenwiderstand von $R_0 = 100$ kΩ verändert. Deutlich erkennt man mit zunehmendem Oberflächenwiderstand R_0 eine Verlängerung der Signalanstiegszeit aufgrund des zunehmenden RC-Gliedes. Für alle PSD-Vorverstärkerkurven wurde die Anstiegszeit von 10% bis 90% des Signalmaximums ermittelt. Die Ergebnisse sind in Tabelle B.3 zusammengefasst. Die Signal-Anstiegszeit bei einem Teilchenein-

Signalanstiegszeiten 10% bis 90%					
	PSD			Si-PIN	
	●	●	●	●	●
Anstiegszeit, Mitte (ns)	5930	1360	450	226	41
Anstiegszeit, Rand an VV 1 (ns)	80	60	80	226	41
Anstiegszeit, Rand an VV 2 (ns)	6540	1450	470	226	41

Tabelle B.3.: Signalanstiegszeiten 10% bis 90% das maximalen Signals für verschiedenen Teilcheneinschlagspositionen im Detektor. Der Farbcode indiziert die Simulationen der verschiedenen Detektoreigenschaften (siehe Tabelle B.2).

¹Datenblatt "High Linearity Position Sensing Detector 2L20UV_SU9", <http://www.lasercomponents.com/de/produkt/zweidimensionale-silizium-psds/>

²<http://www.sitek.se/>

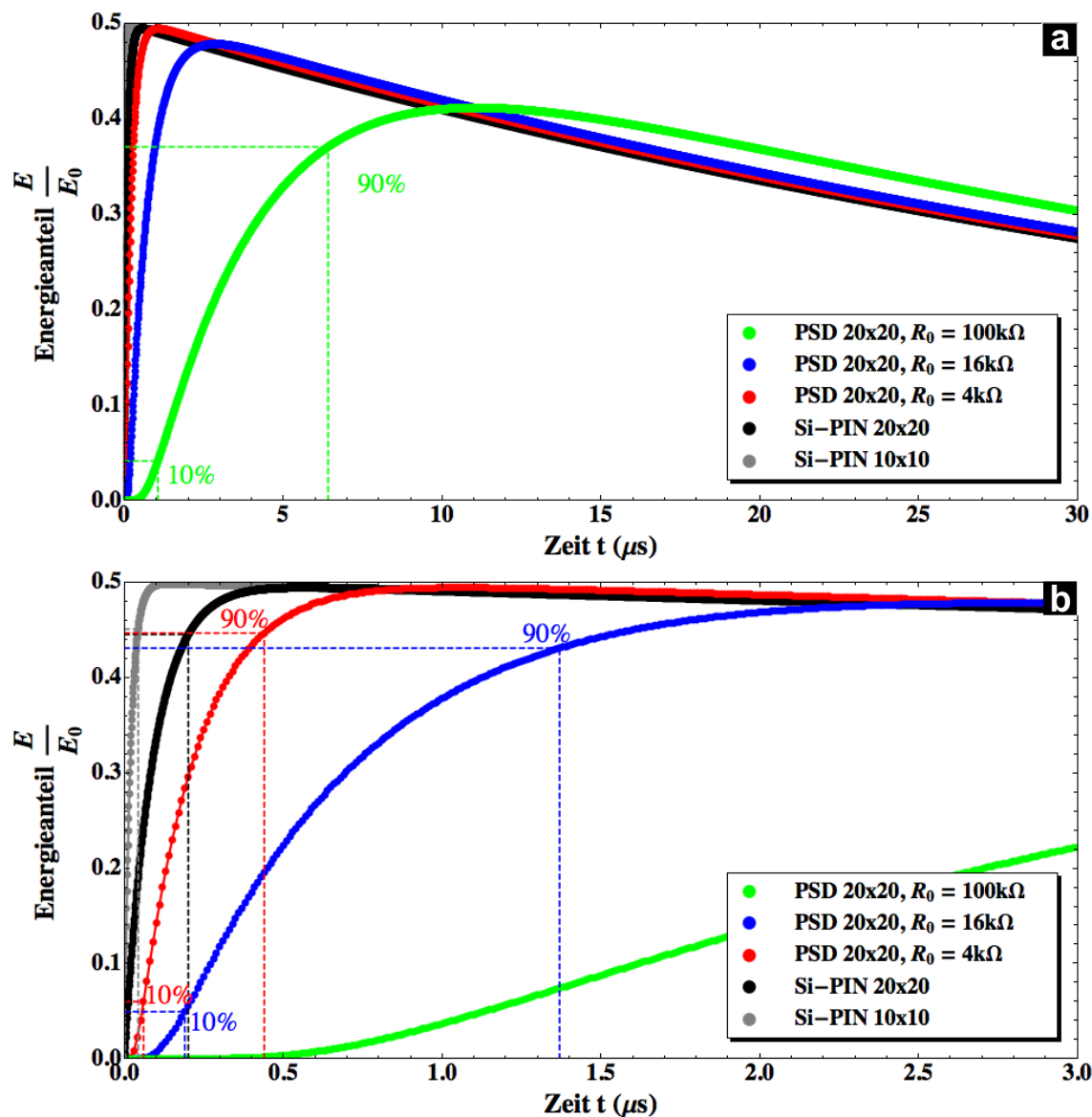


Abbildung B.4.: Vorverstärkersignale der PSD Detektoren für verschiedene Widerstände und Silizium PIN-Detektoren mit unterschiedlichen Kapazitäten. Um die Anstiegszeit der einzelnen Signale zu visualisieren wurden die 10% und 90% des Signalmaximums markiert.

schlag im Detektormittelpunkt unterscheiden sich zwischen den PSD mit $R_0 = 16\text{k}\Omega$ und $R_0 = 4\text{k}\Omega$ um einen Faktor 3.

Ein Vergleich der simulierten Anstiegszeiten mit den Signalen, die im Experiment ermittelt wurden, zeigte, dass die experimentellen Anstiegszeiten um etwa 25% schneller waren als in der Simulation berechnet. Der Grund dafür ist vor allem die Detektorkapazität C_0 . Der PSD besitzt eine Größe von $24 \times 24\text{mm}^2$, mit einer aktiven Fläche von $20 \times 20\text{mm}^2$. Der inaktive Rand trägt ebenfalls zur Detektorkapazität bei, allerdings bestimmt ausschließlich die Kapazität der aktiven Fläche das Detektorentlade-RC-Glied. Somit ist die effektive Detektorkapazität geringer als im Datenblatt angegeben und damit die Anstiegszeit schneller. Die Anstiegszeiten bei einem Teilcheneinschlag am Detektorrand, die ebenfalls in Tabelle B.3 mit aufgelistet sind, sind mit $t = 80\text{ns}$ alle annähernd identisch kurz. Hier wird die Anstiegszeit im Wesentlichen durch die Vorverstärkerkapazität C_{VV} und den

Integrationswiderstand R_{01} bestimmt, die Eigenschaften der Datenaufnahmeelektronik sind und sich bei den Simulationen nicht ändern. Bei einem Teilcheneinschlag an der Vorverstärker abgewandten Seite vergrößert sich die Anstiegszeit im Vergleich zu einem Teilcheneinschlag am Detektormittelpunkt nur unwesentlich (siehe Tabelle B.3). Hier hat die zusätzliche Widerstands- und Kapazitätskette nur noch einen kleinen Einfluss auf die Signalanstiegszeit.

Neben den Simulationen der ortsauflösenden Detektoren wurden noch zwei Simulationen von Silizium PIN-Dioden ohne Oberflächenwiderstände und mit nur einem Auslesekanal durchgeführt. Dabei wurde lediglich ein Detektorstreifen modelliert, da aufgrund des fehlenden Widerstandsnetzwerks sich die parallelen Kapazitäten wie eine große mit der Detektorkapazität C_0 verhalten. Somit kann nicht zwischen einem Teilcheneinschlag am Detektorrand oder Detektormitte unterschieden werden. Die schwarze Kurve in Abbildung B.4 zeigt das Vorverstärkersignal eines Detektors, dessen Eigenschaften, ausgenommen des Oberflächenwiderstands, identisch mit denen der Detektoren von Setup dP2r sind. Die graue Kurve hingegen resultiert aus einer Simulation eines kleineren Detektors mit einer geringeren Kapazität von $C_0 = 75$ pF. Diese Simulation entspricht dem Vorverstärkersignal des Messaufbaus, der in einer ersten Konzeptstudie verwendet wurde [81]. Die Amplituden der Silizium PIN-Dioden Simulationen wurden in Abbildung B.4 um einen Faktor zwei nach unten skaliert, um diese mit den PSD Signalen zu vergleichen. Während die Vorverstärkersignale der PIN-Dioden aus der gesamten Ladung gebildet werden, zeigen die Vorverstärkersignale der PSD bei einem Teilcheneinschlag im Detektormittelpunkt aufgrund der Ladungsteilung lediglich in etwa die halbe Ladung. Die Simulationsparameter, sowie die resultierenden Anstiegszeiten sind ebenfalls in Tabelle B.2 und Tabelle B.3 zusammengefasst.

Die Anstiegszeit der Silizium PIN-Diode mit einer Detektorkapazität von $C_0 = 360$ pF (schwarze Kurve) ist lediglich um etwa einen Faktor zwei kleiner als die in der PSD-Simulation mit einem Oberflächenwiderstand von $R = 4$ k Ω bei einem Teilcheneinschlag am Detektormittelpunkt. Folglich lassen sich durch eine weitere Verringerung der Widerstandsschichten des PSD keine wesentliche Verbesserung mehr in der Signalanstiegszeit erzielen. Die Anstiegszeit der PIN-Diode mit $C_0 = 75$ pF (graue Kurve) skaliert mit der Detektorkapazität nach unten und liegt bei etwa $t = 41$ ns. Bei den Simulationen der PIN-Dioden liegt die Annahme zu Grunde, dass sich die gesamte, im Detektor erzeugte, Ladung auf die komplette Detektorkapazität verteilt. Somit geht in die Vorverstärker-Ladezeit die gesamte Detektorkapazität C_0 mit ein. Damit ist die berechnete Anstiegszeit am Detektorrand bei den Si-PIN-Dioden teilweise größer als bei den PSD Simulationen. Dort wird die Ladung in einer Teilkapazität erzeugt, dessen Größe in diesem Fall die Vorverstärker-Ladezeit beeinflusst.

Aus den Vorverstärkersignalen können mit einem „Shapingalgorithmus“ die jeweiligen Energiesignale gebildet werden. Als einfachste Art des „Shapens“ wurde für jedes der beiden Vorverstärkersignale der PSD jeweils das Maximum ermittelt und dieses als Energiesignal E_i , $i \in \{1, 2\}$ definiert. Abbildung B.5 (a) zeigt die Energiesumme aus $E = E_1 + E_2$ der PSD Simulationen für einen Teilchenenergie von $E_0 = 5000$ keV und $E_0 = 2000$ keV, die gegenüber dem jeweiligen berechneten Einschlagsort $x = \frac{L}{2} \cdot \frac{E_1 - E_2}{E_1 + E_2}$ aufgetragen wurde, wobei $L = 20$ mm die Detektorbreite ist. Die Energiesumme zeigt das, für die PSD typische, Durchhängen der Energieäquipotentiallinien zum Detektormittelpunkt, das ebenfalls in den Messungen zu sehen ist (siehe Abbildung 5.1 in Abschnitt 5.1). Mit zunehmendem Oberflächenwiderstand steigt auch das RC-Glied im Detektor und der Vorverstärkerkondensator wird langsamer geladen bei gleichbleibender Entladekonstante. Somit ist die Amplitude des Vorverstärkersignals für größere R_0 bei einem Teilcheneinschlag im Detektormittelpunkt kleiner. Am Detektorrand wirkt sich das RC-Glied des Detektors nur marginal auf die Vorverstärkerladezeit aus. Hier ist nur ein kleiner Widerstand zwischen Teilcheneinschlag und Vorverstärker vorhanden und die Energiesumme $E_1 + E_2$ wird immer dominiert durch das Einzelsignal mit der größeren Amplitude. Daher ist hier auch die Energie für alle Oberflächenwiderstände annähernd gleich groß. Die Signal-

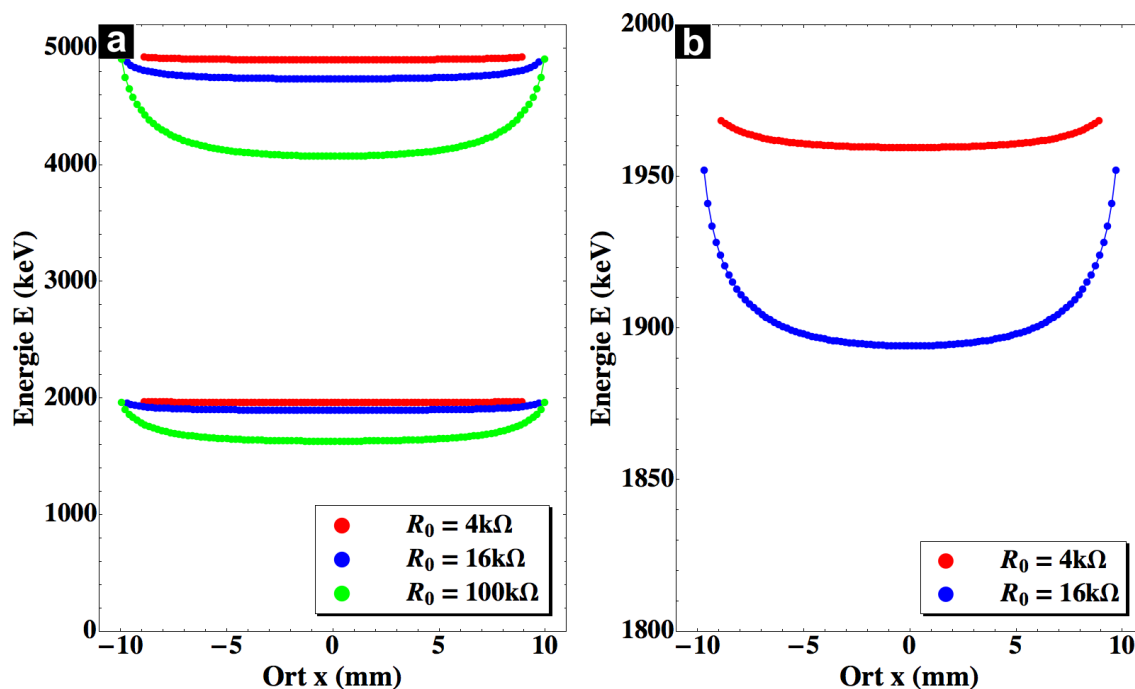


Abbildung B.5.: a: Ort-Energie-Spektrum aus der Simulation der PSD mit den Oberflächenwiderständen $R_0 = 100\text{k}\Omega$ (grün), $R_0 = 16\text{k}\Omega$ (blau) und $R_0 = 4\text{k}\Omega$ (rot) für eine Teilchenenergie von $E = 5000\text{keV}$ und $E = 2000\text{keV}$.
 b: Das Spektrum aus (a) im Energiebereich zwischen 1800keV und 2000keV .

ausbeute am Detektorrand und -Mittelpunkt wurde in Tabelle B.4 für alle drei PSD-Simulationen zusammengefasst. Zusätzlich wurde noch der relative Energieverlust bei einem Teilcheneinschlag in der Detektormitte zum Detektorrand mit angegeben. Während bei einem Oberflächenwiderstand von $R_0 = 100\text{k}\Omega$ ein ortsabhängiger Energieunterschied bis zu $21,0\%$ auftritt, erhält man für $R_0 = 16\text{k}\Omega$ eine relative Energiedifferenz von lediglich $4,05\%$. Bei $R_0 = 4\text{k}\Omega$ ist der Energieunterschied mit $0,63\%$ kaum noch vorhanden, wie die annähernd konstanten Energiesumme zeigt. Für einen genaueren Vergleich der Simulationen mit $R_0 = 16\text{k}\Omega$ (standard PSD) und $R_0 = 4\text{k}\Omega$ (entspricht Setup dP2r) ist in Abbildung B.5 (b) die Energiesumme von $E_0 = 2000\text{keV}$ des Ort-Energiespektrum von (a) nochmals detaillierter zu sehen. Dies ist auch der relevante Energiebereich bei der Lithiummessung. Hier ist sehr deutlich zu sehen, dass für Detektorsetup dP2r lediglich eine sehr kleine Energiekorrektur nötig ist (siehe dazu Abschnitt 5.1.2). In beiden Spektren ist ebenfalls deutlich zu sehen je kleiner der Oberflächenwiderstand des PSD ist, desto mehr beeinflussen die Widerstände R_{01} und R_{02} den berechneten Teilcheneinschlagsort, der dann immer weiter zum Detektormittelpunkt skaliert wird

Signalausbeute in %			
	●	●	●
am Detektorrand	97,8	97,1	98,0
am Detektormittelpunkt	77,3	93,2	97,4
Verhältnis Mittelpunkt-Rand	21,0	4,0	0,6

Tabelle B.4.: Positionsabhängige prozentuale Signalausbeute der PSD-Simulationen mit den Oberflächenwiderständen $R_0 = 100\text{k}\Omega$ (grün), $R_0 = 16\text{k}\Omega$ (blau) und $R_0 = 4\text{k}\Omega$ (rot). Die Zeile Verhältnis Mittelpunkt-Rand gibt an, wie sich die gemessene Teilchenenergie bei einem Einschlag im Detektormittelpunkt zum Detektorrand verhält.

(vergleiche dazu Abschnitt B.1).

Die Simulationen zeigten, dass ein PSD mit einem Oberflächenwiderstand von $R_0 = 4\text{ k}\Omega$ eine gute Signalanstiegszeit besitzt, die nicht mehr signifikant durch eine Verringerung der Widerstandsschicht verbessert werden kann, wie der Vergleich mit der Simulation einer Silizium PIN-Diode zeigte. Die Signalausbeute ist bei dem $R_0 = 4\text{ k}\Omega$ PSD über den gesamten Ort sehr hoch. Daher wurde auf Basis dieser Simulationen in Zusammenarbeit mit der Firma SiTek³ spezielle Detektoren mit einer reduzierten Widerstandsschicht für die NIK-Methode entwickelt. Damit ist eine optimale Erfassung der Teilchenenergien sowie der Einschlagskoordinaten und Detektorzeiten möglich.

³<http://www.sitek.se/>

Rekonstruktion der Eventanzahl

Der Auslesevorgang der Daten des ADC benötigt eine Zeit in der Größenordnung von $\Delta t_{\text{tot}} = 100\mu\text{s}$. Während dessen wird die in Abschnitt 3.3 beschriebene Datenaufnahmeelektronik durch das Trigger Modul (TM) blockiert und Triggerereignisse in dieser Zeit werden verworfen. Besonders bei Raten von $R > 500\text{cps}$ erhält man hier eine signifikante Unsicherheit. Um die Anzahl der verworfenen Events zu ermitteln, wurde die Datenaufnahme um die in Abbildung C.1 dargestellten Komponenten erweitert. Dabei wird das 50ns lange Triggersignal aufgeteilt und liegt einmal direkt an einem Koinzidenzmodul (AND) an. Gleichzeitig wird es um eine Zeit $\Delta t_{\text{Delay}} = 200\text{ns}$ verzögert (Delay), wie in Abbildung C.3 (a) gezeigt wird. Ein anschließender Gate-Generator (GG- ∞) erzeugt daraus ein unendlich langes Signal, das vom Mastertrigger (MT) des Triggermoduls (TM) wieder zurückgesetzt wird. Der Mastertrigger, der das Auslesen des ADC steuert, ist um $\Delta t = 800\text{ns}$ gegenüber dem Triggersignal verzögert.

Im Fall, dass ein Event nicht während einer Totzeit auftritt, sind die Signale an In1 und In2 der AND-Logik-Einheit zeitlich verzögert, so dass niemals an beiden Eingängen gleichzeitig ein Signal anliegt (siehe Abbildung C.3 (b)). Somit passieren die Signale die Logik Einheit nicht und durch den NIM-to-TTL-Konverter wird vom ADC eine logische 1 aufgezeichnet. Ereignet sich jedoch ein Triggerereignis während einer Totzeit, dann existiert kein Mastertrigger, der das GG- ∞ -Signal zurücksetzt, wie in Abbildung C.3 (c) gezeigt wird. Am Eingang In2 des AND-Moduls liegt beim nächsten Triggerevent eine logische-1 an. In diesem Fall passiert das Triggersignal die AND-Logik-Einheit und durch den NIM-to-TTL-Konverter wird vom ADC eine logische 0 aufgezeichnet. Mit diesem zusätzlichen „Bit“ kann mit Hilfe des nachfolgenden statistischen Modells die tatsächliche Anzahl aller auftretenden

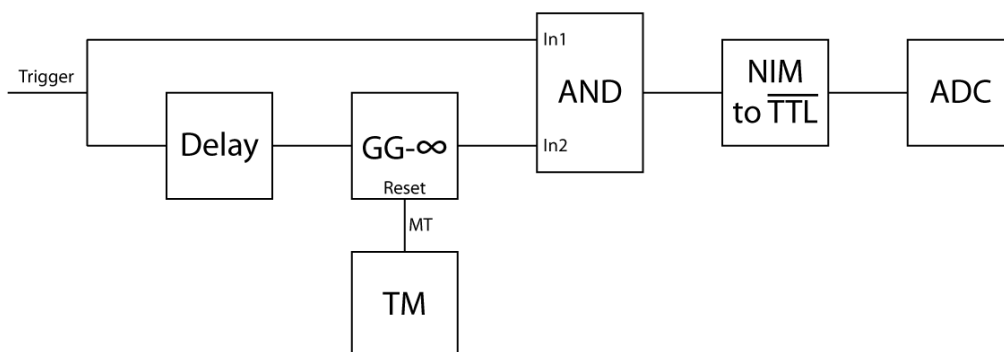


Abbildung C.1.: Schematischer Aufbau der Elektronik zur Rekonstruktion der Eventanzahl.

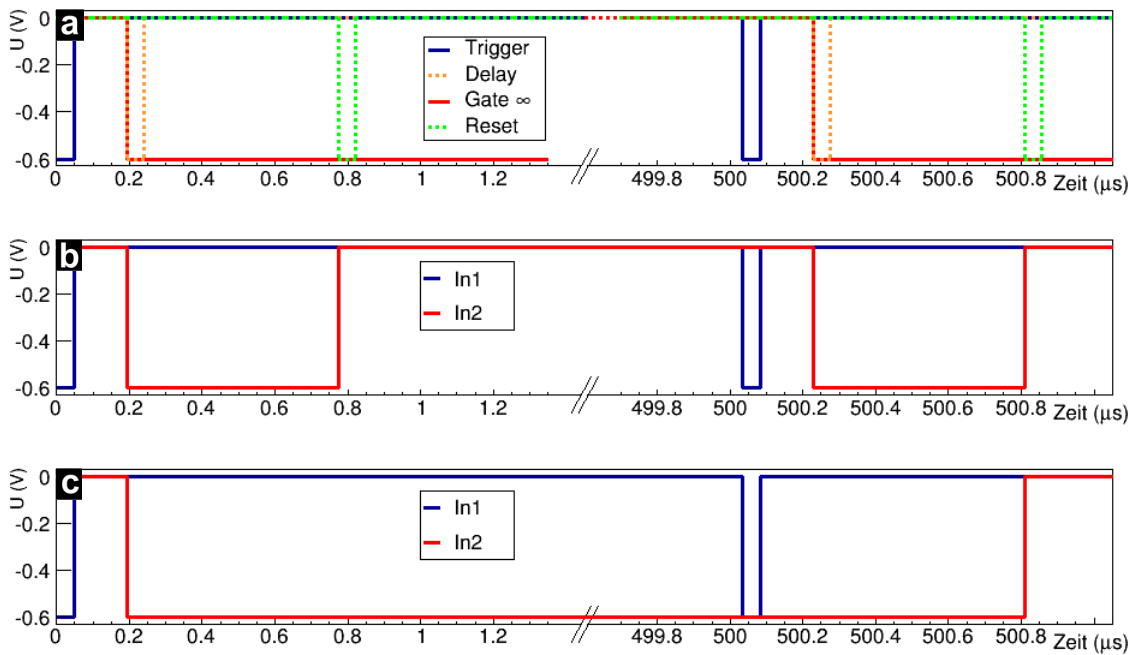


Abbildung C.2.: Signalverlauf für zwei Triggerevents zur Zeit $t_1 = 0$ ns und $t_2 = 500$ ns.
a: Einzelsignale der Elektronikkomponenten.
b: Signale am Eingang des Koinzidenzmoduls (AND) für zwei Events, die nicht während einer Totzeit auftreten.
c: Signale am Eingang des Koinzidenzmoduls (AND) für zwei Events, wobei das erste während einer Totzeit auftritt.

den Ereignisse berechnet werden.

Als erstes wird für jedes Triggerevent folgende Ereignisse \mathbb{E}_i , $i \in \mathbb{N}_0$ definiert:

\mathbb{E}_0 : während der Totzeit tritt neben dem Event, das die Totzeit auslöste, kein weiteres Event auf,

\mathbb{E}_1 : während der Totzeit tritt ein einziges weiteres Event auf und allgemein:

\mathbb{E}_i : während der Totzeit treten neben dem auslösenden Event noch genau $i \in \mathbb{N}_0$ weitere Events auf.

Des Weiteren werden die Zufallsvariablen X_i , $i \in \mathbb{N}_0$ definiert:

$$X_i := X_i(\mathbb{E}) = \begin{cases} 1, & \text{wenn das Ereignis } \mathbb{E} = \mathbb{E}_i \text{ ist} \\ 0, & \text{sonst} \end{cases}$$

Mit Hilfe dieser Zufallsvariablen kann die Anzahl N_i , $i \in \mathbb{N}_0$ der Totzeiten berechnet werden, in denen das Ereignis \mathbb{E}_i auftritt:

$$N_i = \sum_{\text{alle Totzeiten}} X_i \quad i \in \mathbb{N}_0.$$

Die verlorenen Events aufgrund der Ereignisse \mathbb{E}_i sind dann $i \cdot N_i$. Die Anzahl aller, durch die Datenaufnahme aufgezeichneten, Totzeitevents N_{tot} , in der mindestens ein Event verloren ging, ist

$$N_{\text{tot}} = \sum_{i=1}^{\infty} N_i. \quad (\text{C.1})$$

Bevor die gesamte Anzahl N aller auftretenden Events berechnet werden kann, muss noch die Wahrscheinlichkeit p_i für das Auftreten der Ereignisse \mathbb{E}_i definiert werden. Da die Eventanzahl sehr groß

ist und die einzelnen Events unabhängig voneinander sind, kann für p_i die Poisson-Verteilung verwendet werden: $p_i = \frac{\lambda^i}{i!} e^{-\lambda}$. Mit Hilfe dem Gesetz der großen Zahlen kann $p_i = \frac{N_i}{N_a}$ alternativ definiert werden. Es gilt also

$$p_i = \frac{N_i}{N_a} = \frac{\lambda^i}{i!} e^{-\lambda} \quad i \in \mathbb{N}. \quad (\text{C.2})$$

N_a drückt dabei die Anzahl aller Totzeiten, bzw. die Anzahl aller aufgenommenen Events, aus. Mit Hilfe der Wahrscheinlichkeiten p_i , kann schließlich die Anzahl aller tatsächlich auftretenden Events berechnet werden:

$$\begin{aligned} N &= \sum_{i=0}^{\infty} (i+1) N_i \stackrel{\text{C.2}}{=} \sum_{i=0}^{\infty} (i+1) N_a p_i = N_a \sum_{i=1}^{\infty} (i+1) \frac{\lambda^i}{i!} e^{-\lambda} \\ &= N_a \left(\sum_{i=0}^{\infty} i \frac{\lambda^i}{i!} e^{-\lambda} + e^{-\lambda} \quad \underbrace{\sum_{i=0}^{\infty} \frac{\lambda^i}{i!}}_{=e^\lambda \text{ Exponentialreihe}} \right) = N_a \left(0 + \sum_{i=1}^{\infty} i \frac{\lambda^i}{i!} e^{-\lambda} + 1 \right) \\ &= N_a \left(\lambda \sum_{i=1}^{\infty} \frac{\lambda^{i-1}}{(i-1)!} e^{-\lambda} + 1 \right) = N_a \left(\lambda e^{-\lambda} \quad \underbrace{\sum_{i=0}^{\infty} \frac{\lambda^i}{i!}}_{=e^\lambda \text{ Exponentialreihe}} + 1 \right) \\ &= N_a (\lambda + 1) \end{aligned} \quad (\text{C.3})$$

Der Faktor $(i+1)$ resultiert aus dem einen aufgezeichneten Event, das eine Totzeit auslöst und aus den i weiteren in dieser Totzeit auftretenden Events, die verworfen werden. Mit Gleichung C.1 kann der Erwartungswert λ , der die mittlere Anzahl aller in einer Totzeit auftretenden Events beschreibt, ausgedrückt werden:

$$\begin{aligned} N_{\text{tot}} &= \sum_{i=1}^{\infty} N_i \stackrel{\text{C.2}}{=} \sum_{i=1}^{\infty} N_a p_i = N_a \sum_{i=1}^{\infty} \frac{\lambda^i}{i!} e^{-\lambda} \\ &= N_a \left(e^{-\lambda} \quad \underbrace{\sum_{i=0}^{\infty} \frac{\lambda^i}{i!}}_{=e^\lambda \text{ Exponentialreihe}} - e^{-\lambda} \right) = N_a (1 - e^{-\lambda}) \\ \Rightarrow \lambda &= -\ln \left(1 - \frac{N_{\text{tot}}}{N_a} \right) \end{aligned} \quad (\text{C.4})$$

Gleichung C.4 in Gleichung C.3 eingesetzt ergibt die tatsächliche Anzahl N aller auftretenden Events.

$$N = N_a \left(1 - \ln \left(1 - \frac{N_{\text{tot}}}{N_a} \right) \right) \quad (\text{C.5})$$

In Abbildung C.3 ist der Verlauf der rekonstruierten Eventanzahl (rote Kurve) für unterschiedliche Totzeitraten für 10^5 aufgenommene Ereignisse gezeigt. Die orange Gerade zeigt die Addition der aufgenommenen Events mit der Anzahl der Totzeiten, in denen mindestens ein Event auftrat. Bei einem Totzeitanteil von etwa 15% liegt der Fehler dieser einfachen Approximation bei etwa 1%.

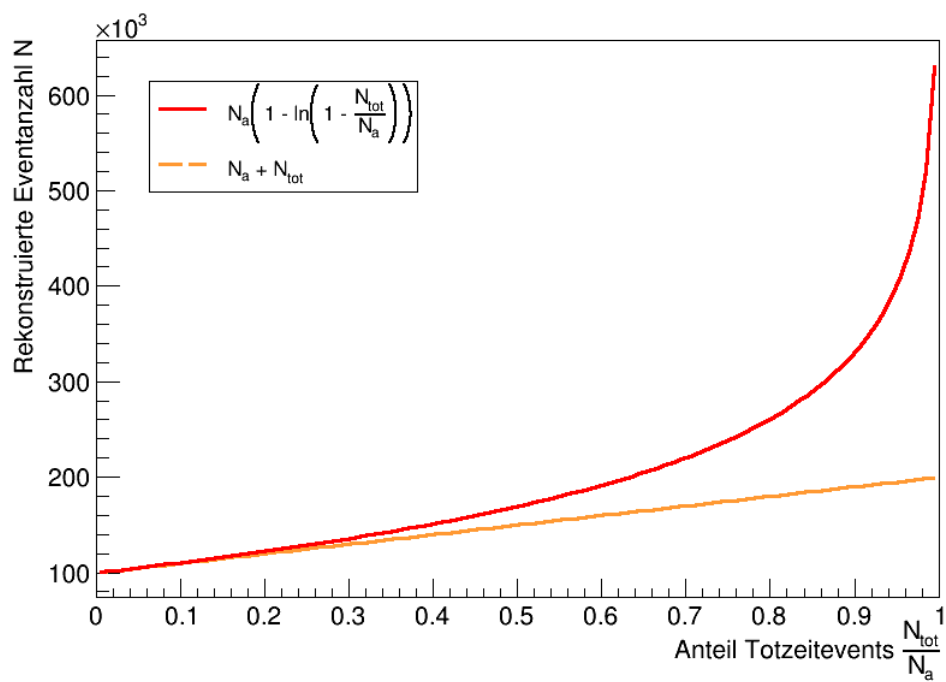


Abbildung C.3.: Der rote Graph zeigt den Modellgraph für die rekonstruierte Eventanzahl in Abhängigkeit vom Totzeitanteil $\frac{N_{\text{tot}}}{N_a}$. Die orange Gerade zeigt die Addition der aufgenommenen Events mit der Anzahl der Totzeiten, in denen mindestens ein Event auftrat.

Evaluation der Ortsauflösung der NIK-Methode

Eine wesentliche Eigenschaft des Detektorsystem dP2r der NIK-Methode ist die Ortsauflösung. Um diese zu bestimmen wurde die energieabhängige Ortsauflösung der verwendeten Detektoren im Labor mit einer speziell dafür konzipierten Experimentanordnung direkt vermessen. Dazu wurden in einer Vakuumkammer eine ^{241}Am Alphaquelle, eine Schlitzblende, ein Folienabschwächer und einer der Detektoren aus dem Messaufbau der NIK-Methode in einer Line aufgebaut. Wichtig war dabei, dass der Abstand $a_2 = 100\text{mm}$ zwischen Alphaquelle und Schlitzblende sehr viel größer als der Abstand $a_1 = 3\text{mm}$ zwischen Blende und Detektor gewählt wurde. Damit durchqueren die Alphateilchen den Folienabschwächer mit einer Massenbelegung von $3,34 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ nahezu senkrecht. So war es möglich die primäre Alphateilchenenergie von $E_\alpha = 5486\text{keV}$ auf etwa $E_\alpha \approx 2000\text{keV}$, der relevanten Energie bei der Lithiummessung, zu reduzieren. Eine präzise Schlitzblende aus Kupfer mit einer Breite von $b = 0,2\text{mm}$, die mit Eisen(III)-chlorid geätzt wurde¹, garantiert definierte Teilcheneinschlagspositionen im Detektor. Abbildung D.1 (a) zeigt das, mittels Gleichung 5.1 berechnete, Ortshistogramm nach der Kalibration und den nötigen Detektorkorrekturen, die in Abschnitt 5.1 gezeigt wurden. Deutlich ist die Abbildung der Schlitzblende zu sehen. Trotz der sehr kleinen Schlitzbreite ist hier eine ausgedehnte Strichbreite zu erkennen, die durch die Detektorauflösung verursacht wird. Um die Halbwertsbreite auszuwerten, wurde das Histogramm auf die Abszissenachse projiziert (siehe Abbildung D.1 (b)). Dieses Histogramm ist in Abbildung D.1 (b) zu sehen. Mit einem gaußförmigen Fit (rote Kurve) kann die Ortsauflösung mit einem Sigma von $\sigma_{x_{\text{Detektor}}} = 0,30\text{mm}$ bestimmt werden. Die Ortsauflösung für Tritiumteilchen ist aufgrund einer höheren Energie von $E_t = 2700\text{keV}$ besser. Der Einfluss der Schlitzblendenbreite kann vernachlässigt werden.

Zusätzlich wurde ebenfalls die Ortsauflösegenauigkeit für die Emissionsenergie der Alphateilchen aus der ^{241}Am -Quelle bestimmt. Dazu wurde die identische Messung wiederholt. Lediglich die Abschwächerfolie wurde entfernt. In Abbildung D.1 (c) sind die aufgenommenen Einträge gegenüber dem Ort x aufgetragen. Die rote Glockenkurve zeigt wieder einen gaußförmigen Fit der Verteilung. Hier ergab sich eine Ortsauflösung von $\sigma_{x_{\text{Dickenmessung}}} = 0,15\text{mm}$. Diese ist die relevante Ortsauflösung bei der Schichtdickenmessung.

Ortsauflösung des Messaufbaus

Bei der Messung am FRM II ist die entscheidende räumliche Messgröße der Emissionsort der beiden koinzidenten Teilchen. Mit den Einschlagspositionen in den beiden Detektoren wird dieser nach Gleichung 5.2 rekonstruiert. Die Ortsauflösung der Probe, und somit die intrinsische Detektorauflösung

¹Elektronikabteilung des Physik Department der Technischen Universität München; James-Franck-Straße 1, 85748 Garching; <https://www.ph.tum.de/about/services/electro>

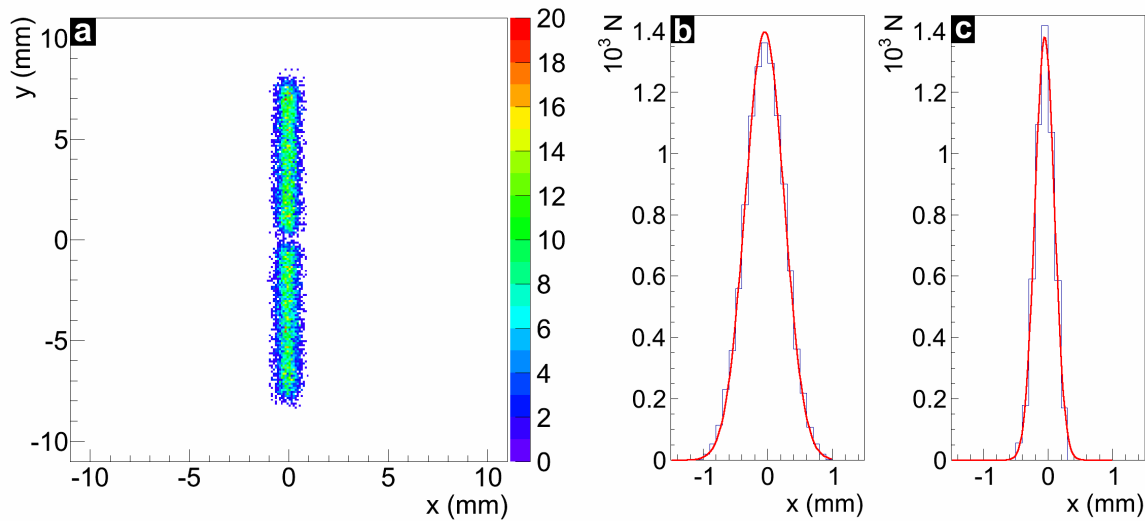


Abbildung D.1.: a: Gemessene Ortsauflösung der Alphateilchen mit $E_\alpha \approx 2000$ keV nach einer Schlitzblende mit der Breite von $b = 0,2$ mm.

b: Die Verteilung Alphateilchen kann sehr gut durch eine Gaußkurve mit einem Sigma von $\sigma_x = 0,30$ mm beschrieben werden.

c: Für Alphateilchen mit $E_\alpha = 5486$ keV wird die Schlitzblende deutlich schärfer abgebildet.

des Messaufbaus, ist also $\sigma_{x_{\text{intrinsisch}}} = \frac{\sigma_{x_{\text{Detektor}}}}{\sqrt{2}} = 0,2$ mm, da beide Detektorpositionen statistisch unabhängig gemessen werden.

Die Ortsauflösung bei Messungen mit Proben liegt etwas unterhalb dieser intrinsischen Detektorauf- lösung, da die Teilchen durch die Energieverlustprozesse in der Probe einem Winkel-„Stragglings“ unterworfen sind. Dies bewirkt für Alphateilchen, bei einer maximalen Massenbelegung der Probe von $d_{\text{max}} = 0,75 \frac{\text{mg}}{\text{cm}^2}$ und einem Probe-Detektorabstand von $a = 20$ mm, eine laterale Verbreiterung von $\sigma_{x_{\text{Stragglings}}} = 0,26$ mm, die mit der Software SRIM² [172] berechnet wurde. Damit wird die Auf- lösung der Silizium Detektoren auf $\sigma_{x_{\text{Detektor}}} = \sqrt{\sigma_{x_{\text{intrinsisch}}}^2 + \sigma_{x_{\text{Stragglings}}}^2} = 0,40$ mm und damit die Ortsauflösung bei der Rekonstruktion des Reaktionsortes auf $\sigma_{x_{\text{Probe}}} < \frac{\sigma_{x_{\text{Detektor}}}}{\sqrt{2}} = 0,28$ mm reduziert. Allerdings liegt die Probendicke in den meisten Fällen unterhalb der maximalen Massenbelegung d_{max} . Zusätzlich haben die Teilchen im Durchschnitt immer nur die halbe Probe zu durchqueren, so dass die Ortsauflösung bei einer Messung mit Probe besser als diese „worst case“ Abschätzung ist.

²Stopping and Range of Ions in Matter; www.srim.org

Stopping Power und Reichweite von Alphateilchen in getrocknetem Gehirngewebe

In dieser Arbeit wird die orts aufgelöste Flächenbelegung $\lambda(x,y)$ der Lithiumverteilung im menschlichen Gehirn gemessen. Um eine absolute Konzentration zu berechnen ist es notwendig die Dickenverteilung der einzelnen Proben zu kennen. Daher wurde eine Schichtdickenmessung (siehe Abschnitt 6.2.1) entwickelt, in der der Energieverlust $\Delta E(x,y)$ von Alphateilchen beim Durchgang durch das Gewebematerial gemessen wird. Aus $\Delta E(x,y)$ kann mit Hilfe der Stopping Power für getrocknetes Gehirngewebe die lokale Massenbelegung berechnet werden. Dazu wurde mit der Software SRIM¹ [172] für die Hauptbestandteile des getrockneten Gehirngewebes H, C, N und O die Stopping Power und die Teilchenreichweiten für diskrete Alphaenergien berechnet, die in Tabelle E.1 gezeigt sind. Mittels dieser Tabelle wird in Abschnitt 6.2.1 eine Kalibrationsfunktion f_d definiert, mit der aus dem Energieverlust $\Delta E(x,y)$ der Teilchen im Gewebematerial die orts aufgelöste Massenbelegung $d(x,y)$ berechnet wird.

¹Stopping and Range of Ions in Matter; www.srim.org

Stopping Power für getrocknetes Gehirngewebe			
Ionen Energie (keV)	dE/dx elektronisch ($keVcm^2/mg$)	dE/dx nuklear ($keVcm^2/mg$)	Reichweite (mg/cm^2)
10	4,63E+02	9,12E+01	0,17
50	1,02E+03	3,09E+01	0,62
100	1,39E+03	1,83E+01	1,02
150	1,67E+03	1,33E+01	1,34
200	1,88E+03	1,06E+01	1,61
250	2,05E+03	8,80E+00	1,86
300	2,18E+03	7,59E+00	2,10
350	2,28E+03	6,68E+00	2,32
400	2,35E+03	5,98E+00	2,53
450	2,40E+03	5,43E+00	2,74
500	2,43E+03	4,97E+00	2,95
550	2,44E+03	4,59E+00	3,15
600	2,44E+03	4,27E+00	3,36
650	2,44E+03	3,99E+00	3,56
700	2,42E+03	3,75E+00	3,77
800	2,38E+03	3,35E+00	4,18
900	2,32E+03	3,03E+00	4,61
1000	2,26E+03	2,77E+00	5,04
1100	2,19E+03	2,55E+00	5,49
1200	2,12E+03	2,37E+00	5,95
1300	2,06E+03	2,21E+00	6,43
1400	2,00E+03	2,08E+00	6,92
1500	1,94E+03	1,96E+00	7,43
1600	1,88E+03	1,85E+00	7,96
1700	1,82E+03	1,76E+00	8,49
1800	1,77E+03	1,67E+00	9,05
2000	1,68E+03	1,53E+00	10,21
2250	1,57E+03	1,38E+00	11,74
2500	1,48E+03	1,26E+00	13,38
2750	1,40E+03	1,16E+00	15,12
3000	1,32E+03	1,07E+00	16,95
3250	1,26E+03	9,99E-01	18,89
3500	1,20E+03	9,37E-01	20,92
3750	1,15E+03	8,82E-01	23,05
4000	1,10E+03	8,33E-01	25,28
4500	1,01E+03	7,51E-01	30,03
5000	9,37E+02	6,85E-01	35,17
5480	8,77E+02	6,31E-01	40,46

Tabelle E.1.: Stopping Power (Elektronisch und Nuklear) und Teilchenreichweiten für verschiedene Alpha-energien für getrocknetes Gehirngewebe.

Presserückblick

Ein wesentliches Ergebnis dieser Arbeit ist, dass sich bei gesunden Personen sowie bei Personen mit einer Lithiummedikation Lithium in der weißen Substanz anreichert. Dieses Resultat wurde über die Presseabteilung des FRM II veröffentlicht und von diversen Fachzeitschriften aufgegriffen, wie folgender Presserückblick von 2013 zeigt [75].

- Lithium im Gehirn - Neutronen zeigen Anreicherung von Antidepressivum im Gehirn. *wissenschaft.toppix.de*, 26.09.2013.
- Neutronenstrahl zeigt Anreicherung von Lithium im Gehirn. *daz.online*, 26.09.2013.
- Depression: Neue Wirkungsweise von Lithium? *doccheck.com*, 27.09.2013.
- Experiments with neutrons show antidepressant lithium accumulates strongly in white matter of the brain. *news-medical.net*, 27.09.2013.
- Lithium im Gehirn. *bionity.com*, 27.09.2013.
- Lithium im Gehirn - Neutronen zeigen Anreicherung von Antidepressivum im Gehirn. *Psychologie-Aktuell.com*, 27.09.2013.
- Lithium in the brain. *brightsurf.com*, 27.09.2013.
- Antidepressivum reichert sich in weißer Substanz an. *Neuro-Psychiatrische Nachrichten*, 30.09.2013.
- Lithium in the brain. *bionity.com*, 30.09.2013.
- Neutrons show accumulation of antidepressant in brain. *medicalnewstoday.com*, 30.09.2013.
- Lithium essenzielles Spurenelement? - Anreicherung in der weißen Substanz nur bei Depressiven. *journalmed.de*, 02.10.2013.
- Neutronenstrahl zeigt Anreicherung von Lithium im Gehirn. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 02.10.2013.
- Lithium im Gehirn. *analytik.de*, 03.10.2013.
- Antidepressivum Lithium wirkt offenbar anders als bisher gedacht. *derStandard.at*, 06.10.2013.
- Lithium bevorzugt weiße Substanz. *Ärzte Zeitung Online*, 09.10.2013.
- Neutrons show accumulation of antidepressant in brain. *bioportfolie.de*, 10.10.2013.

Literaturverzeichnis

- [1] T. H. Allen, H. J. Krzywicki, and J. E. Roberts. Density, fat, water and solids in freshly isolated tissues. *Journal of Applied Physiology*, 14(6):1005–1008, 1959. 23, 87
- [2] M. Anke, W. Arnhold, B. Groppe, and U. Krause. The biological importance of lithium. In K. K. Schrauzer G.N., editor, *Lithium in biology and medicine*. VCH, Weinheim, 1991. 9
- [3] A. Arieli and E. Lepkifker. The antidepressant effect of lithium. In W. B. Essman and L. Valzelli, editors, *Current Developments in Psychopharmacology*, volume 6 of *Current Developments in Psychopharmacology*, pages 165–190. Springer Netherlands, 1981. 10
- [4] H. Aschauer, A. Fleischmann, C. Schanzer, and E. Steichele. Neutron guides at the FRM-II. *Physica B: Condensed Matter*, 283(4):323–329, 6 2000. 19
- [5] A. Axmann, K. Böning, and M. Rottmann. FRM-II: The new German research reactor. *Nuclear Engineering and Design*, 178(1):127–133, 12 1997. 19
- [6] S. Baranov, V. Kulakov, and V. Shatinsky. New data on Am^{243} and Am^{241} α -decays. *Nuclear Physics*, 56(0):252–258, 1964. 48, 50
- [7] T. W. Barber, J. A. Brockway, and L. S. Higgins. The density of tissues in and about the head. *Acta Neurologica Scandinavica*, 46(1):85–92, 1970. 23, 87
- [8] K. Beesdo, M. Höfler, E. Leibenluft, R. Lieb, M. Bauer, and A. Pfennig. Mood episodes and mood disorders: patterns of incidence and conversion in the first three decades of life. *Bipolar Disorders*, 11(6):637–649, 2009. 5
- [9] M. L. Bellac. *Quantum Physics*. Cambridge University Press, 2011. 15
- [10] M. Berglund and M. E. Wieser. Isotopic compositions of the elements 2009 (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 83(2):197–410, 2011. 15
- [11] P. Bond, B. Brooks, and A. Judd. The distribution of lithium, sodium and magnesium in rat brain and plasma after various periods of administration of lithium in the diet. *British Journal of Pharmacology*, 53(2):235–239, 1975. 12
- [12] E. Bourret, I. Moynier, L. Bardet, and M. Fussellier. Détermination de microquantités de lithium sérique par spectrométrie d'absorption atomique sans flamme: Optimisation des Conditions Expérimentales. *Analytica Chimica Acta*, 172(0):157–166, 1985. 82
- [13] J. Bowman. The application of resonance monochromators to the determination of lithium in blood serum by atomic absorption spectro photometry. *Analytica Chimica Acta*, 37(0):465–471, 1967. 82

- [14] W. H. Bragg and R. Kleeman. On the α particles of radium, and their loss of range in passing through various atoms and molecules. *Philosophical Magazine Series 6*, 10(57):318–340, 1905. 45
- [15] E.-L. Brakemeier, C. Normann, and M. Berger. Ätiopathogenese der unipolaren Depression. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 51(4):379–391, 2008. 8
- [16] J. Brumbarov. Persönliche Mitteilung. 2014. 103, 104
- [17] J. Brumbarov and J. Kunze-Liebhäuser. Silicon on conductive self-organized TiO₂ nanotubes - a high capacity anode material for Li-ion batteries. *Journal of Power Sources*, 258(0):129–133, 7 2014. 103, 104
- [18] J. Cade. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *The Medical Journal of Australia*, 36:349–352, 1949. 10
- [19] L. Canella, P. Kudějová, R. Schulze, A. Türler, and J. Jolie. Characterisation and optimisation of the new Prompt Gamma-ray Activation Analysis (PGAA) facility at FRM II. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 636(1):108–113, 4 2011. 20
- [20] P. Carlin. *Bruce*. Simon & Schuster UK, 2012. 4
- [21] H. D. Choi, R. B. Firestone, R. M. Lindstrom, G. L. Molnár, S. F. Mughabghab, P. Paviotti-Corcuera, Z. Révay, A. Trkov, and C. M. Zhou. Database of Prompt Gamma Rays from Slow Neutron Capture for Elemental Analysis - Final report of a coordinated research project. Technical report, International Atomic Energy Agency, Vienna, 2006. 15, 17, 24, 32
- [22] G. D. Christian and F. J. Feldman. *Atomic absorption spectroscopy; applications in agriculture, biology, and medicine*. Wiley-Interscience New York, 1970. 82
- [23] A. Coppen, H. Standish-Barry, J. Bailey, G. Houston, P. Silcocks, and C. Hermon. Does lithium reduce the mortality of recurrent mood disorders? *Journal of Affective Disorders*, 23(1):1–7, 1991. 11
- [24] S. Damaschke. Psychologen wollen klären, was Burn-out wirklich ist. *Die Welt*, 2012. 4
- [25] V. D. Davenport. Distribution of parenterally administered lithium in plasma, brain and muscle of rats. *American Journal of Physiology - Legacy Content*, 163(3):633–641, 1950. 83
- [26] B. N. Delaunay. Sur la sphère vide. *Bulletin of Academy of Sciences of the USSR*, 7(6):793–800, 1934. 50
- [27] H. T. Delves, G. Shepherd, and P. Vinter. Determination of eleven metals in small samples of blood by sequential solvent extraction and atomic-absorption spectrophotometry. *Analyst*, 96:260–273, 1971. 82, 83
- [28] R. Depue. *The Psychobiology of the Depressive Disorders: Implications for the Effects of Stress*. Academic Press Series in Cognition and Perception. Academic Press, 1979. 5
- [29] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM), 10. Revision*, 2014. 4

- [30] I. Dol, M. Knochen, and E. Vieras. Determination of lithium at ultratrace levels in biological fluids by flame atomic emission spectrometry. Use of first-derivative spectrometry. *Analyst*, 117:1373–1376, 1992. 82, 83
- [31] EAG Evans Analytical Group. ICP-OES and ICP-MS detection limit guidance. 2014. 62
- [32] M. S. Ebadi, V. J. Simmons, M. J. Hendrickson, and P. S. Lacy. Pharmacokinetics of lithium and its regional distribution in rat brain. *European Journal of Pharmacology*, 27(3):324–329, 8 1974. 11, 12
- [33] S. Edelfors. Distribution of Sodium, Potassium and Lithium in the Brain of Lithium-treated Rats. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 37(5):387–392, 1975. 12
- [34] L. C. Edwards. Autoradiography by neutron activation: The cellular distribution of boron-10 in the transplanted mouse brain tumour. *The International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, 1(3):184–190, 11 1956. 12
- [35] T. Ernst, R. Kreis, and B. Ross. Absolute Quantitation of Water and Metabolites in the Human Brain. I. Compartments and Water. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 102(1):1–8, 1993. 71, 77
- [36] E. Fiorentini. Camera Obscura vs. Camera Lucida - Distinguishing Early Nineteenth Century Modes of Seeing. *Max Planck Institute for the History of Science*, 2006. 99
- [37] R. I. Francis and M. A. Traill. Lithium distribution in the brains of two manic patients. *The Lancet*, 296(7671):523–524, 9 1970. 12
- [38] E. García-Toraño, M. Aceña, G. Bortels, and D. Mouchel. Alpha-particle emission probabilities in the decay of ^{239}Pu . *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 334(2-3):477–484, 1993. 48, 50
- [39] A. Garin and M. Thellier. The microdetermination and micropreparation of boron in solution or in plant tissue by activation with neutrons and microscopic examination of the autoradiographs. *Bull. Microsc. Appl.*, 8:129–148, 1958. 12
- [40] P. Garrou, C. Bower, and P. Ramm. *Handbook of 3D Integration: Volume 1 - Technology and Applications of 3D Integrated Circuits*. Wiley, 2011. 115
- [41] W. Gaubatz and K. Gobrecht. The FRM-II cold neutron source. *Physica B: Condensed Matter*, 276-278(0):104–105, 3 2000. 19
- [42] H. Gernsheim. *A Concise History of Photography*. Dover photography collections. Dover Publications, 1986. 100
- [43] O. Giotakos, P. Nisianakis, G. Tsouvelas, and V.-V. Giakalou. Lithium in the Public Water Supply and Suicide Mortality in Greece. 156(1-3):376–379, 2013. 9
- [44] D. Glaros, A. F. LoMonte, K. J. Ellis, S. Yasumura, R. W. Stoenner, and S. H. Cohn. In-vivo measurement of lithium in the body by a neutron activation analysis technique. *Medical Physics*, 13(1):45–49, 1986. 12
- [45] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. *Quilonum retard Beipackzettel*, 2011. 88
- [46] C. J. Glinka, J. W. Lynn, and R. Lindstrom. PNPI Lithium-6 Fluoride/Polymer for Neutron Shielding Applications. National Institute of Standards and Technology, NIST. 25, 26, 59

- [47] N. Goodall. *Winona Ryder: The Biography*. Andrews UK Limited, 2012. 4
- [48] P. J. Goodnick, H. L. Meltzer, R. R. Fieve, and D. L. Dunner. Differences in Lithium Kinetics Between Bipolar and Unipolar Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2(1), 1982. 11
- [49] A. Göpfert, F.-J. Hambsch, and H. Bax. A twin ionization chamber setup as detector for light charged particles with energies around 1 MeV applied to the $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ reaction. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 441(3):438–451, 2000. 54, 55
- [50] J.-P. Goullé, L. Mahieu, J. Castermant, N. Neveu, L. Bonneau, G. Lainé, D. Bouige, and C. Lacroix. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. *Forensic Science International*, 153(1):39–44, 2015/03/22 2005. 12, 62
- [51] A. L. Gray and A. R. Date. Inductively coupled plasma source mass spectrometry using continuum flow ion extraction. *Analyst*, 108:1033–1050, 1983. 12, 62
- [52] W. Greil, W. Ludwig-Mayerhofer, N. Erazo, R. Engel, A. Czernik, H. Giedke, B. Müller-Oerlinghausen, M. Osterheider, G. Rudolf, H. Sauer, J. Tegeler, and T. Wetterling. Comparative efficacy of lithium and amitriptyline in the maintenance treatment of recurrent unipolar depression: a randomised study. *Journal of Affective Disorders*, 40(3):179–190, 1996. 11
- [53] W. Greil, W. Ludwig-Mayerhofer, B. Steller, A. Czernik, H. Giedke, B. Müller-Oerlinghausen, M. Osterheider, G. A. E. Rudolf, H. Sauer, J. Tegeler, and T. Wetterling. The recruitment process for a multicenter study on the long-term prophylactic treatment of affective disorders. *Journal of Affective Disorders*, 28(4):257–265, 8 1993. 11
- [54] B. Grennberg and A. Rytz. Absolute Measurements of α -Ray Energies. *Metrologia*, 7:65, 1971. 48, 50
- [55] J. K. Grime and T. J. Vickers. Determination of lithium in microliter samples of blood serum using flame atomic emission spectrometry with a tantalum filament vaporizer. *Analytical Chemistry*, 47(3):432–435, 1975. PMID: 1137129. 82
- [56] G. Groen and F. Petermann. *Depressive Kinder und Jugendliche*. Hogrefe Verlag, 2011. 5
- [57] I. Hammelmann and K. Küntzel. *Entdecker & Erfinder*. 111 mal Wissen. Compact Via, 2010. 99
- [58] H. E. Hansen and A. Amdisen. Lithium intoxication. *QJM*, 47(2):123–144, 1978. 11
- [59] G. Hay and N. Simpson. Neurotoxicity associated with therapeutic serum lithium levels. *The Lancet*, 320(8290):160–161, 1982. Originally published as Volume 2, Issue 8290. 11
- [60] K. Hinsberg. *Medizinische Chemie für den klinischen und theoretischen Gebrauch*. Urban & Schwarzenberg, 1951. 82
- [61] J. Huheey, E. Keiter, R. Keiter, R. Steudel, R. Beckhaus, F. Breher, D. Johrendt, M. Kaupp, H. Lunk, and U. Schatzschneider. *Anorganische Chemie: Prinzipien von Struktur und Reaktivität*. De Gruyter Studium. De Gruyter, 2012. 111
- [62] S. Iijima. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature*, 354(6348):56–58, 11 1991. 103
- [63] International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues (Report 46). (Report 42), 1992. 71

- [64] J. Janssen and W. Laatz. *Statistische Datenanalyse mit SPSS: Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests*. Number 8. Aufl. Springer-Verlag, 2013. 79
- [65] H. Kaiser. Zum Problem der Nachweisgrenze. *Fresenius' Zeitschrift für analytische Chemie*, 209(1):1–18, 1965. 61
- [66] H. Kaiser. Zur Definition der Nachweisgrenze, der Garantiegrenze und der dabei benutzten Begriffe. *Fresenius' Zeitschrift für analytische Chemie*, 216(1):80–94, 1966. 61
- [67] H. Kaiser and H. Specker. Bewertung und Vergleich von Analysenverfahren. *Fresenius' Zeitschrift für analytische Chemie*, 149(1-2):46–66, 1956. 61
- [68] N. D. Kapusta, N. Mossaheb, E. Etzersdorfer, G. Hlavin, K. Thau, M. Willeit, N. Praschak-Rieder, G. Sonneck, and K. Leithner-Dziubas. Lithium in drinking water and suicide mortality. *The British Journal of Psychiatry*, 198(5):346–350, 2011. 9, 96
- [69] C. Kardinal. Persönliche Mitteilung. 2015. 61, 62
- [70] T. Kato, S. Takahashi, and T. Inubushi. Brain lithium concentration by ^7Li - and ^1H -magnetic resonance spectroscopy in bipolar disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 45(1):53–63, 2015/02/14 1991. 12, 83, 90, 93, 113
- [71] N. L. Keltner and D. Steele. *Psychiatric Nursing*. Elsevier Health Sciences, 2014. 4
- [72] M. C. Khan. Lithium Carbonate in the Treatment of Acute Depressive Illness. *British Journal of Psychiatry*, 161(244-248), 1981. 10
- [73] R. Kieffer, G. Jangg, and P. Ettmyer. *Sondermetalle*. Springer-Verlag, 2013. 15
- [74] T. Köhler. *Medizin für Psychologen und Psychotherapeuten: Orientiert an der Approbationsordnung für Psychologische Psychotherapeuten*. Schattauer, 2013. 3, 5
- [75] C. Kortenbruck. Presserückblick 2013 über die Forschungs-Neutronenquelle Heinz Maier-Leibnitz (FRM II) und ihre wissenschaftliche Kooperation im Jahr 2013. 2013. 145
- [76] J. Krauss, F. Mundinger, J. Volkmann, and A. Struppler. *Tiefe Hirnstimulation*. Steinkopff, 2004. 82
- [77] B. Kubny-Lüke. *Ergotherapie im Arbeitsfeld Psychiatrie*. Ergotherapie. Thieme, 2009. 3, 4
- [78] W. Lang and R. Herrmann. Eine Methode zur flammenspektrophotometrischen Lithiumbestimmung im Serum. *Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin*, 139(3):200–212, 1965. 82, 83
- [79] K. Lehmann. Lithium as a Trace Element. In *Biochemical and Physiological Effects of Lithium* (<http://www.igsli.org/general-information-on-lithium/biochemical-effects-of-lithium.html>). International Group for The Study of Lithium Treated Patients (IGSLI), 02 2015. 9, 38, 82, 111
- [80] C. Lentner. *Geigy Scientific Tables: Units of measurement, body fluids, composition of the body, nutrition*. CIBA-GEIGY, 1981. 42, 44, 45, 74
- [81] J. Lichtinger. Diplomarbeit: Spurenelementnachweis von Lithium in organischem Gewebe mit Neutronen. *Technische Universität München, Physik Department E12*, 2010. 5, 17, 18, 24, 26, 29, 31, 37, 38, 55, 68, 133

- [82] J. Lichtinger, R. Gernhäuser, A. Bauer, M. Bendel, L. Canella, M. Graw, R. Krücken, P. Kudejova, E. Mützel, S. Ring, D. Seiler, S. Winkler, K. Zeitelhack, and J. Schöpfer. Position sensitive measurement of lithium traces in brain tissue with neutrons. *Medical Physics*, 40(2), 2013. 12, 15, 17, 18, 33, 68
- [83] R. Lieb, B. Isensee, M. Höfler, H. Pfister, and H. Wittchen. Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: A prospective-longitudinal community study. *Archives of General Psychiatry*, 59(4):365–374, 2002. 5
- [84] J. Lienig and M. Dietrich. *Entwurf integrierter 3D-Systeme der Elektronik*. Springer Berlin Heidelberg, 2012. 114, 115
- [85] M. Lindroos and Ö. Skeppstedt. A position sensitive photon detector used as a charged particle detector. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 306(1-2):225–228, 8 1991. 27
- [86] M. A. Lone, D. C. Santry, and W. M. Inglis. MeV neutron production from thermal neutron capture in Li and B compounds. *Nuclear Instruments and Methods*, 174:521–529, 1980. 59
- [87] V. Luckow. Eine praxisorientierte Bestimmung der Nachweisgrenze. *Fresenius' Zeitschrift für analytische Chemie*, 303(1):23–25, 1980. 61
- [88] L. Maier. Persönliche Mitteilung. 2014. 130
- [89] H. Matusiewicz. Determination of natural levels of lithium and strontium in human blood serum by discrete injection and atomic emission spectrometry with a nitrous oxide - acetylene flame. *Analytica Chimica Acta*, 136(0):215–223, 1982. 82, 83
- [90] H. Matusiewicz. Direct determination of normal physiological concentrations of major, minor and trace elements in undiluted microlitre volumes of human body fluids by discrete nebulization and atomic emission spectrometry with a nitrous oxide/acetylene flame. *Analytica Chimica Acta*, 207(0):349–354, 1988. 82
- [91] A. J. McGovern, R. Makanjuola, G. W. Arbuthnott, J. B. Loudon, and A. I. M. Glen. Lithium Neurotoxicity. I. The Concentration of Lithium in Dopaminergic Systems of Rat Brain Determined by Flameless Atomic Absorption Spectrophotometry. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 42(4):259–263, 1978. 11
- [92] P. McGuffin, F. Rijdsdijk, M. Andrew, P. Sham, R. Katz, and A. Cardno. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Archives of General Psychiatry*, 60(5):497–502, 2003. 5
- [93] J. Mendels, S. Secunda, and W. Dyson. A controlled study of the antidepressant effects of lithium carbonate. *Archives of General Psychiatry*, 26(2):154–157, 1972. 10
- [94] W. Menz, J. Mohr, and O. Paul. *Mikrosystemtechnik für Ingenieure*. Wiley, 2012. 111
- [95] K. Mertens. *Photovoltaik: Lehrbuch zu Grundlagen, Technologie und Praxis*. Carl Hanser Verlag GmbH & Company KG, 2013. 111
- [96] N. L. Miller, J. A. Durr, and A. C. Alfrey. Measurement of endogenous lithium levels in serum and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry: A method with potential clinical applications. *Analytical Biochemistry*, 182(2):245–249, 1989. 82, 83

- [97] C. M. Moore, C. M. Demopoulos, M. E. Henry, R. J. Steingard, L. Zamvil, A. Katic, J. L. Breeze, J. C. Moore, B. M. Cohen, and P. F. Renshaw. Brain-to-Serum Lithium Ratio and Age: An In Vivo Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *American Journal of Psychiatry*, 159(7):1240–1242, 2002. PMID: 12091209. 83, 90, 93, 113
- [98] B. Mueller-Oerlinghausen, B. Ahrens, E. Grof, P. Grof, G. Lenz, M. Schou, C. Simhandl, K. Thau, J. Volk, R. Wolf, and T. Wolf. The effect of long-term lithium treatment on the mortality of patients with manic-depressive and schizoaffective illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 86(3):218–222, 1992. 11
- [99] S. Mughabghab, D. M., and N. Holden. *Neutron Cross Sections, Vol.1, Neutron Resonance Parameters and Thermal Cross Sections, Part A, Z = 1-60*. Academic Press, New York, 1981. 15
- [100] B. Mukherjee, P. T. Bailey, and S. Pradhan. Temporal and regional differences in brain concentrations of lithium in rats. *Psychopharmacology*, 48(1):119–121, 1976. 11
- [101] B. Müller-Oerlinghausen, B. Ahrens, J. Volk, P. Grof, E. Grof, M. Schou, P. Vestergaard, G. Lenz, C. Simhandl, K. Thau, and R. Wolf. Reduced mortality of manic-depressive patients in long-term lithium treatment: An international collaborative study by IGSLI. *Psychiatry Research*, 36(3):329–331, 1991. 11
- [102] B. Müller-Oerlinghausen, W. Greil, and A. Berghöfer. *Die Lithiumtherapie: Nutzen, Risiken, Alternativen*. Springer Berlin Heidelberg, 1997. 3, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 38, 93
- [103] B. Müller-Oerlinghausen, B. Müser-Causemann, and J. Volk. Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *Journal of Affective Disorders*, 25(4):261–269, 1992. 11
- [104] B. Müller-Oerlinghausen, T. Wolf, B. Ahrens, M. Schou, E. Grof, P. Grof, G. Lenz, C. Simhandl, K. Thau, and R. Wolf. Mortality during initial and during later lithium treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(4):295–297, 1994. 11
- [105] National Nuclear Data Center. Information extracted from the chart of nuclides database, 2010. 16
- [106] S. C. Nelson, J. D. Barchas, K. G. Bensch, and M. M. Herman. A method for determining the distribution of lithium in whole brain sections by use of ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ reactions and radio-graphic dielectric track registration techniques. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 21(3):241–252, 03 1973. 12
- [107] S. C. Nelson, M. M. Herman, K. G. Bensch, and J. D. Barchas. Localization and quantitation of lithium in rat tissue following intraperitoneal injections of lithium chloride. II. brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 212:11–15, 1980. 11
- [108] A. Nilsson. Mortality in Recurrent Mood Disorders during Periods on and off Lithium - A Complete Population Study in 362 Patients. *Pharmacopsychiatry*, 28(01):8–13, 1995. 11
- [109] H. Ohgami, T. Terao, I. Shiotsuki, N. Ishii, and N. Iwata. Lithium levels in drinking water and risk of suicide. *The British Journal of Psychiatry*, 194(5):464–465, 2009. 9, 96
- [110] M. D. Okusa and L. J. T. Crystal. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *The American Journal of Medicine*, 97(4):383–389, 1994. 11

- [111] W. Pape. *Raumkonfigurationen in der Romantik: Eisenacher Kolloquium der Internationalen Arnim-Gesellschaft*. Schriften der Internationalen Arnim-Gesellschaft. Niemeyer, 2009. 99
- [112] E. S. Paykel, T. Brugha, and T. Fryers. Size and burden of depressive disorders in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4):411–423, 2005. Size & Burden of Mental Disorders in Europe. 5
- [113] J. L. Radomski, H. N. Fuyat, A. A. Nelson, and P. K. Smith. The toxic effects, excretion and distribution of lithium chloride. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 100(4):429–444, 1950. 83
- [114] U. Ravens-Sieberer, N. Wille, S. Bettge, and M. Erhart. Psychische Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 50(5-6):871–878, 2007. 5
- [115] A. Renno. Persönliche Mitteilung. 2013. 106
- [116] P. Renshaw. Persönliche Mitteilung. 2011. 12
- [117] P. F. Renshaw and S. Wicklund. In vivo measurement of lithium in humans by nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Biological Psychiatry*, 23(5):465–475, 2015/04/25 1988. 12, 90, 93, 113
- [118] K. J. Ressler and H. S. Mayberg. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci*, 10(9):1116–1124, 09 2007. 36, 94
- [119] C. Ríos and R. Cuzmán-Méndez. Determination of lithium in rat brain regions and synaptosomes by graphite furnace atomic absorption spectrophotometry. *Journal of Pharmacological Methods*, 24(4):327–332, 12 1990. 11, 12
- [120] H. B. Rothenhäusler and H. P. Kapfhammer. Depression bei körperlichen Erkrankungen - Diagnose und Therapie vor konsiliar-psychiatrischem Hintergrund. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 71(07):358–365, 2003. 5
- [121] P. Roy, S. Berger, and P. Schmuki. TiO₂ Nanotubes: Synthesis and Applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(13):2904–2939, 2011. 103
- [122] A. Sánchez, P. Montero, and F. Tomé. FITBOR: a new program for the analysis of complex alpha spectra. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 369(2-3):593–596, 1996. 48, 50
- [123] G. Sandner, G. D. Scala, P. Oberling, J. C. Abbe, A. Stampfler, and J. C. Sens. Distribution of lithium in the rat brain after a single administration known to elicit aversive effects. *Neuroscience Letters*, 166(1):1–4, 1 1994. 11, 12
- [124] Sanofi Winthrop Industrie. *Hypnorex retard Gebrauchsinformation: Information für Anwender*. 20 avenue Raymond Aron, 92160 Antony, Frankreich. 92
- [125] J. Schneider. Techniken der Fotografie: Die Camera obscura (Teil 2/10). *Blog des Städelmuseums*, 2012. 100
- [126] M. Schou. Lithium Studies. 1. Toxicity. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 15(1):70–84, 1958. 93
- [127] M. Schou. Lithium Studies. 3. Distribution between Serum and Tissues. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 15(2):115–124, 1958. 93

- [128] M. Schou, N. Juel-Nielsen, E. Strömngren, and H. Voldby. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 17(4):250–260, 11 1954. 10
- [129] G. Schrauzer and K. Shrestha. *Lithium in Biology and Medicine: new applications and developments*. VCH, 1991. 9, 10, 96
- [130] G. N. Schrauzer and K. P. Shrestha. Lithium in drinking water and the incidences of crimes, suicides, and arrests related to drug addictions. *Biological Trace Element Research*, 25(2):105–113, 1990. 9, 10, 96
- [131] I. Seiffge-Krenke. Depression bei Kindern und Jugendlichen: Prävalenz, Diagnostik, ätiologische Faktoren, Geschlechtsunterschiede, therapeutische Ansätze. 06 2013. 5
- [132] L. N. Serkovic Loli, E. A. Sánchez, O. Grizzi, and N. R. Arista. Stopping power of fluorides and semiconductor organic films for low-velocity protons. *Phys. Rev. A*, 81:022902, Feb 2010. 45
- [133] SERVIER Medical Art. *Die Nerven Neurologie*. SERVIER Deutschland GmbH, Elsenheimerstr. 53, D-80687 München, 08 2014. 34, 80, 85, 91
- [134] L. Shen, S. Xiao-quan, and N. Zhe-ming. Determination of lithium in serum and whole blood by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *J. Anal. At. Spectrom.*, 3:989–995, 1988. 82
- [135] R. Siefert. *Vincent van Gogh - Vision und Krankheit im Spiegel seiner Briefe*. Books on Demand, 2013. 4
- [136] SiTek ELECTRO OPTICS. *PSD User's Manual - Position sensing detectors - PSD*. 1996. 27
- [137] J. C. Soares, F. Boada, and M. S. Keshavan. Brain lithium measurements with ^7Li magnetic resonance spectroscopy (MRS): a literature review. *European Neuropsychopharmacology*, 10(3):151–158, 5 2000. 11, 12, 83, 90, 93, 113
- [138] J. C. Soares, F. Boada, S. Spencer, A. G. Mallinger, C. S. Dippold, K. F. Wells, E. Frank, M. S. Keshavan, S. Gershon, and D. J. Kupfer. Brain lithium concentrations in bipolar disorder patients: preliminary ^7Li magnetic resonance studies at 3T. *Biological Psychiatry*, 49(5):437–443, 2015/02/14 2001. 12, 83, 90, 93, 113
- [139] F. G. Souza and G. M. Goodwin. Lithium treatment and prophylaxis in unipolar depression: a meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 158(5):666–675, 1991. 11
- [140] J. Speirs and S. R. Hirsch. Severe lithium toxicity with „normal“ serum concentrations. *BMJ*, 1(6116):815–816, 1978. 11
- [141] M. A. Spirtes. Lithium levels in monkey and human brain after chronic, therapeutic, oral dosage. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 5(2):143–147, 8 1976. 11, 12
- [142] Statistisches Bundesamt. Gesundheit - Krankheitskosten: 2002, 2004, 2006 und 2008. *Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 7.2, 2002-2008*, 2010. 3, 5, 6, 7
- [143] Statistisches Bundesamt. Gesundheit - Todesursachen in Deutschland 2013. *Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4*, 2014. 7, 8, 9

- [144] Statistisches Bundesamt. Gesundheit - Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle) 2013. *Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 6.2.1*, 2015. 3, 5
- [145] M. Stier. *Ethische Probleme in der Neuromedizin: Identität und Autonomie in Forschung, Diagnostik und Therapie*. Kultur der Medizin: Geschichte, Theorie, Ethik. Campus Verlag, 2006. 82
- [146] A. Stolarz and P. Maier-Komor. Large-area thin self-supporting carbon foils with MgO coatings. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 480(1):194–198, 2002. Targets for Particle Beams: Preparation and Use. Proceedings of the 20th World Conference of the International Nuclear Target Development Society. 32
- [147] G. Stoppe, A. Bramesfeld, and F. Schwartz. *Volkskrankheit Depression? Bestandsaufnahme Und Perspektiven*. Wissenschaftliche Reihe der GEK. Springer, 2006. 8
- [148] A. Stöver. Persönliche Mitteilung. 2015. 61
- [149] W. Ternes. *Biochemie der Elemente: Anorganische Chemie biologischer Prozesse*. Springer Spektrum, 2013. 8, 15, 97, 112
- [150] M. Thellier, C. Heurteaux, and J.-C. Wissocq. Quantitative study of the distribution of lithium in the mouse brain for various doses of lithium given to the animal. *Brain Research*, 199(1):175–196, 10 1980. 12
- [151] M. Thellier, T. Stelz, and J. C. Wissocq. Detection of stable isotopes of lithium or boron with the help of a (n, α) nuclear reaction. Application to the use of ${}^6\text{Li}$ as a tracer for unidirectional flux measurements and to the microlocalization of lithium in animal histologic preparations. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 437(2):604–627, 7 1976. 12
- [152] Thermo Elemental. AAS, GFAAS, ICP or ICP-MS? Which technique should I use? An elementary overview of elemental analysis. 2001. 62
- [153] D. Tilley, C. Cheves, J. Godwin, G. Hale, H. Hofmann, J. Kelley, C. Sheu, and H. Weller. Energy levels of light nuclei $A=5, 6, 7$. *Nuclear Physics A*, 708(1-2):3–163, 2002. 15, 16
- [154] M. Trepel and K. Dalkowski. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. Urban & Fischer, 2011. 11, 65, 82, 114
- [155] Triangle Universities Nuclear Laboratory. Nuclear data evaluation project - thermal neutron capture evaluated data for nuclei $A = 3 - 20$. <http://www.tunl.duke.edu/nuclldata/TNC/07Li.shtml>, 2015. 15, 16, 17
- [156] J. Under, B. Fyrö, U. Pettersson, and S. Werner. Acute antidepressant effect of lithium is associated with fluctuation of calcium and magnesium in plasma. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 80(1):27–36, 1989. 10
- [157] G. S. (U.S.). *Mineral Commodity Summaries, 2014*. Mineral Commodity Summaries. U.S. Government Printing Office, 2014. 105, 106
- [158] N. Valecha, G. Tayal, and K. D. Tripathi. Single dose pharmacokinetics of lithium & prediction of maintenance dose in manic depressive patients. *Indian journal of medical research*, 92:409–416, 1990. 11

- [159] H. Vanhoe, C. Vandecasteele, J. Versieck, and R. Dams. Determination of lithium in biological samples by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, 244(0):259–267, 1991. 82, 83, 90, 93, 111, 113
- [160] D. Vartsky, A. LoMonte, K. J. Ellis, S. Yasumura, and S. H. Cohn. A proposed method for in vivo determination of lithium in human brain. *Physics in Medicine and Biology*, 30(11):1225, 1985. 12
- [161] H. Vogel. *Die Chemischen Wirkungen Des Lichts Und Die Fotografie*. DOGMA, 2012. 99
- [162] S. Watanabe, H. Ishino, and S. Otsuki. Double-blind comparison of lithium carbonate and imipramine in treatment of depression. *Archives of General Psychiatry*, 32(5):659–668, 1975. 10
- [163] A. Weckenmann. *Koordinatenmesstechnik: Flexible Meßstrategien für Maß, Form und Lage*. Carl Hanser Verlag GmbH & Company KG, 2012. 100
- [164] Q. Wenqi, F.-S. Wei, K. Furuya, and Y. Gohshi. Direct determination of trace lithium in serum by graphite furnace AAS. *Bunseki kagaku*, 36(7):416–419, 1987. 82
- [165] T. Widmann. Bachelor thesis: Layer Thickness Measurement of organic Sectional Images. *Technische Universität München, Physik Department E12*, 2012. 43, 70
- [166] J. C. Wissocq, T. Stelz, and M. Thellier. Lithium localization in the mouse brains with help of a (n, α) nuclear reaction. *Newslett. Appl. Nucl. Methods Biol. Agricult.*, 6(21-23), 1976. 12
- [167] H.-U. Wittchen, F. Jacobi, M. Klose, and L. Ryl. Depressive Erkrankung. In *Gesundheitsberichterstattung - Themenhefte, September 2010*. Robert Koch-Institut, 2010. 3, 4, 5
- [168] M. Wolfersdorf. Depression und Suizid. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 51(4):443–450, 2008. 7
- [169] E. P. Worrall, J. P. Moody, M. Peet, P. Dick, A. Smith, C. Chambers, M. Adams, and G. J. Naylor. Controlled studies of the acute antidepressant effects of lithium. *The British Journal of Psychiatry*, 135(3):255–262, 1979. 10
- [170] J. Ziegler and J. Manoyan. The stopping of ions in compounds. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 35(3-4):215–228, 1988. 45
- [171] J. F. Ziegler. SRIM-2003. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 219-220(0):1027–1036, 2004. Proceedings of the Sixteenth International Conference on Ion Beam Analysis. 45
- [172] J. F. Ziegler, J. P. Biersack, and M. D. Ziegler. *Stopping and Range of Ions in Matter*. www.SRIM.org, srim-2013.00 edition. 43, 45, 58, 71, 142, 143
- [173] J. F. Ziegler, M. Ziegler, and J. Biersack. SRIM - The stopping and range of ions in matter (2010). *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 268(11-12):1818–1823, 2010. 19th International Conference on Ion Beam Analysis. 45

Abbildungsverzeichnis

1.1	Das Bild „An der Schwelle zur Ewigkeit“ von Vincent van Gogh	4
1.2	Chronologische Entwicklung der vier größten Posten der jährlichen Krankheitskosten	6
1.3	Ursachen und Entwicklung der verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre von 2002 bis 2008	7
1.4	Todesursachen von 2013 und chronologische Entwicklung der Suizide in Deutschland	8
1.5	Suizidverhalten der Bevölkerung von Texas über einen Zeitraum von zehn Jahren . .	10
2.1	Niveauschema des ${}^7\text{Li}$ -Kerns	16
2.2	Reaktionsmechanismus der ${}^6\text{Li}(n, \alpha){}^3\text{H}$ -Reaktion.	17
2.3	Experimentelles Konzept	18
2.4	Schematische Darstellung des FRM II mit den Messplätzen	19
2.5	Schematischer Aufbau des PGAA-Messplatzes	20
2.6	Neutronenstrahlprofil am Messplatz PGAA des FRM II	21
3.1	Ein Foto der Probenkammer von innen mit eingebautem Messaufbau	25
3.2	Analytisch berechnete Raumwinkelakzeptanz für den Detektoraufbau der NIK-Methode	26
3.3	Ein Foto des gesamten experimentellen Aufbaus	27
3.4	Kollimatorprinzip der NIK-Methode	28
3.5	Schematische Darstellung und ein Foto eines PSD, der bei den Messungen am FRM II Anwendung fand	29
3.6	Schematischer Aufbau der Datenauslese-Elektronik	31
3.7	Fotos der Probenträger	32
3.8	Ortshistogramm einer Gewebeprobe messung mit Verunreinigungen	33
3.9	Foto und schematische Darstellungen eines menschlichen Gehirnes	34
3.10	Fotos einer rechten Gehirnhälfte während der Probenpräparation	35
3.11	Schematische Darstellung des Kryo-Schnittprozesses	36
3.12	Ein Foto eines Gehirnbereichs bei der Kryoschnittherstellung und auf dem Proben- rahmen	37
4.1	Detailansicht des Datenflussdiagrammes von den Signalamplituden zu den physikali- schen Messdaten	40
4.2	Datenflussdiagramm der Messanalyse	41
4.3	Schematische Darstellung der Schichtdickenmessung	43
5.1	Ort-Energiespektrum einer Messung einer Dreifach-Alphaquelle mit einem PSD . . .	48
5.2	Ort-Energiespektrum einer Alphaquellenmessung mit einem PSD nach der Offsetkor- rektur	49
5.3	Mittlere Energie einer Alphaquellenmessung mit einem PSD	50
5.4	Ort-Energiespektrum einer Alphaquellenmessung nach der mehrdimensionalen Ener- giekalibration	51
5.5	Alphaquellenmessung eines PSD mit einer Lochblende	52

5.6	Örtliche Verteilung einer Alphaquellenmessung eines PSD mit einer Lochblende nach der Ortskalibration	53
5.7	Energiekorrelationsspektrum einer Messung der Referenzprobe RH1	54
5.8	Örtliche Verteilung und weichgezeichnetes Histogramm einer Messung der homogenen Referenzprobe RH1	55
5.9	Örtliche Verteilung einer Messung der strukturierten Referenzproben RM vor und nach der Kalibration	56
5.10	Energiekorrelationsspektren einer Messung einer organischen Probe vor und nach der Zeiteinschränkung	57
5.11	Massenbelegung und Energiekorrelationsspektrum einer 15 μm dicken Gewebeprobe	59
5.12	Energiekoinzidenzspektrum einer Untergrundmessung	60
5.13	Örtliche Verteilung einer Messung der getropften Referenzprobe RT1 zur Validierung der Messmethode	63
6.1	Örtliche Verteilung der Alpha- und Tritiumteilchen einer organischen Probe mit hoher Lithiumkonzentration	66
6.2	Weichgezeichnete Lithiumverteilung und Foto einer Gewebeprobe mit einer hohen Lithiumkonzentration	67
6.3	Energiekorrelationsspektrum und Ortsverteilung einer Messung einer Gewebeprobe mit wenig Lithium	68
6.4	Flächenbelegung und Foto einer Gewebeprobe mit wenig Lithium	69
6.5	Ortsaufgelöste Energie einer Schichtdickenmessung	70
6.6	Kalibrationsfunktion und ortsaufgelöste Massenbelegung einer organischen Probe . .	72
6.7	Lithiumkonzentration in einer Gewebeprobe und ein Foto des Gehirnbereichs bei dem Kryoschnittprozess	73
6.8	Lithiumkonzentration in einer Gewebeprobe aus einer Lithiumintoxikation	74
6.9	Massenbelegung und Lithiumkonzentration c_{nass} einer Gewebeprobe mit wenig Lithium	75
7.1	Lithiumverteilung im Gehirn von Messserie G	78
7.2	Schematische Darstellung der Lithiumverteilung im Gehirn von Messserie G	80
7.3	Korrelationsdiagramm der Lithiumbelegung von weißer Substanz zu grauer Substanz von Messserie G	81
7.4	Chronologischer Verlauf der Literaturwerte für die natürliche Lithiumkonzentration im Menschen	83
7.5	Lithiumverteilung von Messserie S	84
7.6	Schematische Darstellung der Lithiumverteilung von Messserie S	85
7.7	Korrelationsdiagramm der Lithiumkonzentrationen der Messserien G und S	86
7.8	Korrelationsdiagramm der Lithiumkonzentration von weißer Substanz zu grauer Substanz von Messserie S	86
7.9	Korrelationsdiagramm der Lithiumbelegung zur Lithiumkonzentration	87
7.10	Lithiumverteilung der Messserie L Menschen	88
7.11	Korrelationsdiagramm der Lithiumkonzentration von weißer zu grauer Substanz von Messserie L	89
7.12	Korrelationsdiagramm der Lithiumkonzentrationen der Messserien G und L	90
7.13	Schematische Darstellung der Lithiumverteilung im Gehirn von Messserie L	91
7.14	Lithiumverteilung und Korrelationsdiagramm von weißer zu grauer Substanz der Messserie I	92
7.15	Visualisierung des untersuchten Gehirnbereichs der Messserie B	93
7.16	Lithiumverteilung der Serienmessung B	94
7.17	Verschiedene Korrelationsdiagramme der Serienmessung B	95

8.1	Prinzip der Camera obscura und eine erste, noch erhaltene Fotografie	100
8.2	Schematische Darstellung des Lochblenden-Messaufbaus sP2	100
8.3	Energiespektrum einer Referenzprobenmessung mit Messaufbau sP2	102
8.4	Energiespektrum einer TiO ₂ -Probenmessung	104
8.5	REM-Aufnahme einer lithiierten TiO ₂ Probe mit SEI Ablagerung	105
8.6	Ein Foto einer geologischen Pegmatit-Probe vor der Vermessung	106
8.7	Energiespektrum einer Messung einer geologischen Pegmatit-Probe	106
8.8	Die örtlichen Verteilungen der Messung einer geologischen Probe sowie einer Referenzprobenmessung	107
8.10	Ortsaufgelöste Lithiumkonzentration und Lithium-Tiefenverteilung einer geologischen Probe	109
9.1	Eine schematische Abbildung der wichtigsten Thalamuskern	114
B.1	Eindimensionales Ersatzschaltbild eines PSD als Spannungsteiler	128
B.2	Detektorantwort eines PSD im Spannungsteiler-Modell für eine konstante Teilchenenergie	129
B.3	Eindimensionales Ersatzschaltbild eines PSD mit Vorverstärkerelektronik	130
B.4	Simulierte Vorverstärkersignale von PSD mit unterschiedlichen Widerständen	132
B.5	Ort-Energiespektrum von Simulationen verschiedener PSD mit unterschiedlichen Widerständen	134
C.1	Elektronik für die Rekonstruktion der Eventanzahl	137
C.2	Signalverlauf in der Elektronik zur Rekonstruktion der Eventanzahl	138
C.3	Verlauf der rekonstruierten Eventanzahl für verschiedene Totzeitraten	140
D.1	Örtliche Verteilung einer Alphaquellenmessung eines PSD mit Schlitzblende	142

Tabellenverzeichnis

1.1	Die vier größten Posten der Krankheitskosten im Jahr 2008	6
1.2	Die fünf größten Ursachen für verlorene Erwerbstätigkeitsjahre im Jahr 2008	7
1.3	Die vier häufigsten Todesursachen im Jahr 2013 im Lebensalter von 25 – 35	9
1.4	Lithiumkonzentration im Trinkwasser in Texas	9
3.1	Hauptbestandteile der Materialien, die für den Messaufbau der NIK-Methode verwendet wurden	24
3.2	Detektoreigenschaften von Silizium PIN-Dioden und PSD	30
3.3	Liste aller untersuchten Gehirnareale	35
3.4	Liste aller Referenzproben	38
4.1	Systematische Unsicherheiten bei der NIK-Methode	44
5.1	Kinetische Energien der Reaktionsprodukte aus der ^{10}B -Reaktion	55
5.2	Vergleich der Untergrundschtzung mit dem tatsächlichen Untergrundbeitrag	61
5.3	Ergebnisse der Vergleichsmessungen mit verschiedenen Messmethoden	62
5.4	Ergebnisse der Wiederfindungsmessungen zur Validierung der NIK-Methode	64
6.1	Integrale Lithiumverteilung in weißer und grauer Substanz im Striatum einer Person mit einer Lithiumintoxikation	67
6.2	Integrale Lithiumverteilung in weißer und grauer Substanz im Striatum einer Person ohne Lithiummedikation	69
6.3	Vertikale Dickenverteilung einer Gewebeprobe	71
6.4	Chemische Zusammensetzung des menschlichen Gehirns	72
7.1	Literaturwerte für die natürliche Lithiumkonzentration im Menschen	82
7.2	Messergebnisse und persönliche Merkmale der Probanden in Messserie B mit einer erhöhten Lithiumkonzentration	96
7.3	Korrelationskoeffizienten und Irrtumswahrscheinlichkeiten der Messserie B	96
7.4	Mittelwerte und Standardabweichungen der Lithiumkonzentrationen für verschiedene Probandenmerkmale der Messserie B	97
8.1	Ortsauflösung von Messaufbau sP2	101
8.2	Untergrundbeiträge und Nachweisgrenzen der Lochblenden Messanordnung sP2	103
8.3	Zusammenfassung der mittleren Flächenbelegungen $\bar{\lambda}$ und Konzentrationen \bar{c} der unterschiedlichen Bereiche der geologischen Probe	108
9.1	Lithiumkonzentrationen und Todesursachen der vier Probanden, die mit lithiumhaltigen Antidepressiva behandelt wurden.	113
A.1	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Messserie G	119

A.2	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Messserie S	121
A.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Messserie L	123
A.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Messserie I	124
A.5	Zusammenfassung der Ergebnisse aus Messserie B	126
B.1	Parametersatz für das Offset-Modell	130
B.2	Modellparameter für die Simulation der Detektorantwort eines PSD	131
B.3	Signalanstiegszeiten der Detektorsimulationen	131
B.4	Simulierte Signalausbeute von verschiedenen PSD mit unterschiedlichen Widerständen	134
E.1	Stopping Power für getrocknetes Gehirngewebe	144

Danksagung

Zum Schluss meiner Doktorarbeit möchte ich mich noch bei all denen bedanken, die mich während meiner Promotion, aber auch in der Studienzeit unterstützt haben.

Ein herzlicher Dank gilt dabei meinem Doktorvater Prof. Reiner Krücken, der mich bei meiner Promotion über dieses höchst interessante gesellschaftsrelevante Thema unterstützte. Trotz der nicht unerheblichen Entfernung von über 8000 km hatte er immer ein offenes Ohr für mich.

Ein besonderer Dank geht vor allem auch an Roman Gernhäuser für die unschätzbaren Ideen bei der Verbesserung des Messaufbaus und der Analyse, für die tatkräftige Unterstützung zur Durchführung der Messungen und für die langen Diskussionen. Aber auch für die gegenseitige moralische Unterstützung wenn wir uns mal wieder im Optionsscheinhandel über den Aktienkurs-Trend verschätzt hatten.

Als nächstes möchte ich mich ganz herzlich bei Jutta Schöpfer bedanken, die die Idee für diese Arbeit hatte. Dank ihrem Mut „einfach mal bei den Physikern nachzufragen, ob man Lithium nicht irgendwie messen könnte“, wie sie einmal erzählte, entstand daraus meine Promotion im Rahmen ihres Habilitationprojektes. Vielen Dank für die Hilfe bei der Auswahl der Probanden und der zu untersuchenden Gehirnbereiche, aber auch für die Unterstützung durch ihr medizinisches Fachwissen, wodurch es mir erheblich leichter fiel mich in das, für einen Kern- und Teilchenphysiker, fremde Themengebiet einzuarbeiten. Ein großes Dankeschön geht auch an Susanne Ring, mit der ich viele Stunden im histologischen Labor der Rechtsmedizin München mit der Präparation von unzähligen Gewebeschnitten verbracht habe. Darüber hinaus möchte ich mich auch bei Juttas Doktorand Andreas Stöver bedanken, der mir mit Rat und Tat bei diversen Atomabsorptionsspektrometrie-Messungen half.

Ein ganz herzlicher Dank gebührt auch Giulia Neri, Tobias Widmann, Michael Bendel, Katrin Straub und Roman Gernhäuser, die mir bei der Durchführung der Strahlzeiten am Reaktor halfen. Ohne euch wären die extensiven Messungen nicht möglich gewesen, wobei mir im Nachhinein nicht mehr ganz klar ist, wie wir teilweise nur zu zweit die bis zu zehn Tage dauernden Tag- und Nachtschichten gemeistert hatten.

Vielen Dank auch an das PGAA-Team Lea Canella, Petra Kudejova und Zsolt Revay, die durch ständige Verbesserungen am PGAA-Aufbau und einer tatkräftigen Unterstützung bei Umbaumaßnahmen für einen reibungsfreien Ablauf der Experimente sorgten.

Ein herzlicher Dank geht auch an Sonja Winkler, die unzählige Probenhalter anfertigte, und Dominik Seiler, der mir viele höchst präzise Referenzproben herstellte und im Zweifelsfall immer der Schuldiige bei einer abweichenden Messung war.

Vielen Dank auch an Petra Zweckinger und Siegrid Weichs die mir bei allen organisatorischen Belangen unverzüglich halfen. Dankeschön auch an Ralf Lang und Michi Klöckner aus der Werkstatt, die den gesamten mechanischen Aufbau fertigten, auch für kurzfristige Änderungen stets Zeit fanden und mir immer bei technischen Fragen zur Seite standen.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich auch allen E12 Kollegen für das freundschaftliche Arbeitsklima und die privaten Aktivitäten außerhalb des Institutes aussprechen.

Nicht zuletzt möchte ich mich aus tiefsten Herzen vor allem bei meiner Frau Kathrin und meiner Tochter Karolina bedanken, die mir immer den Rücken frei gehalten haben und oft, vor allem bei den Strahlzeiten, ohne meine Hilfe auskommen mussten. Ebenso möchte ich meinen Eltern danken, die mich stets finanziell und moralisch während dem gesamten Studium und der Promotion unterstützten.

Daher möchte ich meine Doktorarbeit beenden mit den bayrischen Worten

Vergelt's Eich Gott!